

IL PRESIDENTE DELLA REGIONE  
Erik LAVEVAZ

IL DIRIGENTE ROGANTE  
Massimo BALESTRA



---

REFERTO DI PUBBLICAZIONE

Il sottoscritto certifica che copia del presente atto è in pubblicazione all'albo dell'Amministrazione regionale dal \_\_\_\_\_ per quindici giorni consecutivi, ai sensi dell'articolo 11 della legge regionale 23 luglio 2010, n. 25.

Aosta, lì \_\_\_\_\_

IL DIRIGENTE  
Massimo BALESTRA

Verbale di deliberazione adottata nell'adunanza in data 21 novembre 2022

In Aosta, il giorno ventuno (21) del mese di novembre dell'anno duemilaventidue con inizio alle ore otto e cinque minuti, si è riunita, nella consueta sala delle adunanze sita al secondo piano del palazzo della Regione - Piazza Deffeyes n. 1,

**LA GIUNTA REGIONALE DELLA VALLE D'AOSTA**

Partecipano alla trattazione della presente deliberazione :

**Il Presidente Erik LAVEVAZ**

e gli Assessori

**Luigi BERTSCHY - Vice-Presidente**

**Roberto BARMASSE**

**Luciano CAVERI**

**Jean-Pierre GUICHARDAZ**

**Carlo MARZI**

**Davide SAPINET**

Si fa menzione che le funzioni di Assessore all'ambiente, trasporti e mobilità sostenibile sono state assunte "ad interim" dal Presidente della Regione.

Svolge le funzioni rogatorie il Dirigente della Struttura provvedimenti amministrativi, Sig. Massimo BALESTRA \_\_\_\_\_

E' adottata la seguente deliberazione:

N° **1438** OGGETTO :

APPROVAZIONE DELLE DISPOSIZIONI ALL'AZIENDA USL DELLA VALLE D'AOSTA RELATIVE ALLE MODALITÀ ORGANIZZATIVE PER L'INDICAZIONE, LA PRESCRIZIONE, L'ESECUZIONE, L'UTILIZZO E IL MONITORAGGIO DEI RISULTATI DEI TEST NGS NEI SOGGETTI CON CARCINOMA DEL POLMONE, AI SENSI DEL DECRETO DEL MINISTERO DELLA SALUTE DEL 30 SETTEMBRE 2022.

L'Assessore regionale alla sanità, salute e politiche sociali, Roberto Alessandro Barmasse, rammenta alla Giunta regionale la seguente normativa nazionale:

- il decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, come modificato dal decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229 recante norme per la razionalizzazione del Servizio sanitario nazionale a norma dell'articolo 1 della legge 30 novembre 1998, n. 419 ed in particolare l'articolo 2, comma 2, che attribuisce alle Regioni la determinazione dei principi sull'organizzazione dei servizi e sull'attività destinata alla tutela della salute e le attività di indirizzo tecnico, promozione e supporto nei confronti delle Aziende USL;
- il dPCM 12 gennaio 2017 (Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502), che determina i livelli essenziali di assistenza ed in particolare il nomenclatore prestazioni assistenza specialistica ambulatoriale di cui all'allegato 4 che individua i test a carico del SSN;
- la legge 30 dicembre 2021, n. 234 (Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2022 e bilancio pluriennale per il triennio 2022-2024), ed in particolare i seguenti commi dell'articolo 1:
  - comma 684 che ha istituito il Fondo per i test di Next-Generation Sequencing, con una dotazione pari a 5 milioni di euro per ciascuno degli anni 2022 e 2023;
  - comma 685 che destina il fondo summenzionato al potenziamento dei test NGS di profilazione genomica dei tumori dei quali sono riconosciute evidenza ed appropriatezza;
  - comma 686 che prevede che con decreto del Ministero della Salute, da adottare entro sessanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, sono individuati i criteri e le modalità di riparto del fondo di cui al comma 684, nonché il sistema di monitoraggio dell'impiego delle somme;
- il decreto del Ministero della Salute in data 30 settembre 2022 recante i criteri, le modalità di riparto e il sistema di monitoraggio dell'impiego delle somme del fondo per i test NGS, istituito all'articolo 1, comma 684 della legge 30 dicembre 2021, n. 234.

Richiama inoltre:

- la legge regionale 25 gennaio 2000, n. 5 "Norme per la razionalizzazione dell'organizzazione del Servizio socio-sanitario regionale e per il miglioramento della qualità e dell'appropriatezza delle prestazioni sanitarie, socio-sanitarie e socio-assistenziali prodotte ed erogate nella Regione" e, in particolare, l'articolo 2 che prevede che la Regione assicuri, mediante la programmazione sanitaria, lo sviluppo del servizio socio-sanitario regionale, al fine di garantire i livelli essenziali e appropriati di assistenza definiti dal Piano socio-sanitario regionale;
- la legge regionale 25 ottobre 2010, n. 34 "Approvazione del Piano Regionale per la salute e il benessere sociale 2011/2013", tuttora vigente;
- la deliberazione della Giunta regionale n. 62, in data 23 gennaio 2015, recante "Aggiornamento, a decorrere dal 1° marzo 2015, del tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali, ivi compresa la diagnostica strumentale e di laboratorio, approvato con deliberazione della Giunta regionale n. 1452 del 19 maggio 2006 e successive modificazioni";
- l'atto aziendale dell'Azienda USL della Valle d'Aosta, redatto ai sensi dell'articolo 10 della legge regionale 5/2000, e successive modificazioni, adottato con deliberazione del Direttore Generale n. 1288 in data 24 novembre 2017;

- la deliberazione della Giunta regionale n. 78 in data 31 gennaio 2022 con la quale si approvano gli indirizzi e obiettivi di salute e di funzionamento dei servizi e assegnazione all’Azienda USL della Valle d’Aosta del finanziamento della spesa sanitaria regionale di parte corrente e per investimenti, determinato con le leggi regionali di stabilità per il triennio 2022/2024 e di assestamento per l’anno 2022;
- la deliberazione della Giunta regionale n. 393 in data 11 aprile 2022 relativa all’approvazione del Piano Attuativo Locale 2022 dell’Azienda USL della Valle d’Aosta, adottato con deliberazione del Direttore Generale n. 113/2022, ai sensi degli articoli 7 e 8 della l.r. 5/2000;
- la deliberazione della Giunta regionale n. 426 in data 19 aprile 2022 con la quale è stato approvato, ai sensi dell’articolo 32, comma 5 del d.lgs. 118/2011 il bilancio preventivo economico annuale per l’anno 2022 e del piano pluriennale degli investimenti 2022-2024 dell’Azienda USL della Valle d’Aosta, adottati con deliberazione del Direttore Generale n. 126/2022, a seguito di verifica di conformità e congruità ai sensi dell’articolo 44 della l.r. 5/2000.

Comunica, inoltre, che il decreto del Ministero della Salute del 30 settembre 2022 sopra citato ha definito:

- le modalità e i requisiti per l’accesso ai test NGS nei pazienti con carcinoma non a piccole cellule non squamoso metastatico del polmone (allegato 2);
- i criteri e le modalità di riparto di detto fondo, destinando, così come riportato nell’allegato 1 al decreto in argomento, alla Regione autonoma Valle d’Aosta la quota pari ad euro 12.152,00 annui per il 2022 ed il 2023, da utilizzare entro il 31 marzo 2026, ai sensi del punto 7, articolo 2;
- le indicazioni per il monitoraggio dell’utilizzo di dette risorse da parte delle Regioni.

Espone, inoltre, alla Giunta regionale che, come riportato nel decreto soprarichiamato:

- i test NGS, per i casi sopra menzionati, sono riconosciuti per evidenza ed appropriatezza, così come previsto dall’articolo 1, commi 684, 685, 686 della legge 30 dicembre 2021, n. 234 e sono largamente utilizzati per tutte le patologie oncologiche associate ad alterazioni genetiche actionable (*fonte: Consiglio Superiore di Sanità – parere della Sezione I, Sessione LII del 15 febbraio 2022*);
- in Italia, nel 2020, sono state stimate 41.650 nuove diagnosi di tumore del polmone; di questi, il 40-50% sono adenocarcinomi che rappresentano la seconda neoplasia più frequente nei maschi (15%) e la terza nelle donne (6%), con 34.000 decessi;
- sulla base di studi epidemiologici e in considerazione dei livelli di evidenza clinica dei target molecolari e delle Raccomandazioni della European Society For Medical Oncology (ESMO), tra i tumori metastatici, il carcinoma non a piccole cellule (adenocarcinoma) non squamoso metastatico del polmone è la neoplasia per la quale ci si può avvalere nell’immediato di test NGS per analisi multigeniche con ricadute terapeutiche;
- il target dei soggetti beneficiari del test NGS è indicato nell’allegato 2 al decreto ministeriale stesso, ovvero per pazienti con carcinoma non a piccole cellule (adenocarcinoma) non squamoso metastatico del polmone che possono, a giudizio clinico dell’oncologo, per caratteristiche e condizioni cliniche, essere sottoposti ad ulteriori interventi terapeutici;
- il criterio di riparto delle risorse ministeriali è calcolato sulla base del numero di pazienti eleggibili, calcolati dalla stima dei casi di carcinoma non a piccole cellule (adenocarcinoma) non squamoso metastatico del polmone;

- a seguito di uno studio condotto sulle realtà ospedaliere italiane, il Ministero competente ha individuato la quota per test NGS per la profilazione in pazienti affetti da tumore al polmone non a piccole cellule, pari a euro 1.150,00 allo stato attuale delle alterazioni genomiche investigate, contro un costo di euro 1.780,00 per le metodiche standard;
- secondo il Rapporto AIOM-AIRTUM “I numeri del cancro in Italia 2021”, in Valle d’Aosta il numero di casi stimati di tumore al polmone sono 100/anno, di questi 40 sono adenocarcinoma, 24 metastatici e 11 i casi trattabili con i test NGS;
- per gli anni 2022 e 2023, come già anticipato, le risorse che saranno trasferite alla Regione autonoma Valle d’Aosta dal Ministero della Salute ammontano ad euro 12.152,00 annui.

Riferisce, quindi, che l’Azienda USL della Valle d’Aosta effettua già annualmente circa 40-45 test NGS per la profilazione in pazienti affetti da adenocarcinoma metastatico al polmone e che le spese per tali prestazioni trovano già copertura nelle risorse che annualmente vengono assegnate nell’ambito del finanziamento della spesa sanitaria regionale di parte corrente (fondo per l’anno 2022 assegnato all’Azienda USL della Valle d’Aosta con la deliberazione della Giunta regionale n. 78 in data 31 gennaio 2022).

Espone, poi, che, per ottenere l’erogazione da parte del Ministero della Salute delle risorse in argomento, l’ufficio regionale competente dovrà:

- tramettere entro il 30 novembre 2022 la presente deliberazione che detta disposizioni all’Azienda USL per l’attuazione delle indicazioni dell’allegato 2 al DM 30 settembre 2022, precisando che a seguito del parere favorevole del Comitato di Coordinamento, di cui all’articolo 3 del DM medesimo, il Ministero della Salute erogherà il finanziamento relativo all’anno 2022;

- trasmettere entro il 30 ottobre 2023 al Ministero della salute la relazione dei primi dodici mesi di attività redatta secondo i criteri stabiliti dall’allegato 2 al decreto 30 settembre 2022, sulla quale il Comitato sopra richiamato rilascerà il proprio parere ai fini dell’erogazione del finanziamento relativo all’anno 2023;

- nel caso in cui i fondi non siano stati completamente utilizzati nelle annualità 2022 e 2023, trasmettere entro il 30 ottobre di ogni anno, e sino al 2026, al Ministero della salute la relazione annuale redatta secondo i criteri stabiliti dall’allegato 2 al decreto 30 settembre 2022, che sarà annualmente valutata in termini di conformità dal Comitato sopra richiamato.

Comunica, inoltre, che la quota annuale del fondo ministeriale in parola ricevuta alla Regione sarà annualmente trasferita all’Azienda USL della Valle d’Aosta per la copertura della spesa sostenuta dalla medesima per l’effettuazione dei test NGS nei pazienti con carcinoma non a piccole cellule non squamoso metastatico del polmone accertato.

Riferito che gli uffici regionali competenti in materia, in collaborazione con i referenti dell’Azienda USL della Valle d’Aosta, hanno redatto le disposizioni all’Azienda USL della Valle d’Aosta relative alle modalità organizzative per l’indicazione, la prescrizione, l’esecuzione, l’utilizzo ed il monitoraggio dei risultati dei test di NGS di cui all’allegato 1, che costituisce parte integrante alla presente deliberazione, così come previsto dall’allegato 2 al decreto del Ministero della Salute in data 30 settembre 2022.

Precisa che, come riferito dagli uffici competenti, ad esito di incontri e confronti informali con i Direttori della S.C. Oncologia ed Ematologia Oncologica, della S.C. Chirurgia

toracica, senologica e endocrinologia, della S.C. Anatomia Patologica, S.C. Radiologia diagnostica ed interventistica e della S.C. Analisi Cliniche – Macroarea Biologia Molecolare Oncologica e Virologica, è stato stabilito che le strutture dell’Azienda USL della Valle d’Aosta, di seguito rappresentate, sono individuate quali strutture autorizzate all’esecuzione della prescrizione e dell’esecuzione dei test NGS secondo le modalità di seguito dettagliate:

- *per le prescrizioni del test NGS*: la S.C. Oncologia ed Ematologia Oncologica;
- *per il prelievo del campione*: la S.C. Radiologia diagnostica ed interventistica e/o la S.S.D. Pneumologia e riabilitazione respiratoria e/o la S.C. Chirurgia toracica, senologica e endocrinologia dell’Azienda USL della Valle d’Aosta;
- *per la preparazione del campione*: la S.C. Anatomia Patologica dell’Azienda USL della Valle d’Aosta;
- *per l’esecuzione del test NGS*: la S.C. Analisi Cliniche – Macroarea Biologia Molecolare Oncologica e Virologica dell’Azienda USL della Valle d’Aosta;
- *per il monitoraggio*: la S.C. Oncologia ed Ematologia Oncologica, in collaborazione con la S.C. Chirurgia toracica, senologica e endocrinologia, la S.C. Anatomia Patologica e la S.C. Analisi Cliniche Macroarea Biologia Molecolare Oncologica e Virologica.

Precisa che, come riportato dagli uffici competenti il decreto sopra richiamato:

- all’allegato 2, paragrafo V, prevede che l’unità operativa presso la quale sarà eseguito il test NGS, utilizzi la dicitura identificativa “Test NGS per carcinoma non a piccole cellule non squamoso (adenocarcinoma) metastatico del polmone cito/istologicamente diagnosticato” per la registrazione nel sistema operativo locale e che, ai fini esclusivi della tracciabilità, l’unità operativa che invia il campione per l’esecuzione del test in altra sede, registri l’invio con la voce “Invio del campione per il test NGS per carcinoma non a piccole cellule non squamoso (adenocarcinoma) metastatico del polmone cito/istologicamente diagnosticato”;
- individua la tariffa pari ad euro 1.150,00 quale remunerazione della prestazione “Test NGS per carcinoma non a piccole cellule non squamoso (adenocarcinoma) metastatico del polmone cito/istologicamente diagnosticato”.

Riferisce che, a seguito di approfondimenti effettuati dagli uffici competenti con l’Azienda USL della Valle d’Aosta, è stato verificato che, ad oggi, il test sopra citato è già erogato assemblando prestazioni già presenti nel tariffario regionale delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale, quali la 91.36.5 Estrazione di DNA o di RNA (nucleare o mitocondriale), il 91.39.3 Es. citologico di versamenti (fino a 5 vetrini e/o colorazioni) e il 91.36.1 Conservazione di campioni di DNA o di RNA e che, a seguito di confronto in videoconferenza con le altre Regioni svolto in data 4 novembre u.s., finalizzato ad una applicazione omogenea dei contenuti del DM di cui trattasi, sono stati condivisi il codice e la definizione della prestazione che seguono: 91.30.7 “Analisi di sequenze geniche mediante sequenziamento massimo parallelo per carcinoma non a piccole cellule non squamoso (adenocarcinoma) metastatico del polmone cito/istologicamente diagnosticato” ed è stata confermata la tariffa per l’inserimento nei nomenclatori regionali pari ad euro 1.150,00.

Evidenzia, pertanto, che è necessario, sulla base di quanto richiesto nel decreto citato e al fine di monitorare dettagliatamente i test NGS di cui trattasi, integrare il vigente tariffario regionale delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (DGR 62/2015 e ss.mm.ii.) con la prestazione codice 91.30.7 “Analisi di sequenze geniche mediante sequenziamento massimo

parallelo per carcinoma non a piccole cellule non squamoso (adenocarcinoma) metastatico del polmone cito/istologicamente diagnosticato”, avente tariffa pari ad euro 1.150,00.

Precisa che la presente deliberazione non comporta oneri aggiuntivi per il bilancio regionale rispetto alle risorse finanziarie che annualmente vengono assegnate nell’ambito del finanziamento della spesa sanitaria regionale di parte corrente e per investimenti.

Propone, pertanto, alla Giunta regionale di approvare le disposizioni all’Azienda USL della Valle d’Aosta relative alle modalità organizzative per l’indicazione, la prescrizione, l’esecuzione, l’utilizzo ed il monitoraggio dei risultati dei test NGS destinati ai pazienti con carcinoma non a piccole cellule non squamoso metastatico del polmone accertato, ai sensi del decreto del Ministero della Salute del 30 settembre 2022, ed in particolare dell’allegato 2, e il trasferimento delle quote del fondo ministeriale relative agli anni 2022 e 2023 all’Azienda USL della Valle d’Aosta per la copertura della spesa sostenuta per le prestazioni oggetto della presente deliberazione.

## LA GIUNTA REGIONALE

preso atto di quanto riferito dall’Assessore alla sanità, salute e politiche sociali, Roberto Barmasse;

richiamata la deliberazione della Giunta regionale n. 1713 in data 30 dicembre 2021, concernente l’approvazione del documento tecnico di accompagnamento al bilancio e del bilancio finanziario gestionale per il triennio 2022/2024 e delle connesse disposizioni applicative;

visto il parere favorevole di legittimità rilasciato dai dirigenti della struttura programmazione socio-sanitaria e assistenza ospedaliera e della struttura assistenza territoriale, formazione e gestione del personale sanitario, ai sensi dell’articolo 3, comma 4, della legge regionale 23 luglio 2012, n. 22, sulla proposta della presente deliberazione;

su proposta dell’Assessore alla sanità, salute e politiche sociali, Roberto Alessandro Barmasse;

ad unanimità di voti favorevoli

## DELIBERA

1. di approvare, ai sensi del decreto del Ministero della Salute del 30 settembre 2022 e, per le motivazioni espresse in premessa, il documento di cui all’allegato 1, che costituisce parte integrante alla presente deliberazione, dal titolo “Disposizioni all’Azienda USL della Valle d’Aosta relative alle modalità organizzative per l’indicazione, la prescrizione, l’esecuzione, l’utilizzo ed il monitoraggio dei risultati dei test NGS”;
2. di individuare le strutture dell’Azienda USL della Valle d’Aosta, di seguito rappresentate, quali strutture autorizzate all’esecuzione della prescrizione e dell’esecuzione dei test NGS secondo le modalità di seguito dettagliate:
  - *le prescrizioni del test NGS*: la S.C. Oncologia ed Ematologia Oncologica;
  - *il prelievo del campione*: la S.C. Radiologia diagnostica ed interventistica e/o la

- S.S.D. Pneumologia e riabilitazione respiratoria e/o la S.C. Chirurgia toracica, senologica e endocrinologia dell'Azienda USL della Valle d'Aosta;
- *la preparazione del campione*: la S.C. Anatomia Patologica dell'Azienda USL della Valle d'Aosta;
  - *l'esecuzione del test NGS*: la S.C. Analisi Cliniche – Macroarea Biologia Molecolare Oncologica e Virologica dell'Azienda USL della Valle d'Aosta;
  - *il monitoraggio*: la S.C. Oncologia ed Ematologia Oncologica, in collaborazione con la S.C. Chirurgia toracica, senologica e endocrinologia, la S.C. Anatomia Patologica e la S.C. Analisi Cliniche - Macroarea Biologia Molecolare Oncologica e Virologica;
3. di approvare l'integrazione del vigente tariffario regionale delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (DGR 62/2015 e ss.mm.ii.) con la prestazione codice 91.30.7 “Analisi di sequenze geniche mediante sequenziamento massimo parallelo per carcinoma non a piccole cellule non squamoso (adenocarcinoma) metastatico del polmone cito/istologicamente diagnosticato”, avente tariffa pari ad euro 1.150,00;
  4. di dare atto che, per gli anni 2022 e 2023, gli oneri di cui alla presente deliberazione trovano una prima copertura nelle risorse finanziarie che annualmente vengono assegnate nell'ambito del finanziamento della spesa sanitaria regionale di parte corrente (fondo per l'anno 2022 assegnato all'Azienda USL della Valle d'Aosta con la deliberazione della Giunta regionale n. 78 in data 31 gennaio 2022);
  5. di stabilire che, per gli anni 2022 e 2023, solo a seguito del parere favorevole del Comitato di coordinamento di cui all'articolo 3 del decreto 30 settembre 2022 e della conseguente erogazione della quota annuale del fondo ministeriale alla Regione autonoma Valle d'Aosta, tali risorse, pari ad euro 12.152,00 per ogni annualità, saranno trasferite all'Azienda USL della Valle d'Aosta per la copertura delle spese per i test NGS sostenute per i casi in oggetto dalla medesima;
  6. di rinviare a successivi provvedimenti del dirigente regionale competente del Dipartimento sanità e salute l'accertamento e l'impegno delle risorse annue erogate a favore della Regione autonoma Valle d'Aosta ai sensi del decreto ministeriale 30 settembre 2022, per gli anni 2022 e 2023, da destinare alla copertura delle spese di cui sopra, sostenute dall'Azienda USL della Valle d'Aosta;
  7. di stabilire, inoltre, che l'Azienda USL della Valle d'Aosta trasmetta alla struttura regionale competente del Dipartimento sanità e salute, entro il 10 ottobre di ogni anno sino all'esaurimento dei fondi e non oltre il 2026, una relazione di attività in merito all'utilizzo dei test NGS, contenente le informazioni richieste dal punto 7 dell'allegato 1 alla presente deliberazione e dal decreto del Ministero della Salute in data 30 settembre 2022;
  8. di trasmettere la presente deliberazione al Ministero della Salute, entro il 30 novembre 2022, e al Direttore generale dell'Azienda USL della Valle d'Aosta per l'adozione degli adempimenti di competenza.

***Disposizioni all'Azienda USL della Valle d'Aosta relative alle modalità organizzative  
per l'indicazione, la prescrizione, l'esecuzione, l'utilizzo  
ed il monitoraggio dei risultati dei test NGS***

***1. Premessa***

L'introduzione nella diagnostica molecolare di una tecnologia di sequenziamento genomico esteso, denominata Next Generation Sequencing (NGS), rappresenta un importante contributo tecnologico per far fronte alle nuove esigenze cliniche della medicina di precisione.

Le tecniche NGS sono difatti una risposta efficace a tali necessità, in quanto garantiscono un'esecuzione secondo criteri di appropriatezza, la relativa riduzione dei tempi di risposta, in linea con quanto indicato nelle raccomandazioni a cura del gruppo italiano di Patologia Molecolare e Medicina Predittiva (PMMP), rispetto ai test in real-time PCR per la valutazione dello stato mutazionale di singoli geni target e sono eseguibili utilizzando una minore quantità di DNA/RNA Input. Ciononostante, risulta fondamentale la qualità degli acidi nucleici e il basso livello di frammentazione degli stessi. Tali tecnologie devono essere applicate in neoplasie selezionate in fase avanzata, 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 ed internazionali.

Con il decreto del Ministero della Salute in data 30 settembre 2022, è stato individuato il carcinoma non a piccole cellule (NSCLC) non squamoso (adenocarcinoma) metastatico del polmone quale patologia per la quale ci si può avvalere di tecnologia di sequenziamento genomico esteso (NGS) per la diagnosi molecolare, al fine di una appropriata scelta terapeutica per i pazienti che ne sono affetti.

In questa neoplasia, l'utilizzo della tecnica NGS consente:

- l'ottimizzazione dell'impiego del campione biologico disponibile che si è dimostrato rappresentare, in particolare per le biopsie, un limite importante per determinazioni effettuate mediante singoli test eseguiti in tempi successivi;
- l'individuazione di alterazioni molecolari actionable, che potrebbero anche non essere rilevate con altre metodiche di analisi, per le quali sono disponibili farmaci attivi rimborsati dal SSN o comunque accessibile con diverse procedure come nel caso di farmaci accessibili mediante l'arruolamento in trial clinici, ad uso nominale in linee successive alla prima e/o off label.

In Italia, nel 2020, sono state stimate 41.650 nuove diagnosi di tumore del polmone. Di questi, il 40-50% sono rappresentati da adenocarcinoma. Il tumore del polmone rappresenta la seconda neoplasia più frequente nei maschi (15%) e la terza nelle donne (6%), con 34.000 decessi nel 2020 (maschi = 23.400; femmine = 10.600)<sup>1</sup>.

In Valle d'Aosta, sono attese circa 100 nuove diagnosi di neoplasie toracopolmonari ogni anno. Di queste, circa 80 sono i tumori polmonari che giungono all'osservazione della S.C. Oncologia

---

<sup>1</sup> Fonte AIRTUM.

presso l'Ospedale Parini con una previsione di circa 32 casi/anno di NSCLC ad istotipo adenocarcinoma. Di questi, circa 22 sono diagnosticati in stadio localmente avanzato o metastatico e almeno 18 casi risultano eligibili per una profilazione genomica NGS ristretta ai biomarcatori noti per essere actionable e per i quali esistono oggi sul mercato o in fase di sperimentazione clinica farmaci a bersaglio molecolare specifici.

Possono rientrare nel percorso di sorveglianza i soggetti con le seguenti caratteristiche:

- soggetti con tumori metastatici che individuano il carcinoma non a piccole cellule, non squamoso (adenocarcinoma) metastatico del polmone;
- soggetti in stadio II e III che possono beneficiare di trattamento target adiuvante o per malattia avanzata in caso di controindicazione a terapie locoregionali.

## **2. Costo di effettuazione dei test NGS**

I risultati di uno studio condotto in realtà ospedaliere italiane e riferito all'uso di NGS per la profilazione in pazienti affetti da tumore al polmone non a piccole cellule evidenzia un costo per i test NGS di euro 1.150,00 allo stato attuale delle alterazioni genomiche investigate, contro un costo di euro 1.780,00 per le metodiche standard<sup>2</sup>.

In Valle d'Aosta, il soggetto che sostiene tale spesa è l'Azienda USL della Valle d'Aosta.

Il finanziamento previsto dal DM 30 settembre 2022 verrà trasferito all'Azienda USL della Valle d'Aosta per la copertura della spesa sostenuta dalla medesima.

L'importo del fondo ministeriale è calcolato attribuendo una quota per test non superiore ad euro 1.150,00.

## **3. Indicazione**

La prescrizione di un test NGS è indicata nei pazienti con carcinoma non a piccole cellule non squamoso (adenocarcinoma) metastatico del polmone suscettibili di un trattamento antitumorale, tenuto conto delle preferenze espresse dal paziente opportunamente informato al momento della scelta della prima linea di terapia, e può essere ripetuta nei pazienti con alterazioni molecolari actionable sottoposti a terapie a target molecolare quando viene evidenziata una progressione di malattia.

Si prevede l'utilizzo di pannelli che siano in grado di analizzare almeno le alterazioni molecolari sotto riportate al fine di identificare alterazioni geniche che consentano un intervento terapeutico o che comunque possano avere un ruolo per la definizione di scelte terapeutiche, con beneficio clinico della terapia prescritta sulla base della profilazione molecolare in termini di efficacia, di tossicità e di impatto sulla qualità di vita del paziente,

I test NGS utilizzati devono identificare almeno le seguenti alterazioni molecolari per le quali sono già accessibili farmaci: KRAS mutazione G12C, EGFR mutazioni, BRAF mutazioni, ALK riarrangiamenti, ROS1 riarrangiamenti, NTRK riarrangiamenti, RET riarrangiamenti, MET mutazioni con perdita dell'esone 14 (exon skipping), HER2 mutazioni.

In Valle d'Aosta saranno identificate le seguenti alterazioni molecolari:

---

<sup>2</sup> Pinto et al, Economia Sanitaria 2021.

1. Varianti somatiche in regioni hotspot dei seguenti geni driver in NSCLC :

EGFR	KRAS	BRAF	ERBB2
ALK	ROS1	RET	MET

utilizzando, al momento, il pannello di geni di seguito riportato, (test CE-IVD Myriapod NGS Cancer panel DNA) che rileva varianti a valenza clinico-terapeutica, nei principali tumori solidi.

<i>ALK</i>	<i>BRAF</i>	<i>EGFR</i>	<i>ERBB2</i>
<i>FGFR3</i>	<i>HRAS</i>	<i>IDH1</i>	<i>IDH2</i>
<i>KIT</i>	<i>KRAS</i>	<i>MET</i>	
<i>PDGFRA</i>	<i>PIK3CA</i>	<i>RET</i>	
<i>POLE</i>	<i>ROS1</i>	<i>NRAS</i>	

Il pannello potrà essere ampliato, in futuro, in aderenza a quanto verrà indicato nelle Linee guida delle principali Società scientifiche nazionali ed internazionali.

2. Analisi di fusioni molecolari con rilevanza clinico-terapeutica nel NSCLC di seguito indicate:

<i>ALK</i>	<i>ROS1</i>	<i>RET</i>	<i>MET</i> <i>(skipping esone 14)</i>
<i>NTRK1</i>	<i>NTRK2</i>	<i>NTRK3</i>	

utilizzando il pannello delle fusioni di seguito indicato (test CE-IVD Myriapod NGS Cancer panel RNA):

<i>ALK</i>	<i>NTRK1</i>	<i>FGFR2</i>	<i>MET</i> <i>(skipping esone 14)</i>
<i>ROS1</i>	<i>NTRK2</i>	<i>FGFR3</i>	
<i>RET</i>	<i>NTRK3</i>	<i>PPARG</i>	

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

#### 4. Prescrizione

La struttura dell'Azienda USL della Valle d'Aosta identificata dalla presente deliberazione per l'esecuzione della prescrizione dei test NGS è la S.C. Oncologia ed Ematologia Oncologica. È stato implementato il sistema informativo aziendale in modo che la suindicata struttura

aziendale possa richiedere e “tracciare” a fini di monitoraggio il flusso di prescrizione di test NGS, grazie all’utilizzo del codice 91.30.7 con la definizione “Analisi di sequenze geniche mediante sequenziamento massimo parallelo per carcinoma non a piccole cellule non squamoso (adenocarcinoma) metastatico del polmone cito/istologicamente diagnosticato”.

Tale struttura compila una scheda/richiesta informatizzata che riporta, oltre l’anagrafica e i parametri che consentono di individuare il livello di rischio del paziente, anche il successivo risultato del test e il percorso terapeutico intrapreso. Tale scheda dovrà, inoltre, essere aggiornata con i dati del follow-up annuale.

Alla S.C. Radiologia diagnostica ed interventistica e/o la S.S.D. Pneumologia e riabilitazione respiratoria e/o la S.C. Chirurgia toracica, senologica e endocrinologia dell’Azienda USL della Valle d’Aosta, a seconda della struttura nella quale il paziente è in carico, compete la verifica della disponibilità di un campione biologico adeguato da indirizzare alla S.C. Analisi Cliniche – Macroarea Biologia Molecolare Oncologica e Virologica, laboratorio di anatomia patologica/patologia molecolare identificato come tale a livello regionale.

Nell’adempimento delle funzioni di competenza, l’Azienda USL della Valle d’Aosta, in qualità di ente a cui appartengono le strutture aziendali prescrittrici, è tenuta 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.

## **5. Esecuzione**

L’esecuzione e la conseguente interpretazione del test non devono comportare un ritardo nell’inizio della terapia tale da compromettere potenzialmente l’efficacia del trattamento.

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

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

Si evidenzia che la S.C. Analisi Cliniche – Macroarea Biologia Molecolare Oncologica e Virologica, struttura competente dell’esecuzione dei test in oggetto, rispetta le caratteristiche indicate nell’allegato 2 al DM 30 settembre 2022, ovvero vanta un’esperienza consolidata superiore ai 2 anni di profilazione genomica mediante NGS su campioni di tessuto e biopsia liquida. Partecipa, inoltre, al programma “European Molecular Genetics Quality Network (EMQN)” ed è membro del gruppo di Patologia molecolare della Rete Oncologica Piemonte e Valle d’Aosta.

La S.C. Analisi Cliniche – Macroarea Biologia Molecolare Oncologica e Virologica utilizza la dicitura identificativa “*Analisi di sequenze geniche mediante sequenziamento massimo parallelo per carcinoma non a piccole cellule non squamoso (adenocarcinoma) metastatico del polmone cito/istologicamente diagnosticato*” per la registrazione sul sistema informatico in uso (TraKCare) al fine della rendicontazione.

Per quanto riguarda i pannelli genetici, sono disponibili test commerciali riconosciuti per evidenza e appropriatezza, largamente utilizzati per molte patologie oncologiche associate ad

alterazioni geniche actionable. Sono utilizzati 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.

L'indicazione clinica all'utilizzo di test di profilazione genomica estesa (Comprehensive Genomic Profiling), acquistabili commercialmente, all'interno della Rete Oncologica del Piemonte e Valle d'Aosta è subordinata alla discussione multidisciplinare del caso all'interno del Molecular Tumor Board (MTB) della Rete Oncologica. Il MTB è formato da figure specialistiche di diverse discipline (vedi regolamento del MTB) idonee ad individuare le corrette indicazioni per l'esecuzione del test, l'interpretazione dei suoi risultati e le corrette prescrizioni terapeutiche successive.

Nei casi in cui le équipes di valutazione dei casi clinici ritengano necessario acquistare i test NGS presso laboratori esterni, l'Azienda USL della Valle d'Aosta dovrà procedere attraverso procedure ad evidenza pubblica, utilizzando criteri di valutazione basati su evidenze scientifiche aggiornate e tecnologie validate per l'utilizzo clinico, nonché il rispetto del prezzo massimo stabilito dal decreto ministeriale 30 settembre 2022; l'invio dovrà essere registrato con la voce *“Invio di campione per analisi di sequenze geniche mediante sequenziamento massimo parallelo per carcinoma non a piccole cellule non squamoso (adenocarcinoma) metastatico del polmone cito/istologicamente diagnosticato”*.

## **6. Utilizzo**

L'utilizzo dei risultati del test NGS è garantito sia dalla S.C. Oncologia ed Ematologia Oncologica che dalla S.C. Chirurgia toracica, senologica e endocrinologia, a seconda di quale struttura ha in carico il paziente, per l'indicazione, la prescrizione e il follow-up delle eventuali terapie indicate.

Nel caso in cui il test NGS individui alterazioni genomiche che non risultino suscettibili di trattamento con i farmaci a target molecolare già riconosciuti e disponibili, l'interpretazione del risultato deve essere affidata al gruppo multidisciplinare di riferimento per la Rete Oncologica (MTB) 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 cautele dettate nel provvedimento n. 146 del 2019, adottato dal Garante per la protezione dei dati personali, ai sensi dell'articolo 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.

## **7. Monitoraggio**

La rendicontazione, sia ai fini del monitoraggio dell'utilizzo del fondo, sia ai fini della verifica di appropriatezza e degli esiti clinici ottenuti con l'impiego dei test NGS in aggiunta ai parametri clinico-patologici, è assicurata dalla S.C. Oncologia ed Ematologia Oncologica dell'Azienda USL della Valle d'Aosta, in collaborazione con le altre strutture aziendali coinvolte nel procedimento di effettuazione dei test NGS ed individuate dal presente documento, la quale provvederà a fornire alla struttura regionale competente del dipartimento sanità e salute le informazioni e i dati relativi all'indicazione *“Analisi di sequenze geniche mediante sequenziamento massimo parallelo per carcinoma non a piccole cellule non*

*squamoso (adenocarcinoma) metastatico del polmone cito/istologicamente diagnosticato”*, ai sensi delle disposizioni indicate nell’allegato 2 al DM 30 settembre 2022.

Per i pazienti residenti in Valle d’Aosta afferenti a centri di cura posti al di fuori della regione e per i pazienti non residenti in Valle d’Aosta ma presi in carico dalle strutture dell’Azienda USL della Valle d’Aosta, la prestazione viene considerata a carico della regione di appartenenza, mediante compensazione economica tra regione erogante e regione di residenza, tramite fatturazione diretta.

La rendicontazione che la S.C. Oncologia ed Ematologia Oncologica, in qualità di centro oncologico di riferimento, dovrà contenere una relazione dettagliata riguardo al numero di test NGS effettuati, all’uso appropriato, agli esiti clinici e alle variazioni di utilizzo delle risorse ottenuti con l’impiego dei test NGS in aggiunta ai parametri clinico-patologici.

In particolare, nella relazione di rendicontazione dovranno essere indicati, così come richiesto dal decreto del Ministero della Salute in data 30 settembre 2022:

- il numero di test NGS effettuati;
- il momento dell’esecuzione del test (prima determinazione eseguita per la definizione della prima linea di terapia; seconda determinazione eseguita a progressione di malattia in paziente già sottoposto a terapia a target molecolare);
- il campione utilizzato per l’esecuzione del test (campione di tessuto del tumore primitivo; campione di tessuto di metastasi; biopsia liquida);
- il tipo di pannello utilizzato ed il numero di geni valutati;
- le alterazioni molecolari actionable identificate;
- la terapia a target molecolare prescritta e praticata dal paziente sulla base dei risultati del test NGS;
- la durata di trattamento della terapia a target molecolare;
- gli esiti della terapia in termini di risposta obiettiva ottenuta, tempo a fallimento della terapia ed eventi avversi;
- la sopravvivenza globale;
- il numero di decessi in regime di ricovero/ambulatoriale.

Tali informazioni dovranno pervenire alla struttura regionale competente del dipartimento sanità e salute in forma aggregata e anonima.

Il monitoraggio avrà cadenza annuale: la S.C. Oncologia ed Ematologia Oncologica dovrà inviare alla struttura regionale competente del dipartimento sanità e salute le sopra elencate informazioni entro il **10 ottobre di ogni anno**.