

Allegato D

Modello di reti per la Medicina di Laboratorio per l'offerta diagnostica con NGS

1 Rete oncologica dei laboratori per la terapia personalizzata in oncologia

L'analisi molecolare con NGS rappresenta il metodo analitico di elezione per i pazienti con tumore avanzato/metastatico polmonare, colo-rettale, biliopancreatico e prostatico, secondo le linee guida dell'European Society for Medical Oncology (ESMO) recepite da Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Per motivazioni tecniche (ampiezza delle regioni da valutare) per esempio la tecnologia NGS deve essere utilizzata anche per l'analisi somatica di BRCA/HRD nei pazienti per i quali è previsto un trattamento con PARP-inibitori (pazienti con carcinoma avanzato ovarico e prostatico). Al momento in altre patologie oncologiche (es. tumori mammari, melanoma, tumore gastrico), l'impiego della tecnologia NGS non è attualmente indicata e l'identificazione dei singoli biomarcatori si attua con metodiche più tradizionali (immunoistochimica, PCR, Sanger, ibridazione *in situ*). Di norma le prestazioni erogate dai Laboratori di anatomia Patologica sono schematizzabili come segue:

- Immunoistochimica;
- Immunoistochimica, biologia molecolare incluso sequenziamento con metodo Sanger, ed ibridazione *in situ*;
- Immunoistochimica, biologia molecolare incluso sequenziamento con metodo Sanger e NGS con pannelli fino a 50 geni ed ibridazione *in situ*;
- Immunoistochimica, biologia molecolare incluso sequenziamento con metodo Sanger, e NGS con pannelli >50 geni (*comprehensive genomic profiling*) ed ibridazione *in situ*;

Su queste basi, è pertanto possibile formalizzare un modello di rete dei laboratori sostenibile ed efficiente, che consenta l'esecuzione dei test diagnostici previsti dalle linee guida e dai LEA in ciascun paziente, al fine di garantire l'appropriatezza delle analisi per l'identificazione del miglior trattamento. La rete permetterebbe infatti un approccio personalizzato sia diagnostico che terapeutico, mettendo a sistema le strutture tecnologiche ed organizzative in un modello HUB & SPOKE.

2 Rete Microbiologica e Virologia per la caratterizzazione molecolare dei microorganismi

In considerazione dell'esperienza maturata nel corso della pandemia COVID 19 nella genotipizzazione di SARS CoV-2, e delle necessità di mantenere ed

implementare una rete efficiente di sorveglianza microbiologica, in accordo anche con la DCR N. XI/2477 del 17 maggio 2022 “PIANO STRATEGICO-OPERATIVO REGIONALE DI PREPARAZIONE E RISPOSTA A UNA PANDEMIA INFLUENZALE (PANFLU 2021–2023)”, si rende necessario potenziare la rete pubblica per la sorveglianza, includendo anche i Laboratori Specialistici di “Microbiologia e Virologia Clinica” già inclusi nella rete dei laboratori per la genotipizzazione di SARS CoV-2 attraverso il sequenziamento. E' inoltre necessario efficientare la diagnostica molecolare infettivologica in considerazione della continua evoluzione e dei nuovi eventuali agenti patogeni emergenti.

L'attività in rete dei “Laboratori di Microbiologia e Virologia Clinica” che utilizzano la tecnologia NGS è utile ad armonizzare l'attività analitica, a migliorare la definizione delle buone pratiche di laboratorio per l'applicazione della tecnologia NGS, a concordare regole condivise per la conduzione dei test in conformità a quanto previsto dalla normativa vigente e per la incentivazione di partecipanti a trials clinici.

3 Rete di Genetica Medica

Considerato il contesto attuale della Genetica Medica e della tipologia di pazienti afferenti ai Laboratori di Genetica Medica, che possono beneficiare di un uso appropriato delle analisi basate su NGS (pazienti affetti da malattie genetiche rare), in accordo al Decreto Ministeriale 2 aprile 2015 n. 70 e s.m.i. e alle linee di indirizzo regionali, si evince che in Regione Lombardia sia necessario individuare delle strutture di riferimento Laboratori Hub di Genetica Medica per esami ad alta complessità basati su tecnologie NGS per analisi con pannelli > a 50 geni o dell'intero esoma e nel prossimo futuro del genoma.

La costituzione di una rete regionale di Laboratori di Genetica Medica considerando l'adeguata esperienza come punto di partenza per la costituzione di della rete ha l'obiettivo di ottimizzare l'offerta delle prestazioni di diagnostica molecolare, l'uso delle risorse, promuovere l'innovazione e offrire ai pazienti affetti da malattie genetiche rare un servizio appropriato in termini di tempi di risposta e qualità delle prestazioni.

4 Rete Immunoematologia/Immunogenetica

L'attività di tipizzazione HLA da parte del Laboratorio di Istocompatibilità è essenziale per la realizzazione del trapianto di cellule staminali ematopoietiche (CSE) e d'organo.

Il raggiungimento ed il mantenimento degli standard di riferimento per l'attività di tipizzazione HLA a supporto dell'attività trapiantologica sono imprescindibili dall'avanzamento tecnologico, avente il duplice obiettivo di elevare la definizione (risoluzione) della tipizzazione HLA ed assicurare tempistiche di refertazione coerenti con le esigenze cliniche delle reti assistenziali che supportano il trapianto.

L'impiego dell'NGS in tale ambito riduce drasticamente le ambiguità presenti con le attuali metodiche. La definizione ad alta risoluzione degli alleli HLA di classe I e II con la metodica NGS non è paragonabile a quella ottenuta con altre metodiche permettendo di fatto un miglior "matching" donatore-ricevente in caso di trapianto. I Laboratori inseriti nei Programmi di Trapianto di Midollo accreditati JACIE (Joint Accreditation Committee ISCT and EBMT) devono essere riconosciuti da IBMDR (Registro Italiano Donatori Midollo Osseo) ed accreditati EFI (European Federation of Immunogenetics), dimostrando pertanto l'evidenza di operare secondo gli standard EFI che prevede specifici standard per la tipizzazione con tecnologia NGS (Standard for Histocompatibility & Immunogenetics Testing, version 8 2020).

Il registro regionale lombardo (RRMI01) dei Donatori di Cellule Staminali Emopoietiche ha sede presso la Fondazione IRCCS Ca' Granda Policlinico di Milano; dal 2014 la tipizzazione HLA dei nuovi donatori reclutati su tutto il territorio lombardo è centralizzata presso il Laboratorio di Immunologia dei Trapianti di questa Fondazione, che funge anche da laboratorio del CDMI01 e del Registro Regionale. Negli ultimi anni sono stati reclutati in media 4-5000 nuovi donatori, tutti tipizzati a 6 loci HLA come da Standards IBMDR.

Il rimborso per la tipizzazione HLA per i nuovi donatori di midollo osseo dal 2019 è pari a 90 euro complessivi, come descritto nella nota del Ministero della Salute "Misure per la sostenibilità delle attività di reclutamento donatori e donazioni Cellule Staminali Emopoietiche (CSE) per fini di trapianto"

I Centri trapianto pubblici coinvolti nella gestione di malati che necessitano di un donatore di CSE familiare (related) o da registro (unrelated) sono i seguenti:

- ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo;
- ASST Spedali Civili, Brescia;
- ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano;
- Fondazione IRCCS Ca' Granda Policlinico (IRCCS Policlinico), Milano;
- Fondazione IRCCS Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milano;
- ASST di Monza, Monza;
- Fondazione IRCCS San Matteo, Pavia;

Complessivamente questi Centri gestiscono circa 600 casi anno, tuttavia per quanto attiene le prestazioni di tipizzazione HLA nel computo devono essere considerate le prestazioni necessarie per la valutazione di tutti i potenziali donatori.

Nel trapianto di organo solido la tipizzazione HLA ad alta risoluzione non è mandatoria, ma nel trapianto di rene può comunque essere di supporto ad una migliore valutazione della compatibilità donatore ricevente, soprattutto da donatore vivente. I pazienti candidati al trapianto di rene sono in media 1200 casi anno in carico a Regione Lombardia ed al momento sono coinvolti i Laboratori di Immunogenetica dei seguenti Enti:

- ASST Spedali Civili di Brescia (per i pazienti in lista a Brescia)
- Fondazione IRCCS Ca' Granda Policlinico (IRCCS Policlinico), Milano (per tutti pazienti in lista d'attesa in Lombardia).

Per quanto riguarda gli altri organi, non ci sono standards operativi che impongano la tipizzazione HLA ad alta risoluzione. Ciò non toglie che in un futuro prossimo l'analisi del rapporto costo beneficio non pesi nel senso dell'introduzione dell'NGS anche per questa tipologia di pazienti.

Pertanto, quanto esposto nelle premesse sono è punto di partenza per la costituzione di una rete di offerta integrata di diagnostica molecolare in collaborazione con il "Coordinamento regionale Trapianti"