



ALLEGATO A alla Dgr n. 984 del 17 giugno 2014

REGOLE E CRITERI PER L'EROGAZIONE DELLE PRESTAZIONI DI GENOMICA NEL SERVIZIO SANITARIO REGIONALE VENETO

PREMESSA

1.1 La Medicina di Laboratorio è una delle specialità della medicina che si sono evolute in modo più significativo negli ultimi anni in quanto le conoscenze scientifiche e lo sviluppo tecnologico hanno consentito non solo un importante aumento dei test disponibili ma anche la messa a punto di sistemi di automazione. Tra le ricadute di tale sviluppo, da una parte vi è una drastica riduzione dei costi conseguente ad un cambiamento delle procedure con possibilità di evitare la ripetizione seriale delle fasi di lavorazione, dall'altra, le moderne tecnologie richiedono la presenza di personale specializzato in tutte le fasi di lavorazione: dalla preparazione alla analisi, fino alla interpretazione dei risultati, sia di tipo diagnostico che predittivo.

Queste considerazioni sono particolarmente valide nel campo della genomica, branca della medicina che riguarda il trasferimento e l'applicazione delle conoscenze e delle tecnologie disponibili per l'analisi del genoma nei percorsi di diagnosi e cura.

Le applicazioni attuali riguardano prevalentemente la diagnosi e lo screening delle malattie rare, i test predittivi di malattie monogeniche e complesse, ivi inclusi la farmacogenetica che in senso lato comprende anche il profiling molecolare delle neoplasie.

La genomica ha registrato una crescente e non sempre controllata disponibilità di test per patologie non solo monogeniche ma anche complesse, come messo in evidenza nel recente documento *“Linee di indirizzo sulla genomica in sanità pubblica” approvate dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano con l'intesa “Stato Regioni”* del 13 marzo 2013. Lo stesso documento mette in evidenza come l'impatto a breve e medio termine della genomica sulle applicazioni in medicina sia sovrastimato, infatti la traduzione dei progressi della genomica nella pratica clinica è al momento limitata dal basso potere predittivo della maggior parte dei marcatori identificati e dalla mancanza di infrastrutture in grado di raccogliere, valutare, diffondere le evidenze scientifiche.

Inoltre, non è al momento disponibile uno strumento omogeneo e condiviso per definire gli standard idonei a misurare l'indicazione clinica all'esecuzione dei test e la loro utilità.

Infine, l'esplosione di nuovi test in presenza di un nomenclatore tariffario nazionale datato 1996 ha comportato l'utilizzo di codici obsoleti da applicare a tecniche e dosaggi completamente nuovi, privi di una specifica codifica.

Quanto sopra evidenzia l'importanza di stabilire regole e criteri per integrare la genomica nel Sistema Sanitario Regionale sulla base di precise valutazioni di efficacia e di costo/beneficio.

ATTIVITA' DI VERIFICA

2.1 Sulla base delle suddette premesse, il Gruppo Tecnico Regionale, istituito con Decreto del Segretario Regionale per la Sanità n. 71 del 23 luglio 2013, ha svolto il proprio lavoro analizzando i dati dell'intero anno 2012, relativi alle prestazioni ambulatoriali di genomica effettuate in Regione Veneto e verificando l'effettivo utilizzo di test genetici in diverse realtà aziendali.

Sono stati analizzati, tra gli altri, i seguenti indicatori di carattere generale e distinti per Azienda ULSS:

- numero di prestazioni per ricetta per struttura pubblica e privata accreditata

- numero di prestazioni per assistito per struttura pubblica e privata accreditata
- valore medio (euro) per assistito per struttura pubblica e privata accreditata
- valore medio (euro) per ricetta per struttura pubblica e privata accreditata

E' emersa una notevole variabilità tra diverse strutture per tutti i suddetti indicatori. In particolare:

- il numero medio regionale di prestazioni per assistito è di 4,2 (range 3,0 – 15,0);
- il numero medio regionale di prestazioni per ricetta è di 3,1 (range 2,1 -12,0)

I suddetti valori medi (euro), oltre alla notevole variabilità, hanno mostrato in vari casi un elevato valore per ricetta e per assistito:

- il valore medio per assistito è di euro 432,20 (range 310,70 - 1.916,90)
- il valore medio per ricetta è di euro 318,20 (range 203,00 - 1.530,30)

Dopo la suddetta analisi di carattere generale, il Gruppo Tecnico ha preso in esame i dati relativi alle singole prestazioni. Da tale esame si mette in evidenza quanto segue.

- 2.3 Significativa variabilità è risultata nel numero di conservazioni del DNA o di RNA (cod. NTR 91.36.1). Dalla verifica effettuata è risultato che tale prestazione è stata utilizzata sia per descrivere lo stoccaggio a lungo termine dei campioni, sia per lo stoccaggio temporaneo. Appare, invece, appropriato che la suddetta debba essere utilizzata solo nel caso di stoccaggio per tempo illimitato secondo le proposte operative in seguito descritte nel presente documento.
- 2.4 Significative anomalie sono risultate nel numero medio di estrazioni di DNA o di RNA per assistito. In molte situazioni tale numero medio è risultato, infatti, significativamente superiore a 1 e, come tale, non giustificabile in quanto un'unica estrazione di DNA/RNA consente, tranne in rari casi, l'esecuzione di tutti gli accertamenti richiesti.
- 2.5 Significative variabilità sono risultate anche nell'utilizzo della prestazione di sequenziamento (cod. 91.30.3), utilizzato per la ricerca di mutazioni geniche nello studio delle malattie rare e delle patologie oncologiche. Per questo il Gruppo Tecnico ha definito criteri di prescrizione ed erogabilità tra le proposte operative in seguito descritte del presente documento.
- 2.6 Significativa variabilità è emersa anche nelle prestazioni prescritte per lo screening della fibrosi cistica dove il numero di sequenziamenti è stato in molti casi elevato e non rispondente a criteri di costo/beneficio come da suddette *"Linee di indirizzo sulla genomica in sanità pubblica"*. In particolare, il Gruppo Tecnico ha valutato che un pannello che includa le 20 mutazioni più frequenti nella Regione del Veneto ha una sensibilità superiore all'80%. L'inclusione di ulteriori mutazioni aumenta di poco la sensibilità del test a fronte di un aumento significativo dei costi. Infatti, sulla base di quanto descritto in letteratura scientifica, emerge che per passare da una sensibilità di 80-85% ad una sensibilità di 90% bisogna passare da 20 a 70 mutazioni (Picci et al. Journal of Cystic Fibrosis 2010;9:29-35). Sulla base delle suddette osservazioni, si ritiene quindi che nello screening della fibrosi cistica il più appropriato rapporto costo/beneficio si ottenga con una estrazione di DNA (cod. NTR 91.36.5) seguita dalla analisi delle suddette 20 mutazioni (due pannelli di 10 mutazioni- cod. NTR 91.30.1).
- 2.7 Ulteriore fonte di variabilità è rappresentata dall'utilizzo o meno di test di biologia molecolare di screening marcati CE-IVD (Certificazione Europea In Vitro Diagnostics).
- 2.8 In sintesi, è emerso che anche in Regione Veneto il settore della diagnostica genomica è caratterizzato da alto costo, alta variabilità con elevato rischio di inappropriata in un contesto in cui è presente una elevata e rapida innovazione tecnologica.

RACCOMANDAZIONI

3.1 In base a tali considerazioni, il Gruppo Tecnico raccomanda di sviluppare una politica organizzativa di concentrazione delle prestazioni nelle strutture pubbliche e/o nei Presidi Ospedalieri come individuati nella DGR 19 novembre 2013 n. 2122, scelta analoga, peraltro, già operata in altri ambiti regionali e internazionali. Per le malattie rare e la patologia oncologica è necessario che i test siano eseguiti in strutture che garantiscano non solo la esecuzione tecnica del test, ma anche la interpretazione della sua valenza clinica, con particolare riferimento alla consulenza genetica pre- e post-test.

L'alta variabilità, l'alto costo e l'elevato rischio di inappropriatazza suggeriscono la necessità di mantenere la prescrizione all'interno di tali strutture affidandola a medici specialisti di genetica medica o della disciplina/patologia di riferimento in modo che il paziente venga seguito in maniera mirata dalla fase prescrittiva, all'interpretazione dei risultati, all'eventuale terapia ed eventuale valutazione dei familiari.

Inoltre, i test di biologia molecolare di screening, ove appropriato, devono essere certificati CE-IVD (Certificazione Europea In Vitro Diagnostics). Ove non lo siano, deve esistere idonea documentazione della loro qualità.

3.2 Quanto sopra esposto comporta diverse necessità tra cui:

- 1) definire linee guida per l'uso di test genetici all'interno dei percorsi clinico assistenziali e dei programmi di prevenzione e/o diagnosi precoce.
- 2) definire linee guida operative di "best practice" per la esecuzione dei test tenendo conto di precise valutazioni di efficacia e di "costo/beneficio".
- 3) definire modalità di codifica omogenee pur in presenza di codici obsoleti;
- 4) subordinare l'introduzione di un test genetico alla definizione di un percorso di "best practice";
- 5) identificare i criteri strutturali, di processo e di esito, che devono essere adottati dai laboratori clinici al fine di garantire la corretta ed economica esecuzione dei test in tutte le fasi: pre-analitica, analitica e post analitica, compresa la interpretazione dei risultati.

PROPOSTE OPERATIVE

Tenuto conto di quanto sopra esposto, il Gruppo Tecnico propone sin d'ora, l'adozione dei criteri prescrittivi ed erogativi di seguito riportati.

4.1 Le prestazioni di "ESTRAZIONE DI DNA O RNA (Cod. NTR 91.36.5) ED ANALISI DI SEGMENTI DI DNA MEDIANTE SEQUENZIAMENTO (Cod. NTR 91.30.3) per ricerca di mutazioni sono da utilizzarsi sulla base della familiarità nota o meno e del numero di esoni del gene oggetto di indagine come segue:

1. ricerca di mutazione familiare nota: la prescrizione deve includere una sola estrazione (Cod. NTR 91.36.5: ESTRAZIONE DI DNA O RNA), ed un solo sequenziamento (Cod. NTR 91.30.3: ANALISI DI SEGMENTI DI DNA MEDIANTE SEQUENZIAMENTO).
2. ricerca di mutazione non nota:
 - a. per geni fino a 10 esoni la prescrizione deve includere una sola estrazione (Cod. NTR 91.36.5: ESTRAZIONE DI DNA O RNA) e cinque sequenziamenti (Cod. NTR 91.30.3: ANALISI DI SEGMENTI DI DNA MEDIANTE SEQUENZIAMENTO).

- b. per geni da 11 a 30 esoni la prescrizione deve includere una sola estrazione. (Cod. NTR 91.36.5:ESTRAZIONE DI DNA O RNA) e dieci sequenziamenti (Cod. NTR 91.30.3: ANALISI DI SEGMENTI DI DNA MEDIANTE SEQUENZIAMENTO).
- c. per geni oltre i 30 esoni la prescrizione deve includere una sola estrazione (Cod. NTR 91.36.5:ESTRAZIONE DI DNA O RNA) e quindici (Cod. NTR 91.30.3: ANALISI DI SEGMENTI DI DNA MEDIANTE SEQUENZIAMENTO)

4.2 La prestazione “CONSERVAZIONE DEL DNA E RNA (cod. NTR 91.36.1)” deve essere utilizzata solo per lo stoccaggio per tempo illimitato in una biobanca formalmente riconosciuta dalla Direzione Aziendale e dal Comitato Etico di riferimento come da “Linee-Guida per le attività di genetica-medica” di cui all’Accordo tra il Ministro della Salute, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano del 15 luglio 2004 Repertorio Atti n. 2045. Lo stoccaggio del campione per alcuni giorni, per conferme diagnostiche o precisazioni tecniche, non può essere ricondotto a tale prestazione, e fa parte della prestazione originaria.

Per le motivazioni riportate nel paragrafo “Raccomandazioni”, le prestazioni sopra elencate di cui ai punti 4.1 e 4.2 di “Diagnostica genomica” quali la ricerca di mutazioni per geni coinvolti in malattie genetiche rare e oncologiche devono essere prescritte solo da medici genetisti e/o specialisti della disciplina di riferimento operanti in strutture pubbliche e/o presso gli erogatori ospedalieri privati cui la DGR. n. 2122 del 19 novembre 2013 ha riconosciuto la funzione di Presidio Ospedaliero, abilitati all’utilizzo del ricettario del Servizio Sanitario Regionale.

4.3 A fronte delle risultanze esposte nel paragrafo “Attività di verifica” e tenuto conto della frequenza della patologia di fibrosi cistica nella popolazione, si propone, altresì, d’inserire nel Nomenclatore Tariffario Regionale un’apposita codifica identificativa della prestazione di seguito riportata, che accorpando un’ estrazione di DNA + due sequenziamenti con pannelli di 10 mutazioni, consente un più appropriato utilizzo delle risorse:

IRA 91.30.C ANALISI GENETICA DELLA FIBROSI CISTICA (Screening della Fibrosi cistica)

Include: cod. 91.36.5 .Estrazione di DNA o di RNA e cod. 91.30.1 Analisi di Mutazioni del DNA (due pannelli di 10 mutazioni) Euro 319,90 (Nota g)

Il valore tariffario, pari a Euro 319,9 deriva dalla somma algebrica dei valori tariffari delle seguenti prestazioni del tariffario regionale veneto: (cod. 91.36.5 pari a Euro 40,10 + cod.91.30.1 pari a E.139,90 x 2= 279,80).

L’introduzione di tale prestazione facilita il monitoraggio delle relative prestazioni e permette quindi di misurare le ricadute cliniche e assistenziali delle attività stesse nonché i volumi di attività delle strutture eroganti.

La suddetta prestazione si ritiene appropriato che sia prescrivibile da tutti i medici coinvolti nel monitoraggio della patologia purchè abilitati all’utilizzo del ricettario del Servizio Sanitario Regionale.