

VALUTAZIONE TECNOLOGIE SANITARIE

VERBALE DELLA RIUNIONE COMMISSIONE DI VALUTAZIONE TECNOLOGIE INFUNGIBILI

Il giorno 26 del mese di aprile dell'anno 2022 alle ore 09:00 presso la sede di Via Piero della Francesca 1, Su Planu, è convocato un team multiprofessionale per la valutazione di tecnologie infungibili.

In attuazione delle indicazioni contenute nell'atto deliberativo del Direttore Generale n°173 del 28/02/2019, avente ad oggetto *Linee di indirizzo per le attività di Assessment e modalità di funzionamento della Commissione per la valutazione delle Tecnologie Sanitarie nell'ATS Sardegna* e considerata la determinazione del Direttore del Dipartimento di Staff n°3741 del 09/05/2019 concernente la *Costituzione Rete per Assessment HTA e identificazione Componenti Gruppo di Lavoro per la Valutazione delle Tecnologie Sanitarie ai sensi della Deliberazione ATS Sardegna n. 173 del 28/02/2019*, si è provveduto ad eseguire la valutazione d'infungibilità della seguente tecnologia sanitaria:

- Human Gene Mutation Database (HGMD) Professional

Sulla base delle indicazioni fornite dalla direzione generale e considerato che la specifica tecnologia ricade nell'ambito dell'ICT e dei sistemi informativi sanitari, si è riunito un team composto dalle seguenti professionalità:

- Ing. Barbara Podda (Dirigente Ingegnere – Direttore SC Ingegneria Clinica – ARES Sardegna)
- Ing. Marco Galisai (Dirigente Ingegnere – Direttore S.C. Infrastrutture, Tecnologie dell'Informazione e delle Comunicazioni– ARES Sardegna)
- Ing. Giancarlo Conti (Dirigente Ingegnere)
- Dott. Maurizio Marcias (Dirigente Farmacista – Direttore SC Technology Assessment– ARES Sardegna)
- Ing. Carla Meloni (CTP Ingegnere Clinico - SC Ingegneria Clinica – ARES Sardegna)
- Ing. Maria Elisabetta Frongia (CTP Ingegnere Clinico – SC Technology Assessment– ARES Sardegna)
- Ing. Vittorio Satta (CTP Ingegnere Gestionale – SC Technology Assessment– ARESSardagna)

La valutazione, esposta dall'ing. Elisabetta Frongia, riguarda il Human Gene Mutation Database (HGMD) Professional richiesto come tecnologia infungibile dalla SC Genetica Medica del P.O. Binaghi in quanto *“indispensabile per poter analizzare il dato di sequenziamento NGS [...] e per una corretta refertazione che risponda alle indicazioni delle linee guida”*. Inoltre *“offre avanzati strumenti di ricerca e specifiche informazioni su geni e varianti ed è aggiornato ogni 3 mesi”*.

Human Gene Mutation Database (HGMD®) Professional è una raccolta completa di varianti germinali, patogenetiche o associate a malattie ereditarie umane, a carico di geni nucleari e include un'aggiornata e completa fonte bibliografica relativa ai vari tipi di mutazioni geniche associate a malattie. L'applicazione di questo strumento è nell'ambito della diagnosi molecolare di pazienti affetti da patologie tumorali, malattie rare e per lo studio dei potenziali donatori di cellule staminali ematopoietiche.

La SC richiedente ha riportato i seguenti fabbisogni e i relativi costi:

Descrizione	Costo annuo senza iva
N.5 licenze per l'accesso al database online HGMD professional	15.000,00 €
N.2 PC con minimo 16GB RAM e hard disk da 1 TB	5.000,00 €
N.1 PC con minimo 64GB RAM e hard disk da 3 TB	
TOTALE	20.000,00 €

I tre PC riportati in tabella sono richiesti per potenziare l'attività di interpretazione ed elaborazione del dato NGS e non come Server per contenere il dato HGMD, essendo quest'ultimo un servizio Online che si appoggia a Server esterni. Pertanto si rimanda al Responsabile della S.C. Infrastrutture, Tecnologie dell'Informazione e delle Comunicazioni la decisione di attivare o meno l'iter per l'acquisizione dei suddetti PC.

Sulla base delle evidenze della letteratura clinica e i dati presentati dalla SC richiedente, la SC Technology Assessment ha eseguito un'analisi della tecnologia relativamente alle seguenti dimensioni di valutazione:

- Rilevanza generale della patologia
- Caratteristiche tecniche della tecnologia proposta e loro importanza come alternativa o trattamento addizionale rispetto alla pratica abituale
- Efficacia e sicurezza per il paziente e/o per l'operatore
- Impatto economico-organizzativo
- Aspetti strategici (implicazioni etiche, legali, sociali)

Dall'analisi effettuata è emerso che, rispetto ai principali database di maggiore utilizzo, l'HGMD presenta i seguenti vantaggi:

- elevata quantità di mutazioni registrate: si configura come **l'unico database di varianti patologiche umane ereditarie che si avvicina alla copertura completa della letteratura peer-reviewed**. La revisione della letteratura, effettuata ogni tre mesi, prevede che vengano scansionate fino a 250 riviste contenenti articoli che descrivono mutazioni germinali che causano malattie genetiche umane.
- qualità e uniformità del dato genetico: **contiene esclusivamente dati di studi clinici pubblicati e sottoposti a peer-reviewed a garanzia della qualità del dato genetico**. Inoltre, al fine di mantenere HGMD affidabile, i curatori hanno adottato una politica di esclusione delle mutazioni che non sono state adeguatamente descritte nei corrispondenti report. Altri database di diffuso utilizzo come ad esempio ClinVar, accettano dati clinici di laboratorio, non pubblicati e non sottoposti a revisione.
- elevata frequenza di aggiornamento: consente l'accesso a dati aggiornati sulle mutazioni con un **ciclo di rilascio trimestrale**, indispensabile per verificare la novità di mutazioni di recente scoperta.

I suddetti vantaggi hanno delle ripercussioni positive sugli Outcome secondari in quanto comportano dei benefici in termini di correttezza della diagnosi e appropriatezza delle terapie.

Inoltre l'HGMD Professional è prescritto dalle linee guida europee (ExternalQualityAssessment-ECA) e dalle linee guida della SIGU (Società Italiana di genetica umana) ai fini dell'accreditamento degli esami diagnostici, fattore che ne determina l'infungibilità rispetto alla specifica attività clinica.

Da un'indagine di mercato si è potuto rilevare che relativamente al territorio regionale ATS Sardegna-Assl Nuoro e ARNAS Brotzu, negli anni rispettivamente 2019 e 2018, hanno acquistato tramite affidamento diretto al fornitore locale Ardea srl n.1 licenza del HGMD Professional ciascuno. Dall'indagine effettuata è inoltre emerso che il prezzo di acquisto della tecnologia in esame è da considerarsi variabile tra i 2000 € e i 3500 €, in linea con i prezzi riportati dalla SC Richiedente.

Alla luce delle evidenze presentate, tutti i componenti della commissione si sono espressi con parere positivo in merito all'infungibilità della tecnologia.

Pertanto al fine di dare esecutività all'iter di approvvigionamento l'Ing. Conti, provvederà a verificare la validità delle licenze HGMD presso la Asl di Nuoro e presso l'Ospedale Microcitemico di Cagliari (ex Azienda Brotzu), e procederà con un acquisto centralizzato, con validità delle licenze di almeno un anno, che accolga la presente richiesta della SC Genetica Medica relativa all'acquisizione di n.5 licenze e l'eventuale fabbisogno dei suddetti centri coinvolti, in tempi compatibili con i controlli di qualità previsti per il mese di Giugno dell'anno corrente. Il Direttore della SC Infrastrutture, Tecnologie dell'Informazione e delle Comunicazioni invece provvederà a verificare la necessità dei Server di supporto per l'interpretazione ed elaborazione del dato NGS ed eventualmente a garantire l'acquisizione, fornendo nel frattempo al Reparto la strumentazione informatica per poter svolgere la normale attività. Il Responsabile dell'Ingegneria Clinica ha comunicato che, al fine di confermare l'infungibilità anche tramite un confronto, è stato pubblicato in data 22.04.2022, sul sito di ARES Sardegna, un avviso di diverse richieste di tecnologie innovative approvate compreso al punto 5 il Database HGMD (Human Gene Mutation Database).

L'avviso ha scadenza 10.05.2022 e in esito allo stesso, l'Ing. Podda fornirà per conto del Dipartimento GAAL i riscontri alle specifiche strutture deputate agli acquisti.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. The Frequency of Discordant Variant Classification in the Human Gene Mutation Database: A Comparison of the American College of Medical Genetics and Genomics Guidelines and ClinVar
Kyoung-Jin Park 1, Woonchang Lee 2, Sail Chun 2, Won-Ki Min 2
Lab Med. 2021 May 4;52(3):250-259. doi: 10.1093/labmed/lmaa072. Affiliation expand PMID: 32926152 DOI: 10.1093/labmed/lmaa072
2. Examination of the predicted prevalence of Gitelman syndrome by ethnicity based on genome databases.
Kondo A, Nagano C, Ishiko S, Omori T, Aoto Y, Rossanti R, Sakakibara N, Horinouchi T, Yamamura T, Nagai S, Okada E, Shima Y, Nakanishi K, Ninchoji T, Kaito H, Takeda H, Nagase H, Morisada N, Iijima K, Nozu K.
Sci Rep. 2021 Aug 9;11(1):16099. doi: 10.1038/s41598-021-95521-6. PMID: 34373523
3. The Human Gene Mutation Database: building a comprehensive mutation repository for clinical and molecular genetics, diagnostic testing and personalized genomic medicine.
Stenson PD, Mort M, Ball EV, Shaw K, Phillips A, Cooper DN.
Hum Genet. 2014 Jan;133(1):1-9. doi: 10.1007/s00439-013-1358-4. PMID: 24077912. Review.
4. The Human Gene Mutation Database: towards a comprehensive repository of inherited mutation data for medical research, genetic diagnosis and next-generation sequencing studies.
Stenson PD, Mort M, Ball EV, Evans K, Hayden M, Heywood S, Hussain M, Phillips AD, Cooper DN.
Hum Genet. 2017 Jun;136(6):665-677. doi: 10.1007/s00439-017-1779-6. Epub 2017 Mar 27. PMID: 28349240. Review.

5. Pitfalls in the interpretation of CFTR variants in the context of incidental findings.
Boussaroque A, Bergougnoux A, Raynal C, Audrézet MP, Sasorith S, Férec C, Bienvenu T, Girodon E.
HumMutat. 2019 Dec;40(12):2239-2246. doi: 10.1002/humu.23884. Epub 2019 Aug26.PMID: 31350925
6. ActionableGenes, Core Databases, and Locus-Specific Databases.
Pinard A, Miltgen M, Blanchard A, Mathieu H, Desvignes JP, Salgado D, Fabre A, Arnaud P, Barré L, Krahn M, Grandval P, Olschwang S, Zaffran S, Boileau C, Bérout C, Collod-Bérout G.
HumMutat. 2016 Dec;37(12):1299-1307. doi: 10.1002/humu.23112. Epub 2016 Sep26.PMID: 27600092
7. The Human Gene Mutation Database (HGMD) and its exploitation in the fields of personalized genomics and molecular evolution.
Stenson PD, Ball EV, Mort M, Phillips AD, Shaw K, Cooper DN.
CurrProtocBioinformatics. 2012 Sep;Chapter 1:Unit1.13. doi: 10.1002/0471250953.bi0113s39.PMID: 22948725
8. A clinically validated whole genome pipeline for structural variant detection and analysis.
Neerman N, Faust G, Meeks N, Modai S, Kalfon L, Falik-Zaccai T, Kaplun A.
BMC Genomics. 2019 Jul 16;20(Suppl 8):545. doi: 10.1186/s12864-019-5866-z.PMID: 31307387
9. Syntool: A Novel Region-Based Intolerance Score to Single Nucleotide Substitution for Synonymous Mutations Predictions Based on 123,136 Individuals.
Zhang T, Wu Y, Lan Z, Shi Q, Yang Y, Guo J.
Biomed Res Int. 2017;2017:5096208. doi: 10.1155/2017/5096208. Epub 2017 Jul24.PMID: 28812016
10. The challenge of documenting mutation across the genome: the human genome variation society approach.
Horaitis O, Cotton RG.
HumMutat. 2004 May;23(5):447-52. doi: 10.1002/humu.20038.PMID: 15108276
11. Revisiting the morbid genome of Mendelian disorders
Mohamed Abouelhoda, Tariq Faquih, Mohamed El-Kalioby and Fowzan S. Alkuraya
Abouelhoda et al. Genome Biology (2016) 17:235 DOI 10.1186/s13059-016-1102-1
12. Stenson PD, et al: The Human Gene Mutation Database (HGMD): optimizing its use in a clinical diagnostic or research setting. Hum Genet. 2020 Oct;139(10):1197-1207
13. Peter D. Stenson, et al: The Human Gene Mutation Database: providing a comprehensive central mutation database for molecular diagnostics and personalised genomics. Hum Genomics . 2009 Dec;4(2):69-72.

Il verbale viene firmato dai componenti della commissione:

Barbara Podda _____

Marco Galisai _____

Giancarlo Conti _____

Maurizio Marcias _____

Carla Meloni _____

Maria Elisabetta Frongia _____

Vittorio Satta_____