

MTB.next

Evoluzione dei Molecular Tumor Board

Analisi dello scenario regionale e linee
di indirizzo per l'istituzione del Molecular
Tumor Board (MTB)

Lombardia

Con il supporto non condizionato di

MTB.next

**Evoluzione dei
Molecular Tumor Board**



Copyright © 2021 by EDRA S.p.A.
EDRA S.p.A.
Via G. Spadolini 7
20141 Milano, Italia
Tel. 02 88184.1
Fax 02 88184.302

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo, compresi i microfilm e le copie fotostatiche, sono riservati per tutti i Paesi.

Chief Business & Content Officer: Ludovico Baldessin

Project Director: Susanna Garofalo

Editorial Project Manager: Rocco Ciraci

Fuori commercio

La medicina è una scienza in perenne divenire.

Nelle nozioni espone in questo volume si riflette lo “stato dell’arte”, come poteva essere delineato al momento della stesura in base ai dati desumibili dalla letteratura internazionale più autorevole. È soprattutto in materia di terapia che si determinano i mutamenti più rapidi: sia per l’avvento di farmaci e di procedimenti nuovi, sia per il modificarsi, in rapporto alle esperienze maturate, degli orientamenti sulle circostanze e sulle modalità d’impiego di quelli già in uso da tempo. Gli Autori, l’Editore e quanti altri hanno avuto una qualche parte nella stesura o nella pubblicazione del volume non possono essere ritenuti in ogni caso responsabili degli errori concettuali dipendenti dall’evolversi del pensiero clinico; e neppure di quelli materiali di stampa in cui possano essere incorsi, nonostante tutto l’impegno dedicato a evitarli. Il lettore che si appresti ad applicare qualcuna delle nozioni terapeutiche riportate deve dunque verificarne sempre l’attualità e l’esattezza, ricorrendo a fonti competenti e controllando direttamente sul riassunto delle caratteristiche del prodotto allegato ai singoli farmaci tutte le informazioni relative alle indicazioni cliniche, alle controindicazioni, agli effetti collaterali e specialmente alla posologia.

Pubblicato nel mese di gennaio 2022

BOARD SCIENTIFICO LOMBARDIA

Aida Andreassi - *Direttore Sanitario, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano*

Giordano Beretta - *Responsabile Oncologia Medica, Humanitas Gavazzeni, Bergamo; Past President AIOM; Presidente Fondazione AIOM*

Marcello Gambacorta - *Responsabile Anatomia Patologica, Synlab Italia*

Roberto Labianca - *Oncologo, Bergamo*

Paolo Marchetti - *Polo Oncologico, Università di Roma "La Sapienza", Roma*

Nello Martini - *Presidente della Fondazione Ricerca e Salute (ReS)*

Davide Petruzzelli - *Lampada di Aladino onlus, coordinatore FAVO*

Giancarlo Pruneri - *Direttore Dipartimento Patologia e Medicina di Laboratorio, Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale Tumori, Milano*

Giorgio Racagni - *Farmacologo, Presidente SIF*

Carlo Alberto Tondini - *Direttore Unità Oncologia, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo*

PER EDRA HANNO CONTRIBUITO:

Ludovico Baldessin, *Chief Business & Content Officer*

Susanna Garofalo, *Project Director*

Rocco Ciracì, *Editorial Project Manager*

Analisi dello scenario regionale e linee di indirizzo per l'istituzione del Molecular Tumor Board (MTB) Lombardia

Prefazione

Rispetto al classico modello *“one size fits all”*, **la medicina di precisione rappresenta un approccio innovativo alla gestione del paziente** in molteplici ambiti, primo tra tutti quello **oncologico**.

La continua evoluzione delle tecniche di biologia molecolare ha indotto importanti cambiamenti sia nella ricerca che nella clinica, fornendo **nuovi strumenti per la profilazione genomica estesa del tumore** (es. *next generation sequencing [NGS]*) ma anche per il trattamento: infatti, i **farmaci a bersaglio molecolare** (es. anticorpi monoclonali e *small-molecule inhibitors*) sono più selettivi, e quindi potenzialmente meno tossici, rispetto agli agenti chemioterapici tradizionali.

Nel **nuovo modello dell'oncologia di precisione, cosiddetto “mutazionale”**, la prescrivibilità dei farmaci a bersaglio molecolare è subordinata ai risultati dei test di profilazione genomica del tumore. Per una corretta implementazione di tali test nella diagnostica e un adeguato impiego delle nuove terapie nella pratica clinica, al fine di garantire cure eque, accessibili e sostenibili, è necessario **sviluppare nuovi modelli di governance clinico-organizzativi** che tengano conto della **frammentazione della Sanità sul territorio italiano**.

Il **Molecular Tumor Board (MTB)** è un elemento chiave di tali modelli. L'MTB è un organismo multidisciplinare con una composizione predefinita, in grado **di valutare ed interpretare i risultati dei test molecolari complessi, identificando alterazioni molecolari “actionable” che conferiscono sensibilità a specifiche terapie a bersaglio molecolare**. La particolarità dell'MTB, rispetto ai già consolidati gruppi oncologici multidisciplinari (GOM), risiede nel fatto che **i test molecolari** non sono quelli eseguiti **di routine**, e le **terapie** vengono impiegate **off-label**, in quanto non approvate (ma comunque in via di sviluppo clinico), o approvate per altre indicazioni.

L'MTB rappresenta un'**opportunità di discussione multidisciplinare ai fini regolatori** per raccogliere informazioni in modo prospettico, coordinare un efficiente sistema di studi clinici con farmaci a bersaglio molecolare, e raccogliere su una piatta-

forma condivisa dati relativi ai farmaci che non sono supportati da studi di fase II-III, né hanno dossier sottomessi alle agenzie regolatorie e per i quali manca un impegno diretto dell'azienda produttrice.

In questo scenario, è fondamentale il coinvolgimento dei politici al fine di stilare un **decreto nazionale** che vincoli l'uso dei farmaci a specifici requisiti dell'MTB **per garantire omogeneità tra le Regioni**.

Il primo passo verso lo sviluppo di un approccio condiviso è costituito da una **attenta analisi delle realtà locali** che consenta di identificare le Regioni dove è prioritario intervenire tramite l'attivazione di tavoli di lavoro che riuniscano diversi esponenti regionali.

Da qui nasce nel 2020 il percorso **MTB.Next** realizzato da Edra che ha visto l'organizzazione di 6 tavoli regionali a cui hanno partecipato diversi *stakeholders*, da clinici oncologi, anatomopatologi, epidemiologi e farmacologi, a figure istituzionali quali Direttori Sanitari e Presidenti delle reti oncologiche regionali, ai rappresentanti delle associazioni pazienti. Durante ogni tavolo, è stato tracciato il profilo del contesto regionale relativo all'MTB, e **tramite il confronto e la condivisione delle esperienze, i partecipanti hanno messo a fuoco i punti di forza e i di debolezza della singola Regione, definendo un piano delle azioni da intraprendere e degli strumenti di monitoraggio e verifica per valutare l'attività dell'MTB**.

Il primo tavolo ha visto la partecipazione di figure chiave della **Lombardia**. Il presente documento di indirizzo riassume i punti emersi dalla discussione e le linee di indirizzo operative da portare in Regione al fine di facilitare la stesura della delibera regionale per l'istituzione dell'MTB.

1. L'MTB: un potente strumento di governo e di ricerca - *Nello Martini, Paolo Marchetti*

L'MTB è un organismo **multidisciplinare** con una composizione predefinita, in grado di **valutare ed interpretare i risultati dei test molecolari complessi, identificando alterazioni molecolari “actionable” che conferiscono sensibilità a specifiche terapie a bersaglio molecolare**¹⁻⁴.

L'MTB si distingue dai già consolidati gruppi oncologici multidisciplinari (GOM), con cui collabora strettamente, per i seguenti elementi: **l'approccio di tipo “agnostico”, cioè indipendente dalla sede anatomica del tumore; i test molecolari non di routine; le terapie impiegate *off-label*, in quanto non ancora approvate (ma comunque in via di sviluppo clinico), o approvate ma per altre indicazioni**¹⁻⁴.

Il MTB non deve essere inteso semplicemente come un modello burocratico-organizzativo per l'assegnazione di un farmaco in presenza di una determinata mutazione. Esso è, infatti, una **fonte determinante di dati di real-world evidence che devono tradursi in studi di real world**, ben oltre gli studi di fase 3 e i retrospettivi.

Per renderlo uno **strumento di governo** e, al tempo stesso, **di ricerca**, è necessario lavorare assiduamente a livello regionale e nazionale.

1.1 Elementi chiave per la creazione del MTB

Affinché l'MTB possa diventare una **realtà concreta a livello regionale**, e perché questo possa accadere con **una modalità omogenea sul territorio**, non è possibile prescindere da alcuni elementi chiave:

- **DOCUMENTI DI CONSENSO**

In questi ultimi anni, è stato fatto un lavoro straordinario di confronto che ha portato alla condivisione di documenti di consenso che **allineano le posizioni di diverse società scientifiche e di associazioni pazienti su tutti i punti fondamentali: l'istituzione dei MTB, i centri per la profilazione genomica, le indicazioni, la composizione dei MTB e la rimborsabilità. I 4 documenti sono a firma di Fondazione Ricerca e Salute (ReS),¹ Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM),² Alleanza Contro il Cancro (ACC)³ e Federation of Italian Cooperative Oncology Groups (FICOG)⁴.**

- **INTERAZIONE DIRETTA CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA) E LE ISTITUZIONI (MINISTERO DELLA SALUTE E AGENZIA NAZIONALE PER I SERVIZI SANITARI REGIONALI [AGENAS]).**

La prima interlocuzione con la Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) dell'AIFA risale al 5 aprile 2019. La recente approvazione di *larotrectinib* and *entrectinib*, i primi due farmaci anti-tumorali con indicazione agnostica (indipendente, cioè, dalla sede del tumore primario e dall'istologia) segue le proposte emerse allora ed è coerente con i contenuti riportati nei documenti di consenso.

- **SVILUPPO DI UNA PIATTAFORMA GENOMICA**

Tale piattaforma nasce dall'esigenza di condividere i dati prodotti dai MTB, dati di cui ciascun organismo mantiene la proprietà. La piattaforma genomica rappresenta un **mezzo straordinario per produrre nuove conoscenze e sviluppare nuovi studi. Inoltre, essa funge da strumento regolatorio** perché, nel nuovo modello mutazionale, il percorso autorizzativo e di rimborso nascono dalla pratica clinica (Figura 1, vedi sotto).

- **INSERIMENTO IN LEGGE DI UN EMENDAMENTO**

Il 14 dicembre 2021 è stato approvato in Commissione Bilancio alla Camera un emendamento presentato dall'ex Ministro della Salute Beatrice Lorenzin (Pd) al disegno di legge per l'attuazione del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) ovvero sul Decreto di Legge di conversione del decreto n.152 del 6 novembre 2021, per definire "i criteri, le modalità e le procedure per l'istituzione dei MTB nell'ambito delle reti oncologiche regionali e per l'individuazione dei centri specialistici per l'esecuzione dei test per la profilazione genomica estesa *Next generation sequencing* (NGS), da parte di ciascuna regione e provincia autonoma". Questo è un primo importante passo per costruire percorsi personalizzati per i pazienti oncologici in modo uniforme in tutte le regioni italiane, ha sottolineato Beatrice Lorenzin, da tempo impegnata sul fronte delle terapie accessibili personalizzate per i malati oncologici.

- **LA DEFINIZIONE DI UNA NUOVA PROCEDURA REGOLATORIA**

La profilazione genomica, infatti, ha rivoluzionato i percorsi autorizzativi e di rimborso rispetto al **modello "istologico" tradizionale** che si basa sulla localizzazione del tumore. In questo caso, l'alterazione identificata è già nota ed esiste già una terapia autorizzata dalla *European Medicines Agency* (EMA) sulla base del dossier redatto dalle aziende produttrici, e rimborsata da AIFA dopo opportuno esame da parte della CTS e del Comitato prezzi e rimborso (CPR).

Ad oggi, sono stati approvati 24 farmaci sulla base dei risultati di 13 test e oltre 300 centri di oncologia possono prescrivere, secondo i registri e i *management agreement*, i farmaci oncologici, in particolare i farmaci a bersaglio molecolare. Nel recente **modello “agnostico”**, le alterazioni identificate sono note e guidano verso la scelta di terapie autorizzate da EMA sulla base di un dossier, ma indipendentemente dalla sede e dal sottotipo istologico. Con una determina del 30 agosto 2021, AIFA ha stabilito il rimborso di due terapie (*larotrectinib ed entrectinib*) a cui ha riconosciuto l’innovatività^{5,6}.

Da sottolineare che AIFA lega la prescrizione di tali terapie a gruppi multidisciplinari che interpretano i test, indica la composizione minima degli MTB, stabilisce che i Centri devono essere individuati dalla Regione e devono essere organizzati secondo uno schema *hub & spoke*, e dispone la compilazione della scheda per la raccolta informatizzata dei dati e della scheda di *follow-up*.

Infine, nel nuovo modello **“mutazionale”**, la profilazione genomica porta all’identificazione di una particolare mutazione driver per cui non è registrata alcuna terapia (circa il 30% dei casi): in questo caso, l’MTB decide l’eventuale somministrazione di una determinata terapia *off-label*, e diventa cruciale la raccolta e la condivisione dei dati su piattaforma, in modo che i pazienti vengano inclusi in uno studio clinico, laddove possibile. Questo permette l’elaborazione di dati di effectiveness e quindi l’evidenza per l’utilizzo di una terapia deriva dalla pratica clinica, che in questo modo diventa occasione di ricerca (**Figura 1**).



Figura 1. Confronto tra i percorsi autorizzativi e di rimborso nei modelli istologico, agnostico e mutazionale.

Tale modello, tuttavia, richiede una procedura regolatoria ad hoc che consenta al MTB di stabilire il trattamento anche se *off-label*. Fino ad oggi sono stati usati diversi strumenti (es. fascia C e legge 648), non pensati per questi casi. Serve una norma “quadro” che affronti e risolva questi problemi considerando che la decisione terapeutica deve essere presa in tempi brevissimi dal MTB sulla base dei risultati della profilazione genomica.

A questo scopo, è stata avanzata la proposta di una procedura “**sub iudice**”, secondo cui il farmaco viene messo a disposizione dalle aziende sulla base della prescrizione del MTB. I dati vengono raccolti all’interno di una **piattaforma condivisa con AIFA**; si stabiliscono un **sample size** e un **periodo di follow-up** che consentano di raccogliere dati di esito con **endpoint** solidi per stabilire il beneficio del trattamento, e si definisce quindi un **prezzo, considerato che a monte mancano l’autorizzazione da parte di EMA e la rimborsabilità da parte di AIFA (Figura 2).**

- l’Azienda fornisce il farmaco **senza alcun onere a carico del SSN**, per un numero definito (sample size) di pazienti e per un periodo di tempo concordato;
- l’AIFA definisce e concorda una modalità strutturata di raccolta dati di outcome e di safety per il **sample size stabilito e per il periodo concordato**; gli outcome fanno riferimento al valore di ORR (Overall Response Rate) e di **PFS (Progression Free Survival)**, impiegando ciascun paziente come controllo di sé stesso rispetto ai valori del trattamento precedente;
- la raccolta e la analisi dei dati di outcome nella pratica clinica (**Real World Evidence**) costituiscono la base per la **negoiazione del prezzo e del costo di trattamento.**

Figura 2. I passi fondamentali della procedura sub iudice.

In Italia è **in corso uno studio prospettico** con 8 centri attualmente partecipanti finalizzato alla **raccolta dati** e alla **costruzione di una piattaforma informatica per la gestione delle riunioni dei MTB e per i dati di follow-up e di profilazione genomica da mettere a disposizione** (*progetto MTB VCS, Figura 3*).

Il Protocollo di Ricerca

Date and Version No: 1.3 (29.5.2021)

**A NATIONAL OBSERVATIONAL STUDY ON PATIENTS WITH TUMORS
PROFIED WITH A NEXT GENERATION SEQUENCING TEST AND DISCUSSED
IN AN OFFICIAL MOLECULAR TUMOR BOARD – A NO-PROFIT STUDY**

Lo studio mira a descrivere il processo decisionale del MTB partecipanti alla ricerca, con il supporto della piattaforma Virtual Consulting System (VCS) che integra i profili genomici e dati clinici degli 8 Centri oncologici coinvolti nell'uso della piattaforma VCS.

Principal Investigator:	Paolo Marchetti
Co-Investigators:	Giuseppe Curigliano, Nicola Normanno, Nello Martini
Steering Committee:	N. Martini, A. Maggioni, A. Pedrini, C. Piccini, I. Esposito (<i>Fondazione ReS</i>) G. Scilla, J. Lupi, G. Stabile (<i>CINECA</i>) P. Marchetti, F. Mazza, A. Botticelli (<i>Università La Sapienza</i>) N. Normanno (<i>Istituto Tumori Pascale</i>) G. Pruneri (<i>Istituto Nazionale Tumori</i>) G. Curigliano (<i>Istituto Europeo Oncologico</i>) P. Pronzato (<i>S. Martino di Genova</i>) A.V. Paradiso, S. Tommasi (<i>Istituto Tumori Bari "Giovanni Paolo II"</i>) V. Adamo (<i>Rete Oncologica Sicilia</i>)
Sponsor/Promoter:	Fondazione Ricerca e Salute, Via Angelo Brunetti 54, Roma
Coordinating Center:	IDI-IRCCS, Roma, Italia
Statistician:	Diana Giannarelli, Letizia Dondi




Figura 3. Il protocollo di ricerca del progetto MTB VCS.

1.2 Istituzione del MTB: composizione, funzione e ruolo delle reti oncologiche regionali

• LA COMPOSIZIONE DEL MTB

Deve essere multi- e interdisciplinare. Per quanto riguarda la composizione del **CORE**, esiste un **largo consenso** almeno per alcune figure essenziali:

- Oncologo/Ematologo
- Anatomopatologo
- Radiologo
- Farmacologo
- Farmacista ospedaliero
- Infermiere di ricerca
- Genetista
- Bioinformatico

Il **NON-CORE TEAM** include figure come il radioterapista che il MTB può avere la necessità di coinvolgere in riferimento a specifici casi clinici.

• LE FUNZIONI

L'MTB ha l'obiettivo di **governare l'accesso ai nuovi approcci terapeutici secondo criteri di appropriatezza, qualità e omogeneità nelle procedure sul territorio**. Nella pratica, questo si traduce nelle seguenti *funzioni*:

- Analisi delle richieste da parte dei GOM pertinenti per patologia (quindi né direttamente dai pazienti, né dai singoli oncologi). Un punto fondamentale condiviso da tutti i documenti di consenso riguarda il fatto che gli MTB funzionano **come strutture di secondo livello sulla base delle richieste che vengono filtrate attraverso i GOM**. Tali gruppi sono gli unici abilitati a proporre dei casi al MTB, tenendo presente che i GOM ed MTB non sono in conflitto. È fondamentale **stabilire criteri di arruolamento e considerazione dei pazienti da parte del MTB**¹.
- Interpretazione dei report di profilazione genomica. Il MTB ha il compito di annotare le mutazioni, mentre il GOM deve declinare l'indicazione terapeutica fornita dal MTB rispetto alle caratteristiche del paziente, che ha presentato e che quindi conosce. In sostanza, il MTB deve portare **competenze specifiche su analisi e significato delle mutazioni**, facilitando l'attività dei GOM ad applicare test e procedure.
- Raccolta prospettica dei dati in una piattaforma condivisa con interoperabilità. Soltanto se aggregati, infatti, i dati possono consentire di **raggiungere numeriche adeguate a generare real-world evidence**.
- Attività di valutazione e di ricerca sulla base dei dati raccolti.

• L'ISTITUZIONE DEL MTB

Il compito di istituire l'MTB spetta alle Regioni che devono stilare una delibera regionale secondo criteri di accreditamento e di composizione definiti a livello nazionale. Data la frammentazione della situazione italiana, più che uno schema organizzativo rigido serve una legislazione **coerente e flessibile**. L'approccio deve essere duplice, regionale e centrale: la **competenza organizzativa spetta certamente alle Regioni**, ma per evitare decisioni non coerenti nell'ambito di un progetto Paese, serve una **regia Nazionale**.

• IL RUOLO DELLE RETI ONCOLOGICHE REGIONALI

Gli MTB devono funzionare come strutture di secondo livello all'interno delle reti oncologiche regionali (ROR), il cui compito è **permettere ai centri di collaborare, e ai pazienti di accedere a percorsi agevoli**. In questo contesto, l'efficienza delle ROR è fondamentale.

1.3 La situazione degli MTB sul territorio nazionale

Esistono già delle iniziative ben strutturate a livello regionale che hanno istituito i MTB tramite delibere della Giunta regionale (Veneto 7, Liguria 8, Toscana 9, Campania 10, Piemonte 11 e Sicilia 12, **Figura 4**) ma che risultano **eterogenee a livello nazionale**. Alcune delibere, infatti, specificano le figure professionali da coinvolgere (es. Piemonte), altre riportano il nominativo di ciascun professionista partecipante all'MTB (es. Veneto). In alcuni casi, mancano le associazioni dei pazienti, che invece rivestono un ruolo molto importante. Le funzioni sono in parte sovrapponibili; la Regione Veneto ne riporta diverse tipologie: quella di cui c'è necessità più immediata, cioè l'analisi e la valutazione di casi sottoposti o da sottoporre a test con report mutazionale e ovviamente la terapia conseguente. Questo consente al paziente di accedere ad un trattamento con prospettive di risultato verosimilmente buone. Ci sono poi una serie di compiti che sono di supporto alle decisioni della Regione, come definire i PDTA e i criteri di selezione dei pazienti per una determinata modalità diagnostica e i test da eseguire. Infine, vengono segnalati aspetti di governance come aggiornare il repertorio dei test, individuare i laboratori e definire le tariffe. È un **carico di lavoro molto importante che richiede esperti che abbiano tempo e una modalità di lavoro da dedicare**.

Inoltre, la delibera della Regione Veneto specifica che ci sono due centri di profilazione genomica, mentre la Regione Toscana ne conta tre, uno per ciascuna delle aree vaste; non si parla invece di centri per profilazione genomica nella delibera della giunta del Piemonte.

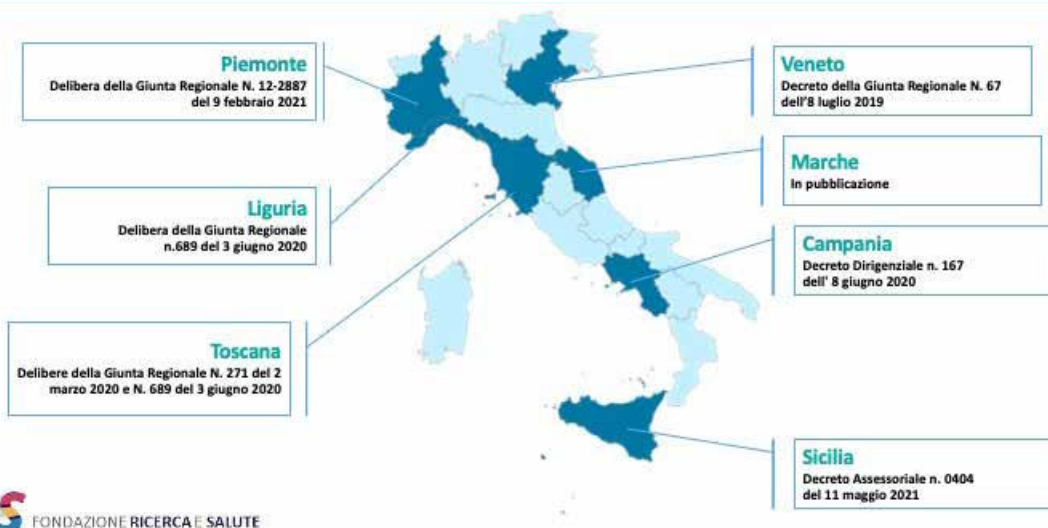


Figura 4. Situazione degli MTB istituiti tramite delibera regionale sul territorio.

Gli approcci applicati a livello regionale sono fondamentalmente due:

- **TOP-DOWN**

C'è un **comitato unico regionale** (es. Veneto, Piemonte e Toscana)

- **BOTTOM-UP**

Vengono costituiti **diversi MTB sul territorio coordinati dalla conferenza Stato-Regioni**. Gli MTB formano una rete come struttura di secondo livello all'interno delle ROR.

Ci sono Regioni come la Lombardia e il Lazio in cui la presenza di più centri di eccellenza preclude, dal punto di vista organizzativo, la possibilità di avere un unico MTB.

È quindi importante garantire, attraverso un organismo dedicato, il coordinamento di questi MTB in modo che la composizione, le attività e i dati raccolti siano omogenei e si possa fornire un quadro di riferimento regionale.

1.4 Azioni da intraprendere a livello nazionale

Perché l'oncologia mutazionale possa dispiegarsi in un progetto che migliori l'assistenza e la ricerca, è necessario intraprendere alcune importanti azioni:

- **ISTITUZIONE DEI MTB DA PARTE DELLE REGIONI (CONFERENZA STATO-REGIONI E AGENAS)**

Come già detto, serve **flessibilità in ragione delle differenze** sul territorio. Attraverso i **documenti di consenso**, è stato raggiunto un **allineamento tecnico-scientifico**. Rimane però la **necessità che la conferenza Stato-Regioni definisca criteri omogenei di carattere generale per l'istituzione del MTB, che le Regioni dovranno seguire applicando il modello scelto**. **L'attività istruttoria può essere svolta da Agenas perché conferisce uniformità al processo istitutivo e stabilisce una scadenza temporale** (i.e., entro 90 dall'atto della conferenza Stato-Regioni, le Regioni devono arrivare all'istituzione coordinata dei MTB per garantire l'equità di accesso ed evitare la frammentazione).

- **INDIVIDUAZIONE DEI CENTRI PER I TEST DI PROFILAZIONE GENOMICA DA PARTE DELLE REGIONI (Conferenza Stato-Regioni e Agenas)**

Sempre nell'ambito della conferenza Stato-Regioni (e con il coinvolgimento delle ROR), **l'attività istruttoria di Agenas deve prevedere la definizione dei criteri per l'individuazione dei Centri per i test di profilazione genomica che saranno identificati dalla Regione** (es. volume di attività, attrezzature e competenze). Anche in questo caso è importante evitare scelte casuali o frammentazioni e **definire dei criteri di accreditamento per avere Centri che siano adeguati rispetto alla domanda**. Tali Centri saranno fondamentali per la costruzione della piattaforma genomica Nazionale.

- **RIMBORSABILITÀ DEL TEST**

L'inserimento dei test NGS nei Lea è urgente anche alla luce del fatto che per l'utilizzo dei farmaci agnostici è già prevista in scheda tecnica una conferma della mutazione tramite test NGS. Tuttavia, la richiesta inoltrata al Ministero non ha ancora avuto un esito.

Ad oggi, in Italia esiste una norma per la rimborsabilità del test Oncotype per il carcinoma mammario, per un valore complessivo di 20 milioni di euro - la determina del Ministero della Salute ha stabilito la ripartizione dei fondi. Inoltre, la **legge 176 del 2020 (Art. 19)** ha autorizzato una spesa di 5 milioni di euro per il potenziamento dei test di NGS di profilazione genomica dei tumori dei quali sono riconosciute evidenza e appropriatezza.

Se, da un lato, questa cifra non copre la spesa necessaria, dall'altro questo

riferimento legislativo è importante perché, **una volta inseriti i test NGS nei Lea, consentirà di avere un ampliamento del finanziamento nella legge di bilancio per consentire un accesso adeguato ai test di profilazione genomica NGS.**

• RIMBORSABILITÀ DEI FARMACI (AIFA)

In conclusione, nonostante il lavoro sul territorio sia in una fase molto avanzata, rimane la **necessità di decisioni importanti che riguardano l'istituzione dei MTB, l'individuazione di Centri per la profilazione genomica, la raccolta dei dati per costruire la piattaforma genomica Nazionale, le procedure di accesso con l'inserimento dei test NGS nell'ambito nei Lea e l'accesso ai farmaci *off-label***, che sono parte importante dell'oncologia mutazionale in Italia.

KEY POINTS

- L'oncologia mutazionale rappresenta il nuovo paradigma dell'oncologia: piattaforme di profilazione genomica e i farmaci a bersaglio molecolare ne sono i pilastri principali.
- Al fine di sfruttare al massimo le potenzialità di tali strumenti, è necessario istituire un organismo capace di interpretare e gestire i dati dei nuovi test complessi e indicare terapie personalizzate, anche se impiegate fuori indicazioni.
- Il *Molecular Tumor Board* (MTB) è un organismo che nasce nell'ambito dell'oncologia mutazionale con finalità regolatorie, e funziona, al contempo, come strumento per fare ricerca.
- L'adeguata implementazione del MTB richiede un impianto normativo *ad hoc* che comprende finanziamenti e figure professionali dedicati, e una procedura regolatoria, cosiddetta "sub iudice", per l'impiego di farmaci *off-label*.
- In questo contesto, la collaborazione con le forze politiche è fondamentale per stilare un emendamento da inserire in legge, a cui devono seguire le delibere regionali con il supporto della conferenza Stato-regioni e di Agenas, l'inserimento dei test NGS nei Lea da parte del Ministero della Salute, e la rimborsabilità dei test e dei farmaci impiegati fuori indicazione da AIFA.
- Per far fronte alla frammentazione e alle disparità sul territorio servono una Regia Nazionale che definisca degli standard omogenei, e un'organizzazione coordinata a livello regionale che verifichi l'applicazione e il rispetto di tali criteri, favorisca la cooperazione tra i diversi MTB all'interno della stessa Regione e individui Centri per la profilazione genomica con il supporto delle Reti Oncologiche Regionali.

2. La situazione dei MTB in Lombardia

Roberto Labianca

Come già accennato, a differenza di altre Regioni **la Lombardia non ha ancora redatto una delibera per l'istituzione del MTB regionale**. Sul territorio, attualmente, ci sono due MTB che possono servire come esperienze da portare in Regione Lombardia per lo sviluppo di altri MTB con lo stesso approccio multidisciplinare: INT¹³ e IEO¹⁴.

In generale, i dati disponibili per la Regione Lombardia sono scarsi. Complessivamente, per quanto riguarda ad esempio i test molecolari per il carcinoma mammario, il 60% dei laboratori di anatomia patologica dispone di NGS e il 40% è inserito in una rete che permette la centralizzazione delle analisi in laboratori equipaggiati¹⁵. Tuttavia, mancano informazioni sull'efficienza del sistema.

Se è vero che le ROR rivestono un ruolo fondamentale nel coordinamento del MTB, va detto che in Lombardia la rete oncologica è ripartita nel 2019 ma ha incontrato grandi difficoltà con la pandemia. Secondo il rapporto 2021 di Agenas¹⁶, che descrive lo stato di attuazione delle ROR, in generale nel 2019 e 2020 c'è stato un miglioramento a livello Nazionale, che è risultato essere lieve in Lombardia.

I punti di forza della rete oncologica lombarda includono l'istituzione con un atto regionale, la presenza di meccanismi di controllo, l'estensivo lavoro sui centri di senologia, la produzione di molte linee guida, la disponibilità di un sito internet, il coinvolgimento delle associazioni pazienti e un'attività di monitoraggio.

Tuttavia, c'è **un ampio spazio di miglioramento**, data la mancanza della definizione dei criteri di accesso alla rete e di una struttura ad hoc con finanziamenti mirati, e le criticità della rete informatica. È necessario riorganizzare l'economia sanitaria, prevedere l'assunzione negli ospedali pubblici delle nuove figure professionali necessarie all'MTB (es. bioinformatico, matematico, biologo molecolare e farmacista dedicato) e creare infrastrutture adeguate con laboratori centralizzati in *hub* dedicati, governati da uno o più MTB regionali coordinati a livello nazionale e strettamente integrati con gli enti regolatori quali AIFA e il Ministero della Salute¹³.

Complessivamente, il **quadro della Regione Lombardia è in evoluzione**, ma richiede un lavoro importante da parte di tutti gli *stakeholders*.

3. TAVOLA ROTONDA DEGLI STAKEHOLDER: ACTION PLAN

Dal confronto è emersa la proposta di diverse azioni per concretizzare l'implementazione dei MTB nel contesto lombardo. La **disponibilità di finanziamenti *ad hoc* e l'assunzione di figure dedicate** sono risultate **le più importanti** per un'efficace e rapida implementazione dell'oncologia mutazionale e dell'MTB in Lombardia.

LE PRIORITÀ PER COGLIERE LE OPPORTUNITÀ DELL'ONCOLOGIA MUTAZIONALE IN LOMBARDIA

Forte quadro normativo a supporto dell'implementazione dell'MTB secondo un approccio BOTTOM-UP o misto

Elaborazione di documenti che devono tradursi in decreti regionali, con il coinvolgimento di diverse figure, istituzionali e non

Attivazione del tavolo di lavoro CRESMEL/Direzione Generale Welfare

Riorganizzazione dell'economia sanitaria e necessità di fondi adeguati ad hoc

Inclusione dei test NGS nei Lea

Miglioramento della rete oncologica lombarda

Definizione di percorsi educazionali per i clinici e per i pazienti

Assunzione di nuove figure professionali e sviluppo di procedure adeguate

Creazione di una rete hub-spoke di laboratori integrati tra loro in modo non gerarchico

Chiare "regole di ingaggio" per il MTB (metodologia di lavoro) e riconoscimento del volume di attività come attività istituzionale

Definizione degli indicatori di esito per valutare l'attività dell'MTB

Definizione di "test NGS" dato l'ampio range di numero di geni e ampliconi che si possono analizzare, e l'impatto che tale numero ha sia in termini di rimborso che di quantità di dati che si generano

Potenziamento degli strumenti tecnologici per la condivisione e l'analisi dei dati di real world, che ad oggi non sembrano essere soddisfacenti nell'ottica del MTB

- **FORTE QUADRO NORMATIVO A SUPPORTO DELL'IMPLEMENTAZIONE DELL'MTB SECONDO UN APPROCCIO BOTTOM-UP O MISTO (più MTB con un unico coordinamento regionale).**

È necessario tenere conto sia del centro di eccellenza con esperienza, che dei centri “periferici” che devono far circolare il materiale dei pazienti e tradurre in terapia la risposta dei test: devono essere **stabiliti standard precisi di accessibilità, disponibilità e interpretazione**, a cui gli MTB sul territorio dovranno riferirsi

- **ELABORAZIONE DI DOCUMENTI CHE DEVONO TRADURSI IN DECRETI REGIONALI, CON IL COINVOLGIMENTO DI DIVERSE FIGURE, ISTITUZIONALI E NON:**

- Clinici e patologi; Direttori Generali e Primari
- Rappresentanti associazioni pazienti
- Comitato Regionale per i Servizi di Medicina di Laboratorio (CRESMEL), Direzione Generale Welfare, professionisti/consulenti tecnici, Responsabili regionali, Assessorato alla Sanità
- Referenti tecnico-scientifici in rappresentanza dei professionisti e delle società scientifiche;
- Responsabili della società civile per la fase di regolamentazione.

- **ATTIVAZIONE DEL TAVOLO DI LAVORO CRESMEL/DIREZIONE GENERALE WELFARE**

- **RIORGANIZZAZIONE DELL'ECONOMIA SANITARIA E NECESSITÀ DI FONDI ADEGUATI AD HOC**

In questo senso, non si può prescindere dal fatto che in casi specifici l'NGS permette di risparmiare o comunque comporta costi equivalenti a quelli dei test e delle chemioterapie non effettuate perché inutili.

- **INCLUSIONE DEI TEST NGS NEI LEA**

Un blocco a questo livello si riflette automaticamente nel blocco del percorso organizzativo dei MTB, basato su un piano organizzativo di rete di centri che richiede un adeguato impianto normativo.

- **MIGLIORAMENTO DELLA RETE ONCOLOGICA LOMBARDA**

Questa va in parte ricostruita al fine di permettere la **collaborazione tra centri e l'offerta di percorsi agevoli ai pazienti** – in questo senso, includere i **rappresentanti dei pazienti** nel MTB è fondamentale, anche per facilitare la raccolta dei **patient-reported outcomes**, che rivestono un ruolo importante per la *real-world evidence*.

- **DEFINIZIONE DI PERCORSI EDUCAZIONALI PER I CLINICI E PER I PAZIENTI**

- **ASSUNZIONE DI NUOVE FIGURE PROFESSIONALI E SVILUPPO DI PROCEDURE ADEGUATE**

L'MTB richiede una **rivalutazione culturale e organizzativa del contesto sanitario**. Le procedure devono essere **condivise e rispettate** da tutte le figure coinvolte per garantire il successo del percorso o centralizzandolo o impiegando una rete in grado di collaborare.

- **CREAZIONE DI UNA RETE HUB-SPOKE DI LABORATORI INTEGRATI TRA LORO IN MODO NON GERARCHICO**

- **CHIARE “REGOLE DI INGAGGIO” PER IL MTB (METODOLOGIA DI LAVORO) E RICONOSCIMENTO DEL VOLUME DI ATTIVITÀ COME ATTIVITÀ ISTITUZIONALE**

- **DEFINIZIONE DEGLI INDICATORI DI ESITO PER VALUTARE L'ATTIVITÀ DELL'MTB**

Sono state avanzate le seguenti proposte:

- *numero di pazienti proposti;*
- *tempo tra l'accesso al farmaco e l'effettivo utilizzo;*
- *numero di casi in cui c'è stato cambio di strategia rispetto al numero totale di casi discussi;*
- *tempo intercorso tra la richiesta dell'analisi e l'accesso al farmaco;*
- *aderenza delle scelte alle linee guida di riferimento nazionale;*
- *numero di pazienti inclusi in trials clinici.*

- **DEFINIZIONE DI “TEST NGS” DATO L'AMPIO RANGE DI NUMERO DI GENI E AMPLICONI CHE SI POSSONO ANALIZZARE, E L'IMPATTO CHE TALE NUMERO HA SIA IN TERMINI DI RIMBORSO CHE DI QUANTITÀ DI DATI CHE SI GENERANO**

La scelta è obbligata verso una valutazione estesa con pannelli ampi di almeno 300 geni (*comprehensive genomic profile*) per valutare anche il *mutational tumor load*, che è importante per alcune terapie. Nella pratica clinica, il *whole exome sequencing* non è ancora applicabile sia per la mancanza di personale che per l'allungamento dei tempi di analisi.

Oltre all'entità del test da effettuare, vanno definiti i parametri di utilizzo, quali strumenti e reagenti, e casi da testare. La definizione dei pannelli NGS è importante dal punto di vista tecnologico anche per le ricadute in termini di organizzazione.

• **POTENZIAMENTO DEGLI STRUMENTI TECNOLOGICI PER LA CONDIVISIONE E L'ANALISI DEI DATI DI REAL WORLD, CHE AD OGGI NON SEMBRANO ESSERE SODDISFACENTI NELL'OTTICA DEL MTB**

Le proposte sono state le seguenti:

- creare sistemi che si interfaccino tra loro;
- rete telematica;
- centralizzare le risorse in laboratori hub;
- standardizzare le metodologie di analisi e favorire la standardizzazione nella condivisione di dati sensibili;
- cambiare i vertici del sistema informatico regionale e creare un collegamento efficiente con i sistemi aziendali delle ASST.

CONCLUSIONI

Da quanto sopra enunciato e commentato, emerge la assoluta e pressante necessità che Regione Lombardia pianifichi e legiferi rispetto alla istituzione e alla messa in rete dei MTB.

Per raggiungere gli scopi che il presente documento si è prefissato, appaiono indicati i seguenti passaggi:

- messa a punto ed approvazione di una delibera regionale che istituisca un organismo di coordinamento dei MTB, che abbia il compito di definirne i compiti e di monitorarne l'attività, anche avvalendosi di una piattaforma condivisa (ove confluiscono tutti i dati) e attraverso la istituzione e la implementazione di appositi indicatori;
- definizione e identificazione di un numero limitato di MTB (ad es. 10), che si basino su criteri di complessità e professionalità, espressione di eccellenza delle strutture coinvolte (es., ma non solo, IRCCS o istituzioni accademiche), ma anche di equa distribuzione territoriale;
- attenta e puntuale ricognizione delle necessità di finanziamento e di “tempo professionale” specifico indispensabile al funzionamento dei Boards;
- analisi delle modalità concrete di una effettiva “messa in rete” dei vari MTB, con tutti gli aspetti organizzativi e metodologici ad essa correlati;
- definizione delle modalità di riferimento ai MTB di casi provenienti da centri “spoke” che non dispongano di proprio MTB ma possano connettersi, secondo precise e predeterminate modalità organizzative e di riferimento, a uno o più di quelli esistenti;
- puntuale ed efficace collegamento con le associazioni di pazienti e di volontariato, allo scopo di pianificare e monitorare le modalità di invio del materiale biologico destinato alla profilazione molecolare;
- comunicazione attenta ed efficace presso la popolazione generale, i pazienti, i professionisti e i vari stakeholders riguardo alle modalità di funzionamento dei MTB.

REFERENZE

1. Martini N, De Maria T, Amunni G, Apolone G, Beretta G, Bertetto O, et al. Documento di Consenso sullo Sviluppo e sull'organizzazione dell'oncologia mutazionale in Italia. Supplemento a Politiche Sanitarie Vol. 21, n. 4, 2020. https://issuu.com/pensiero/docs/supp_ps_1-2020_web (accessed 26 Oct2021).
2. 2020_RaccTumorBoardMolecolare.pdf. https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/11/2020_RaccTumorBoardMolecolare.pdf (accessed 16 Dec2020).
3. Linee-guida.pdf. <https://www.alleanzacontroilcancro.it/wp-content/uploads/2021/03/Linee-guida.pdf> (accessed 26 Oct2021).
4. TesT moLeCoLArI e TerAple TArGeT IN oNCoLoGIA. https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:OJstMh7f2r0J:https://www.ficog.org/C_Common/Download.asp%3Ffile%3D/%-24Site%24/files/doc/In_Primo_piano/ISS_FICOG_Documento_Workshop_Test_molecolari_2020.pdf+&cd=1&hl=it&ct=clnk&gl=it (accessed 26 Oct2021).
5. Gazzetta Ufficiale - Larotrectinib. https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/carica-DettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2021-09-07&atto.codiceRedazionale=21A05235&elenco30giorni=false (accessed 26 Oct2021).
6. Determina_DG-1007-2021_entrectinib.pdf. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/961234/Determina_DG-1007-2021_Rozlytrek-NSCLC.pdf (accessed 26 Oct2021).
7. Dettaglio Decreto - Bollettino Ufficiale della Regione del Veneto. <https://bur.regione.veneto.it/Burv-Services/Pubblica/DettaglioDecreto.aspx?id=403304> (accessed 26 Oct2021).
8. DELIBERA-71_2020-LIGURIA.pdf. https://oncoinfo.it/wp-content/uploads/2020/04/DELIBERA-71_2020-LIGURIA.pdf (accessed 26 Oct2021).
9. Regione Toscana - Atti della Giunta. <http://www301.regione.toscana.it/bancadati/atti/DettaglioAttiG.xml?codprat=2020DG00000000801> (accessed 26 Oct2021).
10. Istituzione del Molecular Tumor Board della Regione Campania. R.O.C. - Rete Oncologica Campania. <https://www.reteoncologicacampana.it/?p=25401> (accessed 26 Oct2021).
11. Costituito il Molecular Tumor Board (MTB). Regione Piemonte. <https://www.regione.piemonte.it/web/temi/sanita/costituito-molecular-tumor-board-mtb> (accessed 26 Oct2021).
12. Sicilia P. 4-6-2021 - GAZZETTA UFFICIALE DELLA REGIONE SICILIANA - PARTE I n. 24. ; : 24.
13. Redazione. Le sfide del Molecular Tumor Board della Lombardia. OncolInfo. 2021. <https://oncoinfo.it/speciali/le-sfide-del-molecular-tumor-board-della-lombardia/> (accessed 26 Oct2021).
14. MOLECULAR TUMOUR BOARD - Istituto Europeo di Oncologia. https://www.ieo.it/en/Latest_News/Molecular_Tumour_Board/ (accessed 26 Oct2021).
15. Tumore alla mammella e target therapy. In Lombardia si punta ad implementare test di sequenziamento di ultima generazione in Hub dedicati - Quotidiano Sanità. http://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo_id=96146 (accessed 26 Oct2021).
16. IV Indagine sullo stato di attuazione delle reti oncologiche - AGENAS. <https://www.agenas.gov.it/comunicazione/primo-piano/1846-presentazione-della-iv-indagine-sullo-stato-di-attuazione-delle-reti-oncologiche> (accessed 26 Oct2021).

Il percorso MTB.Next è stato realizzato da Edra S.p.A.
con il supporto incondizionato di

