



# **MOLECULAR TUMOR BOARD DELLA REGIONE DEL VENETO**

elaborato dal Coordinamento della Rete Oncologica Veneta (ROV)  
con il Gruppo di Lavoro istituito e aggiornato dall'Area Sanità e Sociale  
con Decreto n. 67 dell'8 luglio 2019 e Decreto n. 100 del 4 settembre 2019



**a) Criteri clinici dei pazienti candidabili alla profilazione genomica**

Ad oggi gli studi clinici non hanno dimostrato in maniera univoca che l'offerta di uno screening molecolare completo a pazienti non selezionati comporti un beneficio clinico. Tra le spiegazioni di questo insuccesso si identificano due fattori sui quali è possibile intervenire: il basso livello di "actionability" delle alterazioni cercate e il rapido deterioramento delle condizioni cliniche del paziente.

Si è quindi deciso di applicare dei criteri relativi alla stretta identificazione delle specifiche alterazioni molecolari da ricercare e alla selezione dei pazienti nell'ottica di rendere il percorso più efficiente.

Per quanto riguarda le alterazioni molecolari, l'analisi genetica deve garantire la valutazione dei geni per i quali vi sono adeguate evidenze cliniche che un trattamento mirato abbia efficacia terapeutica. Tali alterazioni rientrano in quelle previste dai livelli (Tier) di azionabilità I e II secondo ESCAT - ESMO (<https://www.esmo.org/policy/esmo-scale-for-clinical-actionability-of-molecular-targets-escat>) e dai livelli di azionabilità 1-3A secondo OncoKB (Chakravarty D. et al., OncoKB: A precision oncology knowledge base. JCO Precis Oncol. 2017. doi: 10.1200/PO.17.00011). L'elenco di tali alterazioni verrà periodicamente aggiornato dal MTB al fine di allinearle ai progressi della ricerca scientifica sulla base di una provata utilità clinica.

I principali criteri clinici di selezione dei pazienti sono l'aspettativa di vita ed il performance status. Lo screening molecolare dovrebbe essere infatti proposto in situazioni di adeguato performance status (PS 0/1) e attesa di vita di almeno 6 mesi per garantire che, laddove sia identificata una alterazione "actionable", ci siano i tempi necessari per espletare le procedure di richiesta del farmaco o per l'accesso ad un trial clinico dedicato. Si ritiene inoltre che il paziente eleggibile per il test genetico debba rientrare in una delle seguenti condizioni:

- 1) Neoplasie orfane per cui non è disponibile un trattamento approvato;
- 2) Pazienti già testati e risultati negativi per alterazioni molecolari standard, a fallimento della terapia standard;
- 3) Pazienti che, pur in presenza di alterazioni molecolari predittive, abbiano una malattia refrattaria al trattamento di comprovata efficacia.

**b) Caratteristiche dei test molecolari da eseguire**

I pannelli NGS utilizzati in ambito oncologico sono in rapido aggiornamento ed esiste inoltre la possibilità di utilizzare sia pannelli genici predefiniti che pannelli custom. Il numero di geni coperto dai pannelli commerciali è molto variabile, passando da circa 16 geni (i geni previsti dai LEA attuali) ai >500 geni presenti in pannelli in grado di calcolare anche il *Tumor Mutational Burden* (TMB). I pannelli commerciali da raccomandare come idonei all'uso istituzionale su iniziativa del MTB dovrebbero, salvo eccezioni, poter essere utilizzati sulle piattaforme di sequenziamento già presenti in Regione Veneto (Illumina e Thermofisher) e, in un'ottica di razionalizzazione delle risorse, rispondere ad una logica di costi benefici privilegiando soluzioni in grado di coprire un numero minimo di geni mantenendo adeguati livelli di sensibilità e specificità. Esistono alcune differenze tra pannelli per la profilatura del tessuto o del circulating free DNA (cfDNA) tra cui il fatto che i pannelli per biopsia liquida non hanno finora (con una eccezione) il marchio CE IVD, e coprono un numero minore di geni e di alterazioni a causa della nota necessità di raggiungere un compromesso fra dimensione del pannello, sensibilità, e quantità di cfDNA necessario. Pertanto, anche in considerazione del fatto che laboratori accreditati diversi potrebbero disporre di tecnologie di sequenziamento differente, è difficile identificare un pannello unico da adottare dal MTB. Tuttavia si possono evincere alcune caratteristiche generali che debbono essere tenute presenti nella scelta della lista dei geni da analizzare, tra cui:



4ec10589



1. La presenza di tutti i geni azionabili attualmente previsti dai LEA, oltre a un significativo numero di geni aggiuntivi tra cui quelli rientranti nei livelli di azionabilità ESCAT I-II e oncoKB 1-3A. Di tali geni si fornisce un possibile elenco in Tabella 1, pur essendo consapevoli che il numero di geni potrebbe variare sensibilmente ed espandersi nel tempo in funzione dell'avanzamento delle conoscenze e del riconoscimento di sempre nuove vulnerabilità genomiche.
2. I pannelli utilizzati - siano essi commerciali o custom – dovrebbero tener conto di quanto previsto dalla normativa IVDR (Regolamento UE 2017/746), che entrerà in vigore a partire da maggio 2022.

#### c) Unico Molecular Tumor Board (MTB) multidisciplinare

Il coordinamento del MTB è affidato al Coordinatore della Rete Oncologica del Veneto

Inoltre il MTB deve essere dotato di una segreteria scientifica composta da un clinico, un patologo ed un case manager dedicato con specifiche competenze in oncologia.

Le figure professionali “fisse” che devono essere rappresentate nel MTB regionale sono:

- ✓ oncologo
- ✓ anatomopatologo
- ✓ bioinformatico
- ✓ biostatistico
- ✓ genetista
- ✓ farmacista ospedaliero
- ✓ patologo molecolare
- ✓ farmacologo
- ✓ ematologo
- ✓ bioeticista

Si demanda successivamente la nomina delle figure professionali “fisse” del MTB con decreto del Direttore dell'area Sanità e Sociale su proposta del Coordinatore della Rete Oncologica.

Tali figure saranno individuate tra i professionisti afferenti ai centri con maggiore expertise e casistica, riconoscendo all'Istituto Oncologico Veneto IOV-IRCCS il ruolo di centro Hub, in stretta sintonia con le Aziende Ospedaliere di Padova e Verona, in quanto centri di alta specializzazione ed eccellenza come indicato in DGR 2067/2013.

Naturalmente in base alla tipologia del caso in discussione (distretto anatomico di origine della patologia, fase di malattia, etc.), possono essere convocati “on demand” da parte del Coordinatore, rappresentanti con specifica expertise di patologia (anatomopatologo, radiologo, chirurgo, radioterapista, oncologo medico).

Il MTB dovrà essere dotato della stessa piattaforma informatica i cui criteri minimi sono descritti al paragrafo e).

#### d) Individuazione dei laboratori accreditati

I laboratori accreditati per l'esecuzione dei test genetici dovranno essere esclusivamente istituzionali e coerenti con l'Allegato A alla DGR nr. 655 del 15 maggio 2018 che definisce i centri *Hub* di diagnostica molecolare per consentire il potenziamento di risorse umane e strumentali, il miglioramento progressivo e l'agilità nell'introduzione di procedure diagnostiche innovative e la realizzazione di economie di scala.

La DGR n. 655/2018 per l'area oncologica differenzia l'attività diagnostica relativa a studi clinici e quella di routine.



4ec10589



I centri di riferimento di diagnostica molecolare su cellule e tessuti sono individuati nelle seguenti strutture *hub*, in linea con quanto stabilito dal DGR 655/2018 per l'area oncologica:

- UOC di Anatomia Patologica dell'Azienda Ospedaliera di Padova;
- UOC di Anatomia Patologica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona;
- UOC di Anatomia Patologica di Treviso;

Per quanto concerne la profilazione genetica di campioni di plasma (biopsia liquida) l'attività si concentra presso l'Istituto Oncologico Veneto-IRCCS.

Ciascun Centro eroga prestazioni diagnostiche amministrativamente identificate come da Nomenclatore tariffario e previste nei PDTA, approvati con decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale del Veneto.

**e) Attivazione di un apposito applicativo per la registrazione e il monitoraggio dei casi: Piattaforma informatica Molecular Tumor Board regionale**

Caratteristiche minime:

- Integrazione con tutti gli applicativi regionali (banche dati amministrative, cartella oncologica, specifici software di laboratorio);
- Gestione pazienti per valutazione screening diagnostico da GOM di appartenenza al MTB regionale;
- Condivisione online dei dati del caso clinico (eCRF) corredato di Linee Guida, profilo genomico e immagini ad alta risoluzione (Radiologia, Patologia, Referto Molecolare, ecc)
- Dotata di microscopio virtuale integrato e visualizzatore integrato web DICOM
- Generazione automatica del Report Mutazionale associato con terapie e sperimentazioni cliniche disponibili;
- Strumenti integrati di Web conferencing con possibilità di condivisione dello schermo tra le due sedi del MTB;
- Definizione componenti MTB dinamica (inserimento/eliminazione componenti MTB);
- Workflow strutturato di convocazione delle sedute del Molecular Tumor Board
- Accessibilità anche da device mobili
- Protocolli di garanzia della sicurezza, database conformi alla sicurezza del dato secondo GDPR;
- Reportistica pazienti valutati MTB, pazienti testati, pazienti trattati e follow-up trattamenti;
- Raccolta indicatori di processo e di esito;
- Possibilità di aggiornare in maniera autonoma la piattaforma (test, farmaci, etc)
- Produzione di un report specifico con firma digitale;
- Possibilità di esecuzione di analisi statistiche;
- Completa tracciabilità dei processi
- Utilizzo di dizionari e thesauri per la codifica delle informazioni
- Sistema predisposto all'integrazione con i più diffusi protocolli e standard utilizzati nell'ambito dell'autenticazione ed autorizzazione (LDAP, CAS, Shibboleth, ecc...)
- Possibilità di federare il sistema di autenticazione con altri sistemi di autenticazione che supportano lo standard SAMLv2
- Supporto della comunicazione con sistemi di terze parti mediante le seguenti modalità:
  - Webservices in modalità SOAP e ReST
  - Protocolli sanitari di interoperabilità HL7 e IHE
  - Scambio dati nei più comuni formati
  - Procedure automatiche di caricamento dati



**f) Criteri di accesso al farmaco e priorità di scelta**

In Italia l'accesso a terapia per utilizzi non previsti dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (off-label) o ancora privi di AIC (un-licensed) è previsto dalle norme riassunte in Tabella 2.

La regione Veneto ha previsto specifici percorsi/indicazioni attraverso i provvedimenti riportati in Tabella 3. L'impianto regolatorio, in generale, prevede la possibilità di ricorrere ad un farmaco off-label e/o un-licensed nel rispetto di alcuni requisiti (specifici) di seguito riportati:

1. Farmaco provvisto di AIC per altra indicazione (off-label)
  - a) accesso alla Legge 648/96 se farmaco inserito per l'indicazione oggetto di valutazione
  - b) inclusione in protocolli di ricerca attivi in "indicazione/sede"
  - c) attivazione dell'uso compassionevole\*
  - d) richiesta uso off-label ai sensi della Legge 94/98, nel rispetto dei criteri previsti dalla normativa (presenza di studi di fase II)
2. Nuova entità terapeutica (privo di AIC) in sperimentazione in indicazione/sede (un-licensed)
  - a) accesso alla Legge 648/96 se farmaco inserito per l'indicazione oggetto di valutazione
  - b) inclusione in protocolli di ricerca attivi in "indicazione/sede"
  - c) attivazione dell'uso compassionevole\*
3. Nuova entità terapeutica (privo di AIC) in sperimentazione per altre indicazioni/sede (un-licensed)
  - a) attivazione dell'uso compassionevole (solo per tumori rari definiti nel DM 7.9.17 come tumori con incidenza inferiore a 6/100,000/anno) (\*\*)

*\*Ai soli fini del rimborso verificare la possibilità di accesso al Fondo 5%, se mancato accesso all'uso compassionevole da parte dell'azienda farmaceutica*

*\*\* la richiesta di medicinali, per i quali sono disponibili solo studi clinici sperimentali di fase I, è presentata dal medico che dirige il centro clinico individuato dalla regione per il trattamento delle malattie rare o il centro clinico appartenente alla Rete nazionale dei tumori rari.*

Nel modello mutazionale, il MTB indica che per l'accesso al farmaco, identificato in base agli esiti della profilazione genomica, sia data priorità in prima istanza **all'inclusione in protocolli di ricerca attivi in indicazione/ sede (punto 1\_b e 2\_b)**.

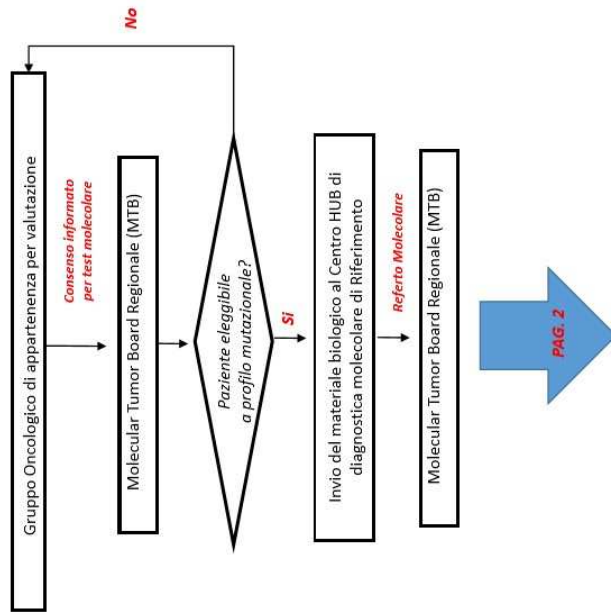
Con riferimento al fondo 5% AIFA ha precisato che *"...l'avvio del trattamento non necessita di alcuna autorizzazione preventiva da parte di AIFA, essendo tale autorizzazione relativa esclusivamente al rimborso del costo sostenuto dall'Azienda ospedaliera o dalla Regione, secondo i limiti riportati nel preventivo approvato. L'eventuale diniego di accesso al fondo non corrisponde a un divieto generale di uso del regime terapeutico proposto, bensì a un mancato rimborso da parte di AIFA, anche a causa della potenziale assenza dei requisiti regolatori necessari per accedere al rimborso in base alla normativa vigente."*



g) Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) dedicato

Paziente potenzialmente eleggibile a profilo mutazionale

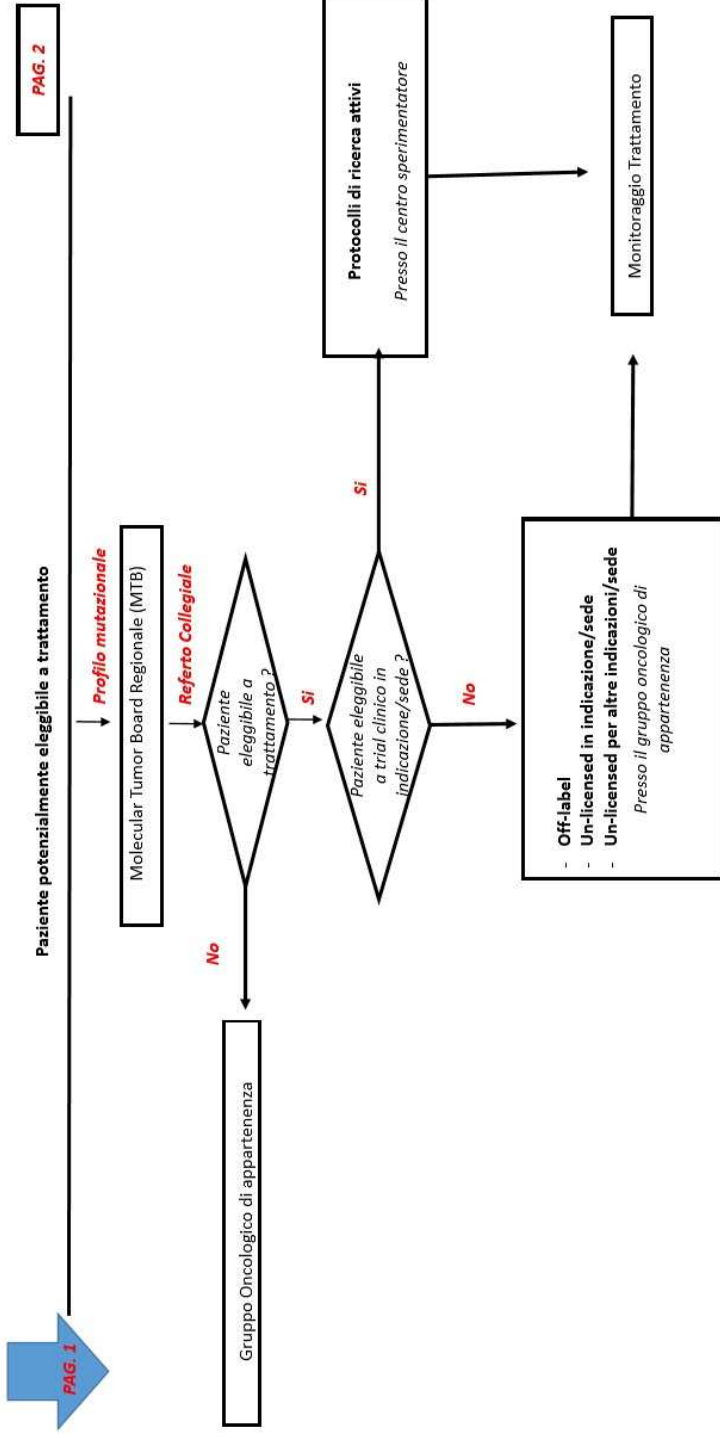
PAG. 1



\*Tutto il Percorso richiesta di valutazione, referto molecolare, referto collegiale e utilizzo farmaco e follow-up deve essere documentato all'interno della piattaforma dedicata



4EC10589



\*Tutto il Percorso richiesta di valutazione, referto molecolare, referto collegiale e utilizzo farmaco e follow-up deve essere documentato all'interno della piattaforma dedicata



4EC10589

Oltre al percorso clinico-diagnostico standard del paziente che accede alla profilazione molecolare, verrà identificata una politica per la gestione di possibili risultati “inattesi” e/o legati a possibili mutazioni della linea germinale.

#### **h) Definizione delle tariffe**

Vengono introdotte nel CVP le seguenti prestazioni:

##### Valutazione multi-professionale da parte del Molecular Tumor Board:

- Consulenza MTB per l'accesso al test: codice regionale 91.35.6 definizione consulenza collegata al test genetico
  
- Consulenza MTB eleggibilità al trattamento codice regionale: 91.35.6 definizione definizione consulenza collegata al test genetico

##### Profilo mutazionale

- Profilazione molecolare estesa\_MTB:  
Codice regionale: 91.29.4 x 23 volte  
91.36.5 x 1 volta
  
- Profilazione molecolare oncologica\_MTB:  
Codice regionale: 91.29.4 x 19 volte  
91.36.5 x 1 volta





**Tabella 1.** Elenco minimo dei geni e delle alterazioni da considerare per l'inclusione nei pannelli NGS da eseguirsi in laboratori istituzionali e con livello di azionabilità I-II secondo i criteri ESCAT\* e OncoKB<sup>§</sup>

GENE / ALTERAZIONE
ALK
AKT
BRAF
BRCA 1/2
EGFR
ESR1
FGFR (1-4)
HER2
KIT
IDH (1/2)
MET
NTRK1-3
PDGFR (A/B)
PIK3CA
PTEN
RAS
RET
ROS1
MSI

\*Mateo J. Et al., A Framework to Rank Genomic Alterations as Targets for Cancer Precision Medicine: The ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets (ESCAT). Ann Oncol 2018, doi.org/10.1093/annonc/mdy263.

<sup>§</sup> Chakravarty D. et al., OncoKB: A precision oncology knowledge base. JCO Precis Oncol. 2017. doi: 10.1200/PO.17.00011

La lista di geni verrà rivalutata periodicamente dal MTB ed eventualmente aggiornata sulla base degli avanzamenti scientifici valutati secondo criteri di utilità clinica.



4ec10589



**Tabella 2.** Accesso al farmaco per utilizzi non previsti dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto o ancora privi di AIC

	L.94/98	L.648/96	DM 7.9.2017 (compassionevole/ expanded access)	Fondo 5% Legge 326/2003
<b><i>Mancanza di valida alternativa terapeutica</i></b>	Si (art.1, comma 796, titolo z Legge Finanziaria 2007 (la Legge 94/1998 non è applicabile agli usi diffusi e sistematici)	✓ -Si ✓ -quando vi è alternativa terapeutica solo ai sensi dell'art.3 Legge 79/2014 (economicità e appropriatezza)	si	si
<b><i>Consenso informato del paziente</i></b>	si	si	si	si
<b><i>Documentazione scientifica minima a supporto</i></b>	Pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale (almeno studi di fase II, art 2 comma 348, Legge 244/2007 – Finanziaria 2008)	Risultati studi di fase II	Studi di fase II §	Pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale
<b><i>Assunzione di responsabilità del medico</i></b>	si	si	si	si
<b><i>Trasmissione dati di Spesa</i></b>	-	AIFA e Regioni	Notifica AIFA	-
<b><i>Registri di monitoraggio</i></b>	-	✓ Registri AIFA solo in alcuni registri presso le strutture prescrittrici (Prov. . Luglio 2000)	-	-
<b><i>Spesa sostenuta da</i></b>	SSN (solo setting ospedaliero)	SSN	Azienda produttrice	AIFA



4ec10589



In caso di **malattie rare o tumori rari**, devono essere disponibili studi clinici sperimentali almeno di **fase I**, già conclusi e che abbiano documentato l'attività e la sicurezza del medicinale, ad una determinata dose e schedula di somministrazione, **in indicazioni anche diverse da quella per la quale si richiede l'uso compassionevole**. In tal caso la possibilità di ottenere un beneficio clinico al medicinale deve essere ragionevolmente fondata in base al meccanismo d'azione ed agli effetti farmacodinamici del medicinale.

**Tabella 3.** Provvedimenti/Indicazioni nella Regione Veneto

LEGGE 648/96	<p>✓ DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE n. 685 del 13 maggio 2014 Impiego di medicinali, nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale, per indicazioni diverse da quelle autorizzate; revoca delle deliberazioni della Giunta regionale n. 449/2007 e n. 4284/2004.</p> <p>✓ <b>Circolari per la trasmissione dei dati di spesa</b></p>
LEGGE 94/96	<p>✓ DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE n. 685 del 13 maggio 2014 Impiego di medicinali, nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale, per indicazioni diverse da quelle autorizzate; revoca delle deliberazioni della Giunta regionale n. 449/2007 e n. 4284/2004.</p> <p>✓ <b>Registro Informatizzato dal 2017</b></p>
Legge 189/2012 (Cnn)	<p>✓ DECRETO DEL DIRETTORE GENERALE DELL' AREA SANITA' E SOCIALE n. 94 del 16 settembre 2016 <b>Linee di indirizzo regionali per la gestione dei farmaci di fascia C non negoziata (nn). Recepimento.</b></p>
USO COMPASSIONEVOL/EXPANDED ACCESS (decreto 7.9.2017)	<p>✓ DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE n. 685 del 13 maggio 2014 <b>Impiego di medicinali, nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale, per indicazioni diverse da quelle autorizzate; revoca delle deliberazioni della Giunta regionale n. 449/2007 e n. 4284/2004.</b></p> <p>✓ <b>Registro degli usi/protocolli valutati dai Comitati Etici</b></p>
ACCESSO AL FONDO 5% (L.326/2003)	<p>✓ <b>Circolari per chiarimenti sulla modalità di accesso al fondo</b> (Aprile 2013 e Giugno 2017)</p>



4ec10589



**RIFERIMENTI NORMATIVI**

**LEGGE 326 DEL 2003 Testo del decreto-legge coordinato con la legge di conversione pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 274 del 25 novembre 2003 - Supplemento Ordinario n. 181**

La Legge 326/2003 ha previsto la costituzione di un Fondo nazionale presso AIFA per l'impiego di farmaci orfani per il trattamento di malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di terapia, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie. Il Fondo è costituito dal 50% del contributo che le aziende farmaceutiche versano su base annuale ad AIFA. Tale contributo è corrispondente al 5% delle spese annuali per attività di promozione che le aziende farmaceutiche destinano ai medici.

Le richieste di accesso al fondo AIFA devono essere su base nominale per singolo paziente e, in particolare, devono contenere le seguenti informazioni:

- *razionale a supporto del trattamento proposto inclusa la giustificazione di mancata alternativa terapeutica*
- *relazione clinica del paziente*
- *piano terapeutico proposto (dosaggio, durata della terapia)*
- *preventivo di spesa per il trattamento proposto*

**D.M 07.09.2017 Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica (cd uso compassionevole)**

È previsto il ricorso al cosiddetto "uso compassionevole" per un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica, al di fuori della sperimentazione stessa, in pazienti affetti da malattie gravi o rare o che si trovino in pericolo di vita, quando, a giudizio del medico, non vi siano ulteriori valide alternative terapeutiche, o nel caso in cui il paziente non possa essere incluso in una sperimentazione clinica o, ai fini della continuità terapeutica, per pazienti già trattati con beneficio clinico nell'ambito di una sperimentazione clinica almeno di fase II conclusa.

In base alla normativa vigente è prevista la possibilità di impiegare per malattie rare e tumori rari medicinali per i quali siano disponibili anche solo i risultati di studi clinici sperimentali di fase I già conclusi e che abbiano documentato l'attività e la sicurezza del medicinale, ad una determinata dose e schedula di somministrazione, in indicazioni anche diverse da quella per la quale si richiede l'uso compassionevole. In tal caso la possibilità di ottenere un beneficio clinico dal medicinale deve essere ragionevolmente fondata in base al meccanismo d'azione ed agli effetti farmacodinamici del medicinale.

AIFA ha precisato che si applica:

- *a medicinali il cui impiego non sia autorizzato sul territorio nazionale, ma per i quali siano in corso sperimentazioni cliniche. L'uso compassionevole è possibile anche solo per indicazioni diverse da quelle autorizzate. Lo stato autorizzativo in altri Paesi non è rilevante ai fini della definizione.*
- *farmaco non commercializzato, nonostante sia stata emanata l'autorizzazione con classificazione almeno in classe C(nn). In casi eccezionali, tale definizione può essere estesa a medicinali per i quali siano stati anche definiti il regime di rimborsabilità e la classificazione, ma che per motivi impreveduti non possano essere disponibili per i pazienti per un periodo di tempo definito. In questi casi è necessaria una preventiva comunicazione con AIFA.*



4ec10589



**LEGGE 23 dicembre 1996, n. 648 Conversione in legge del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, recante misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996.**

La Legge 648/1996 consente di erogare un farmaco a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), previo parere della Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) di AIFA:

Quando non esiste un'alternativa terapeutica valida:

- ✓ per medicinali innovativi autorizzati in altri Stati, ma non in Italia
- ✓ per medicinali non ancora autorizzati, ma in corso di sperimentazione clinica
- ✓ per medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata

In tutti questi casi è necessaria l'esistenza di studi conclusi, almeno di fase II, che dimostrino un'efficacia adeguata con un profilo di rischio accettabile a supporto dell'indicazione richiesta.

In presenza di una alternativa terapeutica valida (Art. 3 Legge 79/2014):

- ✓ per medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza.

I medicinali che acquisiscono parere favorevole dalla CTS vengono inseriti in un apposito elenco in seguito a pubblicazione in Gazzetta Ufficiale del relativo provvedimento dell'AIFA e possono essere prescritti a totale carico del SSN per tutti i soggetti che sul territorio nazionale sono affetti dalla patologia individuata nel provvedimento. I medicinali restano iscritti nell'elenco fino al permanere delle esigenze che ne hanno determinato l'inserimento e, comunque, fino a nuovo provvedimento dell'AIFA.

**LEGGE N°94, 8 APRILE 1998 Conversione in legge, con modificazioni, del decreto legge 17 febbraio 1998, n°23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria**

Articolo 3,

- comma 2: In singoli casi il medico puo', sotto la sua diretta responsabilita' e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare un medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalita' di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata, ovvero riconosciuta agli effetti dell'applicazione dell'articolo 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, qualora il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia gia' approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalita' di somministrazione e purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale.

Aggiornato con art.1 comma 796, titolo z Legge Finanziaria 2007 e Art.2 comma 348, Legge 244/2007 – Finanziaria 2008)

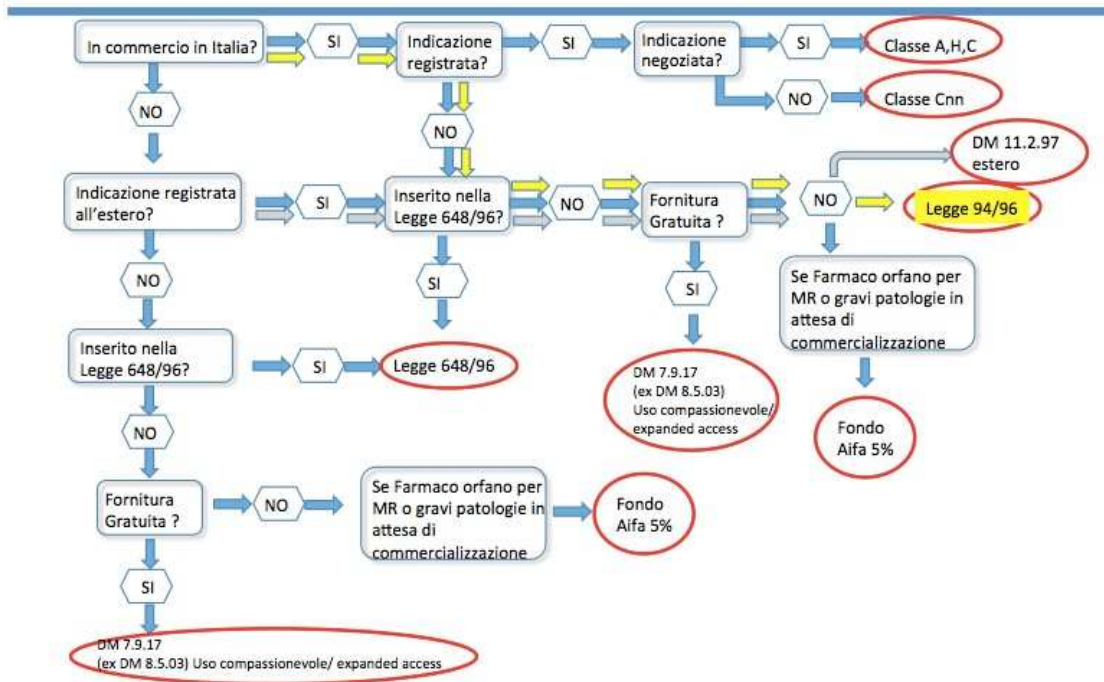
- comma 4: In nessun caso il ricorso, anche improprio, del medico alla facolta' prevista dai commi 2 e 3 puo' costituire riconoscimento del diritto del paziente alla erogazione dei medicinali a carico del Servizio sanitario nazionale, al di fuori dell'ipotesi disciplinata dall'articolo 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648.



4ec10589



**Contesto nazionale: normativa**



## ALLEGATO\_1

## CONSENSO ALL'ESECUZIONE DEL TEST DI PROFILAZIONE GENETICA ESTESA MEDIANTE NGS

[da compilare in duplice copia]

Io sottoscritto/a \_\_\_\_\_  
 Nato/a a \_\_\_\_\_ (Prov. \_\_\_\_\_) il \_\_\_\_\_  
 Residente a \_\_\_\_\_ in via \_\_\_\_\_ n° \_\_\_\_\_  
 Codice Fiscale \_\_\_\_\_

Dichiaro:

- di essere stato/a adeguatamente informato/a sul test, i suoi limiti e le possibili implicazioni terapeutiche come riportato nel materiale informativo che mi è stato consegnato.
- di essere stato/a informato/a che il laboratorio che eseguirà il test comunicherà il risultato allo Specialista richiedente.

Inoltre mi è stato spiegato che in caso di identificazione di una mutazione costituzionale mi verrà proposto un percorso di consulenza oncogenetica per valutare le eventuali implicazioni del risultato per me e i miei familiari.

Considerando quanto sopra esposto:

 **Acconsento**  **Non acconsento**

Al recupero del materiale biologico (ad esempio tessuto tumorale, sangue periferico, urine) raccolto presso la presente Azienda durante il percorso di diagnosi e cura o alla raccolta del materiale d'archivio già presente in altre Aziende

**Acconsento**  **Non acconsento** all'esecuzione del test genetico per l'identificazione di alterazioni a carico dei geni inclusi nel pannello NGS sul materiale della biopsia solida o liquida

Dichiaro inoltre di:

**Volere**  **Non volere** essere informato circa i risultati dell'analisi genetica

**Acconsento**  **Non acconsento** all'utilizzo dai dati emersi dall'analisi per lo svolgimento di studi a scopo di ricerca in ambito oncologico

**Desidero**  **Non desidero** essere informato su eventuali nuove possibilità diagnostiche o terapeutiche derivanti dagli suddetti studi

Sono a conoscenza che il mio materiale biologico, le informazioni cliniche e relative alla storia familiare da me fornite saranno conservate ed utilizzate dal laboratorio che ha eseguito il test NGS nel rispetto del Codice in materia di protezione dei dati personali secondo quanto disposto dal Regolamento UE 2016/679 (GDPR) e dal Codice privacy D.Lgs. 196/2003 come modificato e adeguato dal D.Lgs. 101/2018.

Il Responsabile designato della Conservazione e della Protezione dei Suoi dati (RPD-DPO) presso l'Azienda Sanitaria di riferimento è:.....

Contatto e-mail:.....

Firmando il presente consenso dichiaro di aver compreso ed accettato quanto sopra esposto.

Luogo e Data

Firma del paziente

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Nome del Medico che ha raccolto il consenso \_\_\_\_\_

Firma del Medico che ha raccolto il consenso \_\_\_\_\_



4ec10589



## ALLEGATO\_2

**Scheda informativa per il paziente per la raccolta, la conservazione, l'utilizzo di materiale biologico e del trattamento dei dati ad esso associati ai fini dell'esecuzione di indagini genetiche di potenziale interesse diagnostico e terapeutico mediante sequenziamento di nuova generazione (NGS)**

Nell'ambito della Rete Oncologica Veneta (ROV) opera un team multidisciplinare con competenze oncologiche, di biologia molecolare, bioinformatica e di anatomia patologica con il compito di eseguire ed interpretare su richiesta dell'oncologo curante analisi genetiche sui campioni dei pazienti oncologici allo scopo di proporre terapie mirate sulla base delle migliori conoscenze scientifiche al momento disponibili.

Presso l'Azienda Sanitaria....., il Dr ....., previa verifica della sua accettazione al trattamento dei dati personali nell'ambito del fascicolo sanitario regionale, ha condiviso il percorso con il gruppo multidisciplinare regionale ed è stato proposto di approfondire lo studio della sua malattia tumorale con indagini genetiche che forniscono un profilo funzionale del tumore. Tale profilo può essere specifico per ogni singolo paziente o che può essere comune a tumori originati in organi diversi e a diversa istologia e questo permette in alcuni casi di applicare un trattamento personalizzato. Queste indagini richiedono lo studio di molti geni contemporaneamente attraverso l'applicazione di cosiddetti pannelli multi-geni e metodiche di sequenziamento di nuova generazione (Next Generation Sequencing, NGS).

Tali indagini verranno eseguite presso il seguente centro:

- UOC Anatomia Patologica dell'Azienda Ospedaliera di Padova
- UOC Anatomia Patologica dell'Azienda Ospedaliera Integrata di Verona
- UOC Anatomia Patologica di Treviso
- UOC Immunologia e Diagnostica Molecolare Oncologica dell'Istituto Oncologico Veneto IOV IRCCS

L'Azienda/Istituto chiede pertanto la Sua autorizzazione all'utilizzo di suoi campioni biologici per l'esecuzione di tali indagini genetiche.

Tale autorizzazione riguarda:

- Campioni di tessuto precedentemente archiviati presso l'Anatomia Patologica, che potrebbero esaurirsi a seguito dell'esecuzione di tali indagini.
- Campioni biologici di nuova raccolta (biopsia liquida o solida, su richiesta del medico curante) qualora non fossero disponibili o idonei campioni di archivio; la biopsia liquida consiste in un prelievo di sangue venoso periferico di circa 20 ml.

Tutti i campioni biologici idonei a tali indagini molecolari complesse verranno codificati all'origine assegnando un codice identificativo alfa-numerico, che sarà l'unica informazione identificativa riportata su tutti i campioni. Tale processo viene denominato pseudo-anonimizzazione del campione.

Tutti i dati bioinformatici e clinici verranno gestiti in una struttura informatica dedicata, archiviati in un database codificato (ossia, i dati non saranno associati alla identità del paziente ma solo al Suo codice identificativo) a cui avranno accesso solo i soggetti autorizzati dal team. Tutti i dati bioinformatici e clinici verranno utilizzati solo per le finalità espresse nel presente consenso informato. Su richiesta del paziente/rappresentante si potrà ricevere un report delle analisi evidenziate dal test di ricerca.



4ec10589





L'esito di queste indagini potrebbe delineare un più vasto profilo delle mutazioni presenti nel Suo tumore rispetto a quanto accertato con indagini di routine e accidentalmente anche riscontrare la presenza di anomalie genetiche potenzialmente ereditarie (mutazioni costituzionali) clinicamente finora silenti. Questo significa che potrebbero venire alla luce informazioni sulla Sua predisposizione allo sviluppo di tumori. Tali informazioni potranno anche riguardare i Suoi familiari, dato che il patrimonio genetico è parzialmente condiviso tra consanguinei. In presenza di mutazioni associate a rischio tumorale, potrebbe esserle consigliato di sottoporsi a consulenza oncogenetica per valutare le eventuali implicazioni del risultato per lei ed i suoi familiari.

L'intero percorso ha la finalità di:

- proporre ulteriori strategie terapeutiche personalizzate, con farmaci che sono già di uso corrente in oncologia clinica;
- suggerire il Suo inserimento in eventuali sperimentazioni cliniche;
- suggerire di continuare con la terapia convenzionale qualora non fossero riscontrate alterazioni geniche di rilevanza terapeutica.

Le informazioni acquisite dagli studi compiuti con il Suo materiale biologico e i dati ad esso associati potranno:

- essere condivisi in forma pseudo-anonimizzata con altri ricercatori per finalità di ricerca medico-scientifica;
- essere utilizzati in forma aggregata in pubblicazioni scientifiche;

Ogni informazione che emergerà da queste indagini è strettamente confidenziale e sottoposta alla legge sulla privacy (secondo quanto disposto dal Regolamento UE 2016/679 e dal Codice privacy D.Lgs. 196/2003 come modificato e adeguato dal D.Lgs. 101/2018). La consultazione dei dati che riguardano il paziente sarà possibile solo per il personale che è coinvolto nel percorso di cura del paziente stesso, ed il nome del paziente non apparirà mai in alcun documento o pubblicazione. I dati e i campioni raccolti durante lo studio saranno conservati ed analizzati per 5 anni, eventualmente prorogabili.

Il Responsabile designato della Conservazione e della Protezione dei Suoi dati (RPD-DPO) presso l'Azienda Istituto.....  
.....

è.....

contatto e-mail:.....

Il paziente è libero/a di ritirarsi in qualsiasi momento del percorso o richiedere la distruzione di eventuali campioni ancora conservati nel nostro Istituto senza per questo dover fornire spiegazioni. Qualora decidesse di ritirare il consenso, potrà scegliere se far distruggere il Suo campione e i dati ad esso correlati o farlo anonimizzare irreversibilmente, operazione che renderà di fatto impossibile collegare il Suo campione con la Sua identità. Per qualsiasi informazione relativa all'utilizzo dei dati biologici ed alla ricerca per cui vengono utilizzati i Suoi campioni biologici, è possibile rivolgersi a:

Dott. \_\_\_\_\_ qualifica \_\_\_\_\_ recapiti (mail e telefono) \_\_\_\_\_



4ec10589



**ALLEGATO\_3****REFERTO NGS PROFILAZIONE MOLECOLARE ESTESA****Campo 1: Identificazione del paziente**

- dati anagrafici del paziente.
- data di accettazione e ID del paziente.

**Campo 2: Identificazione del materiale biologico in esame**

- tipologia del materiale utilizzato (es. numero dell'inclusione in paraffina, sezione di tessuto, prelievo citologico, prelievo di sangue periferico), con riferimento alla diagnosi cito-istologica.
- sede di provenienza (per campione interno il reparto e/o il clinico che ha richiesto l'analisi; per i campioni esterni specificare ospedale, clinica privata ecc.).
- principali informazioni cliniche (es. prelievo alla diagnosi o dopo trattamento terapeutico) (se pervenute).
- principali informazioni patologiche: diagnosi, adeguatezza del campione, percentuale di cellule neoplastiche, eventuale arricchimento.

**Campo 3: TEST richiesti****Campo 4: RISULTATI**Pannelli a DNA

- è stata rilevata o non è stata rilevata la presenza di mutazioni nel gene/nei geni in esame.
- nome del gene mutato; ID del trascritto e numero della versione (es. NM\_0004006.2) <http://www.lrg-sequence.org> (Locus Reference Genomic).
- la mutazione rilevata: descritta secondo la nomenclatura internazionale (HGVS) sia a livello di DNA che di proteina (variazione nucleotidica e aminoacidica).
- frequenza allelica della variante rilevata (VAF), esone, il tipo di mutazione (es. SNV, INDEL o missenso, nonsenso ecc.).
- interpretazione clinica dei risultati con riferimento alle opzioni terapeutiche indicando il livello di significatività clinico-terapeutica.

Pannelli completi SNV, FUSIONI E CNV

- fusione rilevata e per ciascun gene coinvolto: ID trascritto, esone.
- livello di significatività clinico-terapeutica della fusione.



4ec10589



- Riportare nel referto il gene/i geni in cui è stata rivelata una variazione del numero di copie indicando la stima della variazione;
- Includere l'interpretazione: "amplificazione rilevata del gene X", "nessuna indicazione per la presenza di amplificazioni";
- livello di significatività clinico-terapeutica della eventuale amplificazione rilevata.

#### Risultati aggiuntivi

- In calce ai risultati dei test richiesti dovrebbero essere riportate le varianti (patogenetiche o probabilmente patogenetiche nel tumore in esame e/o in altri tipi di tumore, VUS) rilevate dal pannello diagnostico utilizzato.
- Specificare sempre che non è stata rilevata la presenza di mutazioni negli altri geni analizzati, al fine di evidenziare lo stato *wild type* di quei geni presenti nel pannello che, se alterati, potrebbero avere rilevanza clinico-terapeutica nella neoplasia in questione.

In caso di campione non idoneo per l'analisi dovrebbe essere riportato il motivo dell'inadeguatezza.

#### **Campo 6: METODICA**

- Metodo di estrazione degli acidi nucleici.
- Piattaforma, pannello con lista dei geni analizzati, tipo di pannello (hybrid capture/ amplicon based/ anchored multiplex PCR).
- Software bio-informatici utilizzati per l'analisi delle varianti.
- Sensibilità analitica e grado di validazione dei test utilizzati (CE-IVD o non CE-IVD).
- Parametri di sequenziamento quantitativi e qualitativi clinicamente rilevanti: sensibilità analitica, LOD (cut-off di valutazione molecolare), coverage medio delle regioni genomiche target sequenziate.

#### **Campo 7: Livelli di significatività clinico-terapeutica**

- Specificare la modalità di interpretazione delle varianti: classificazione di riferimento con relativa voce bibliografica oppure legenda con i livelli).

#### **Campo 8: Note**

- Specificare che non vengono riportati i polimorfismi comuni, le varianti benigne e probabilmente benigne.
- Specificare i database di riferimento; indicare linee guida di riferimento e la partecipazione ai controlli di qualità.



**ESEMPIO**

Mario Rossi 01/01/2021

N. 00001/21

Accettato il 01/01/2021 Refertato il 1/01/2021

Dati clinico-patologici

Blocchetto FFPE identificato come 00001/21 della UOC dell'Ospedale XX

Medico Richiedente: Mario Rossi

Informazioni cliniche: Carcinoma xx in terapia xx/resistente

Informazioni patologiche: Campione microdissecato al fine di ottenere xx% di cellularità neoplastica

Test richiesti: XXXRisultatiGene *EGFR* rilevata mutazione L858R

*Interpretazione:* è stata rilevata la presenza della mutazione del gene *EGFR* (NM\_005228.5):c.2573T>G p.(Leu858Arg), (SNV, missenso), esone 21, VAF: 44% livello di significatività clinico-terapeutica IA oppure I (SNV, missenso)

*Risultati aggiuntivi:* è stata rilevata la presenza di una mutazione a carico del gene *MAP2K1*: E203K NM\_000546.5: c.607G>A; p.(Glu203Lys); livello IB oppure livello II; VAF 26%; mutazione: SNV, missenso. Non è stata rilevata la presenza di mutazioni target in tutti gli altri geni del pannello.

Metodica utilizzata

Estrazione degli acidi nucleici mediante kit xxx.

L'analisi molecolare è stata effettuata mediante test di sequenziamento di nuova generazione next generation sequencing (NGS) su piattaforma xxx. È stato utilizzato il pannello diagnostico xxx amplicon-based o hybrid.capture based (CE-IVD o non CE-IVD). L'analisi delle varianti è stata eseguita mediante l'utilizzo del Software xxx. Nomenclatura internazionale: *HGVS*.

Lista dei geni inclusi nel pannello e cut-off di valutazione molecolare

- Mutazioni *hotspot* (inserzioni/delezioni, variazioni a singolo nucleotide): xx, xx, xx, xx. Cut-off di valutazione molecolare: percentuale di alleli mutati >5%; copertura della regione target >500x.
- Variazione del numero di copie: xx,xx,xx,xx. Cut-off di valutazione molecolare: cellularità presente nel campione ≥50%; numero di copie <10 *gain*; >10 *amplification*.



- Fusioni geniche: xx, xx, xx, xx. Cut-off di valutazione molecolare: >5000 reads; numero di reads associate a fusioni specifiche: >20; numero di reads associate a fusioni non specifiche >250.
- Non vengono riportati i polimorfismi comuni, le varianti benigne, probabilmente benigne e non annotate in Cosmic (*Catalogue of Somatic Mutations in Cancer*).

Note

Il laboratorio partecipa al programma nazionale di valutazione esterna di qualità SIAPeC-PMMP Group e al programma *European Molecular Genetics Quality Network* (EMQN).

Livelli di significatività clinico-terapeutica delle varianti secondo AMP/ASCO/CAP (Li, MM, et al. J Mol Diagn 2017):

- Livello I: varianti con evidente rilevanza clinica associate a terapie target approvate
- Livello II: varianti con potenziale rilevanza clinica associate a studi clinici in corso
- Livello III: varianti di significato incerto (VUS)
- Livello R: varianti con evidente rilevanza clinica associate a controindicazione per terapie target.

