

MINISTERO DELLA SALUTE

DECRETO 30 settembre 2022

Riparto del fondo per il potenziamento dei test di Next-Generation Sequencing di profilazione genomica dei tumori dei quali sono riconosciute evidenza e appropriatezza. (22A06125)

(GU n.253 del 28-10-2022)

IL MINISTRO DELLA SALUTE

Visti gli articoli 3, 11, 32, 117 e 118 della Costituzione;

Visto il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 11 febbraio 2014, n. 59, recante «Regolamento di organizzazione del Ministero della salute»;

Vista la legge 23 dicembre 1978, n. 833 recante «Istituzione del Servizio sanitario nazionale»;

Visto il decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 recante «Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'art. 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421»;

Visto il decreto legislativo 7 dicembre 1993, n. 517 «Modificazioni al decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, recante riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'art. 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421»;

Vista la legge 30 novembre 1998, n. 419 «Delega al Governo per la razionalizzazione del Servizio sanitario nazionale e per l'adozione di un testo unico in materia di organizzazione e funzionamento del Servizio sanitario nazionale. Modifiche al decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502»;

Visto l'art. 1, commi 1, 2, 3, 7 e 8, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, che disciplinano, tra l'altro, le modalità per la definizione e l'erogazione dei livelli essenziali di assistenza;

Visto il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri, 12 gennaio 2017 avente ad oggetto: «Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'art. 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 Servizio sanitario nazionale;

Visto l'art. 1, comma 684 della legge 30 dicembre 2021, n. 234 «Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2022 e bilancio pluriennale per il triennio 2022-2024» che ha istituito nello stato di previsione del Ministero della salute un fondo, denominato Fondo per i test di Next-Generation Sequencing, con una dotazione pari a 5 milioni di euro per ciascuno degli anni 2022 e 2023;

Visto il successivo comma 685 che destina il fondo summenzionato al «potenziamento dei test di Next-Generation Sequencing di profilazione genomica dei tumori dei quali sono riconosciute evidenza e appropriatezza»;

Visto, inoltre, il comma 686 che prevede che «con decreto del Ministro 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»;

Considerato che le sopra citate risorse, pari a 5 milioni di euro annui per ciascun anno del biennio 2022-2023, risultano iscritte sul capitolo di bilancio 2307 piano gestionale 1, denominato «Fondo per i test di Next Generation Sequencing e disposizioni in materia di laboratori», afferente al centro di responsabilit  della Direzione generale della prevenzione sanitaria, e istituito per le finalit  sopra indicate nell'ambito del programma di spesa «Prevenzione e promozione della salute umana ed assistenza sanitaria al personale navigante e aeronavigante», della missione «Tutela della salute» dello stato di previsione del Ministero della salute;

Visto il decreto del Ministro dell'economia e delle finanze 31 dicembre 2021, concernente la ripartizione in capitoli delle Unit  di voto parlamentare relative al bilancio di previsione per l'anno finanziario 2022 e per il triennio 2022-2024;

Visto l'art. 2, comma 109, della legge 23 dicembre 2009, n. 191, recante disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato, che a decorrere dal 1° gennaio 2010, ha abrogato l'art. 5 della legge 30 novembre 1989, n. 386, relativo alla partecipazione delle province autonome ai finanziamenti recati da qualsiasi disposizione di legge;

Considerato che la possibilit  della profilazione molecolare, soprattutto utilizzando tecniche di Next Generation Sequencing (NGS), e la possibilit  di accedere a terapie mirate in base alla presenza di alterazioni molecolari che necessitano di test in grado di individuarle, rappresentano importanti innovazioni in oncologia;

Considerata la necessit  di individuare una patologia oncologica per la quale sia possibile avvalersi di test per il sequenziamento genomico esteso (NGS) per la diagnosi molecolare e la cui incidenza nella popolazione italiana sia tale da garantire un adeguato utilizzo del fondo a disposizione, assicurando un'equa possibilit  di accesso al test;

Viste le raccomandazioni dell'ESMO (European Society for Medical Oncology) per l'impiego del NGS in pazienti con tumori metastatici (F. Mosele et al, Ann Oncol 2020) che individuano il carcinoma non a piccole cellule, non squamoso (adenocarcinoma) metastatico del polmone quale neoplasia per la quale risulta ampiamente documentato l'utilizzo di test di NGS al fine di un'appropriata scelta terapeutica;

Visto il parere del Consiglio superiore di sanit  (CSS) - Sezione I, Sessione LII, del 15 febbraio 2022, espresso su richiesta della D.G. della ricerca e dell'innovazione in sanit  del Ministero della salute, che afferma in merito ai test NGS che: «Sono disponibili test riconosciuti per evidenza e appropriatezza, largamente utilizzati (anche commerciali) per tutte le patologie oncologiche associate ad alterazioni genetiche actionable» e identifica i laboratori idonei per l'esecuzione di questi test come «Le strutture che hanno oggi una consolidata esperienza (>2 anni) nella esecuzione di test NGS».

Visto il decreto del direttore generale della prevenzione sanitaria del 22 marzo 2022, con il quale   stato istituito il Tavolo di lavoro, cui partecipano esperti nazionali di provata esperienza, finalizzato a individuare nell'ambito del percorso di cura oncologico la modalit  di prescrizione, esecuzione, utilizzo e monitoraggio di test di Next Generation Sequencing (NGS) con garanzia di appropriatezza d'uso ed all'analisi dei costi delle prestazioni in oggetto nell'ottica di una politica economico sanitaria efficace ed efficiente;

Tenuto conto della distribuzione demografica sul territorio nazionale, sulla base dei dati forniti dall'ISTAT riferiti al 1° gennaio 2022;

Preso atto dell'individuazione di una quota per test non superiore a euro 1.150,00;

Ritenuto necessario, pertanto, procedere alla definizione dei criteri e delle modalit  di ripartizione tra le regioni;

Acquisita, altresi, l'Intesa in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano in data 28 settembre 2022 (rep. atti n. 207/CSR);

Decreta:

Art. 1

Finalita' e oggetto

1. Il presente decreto stabilisce i criteri e le modalita' di riparto del fondo istituito ai sensi dell'art. 1, comma 684, della legge 30 dicembre 2021, n. 234 «Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2022 e bilancio pluriennale per il triennio 2022-2024», nonche' il sistema di monitoraggio dell'impiego delle risorse di cui trattasi.

Art. 2

Criteri, modalita' di riparto delle risorse e monitoraggio

1. Per ciascuno degli anni 2022 e 2023, le risorse di cui al precedente art. 1, sono ripartite tra le regioni sulla base del numero di pazienti eleggibili, calcolati dalla stima dei casi di carcinoma non a piccole cellule (adenocarcinoma) non squamoso metastatico del polmone, fino a concorrenza delle risorse disponibili annualmente, secondo la tabella di cui all'allegato 1, che costituisce parte integrante del presente decreto.

2. Le modalita' e i requisiti per l'accesso ai test di NGS nei pazienti con carcinoma non a piccole cellule non squamoso metastatico del polmone, sono indicati nell'allegato 2 che costituisce parte integrante del presente decreto.

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

4. Entro trenta giorni dal termine fissato per la trasmissione delle delibere di cui al comma 3, il Ministero, acquisito il parere favorevole del Comitato di coordinamento di cui all'art. 3, eroga alle regioni il finanziamento di cui al comma 1, relativo all'anno 2022.

5. Entro il 30 ottobre 2023, le regioni trasmettono al Ministero della salute la relazione dei primi dodici mesi di attivita' secondo i criteri stabiliti nel summenzionato allegato 2.

6. Il Ministero della salute, acquisito il parere del Comitato di coordinamento di cui al successivo art. 3, eroga alle regioni il finanziamento di cui al comma 1, relativo all'anno 2023. La mancata o incompleta presentazione della relazione riferita ai primi dodici mesi di attivita' comporta il recupero totale o parziale delle risorse trasferite e preclude il trasferimento delle risorse dell'anno 2023 alle regioni inadempienti.

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

Art. 3

Comitato di coordinamento

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

2. Il Comitato di coordinamento ha compito di valutare le delibere e le relazioni intermedie e finali sulle attivita' svolte trasmesse dalle regioni, nei termini di cui all'art. 2, al fine di valutare la

sussistenza dei requisiti richiesti per l'erogazione dei fondi.

3. Il Comitato di coordinamento opera senza nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica.

Il presente decreto e' trasmesso agli organi di controllo ed e' pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Roma, 30 settembre 2022

Il Ministro: Speranza

Registrato alla Corte dei conti il 20 ottobre 2022

Ufficio di controllo sugli atti del Ministero del lavoro e delle politiche sociali, del Ministero dell'istruzione, del Ministero dell'universita' e della ricerca, del Ministero della cultura, del Ministero della salute, n. 2698

Allegato 1

Tabella di ripartizione fondi

Parte di provvedimento in formato grafico

Allegato 2

Modalita' per indicazione, prescrizione, esecuzione, utilizzo e monitoraggio dei test Next Generation Sequencing (NGS) nell'ambito del percorso di cura oncologico con garanzia di appropriatezza d'uso

I. Premessa

Il numero di biomarcatori da valutare nella pratica clinica in oncologia per i trattamenti a bersaglio molecolare sta progressivamente aumentando. Questa evoluzione della medicina di precisione richiede una attenta scelta delle tecnologie di analisi per garantire che esse vengano eseguite secondo criteri di appropriatezza, in tempi adeguati alle necessita' cliniche e con le quantita' spesso limitate di materiale biologico a disposizione.

L'introduzione nella diagnostica molecolare di una tecnologia di sequenziamento genomico esteso, meglio conosciuta come Next Generation Sequencing (NGS), rappresenta un importante contributo tecnologico per far fronte a queste nuove esigenze cliniche. Le tecniche di NGS nella pratica clinica devono essere applicate in neoplasie selezionate in fase avanzata, in funzione del numero di target molecolari da rilevare, della loro complessita' e della percentuale di pazienti con biomarcatori approvati dagli enti regolatori e da linee guida nazionali ed internazionali.

Al riguardo il Consiglio superiore di sanita' (CSS) - con parere della Sezione I, Sessione LII, del 15 febbraio 2022, su richiesta della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanita' del Ministero della salute, afferma in merito ai test NGS che: «Sono disponibili test riconosciuti per evidenza e appropriatezza, largamente utilizzati (anche commerciali) per tutte le patologie oncologiche associate ad alterazioni genetiche actionable» e identifica i laboratori idonei per l'esecuzione di questi test come «Le strutture che hanno oggi una consolidata esperienza (>2 anni) nella esecuzione di test NGS».

Alla luce del summenzionato parere si e' identificato il carcinoma non a piccole cellule non squamoso (adenocarcinoma) metastatico del polmone quale patologia per la quale ci si puo' avvalere nell'immediato 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.

II. NGS per la scelta della terapia nel carcinoma non a piccole cellule non squamoso (adenocarcinoma) metastatico del polmone.

In Italia nel 2020 sono state stimate 41.650 nuove diagnosi di tumori del polmone. Di questi, il 40-50% sono rappresentati da adenocarcinomi. Il tumore del polmone rappresenta la seconda neoplasia piu' frequente nei maschi (15%) e la terza nelle donne (6%), con 34.000 decessi nel 2020 (maschi = 23.400; femmine = 10.600) (Fonte AIRTUM).

La distribuzione per Regione di questi casi e' riportata nella Tabella di cui all'allegato 1.

Sulla base di questi elementi epidemiologici e in considerazione dei livelli di evidenza clinica dei target molecolari e delle raccomandazioni della European Society For Medical Oncology (ESMO) per l'impiego di tecnologia NGS nei pazienti con tumori metastatici (Mateo et al, Ann Oncol 2018; Mosele et al, Ann Oncol 2020), e' individuato il carcinoma non a piccole cellule non squamoso (adenocarcinoma) metastatico del polmone come la neoplasia per la quale ci si puo' avvalere nell'immediato di test in 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 e' dimostrato rappresentare, in particolare per le biopsie, 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, per le quali sono disponibili farmaci attivi rimborsati dal SSN o comunque accessibili con diverse procedure.

I risultati di uno studio condotto in realta' ospedaliere italiane e riferito all'uso di NGS per la profilazione in pazienti affetti da tumore al polmone non a piccole cellule evidenziano 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 (Pinto et al, Economia Sanitaria 2021).

III. Indicazione

La prescrizione di un test NGS e' indicata nei pazienti con carcinoma non a piccole cellule non squamoso (adenocarcinoma) metastatico del polmone suscettibili di un trattamento antitumorale e tenuto conto delle preferenze espresse dal paziente opportunamente informato al momento della scelta della prima linea di terapia, e puo' 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 tossicita' e di impatto sulla qualita' di vita del paziente.

I test NGS utilizzati devono identificare almeno le seguenti alterazioni molecolari per le quali sono gia' 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.

I test genomici non sono indicati nei casi in cui il/la paziente correttamente informato abbia negato il consenso al trattamento, ne' quando, a giudizio clinico dell'oncologo, le caratteristiche e le condizioni cliniche del paziente facciano escludere la possibilita' di ulteriori interventi terapeutici indicati dai risultati del test. E' necessario richiedere un ulteriore consenso qualora il risultato del test abbia implicazioni oncogenetiche.

IV. Prescrizione

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

Il centro di oncologia preposto alla prescrizione deve compilare una scheda/richiesta informatizzata che riporti, 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 dovra', inoltre, essere aggiornata con i dati del follow-up annuale.

Al centro di oncologia compete altresì la verifica della

disponibilita' di un campione biologico adeguato da indirizzare a un laboratorio anatomia patologica/patologia molecolare tra quelli identificati a livello regionale.

Le regioni individuano nei rispettivi atti deliberativi i centri di oncologia e i laboratori di anatomia patologica/patologia molecolare che eseguiranno rispettivamente la prescrizione ed i test NGS.

I laboratori di anatomia patologica/patologia molecolare che potranno eseguire i test NGS sono identificati tra quelli con esperienza consolidata, superiore ai due anni, di profilazione genomica mediante NGS su campioni di tessuto e biopsia liquida, come riportato nel citato parere espresso dal CSS in data 15 febbraio 2022.

Nell'adempimento delle funzioni di competenza, i centri di oncologia 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 n. 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016.

V. 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 idoneita' del campione tessutale (tumore primitivo o metastasi) sul quale dovra' essere eseguito il test, nonche' 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 potra' essere eseguito su campione ematico (biopsia liquida). La biopsia liquida puo' avere dei limiti di sensibilita' legati alla quantita' 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.

L'unita' operativa di anatomia patologica/laboratorio di patologia molecolare in cui sara' eseguito il test NGS utilizza la dicitura identificativa «Test NGS per carcinoma non a piccole cellule non squamoso (adenocarcinoma) metastatico del polmone cito/istologicamente diagnosticato» per la registrazione sul sistema operativo locale (SIL). Ad esclusivi fini di tracciabilita', l'unita' 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 Test NGS per carcinoma non a piccole cellule non squamoso (adenocarcinoma) metastatico del polmone cito/istologicamente diagnosticato».

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.

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

Nelle procedure ad evidenza pubblica per l'acquisto dei test NGS, le regioni devono utilizzare criteri di valutazione basati su evidenze scientifiche aggiornate e tecnologie validate per l'utilizzo clinico. Il finanziamento sara' utilizzato per il rimborso delle prestazioni, attribuendo una quota per test non superiore a euro 1.150,00.

VI. Utilizzo

L'utilizzo dei risultati del test NGS e' garantito dal centro di oncologia 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 che non risultino suscettibili di trattamento con i farmaci a target molecolare gia' riconosciuti e 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 dettate 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.

VII. 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, secondo le indicazioni organizzative di ciascuna regione, da ciascun centro di oncologia individuato utilizzando la seguente denominazione: «Test NGS per carcinoma non a piccole cellule non squamoso (adenocarcinoma) metastatico del polmone cito/istologicamente diagnosticato».

Per i pazienti afferenti a centri di cura posti al di fuori della regione di residenza la prestazione viene considerata a carico della regione di appartenenza, mediante compensazione economica tra regione erogante e regione di residenza, che avviene tramite fatturazione diretta.

Le regioni provvedono a rendicontare l'utilizzo del fondo nell'ambito e con le modalità degli usuali rendiconti e con cadenza annuale; inoltre, comunicano al Ministero una relazione dettagliata riguardo al numero dei 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.

Per tale relazione le regioni si avvalgono dei dati comunicati dai centri oncologici prescrittori dei test, nonché di analisi secondarie dei dati amministrativi sanitari, in forma aggregata e anonima. Nella rendicontazione annuale devono essere riportati:

- il numero dei 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.

Saranno inoltre raccolte altre informazioni, quali:

- 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 accessi in regime di ricovero/ambulatoriale.