

---

## DOCUMENTO PERIPLO

### Obiettivi del Documento

- Approfondire e definire lo stato dell'arte sulle problematiche della caratterizzazione molecolare dei tumori (con particolare riferimento alla profilazione mutazionale con NGS)
- Fornire una chiave interpretativa per l'implementazione e l'organizzazione del Molecular Tumor Board (MTB) a livello delle Reti Oncologiche Regionali
- Offrire Proposte organizzative per i Laboratori di Patologia Molecolare sulla base dei fondamenti scientifici, della Qualità e della Sicurezza
- Definire le Indicazioni ed i Criteri di Appropriatezza per la prescrizione di indagini NGS nei singoli tumori e nelle singole situazioni cliniche
- Definire i campi di Ricerca Clinica e Traslazionale che coinvolgono la profilazione mutazionale come base per la selezione delle terapie
- Definire il ruolo di PERIPLO nel processo di innovazione in atto, concernente la medicina di precisione basata sulla profilazione mutazionale, risultando garantite
  - o Promozione della Proposta/Documento presso le Istituzioni Nazionali, Regionali e Locali, le Società Scientifiche e le Associazioni
  - o Realizzazione di iniziative educazionali a sostegno per professionisti sanitari
  - o Aggiornamento costante del Documento sulla base di Nuovi Risultati

### Indice

- Introduzione
- Profilazione Molecolare e Terapie Oncologiche
- Laboratorio di Patologia Molecolare
- Indicazioni alla Profilazione in relazione all'utilità clinica

- 
- Ricerca
  - Proposte PERIPLO
    - Decalogo
    - Nuove Proposte
  - Bibliografia

### **Introduzione**

Sono in atto e sono attesi profondi cambiamenti per quanto riguarda la terapia personalizzata e di precisione per i pazienti oncologici: le innovazioni sono legate alla caratterizzazione molecolare e alle nuove opportunità terapeutiche. Ci si aspetta quindi una rivoluzione nei paradigmi di cura, che potrebbe portare a medio termine a scenari completamente nuovi (diagnosi precoce su campioni di sangue, terapie farmacologiche mirate su difetti genici ed indipendenti dalla sede iniziale del tumore, etc); questi cambiamenti richiedono capacità di governo e di implementazione delle tecnologie.

Inoltre, si moltiplicano le proposte di innovazioni tecnologiche concernenti la diagnostica molecolare dei tumori, ancor prima di validazioni scientifiche sulla utilità clinica e di analisi sulla sostenibilità economica del Sistema Sanitario Nazionale. Ciò provoca richieste –talora immotivate – di pazienti e familiari e difficoltà di scelta per i clinici.

PERIPLO Associazione si occupa da tempo della implementazione delle tecnologie che possono risultare di utilità per i pazienti oncologici e pone al centro dell'attenzione di tutti l'opportunità costituita dalle Reti Oncologiche Regionali per garantire appropriatezza, qualità e sicurezza in un contesto di equità e sostenibilità.

### **Profilazione Molecolare e Terapie Oncologiche**

Il successo di svariati farmaci a bersaglio molecolare, cioè diretti verso specifiche alterazioni della cellula neoplastica o del micro-ambiente tumorale, sta spingendo la ricerca farmacologica e l'applicazione clinica alla

---

considerazione per nuovi composti, a scapito delle tradizionali terapie (chemioterapia soprattutto).

E' indubbio che questa stagione sia stata inaugurata dalle maggiori conoscenze sulla biologia della trasformazione e della crescita neoplastica; è d'altro canto altrettanto vero che la eterogeneità intratumorale e la instabilità genetica rappresentino limiti importanti per questi approcci terapeutici mirati. E' comunque utile ricordare come l'armamentario dei farmaci antineoplastici "molecolari" si sia andato arricchendo negli ultimi anni (decine di farmaci approvati per varie indicazioni) e molti altri prodotti siano già ora sotto esame per l'approvazione da parte degli Enti Regolatori.

La più recente ondata di nuovi farmaci oncologici è caratterizzata dalla applicazione –nelle varie fasi della ricerca e poi nella pratica clinica- dei principi della precision medicine; sulla base di caratteristiche biomolecolari della neoplasia viene adottato un trattamento personalizzato ("tailored therapy"); successi e limiti di questo approccio sono ora evidenti in molti campi dell'oncologia: carcinoma mammario (HER2), carcinoma polmonare (EGFR) e carcinoma coloretale (KRAS) ne sono esempi consolidati nel tempo e di grande importanza. Ulteriori progressi possono essere ottenuti con una ancor più approfondita conoscenza molecolare del tumore (e dell'ospite), grazie a tecnologie di genomica oncologica più specifiche. Il processo passa attraverso l'individuazione delle alterazioni geniche rilevanti per la crescita neoplastica, che diventano quindi teorici bersagli di farmaci specifici (actionability, quando per le proteine alterate non si dispone di un farmaco specifico, ma la pathway in cui sono inserite è conosciuta e può essere colpita con un farmaco; druggability, quando le corrispondenti proteine sono colpite direttamente da un farmaco specifico).

La complessità del cancro ed in particolare dei tumori solidi a più elevata incidenza (polmone, mammella, grosso intestino, prostata) rende comunque difficile il successo anche per i più moderni approcci personalizzati. Concorre a questa complessità, in primo luogo, l'eterogeneità genomica delle cellule neoplastiche, sia ad un dato momento, che nelle varie fasi di sviluppo tumorale (eterogeneità spaziale e temporale): la popolazione cellulare neoplastica è

eterogenea già precocemente e le indagini molecolari individuano solo la popolazione prevalente, mentre l'evoluzione del tumore si realizza - spontaneamente o sotto la pressione selettiva dei trattamenti- con cloni inizialmente minoritari. Inoltre, le svariate alterazioni genomiche realizzano nella cellula neoplastica un network di alterazioni fenotipiche, che supera il blocco di singoli passaggi e può vanificare, soprattutto nel lungo periodo, l'applicazione di farmaci a bersaglio singolo.

Approcci estremamente innovativi hanno guardato alla possibilità di ottenere la caratterizzazione genomica di ogni singolo tumore per applicare in ogni singolo caso la molecola corrispondente alla alterazione riscontrata: questo approccio è oggi fattibile grazie all'applicazione di metodiche di indagine genomiche più largamente disponibili : Next Generation Sequencing e Next Next Generations Sequencing (Single Cell, Single Molecule); anche l'analisi estesa di molte alterazioni geniche può essere effettuata (sino all'intero patrimonio genico): le prospettive sono interessanti, ma l'applicazione alla singola situazione risulta in vantaggi per ora limitati. L'applicazione di strumenti capaci di indagini high-throughput incrementa in generale la sensibilità e permette persino, sulla base di dati recenti, di ipotizzare la diagnosi precoce su campioni di sangue periferico.

In particolare, la Next Generation Sequencing (NGS) è una tecnologia che consente il sequenziamento contemporaneo di ampie regioni del genoma. A tale riguardo, si distinguono tre tipologie di NGS:

- Whole Genome Sequencing (WGS) ovvero il sequenziamento dell'intero genoma;
- Whole Exome Sequencing (WES) ovvero il sequenziamento delle sole regioni codificanti del genoma;
- Targeted Sequencing (TS) ovvero il sequenziamento di alcune regioni specifiche del genoma.

Solo il Targeted Sequencing è arrivato alla pratica clinica con pannelli genici di grandezza estremamente variabile, da pochi geni a centinaia di geni. In genere, i pannelli dedicati all'oncologia includono i principali oncogeni ed anti-oncogeni

coinvolti nella cancerogenesi e nella progressione tumorale, con particolare riguardo alle alterazioni genetiche actionable o druggable oppure che possano avere un ruolo prognostico/predittivo.

Le dimensioni dei pannelli attualmente impiegati nella ricerca e nella pratica clinica riguardano un numero elevato di geni (sino a centinaia). Tuttavia, i recenti sviluppi nel campo della terapia a bersaglio molecolare e della immunoterapia spingono all'impiego di pannelli genici di dimensioni sempre maggiori, ai fini dell'individuazione di mutazioni sfruttabili dal punto di vista clinico. Inoltre, la valutazione del carico mutazionale del tumore (Tumor Mutation Burden, TMB) richiede l'impiego di pannelli che coprano circa 1 Mb del genoma. Così facendo si può avere un più completo profilo molecolare della neoplasia (CGP, Comprehensive Genomic Profiling).

Inoltre, sono disponibili pannelli di NGS per l'analisi del DNA libero circolante (cfDNA, cell free DNA) in grado di sequenziare un numero elevato di geni. L'impiego del sequenziamento mediante NGS del cfDNA per la identificazione di mutazioni sta progressivamente aumentando nella diagnostica oncologica.

Infine, recenti ricerche hanno portato allo sviluppo farmacologico basato su infrequenti alterazioni molecolari ed "agnostico" per sede ed istotipo (MSI-H o dMMR; TRK), aprendo prospettive completamente innovative anche sotto il profilo dell'organizzazione assistenziale.

## **Il Laboratorio di Patologia Molecolare**

L'esigenza inderogabile di completare gli esami di diagnostica e stadiazione anatomo-patologica di alcune malattie tumorali (carcinoma colon-rettale avanzato, carcinoma polmonare, carcinoma mammario, carcinoma tiroideo, GIST, melanoma, gliomi, ecc..) con indagini di biologia molecolare da estratti di acidi nucleici e di proteine, necessarie per definire caratteristiche strettamente correlate con l'uso appropriato di nuovi protocolli di terapia, ha indotto le strutture di Anatomia Patologica ad organizzare attività di diagnostica molecolare. In quest'ottica è preferibile individuare laboratori di diagnostica

molecolare di riferimento e con adeguata esperienza, a cui delegare nuove esigenze diagnostiche. Le indagini molecolari sono estremamente complesse nella loro esecuzione e nella interpretazione dei risultati. Pertanto, queste indagini dovrebbero essere eseguite in laboratori di riferimento con un adeguato livello di dotazione tecnologica e con competenze specifiche nel settore.

La letteratura e le prospettive attuali inducono a ritenere che nell'immediato futuro, sostanzialmente per tutte le neoplasie, verranno richieste nuove determinazioni di biologia molecolare ad indirizzo terapeutico, con l'esigenza di fornire dati di alta qualità assieme ad un'efficienza produttiva che solo laboratori adeguatamente organizzati e di provata esperienza potranno fornire. Questo anche a fronte di contestuali problematiche socio-economiche e di appropriatezza prescrittiva, che l'uso dei nuovi farmaci biologici vengono a proporre.

Diventa pertanto necessario pianificare l'offerta di diagnostica molecolare ai pazienti oncologici (sia ai sensi di un corretto uso delle risorse economiche, sia per la volontà di individuare modelli organizzativi e laboratori capaci di fornire tempestivamente dati altamente qualitativi). In questo senso sono in corso collaudate esperienze a livello nazionale e in altri Paesi che spingono a centralizzare queste attività in laboratori altamente specializzati (e certificati); questi Laboratori debbono garantire -in virtù di una maturata esperienza, di adeguati organici e di requisiti strutturali e strumentali - un progressivo e costante sviluppo tecnologico e strumentale con applicazione di metodologie di ultima generazione.

Considerata l'attuale organizzazione ed anche l'aspetto del contenimento dei costi, si può ritenere preferibile la scelta di centralizzare le attività in un numero assai limitato di Laboratori. Tali Laboratori dovranno essere capaci in termini di esperienze professionali, requisiti strutturali, dotazioni strumentali ed efficienza organizzativa, di soddisfare le esigenze espresse e potranno rappresentare la soluzione più razionale e conforme in un ottimale rapporto costo/beneficio.

Un'ulteriore ragione a favore della centralizzazione è costituita dal prevedibile sviluppo della Biopsia Liquida. Già essa viene utilizzata per la individuazione di

alterazioni geniche predittive di risposta ad alcuni farmaci; ma ci si può attendere che venga presto utilizzata in molti altri settori (monitoraggio della risposta, individuazione di nuove mutazioni, rilevazione di malattia minima residua, sino alla diagnosi vera e propria di malattia e sottotipo).

In sostanza, le ragioni che spingono verso una Centralizzazione della Diagnostica Molecolare per le Sue applicazioni più avanzate (per tecnologia o rarità dell'applicazione) sono:

- Qualità (aspetto relevantissimo in relazione alle ricadute applicative per la scelta terapeutica)
- Contenimento dei Costi (in relazione a principi di economia di scala)
- Opportunità di collegamento con i Laboratori di Ricerca (più facile implementazione di nuove tecnologie)
- Disponibilità e Aggiornamento di Macchinari
- Collegamento a Biobanca certificata

In generale, ma anche considerando l'estrema rilevanza del risultato di analisi siffatte ai fini delle scelte terapeutiche, i parametri di Qualità e i Criteri per l'accreditamento dei Centri debbono rimanere assai stringenti.

A questo proposito, vale la pena di ricordare:

- Modifiche nel settore dei test per la diagnostica sono attese nel prossimo futuro. Il nuovo Regolamento del Parlamento Europeo e del Consiglio relativo ai dispositivi medici, che modifica precedenti direttive e regolamenti, detta infatti regole più stringenti che potrebbero in qualche modo limitare l'utilizzo di pannelli non approvati per la diagnostica.
- Per quanto riguarda l'accreditamento dei laboratori medici, questo è regolato da normative internazionali. Sebbene la maggior parte dei laboratori italiani abbia una certificazione ISO9001, la normativa di riferimento per i laboratori medici è la ISO15189 che è in grado di aggiungere criteri ulteriori rispetto alla ISO 9001. In particolare, la ISO15189 comprende i requisiti gestionali propri della ISO9001 ma anche quelli tecnici della ISO17025.
- Pertanto, la norma riguarda tutti gli aspetti della analisi, dalla raccolta del campione alla esecuzione tecnica della analisi ed infine alla refertazione.

L'applicazione della ISO 15189 assicura quindi gli utenti su aspetti rilevanti per un laboratorio quali la precisione, l'affidabilità, e più in generale la qualità dei risultati delle analisi.

- Risulta poi fondamentale che i laboratori partecipino a programmi di controllo di qualità esterni (EQA, external quality assessment). L'EQA è definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come "un sistema di controllo oggettivo dei risultati di laboratorio da parte di un'agenzia esterna".
- L'obiettivo principale dell'EQA è garantire la coerenza tra laboratori. Il processo contribuisce a stabilire, armonizzare e standardizzare le migliori pratiche di analisi, di interpretazione dei risultati e di accuratezza dei referti. È importante sottolineare che il processo EQA può identificare errori sistematici nella metodologia che potrebbero non essere rivelati dai processi interni di controllo qualità.
- I programmi di EQA devono essere svolti da enti non a fini di lucro che non abbiano interessi commerciali, tipicamente società scientifiche o enti certificatori operanti in ambito accademico.
- Al momento esistono pochi schemi EQA specifici per la NGS. Tuttavia, stanno aumentando i programmi nei quali vengono utilizzati campioni di controllo con alterazioni genetiche multiple che si prestano alla valutazione della performance di pannelli di NGS.

L'evoluzione scientifica e tecnologica nel settore della diagnostica molecolare è impressionante e caratterizzata dallo sviluppo di tecnologie sempre più avanzate -e quindi in grado di intercettare alterazioni minime-, ma anche dallo sviluppo di nuovi macchinari e tecnologie dedicate ai test più diffusi, con costi di gestione ridotti.

Certamente può essere difficile garantire l'introduzione delle innovazioni necessarie, attraverso una produzione autonoma. Molti soggetti pubblici e privati si offrono oggi a livello anche internazionale per l'esecuzione di esami di profilazione del genoma o dell'espressione genica, non ancora riconosciuti alla rimborsabilità dal nostro Sistema (vedi DPCM 10.1.2017 sui nuovi LEA), ma



---

potenzialmente utili in casi selezionati; talchè i pazienti –a meno di essere inseriti in programmi di ricerca- acquistano il servizio personalmente.

Sono esempi di questo tipo:

- La valutazione dei test di espressione genica in caso di carcinoma mammario per la scelta della chemioterapia adiuvante; attualmente eseguibile con vari metodi (anche attraverso l'invio di campioni in Laboratori all'estero).
- Le indagini basate su un'ampia profilazione genomica con la identificazione di svariate alterazioni geniche (mutazioni, delezioni, inserzioni, amplificazioni, ecc.) includenti sia quelle già riconosciute per la terapia target che altre potenzialmente utili. Queste indagini estese possono essere utili almeno per l'inserimento in trials dedicati ad una singola alterazione molecolare, oppure in casi selezionati di tumori rari e tumori a sede primitiva sconosciuta.

### **Istituzione e funzionamento del “Molecular Tumor Board”**

I progressi nell'ambito della diagnostica molecolare sono destinati ad avere un grande impatto sulla medicina e l'organizzazione sanitaria, in particolare per quanto riguarda l'oncologia; le scienze “omiche” si inseriscono nell'oncologia per tutti gli aspetti (prevenzione, diagnosi e cura); l'inserimento deve avvenire in un'ottica di attenzione per l'efficacia, l'efficienza (cost-effectiveness) e la sostenibilità.

Le attuali conoscenze permettono infatti di identificare molte basi genetiche delle neoplasie, ed offrono l'opportunità

- di identificare individui e gruppi maggiormente suscettibili di sviluppare determinate neoplasie.
- di identificare alterazioni molecolari che rappresentano bersagli per farmaci altamente selettivi.

E' prevedibile che l'avanzamento tecnologico (in particolare per le tecniche di sequenziamento, la riduzione dei costi e l'aumento del numero di farmaci a

bersaglio molecolare, porterà presto a trovare applicazione per molte tecnologie avanzate, incluso il sequenziamento di tipo whole-exome (WES). I clinici e il sistema dovranno quindi confrontarsi sempre di più con informazioni molecolari complesse e dovranno scegliere quale piattaforma utilizzare nella loro pratica clinica. I large scale sequencing (WES o WGS) di campioni tumorali e l'espansione esponenziale dei data set di "big data" genomici renderanno sempre più complessa l'interpretazione dei dati.

La situazione nel recente passato (e prima della istituzione dei Molecular Tumor Board) era caratterizzata da:

- Molti test molecolari effettuati comunemente nei vari Laboratori del SSNR; ma la forte dipendenza del risultato delle conseguenti azioni terapeutiche dalla qualità del test esige una grande attenzione per tecnologie e procedure impiegate con l'avvio di processi di centralizzazione
- Per quanto attiene alcuni test molecolari sinora non compresi nei LEA alcune Regioni hanno disposto la rimborsabilità con regole che concernono anche i residenti di altre Regioni.
- Ogni forma organizzativa dovrà tuttavia avere necessariamente:
  - da una parte nella figura professionale dell'Oncologo Medico o dell'Ematologo il responsabile della prescrizione "appropriata" dell'esame;
  - d'altra parte, nell'Anatomo-Patologo l'unico responsabile della scelta "appropriata" del campione da analizzare, sia esso istopatologico che citologico, essendo ricondotti poi i risultati delle indagini molecolari eseguite, in omogenei report diagnostici.

Il Molecular Tumor Board (MTB) viene istituito per la gestione di queste complesse problematiche. In particolare:

- per gli aspetti concernenti la pratica clinica si occupa della Qualità delle Prestazioni

- per quanto attiene la Ricerca si occupa della promozione delle ricerche cliniche e traslazionali più qualificate, con particolare attenzione per quelle promosse dal Ministero della Salute e dalla Rete degli IRCCS
- per quanto riguarda possibili interventi sulle varie innovazioni tecnologiche offre pareri motivati su utilità clinica e sostenibilità economica

Nella più frequente accezione, i Molecular Tumor Board multidisciplinari si incontrano regolarmente con la finalità di discutere opzioni di terapie mirate basate su informazioni derivanti da analisi di next generation sequencing sul DNA/RNA tumorale ottenuto da biopsie di pazienti con tumori in stato localmente avanzato o metastatici, resistenti a pregresse terapie, o pazienti con neoplasie rare.

I MTB danno la possibilità di discutere casi clinici complessi e di integrare dati clinico-genomici con l'obiettivo di definire il trattamento ottimale per un paziente in un momento della storia naturale della malattia, sulla base delle opzioni terapeutiche disponibili e sulla base del rapporto costo/beneficio dei trattamenti. Un MTB è quindi un team multidisciplinare che integra competenze di oncologi, bioinformatici, patologi e biologi molecolari, genetisti che si incontra con regolarità per discutere i risultati di varianti genomiche ottenute da analisi di next generation sequencing su DNA tumorale in funzione di dataset più ampi derivanti da banche dati genomiche, con l'obiettivo di definire una terapia mirata da raccomandare per un paziente con cancro che verrà somministrata da un oncologo esperto.

Tuttavia, come precedentemente illustrato, le problematiche della diagnostica molecolare avanzata sono oggi ben maggiori di quelle suddette e riguardano anche aspetti come la profilazione dell'espressione genica, la biopsia liquida, la ricerca di geni di predisposizione a bassa penetranza, ecc.

Per tali ragioni, per il MTB vengono individuate le seguenti finalità.

- Redazione di un Piano Strategico per la Diagnostica e la Medicina Molecolare in Oncologia

- Discussione di Casi Clinici con valutazione genomica già effettuata (su presentazione del rispettivo GOM/DMT)
- Discussione di casi clinici che abbisognano di valutazione genomica (su presentazione del rispettivo GOM/DMT)
- Individuazione di Situazioni e Cliniche per cui sia necessario ricorrere a Test Molecolari (inclusi quelli non disponibili nel sistema)
- Produzione di protocolli per pazienti che abbiano già ricevuto valutazioni di diagnostica molecolare con risultati potenzialmente utilizzabili sotto il profilo clinico
- Individuazione dei Test Molecolari di provata Efficacia per la diagnostica oncologica, ai fini della definizione prognostica o delle scelte terapeutiche
- Individuazione delle Unità autorizzate alla effettuazione dei test molecolari di primo livello più frequentemente adottati nella pratica clinica per la diagnosi e la cura dei tumori
- Verifiche di Qualità sulle Unità che svolgono Test Diagnostici
- Promozione delle Ricerche Cliniche e Traslazionali riguardanti la diagnostica e la Medicina Molecolare in Oncologia, in particolare quelle promosse dal Ministero della Salute e dalla Rete degli IRCCS Oncologici (Alleanza contro il Cancro)
- Promozione della partecipazione collaborativa a programmi nazionali di implementazione di Data Base su correlazioni clinico-genomiche.

## Ricerca

Recentemente, i progressi nelle tecnologie, nelle scienze digitali e nell'apprendimento automatico hanno iniziato a trasformare le modalità attraverso le quali costruire l'evidenza scientifica (prove di efficacia).

Se da un lato la pandemia di COVID-19 ha messo in luce i limiti sistemici intrinseci del panorama degli studi clinici, dall'altro ha stimolato alcuni cambiamenti positivi, tra cui nuovi disegni di sperimentazione e il passaggio a un sistema di generazione delle evidenze più intuitivo e incentrato sul paziente. Gli studi randomizzati controllati sono stati il gold standard per la generazione di evidenze in tutte le aree della medicina, in quanto consentono stime imparziali dell'effetto del trattamento senza fattori confondenti; tuttavia, con il modello di ricerca clinica tradizionale, lo studio di nuovi trattamenti per i sottotipi di cancro rari è molto oneroso, in particolare per quanto riguarda il reclutamento dei pazienti, l'onere finanziario e il tempo necessario per produrre risultati definitivi. Infatti -e può servire ad esempio il caso dell'adenocarcinoma polmonare- ogni singolo sottotipo molecolare di una neoplasia finisce per diventare raro o rarissimo, con le conseguenti difficoltà di realizzare trials tradizionali.

Le sperimentazioni sui tumori vengono sempre più spesso progettate e condotte in piccoli gruppi geneticamente definiti.

Pertanto, i paradigmi tradizionali di progettazione degli studi devono adattarsi ai rapidi progressi contemporanei nella genomica, nell'immunologia e nella medicina di precisione. Sono quindi stati ideati nuovi modelli di studio più adatti al contesto attuale.

Gli "umbrella trials" sono studi che valutano più terapie mirate per la stessa entità patologica, stratificate per alterazione molecolare. I "basket trials" sono studi indipendenti dal tessuto o indipendenti dall'istologia in cui la terapia mirata viene valutata su più tipi di neoplasia con la stessa alterazione molecolare.

Il MOT è un disegno di studio prospettico e osservazionale che recluta i pazienti indipendentemente dal biomarcatore e raccoglie dati completi su ciascun partecipante. Il MOT è una combinazione di studio interventistico e di studio osservazionale prospettico

Infine, sempre più spesso vengono considerati i dati di Real World. È importante distinguere tra RWD, che si riferisce ai dati generati dall'assistenza standard di routine dei pazienti, e Real World Evidence (RWE), che è l'evidenza generata dai dati della RWD. La RWE genera da studi pragmatici e osservazionali

---

prospettici e/o retrospettivi ed inevitabilmente le agenzie regolatorie hanno cominciato a prendere in considerazione anche i dati generati dalla RWD.

### **Proposte PERIPLO**

#### **REVISIONE DEL DECALOGO PERIPLO E RISULTATI DELLA SUA IMPLEMENTAZIONE**

Il decalogo PERIPLO vuole essere una guida per definire, sulla scorta dei dati della letteratura scientifica, alcuni elementi che consentono ai MTB regionali di operare in maniera confrontabile e di produrre stati di avanzamento utili per costante definizione di questa materia.

1. Definire i criteri di eleggibilità dei pazienti al percorso PM (Performance status, Aspettative di vita, stadio della malattia, etc). E' questo un elemento di garanzia per i pazienti e per il SSR nell'ottica di evitare sprechi o perdite di chance. Potrebbe essere utile inserire l'ipotesi di valutazione MTB anche nei PDTA o prevedere un profilo di casi eleggibili condiviso dall'intero sistema regionale.
2. Definizione dei criteri per identificare i test diagnostici appropriati (ad es., marcatura CEIVD, reportistica esaustiva, etc.) Diventa un tema fondamentale per proporre una governance anche nel settore della diagnostica, spesso deregolamentata. L'appropriatezza prescrittiva dei test diagnostici validati, rispettando i criteri di utilità clinica del quesito diagnostico, è un criterio fondamentale per l'avvio di percorsi in ambito del SSR, dal momento che si attivano specifici utilizzi di farmaci talvolta fuori indicazione
3. Definizione del timing per i test diagnostici (quali test fare alla diagnosi, progressione, etc) Si conferma la necessità di declinare la tematica nei diversi PDTA. E' ovvio che i test alla diagnosi devono avere forti supporti scientifici e costanti aggiornamenti prodotti periodicamente dal TMB stesso.
4. Definizione requisiti minimi dei laboratori che devono eseguire i test (Volumi soglia/Costo efficacia, etc. E' un'occasione per fare chiarezza del ruolo e sul numero delle anatomie patologiche potenzialmente coinvolte. Devono essere definiti criteri oggettivi che tengono conto della domanda/offerta e delle competenze acquisite.

---

In via indicativa è auspicabile di prevedere 1 struttura per non meno di 1.000.000 di abitanti con possibili accordi di “specializzazione” per le singole strutture.

5. Definizione Tariffe Rimborsabilità per i Test (Rimborso per patologie, rimborso per numero di geni testati, etc) su budget Regionale/LEA Si deve tener conto di quanto declinato ai punti 1),2),3). Il tema della rimborsabilità è uno degli strumenti di controllo e monitoraggio della appropriatezza. Occorre porre la massima attenzione a criticità con strutture private che devono attenersi a quanto previsto dal SSR.

6. Integrazione del percorso PM nei PDTA già definiti Occorre un lavoro di rivisitazione dei PDTA secondo il punto 1) e 2) prevedendo periodiche revisioni da parte del TMB regionale. In ogni caso la scelta di prescrivere la diagnosi molecolare deve essere tracciabile, per il singolo caso, nella valutazione multidisciplinare.

7. Definizione Budget Regionale farmaci MGTO (Molecular Guided Treatment Option) E’ un processo in divenire difficilmente quantizzabile a priori che si alimenta con le diverse esperienze regionali, Occorre ridisegnare l’intera filiera che definisce la spesa per farmaci oncologici. Utile una scelta nazionale che condiziona l’accesso al fondo alla costituzione del TMB.

8. Implementazione Registri per Raccolta dati (RWE) Integrazione Registri Dati su infrastruttura nazionale (MTB accreditato AIFA) Una banca dati alimentata dalle diverse esperienze regionali è fondamentale non solo per gli aspetti clinici ma anche per quelli economici. E’ fondamentale un accesso snello ai dati ed una loro periodica elaborazione da parte di un comitato tecnico di esperti.

9. Definire i requisiti minimi che un centro deve rispettare per essere sede di MTB riconosciuto a livello regionale (casistica/anno, expertise patologie etc) In fase iniziale si potrebbe pensare ad un TMB regionale che svolge funzioni di programmazione, ma anche di tipo clinico su casistica selezionata indirizzata dai diversi Dipartimenti Oncologici. Solo in una fase successiva si può prevedere una più ampia distribuzione nel territorio, comunque a livello di centri di alta specializzazione.

---

10. definizione processo revisione delle decisioni terapeutiche e promozione linee guida di patologia (è un processo che si autoalimenta attraverso i dati raccolti).

L'attività del TMB regionale è in continua evoluzione ed ha in carico anche la comunicazione per l'intero sistema. E' un processo di costante interazione sia con il settore diagnostico che con quello clinico, con funzioni legittimate dal governo regionale

#### NUOVA PROPOSTA: IMPLEMENTAZIONE DEL MODELLO AGNOSTICO

L'oncologia di precisione, in una logica di appropriatezza prescrittiva, si sta sviluppando secondo tre modelli: modello istologico, agnostico e mutazionale (o da MTB).

I Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM) o Disease Magement Team (DMT) e i Molecular Tumor Board (MTB) sono i due elementi cardine all'interno delle Reti Oncologiche Regionali (ROR) in questo percorso ai fini della identificazione dei test genomici e farmaci target da prescrivere.

Il modello istologico prevede l'effettuazione di test genomici specifici per patologia propedeutici ad identificare alterazioni di "primo livello" che azionano farmaci target rimborsati e la cui gestione è in carico totalmente ai GOM.

Il modello agnostico prevede l'effettuazione di test genomici secondo una logica agnostica cross patologie per identificare alterazioni che azionano farmaci target rimborsati (ad oggi in Italia rappresentato solo dai farmaci NTRK) e la cui gestione è tipicamente demandata ai GOM (salvo alcune eccezioni previste in alcune Regioni con gestione da board di area vasta o MTB).

Il modello mutazionale (o da MTB) prevede invece che, una volta esaurite le opzioni terapeutiche disponibili, pazienti che siano in un buono stato di salute possano accedere ad una profilazione estesa per ricercare altre mutazioni potenzialmente actionable con farmaci target non rimborsati (es studi clinici, usi compassionevoli, 648, fondo AIFA 5 %, off label); la gestione di questa tipologia di pazienti prevede il



## Riferimenti Bibliografici e Normativi

- Nello Martini, Paolo Marchetti. Il Nuovo Modello Mutazionale in Oncologia. IL Pensiero Scientifico Editore 2019
- Nello Martini. Il Nuovo Modello Mutazionale in Oncologia. Cosa cambia nel processo programmatico e nel modello organizzativo dei decisori. I Supplementi di Politiche Sanitarie. IL Pensiero Scientifico Editore 2019
- Regione Veneto. Decreto Giunta Regionale 67, 8.7.2019 (Istituzione del Gruppo di Lavoro interdisciplinare Molecular Tumor Board (MTB))
- Regione Lombardia. Deliberazione Giunta Regionale XI/1986, 23.7.2019 (Ulteriori Determinazioni in ordine alla gestione del servizio sanitario e sociosanitario regionale per l'anno 2019)
- DPCM 15 del 12 gennaio 2017 (Definizione e Aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n.502)
- Accordo Stato Regioni 59/CSR del 17 aprile 2019 (Revisione delle Linee Guida organizzative e delle raccomandazioni per la Rete Oncologica che integra l'attività ospedaliera per acuti e post-acuti con l'attività territoriale)
- Intesa Stato Regioni 158/CSR del 21 settembre 2017 (Attivazione della Rete Nazionale dei Tumori Rari) ((G.U. de 16.1.2018))
- Decreto del Ministro della Salute del 1 febbraio 2018 (Istituzione del Coordinamento Funzionale della Rete Nazionale Tumori Rari)
- Deliberazione A.Li.Sa. 295 del 21 novembre 2018 (Assegnazione delle Funzioni di Rete Oncologica al DIAR Oncoematologia)
- Deliberazione A.Li.Sa. 71 del 4 marzo 2020 (Istituzione del Gruppo di Lavoro Interdisciplinare Molecular Tumor Board regionale)

ALLEGATO  
ACCESSO AI FARMACI

## SPERIMENTAZIONE CLINICA

In Oncologia, più che in altre discipline, la miglior opzione terapeutica può essere quella di aderire ad una sperimentazione clinica, quando mancano valide opzioni riconosciute o anche per l'accesso a nuovi farmaci con valore aggiunto.

In una recente Review (Journal of Clinical Oncology 2023) Unger ha riportato che per gli oltre 100000 pazienti inseriti in oltre 500 trials (di cui 163 con miglioramento della sopravvivenza) sono stati ottenuti vantaggi pari a 14 milioni di anni di vita guadagnati.

Anche in questo caso è importante il buon funzionamento della Rete Oncologica (sia Rete Oncologica Regionale che Rete Nazionale dei Tumori Rari): i pazienti devono poter accedere ai Centri dove le Sperimentazioni vengono eseguite ed oggi l'applicazione del Regolamento Europeo (che garantisce qualità) ed il buon funzionamento del Comitato Etico Territoriale possono aiutare per dare evidenza alle Sperimentazioni Cliniche in atto e alla possibilità di accedervi.

Nel caso specifico di trials fondati sulle caratteristiche geniche e la profilazione mutazionale è spesso importante l'accesso a studi di fase 1. Con la Determina n. 809/2015 ("Determina inerente i requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie, che eseguono sperimentazioni di fase I), l'AIFA ha definito i requisiti minimi necessari per il funzionamento delle strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni cliniche dei medicinali di fase I; l'intento è mirato a garantire la sicurezza e il benessere dei soggetti che partecipano alla sperimentazione (pazienti e/o volontari sani) e alla corretta conduzione dello studio secondo le Good Clinical Practices, assicurando al contempo elevati standard di qualità. Questi studi, potranno essere condotti esclusivamente presso le Unità di Fase 1 in possesso dei sopracitati requisiti, requisiti che vanno autocertificati all'AIFA.

## OFF LABEL

Secondo la Legge 94/98 (Art.2 e 3), in singoli casi ed in mancanza di alternative terapeutiche il medico può impiegare un medicinale prodotto industrialmente in maniera non conforme a quanto previsto dall'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata da AIFA e all'autorizzazione riconosciuta agli effetti dell'applicazione dell'articolo 1, comma 4, della legge 23 dicembre 1996, n.648. Ciò avviene sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso.

Secondo la legge finanziaria 2007: la prescrizione di farmaci off-label non può assumere carattere diffuso e sistematico, ameno di richiesta AIFA per inserimento nella legge 648/96 o di attivazione protocollo sperimentale no profit.

## USO COMPASSIONEVOL

Il Decreto Ministeriale 7 settembre 2017 regola il cosiddetto Uso compassionevole. Il citato DMS recepisce le linee guida dell'EMA sull'uso compassionevole dei medicinali "Guideline on Compassionate use of Medicinal Products, pursuant to article 83 of Regulation (EC) n. 726/2004", come previsto dall'art. 158 comma 10 del D.L. 219/2006.

EMA fornisce raccomandazioni a tutti gli Stati membri riguardo la somministrazione, distribuzione e utilizzo. Le raccomandazioni hanno il fine di standardizzare i programmi in tutta l'UE, ma ogni Stato membro ha propria legislazione. Sul sito viene anche pubblicato un elenco di opinioni adottate dal CHMP.

L'Uso Compassionevole riguarda il ricorso a farmaci per un singolo paziente o per un gruppo di pazienti per il trattamento di patologie gravi, malattie rare, tumori rari o in condizioni di malattia che li pongano in pericolo di vita, per i quali non siano disponibili valide alternative terapeutiche o che non possano essere inclusi in una sperimentazione clinica o ancora pazienti già trattati nell'ambito di una sperimentazione clinica conclusa - che abbia generato per gli stessi un beneficio clinico - per consentire una continuità terapeutica. I Farmaci forniti a titolo gratuito dall'azienda Farmaceutica Produttrice. Quindi la materia riguarda, per quanto concerne i farmaci, quelli non ancora autorizzati, quelli in commercio in altri Stati, quelli da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata. Condizioni di inclusione sono: essere oggetto della medesima indicazione terapeutica di studi di fase 3 o 2 o 1 (solo nel caso di malattie rare e tumori rari); avere dati disponibili sulle sperimentazioni sufficienti per formulare un giudizio favorevole sull'efficacia e tollerabilità; essere provvisti di certificazione secondo le norme di buona fabbricazione GMP.

Si distinguono un uso nominale ed un uso un uso legato a programmi di uso terapeutico. Per "Uso Nominale" si intende l'impiego di medicinali nell'ambito dell'uso compassionevole su base nominale per un singolo paziente, in base alle evidenze scientifiche e non nell'ambito di un protocollo clinico definito. Per "programmi di Uso Terapeutico" si intende il cosiddetto "Expanded Access Program", cioè l'impiego di medicinali nell'ambito dell'uso compassionevole in più pazienti, sulla base di un protocollo clinico definito e identico per tutti i pazienti inseriti.

Il medicinale in questione deve essere oggetto di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o essere sottoposto a sperimentazione (Art. 83 comma 2 del Regolamento CE 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 Marzo 2004). L'accesso al medicinale sperimentale prevede un parere favorevole da parte del Comitato Etico a cui afferisce il centro clinico che presenta la richiesta, previa conferma della disponibilità alla fornitura gratuita del medicinale da parte dell'azienda farmaceutica produttrice del medicinale.

La domanda deve essere presentata dal medico o da gruppi collaborativi anche nel caso di pazienti che hanno partecipato ad una sperimentazione clinica che ha dimostrato un profilo di tollerabilità, sicurezza ed efficacia tale da configurare una indicazione alla continuità terapeutica anche a conclusione della sperimentazione, o anche da un medico per singolo paziente non trattato nell'ambito di studi clinici.

## LEGGE 648

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.

Ciò accade 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.

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

Le Strutture prescrittrici devono trasmettere trimestralmente all' AIFA e all'assessorato alla Salute della Regione i dati clinici relativi a ciascun paziente in trattamento con i medicinali inseriti in elenco.

Esiste poi la Sezione che comprende i medicinali che possono essere utilizzati per una o più indicazioni terapeutiche diverse da quelle autorizzate in base a un uso consolidato supportato da dati di letteratura, nel trattamento di patologie nell'adulto e nella popolazione pediatrica per le quali manca un'alternativa terapeutica autorizzata. L'utilizzo dei medicinali non comporta l'obbligo di trasmissione dei dati. La richiesta dell'inserimento di farmaci nell'elenco può essere fatta da Associazioni di malati, Società Scientifiche, Aziende Ospedaliere e Sanitarie, Università, singoli Clinici. Il dossier relativo alla richiesta deve essere inviato ad AIFA.

#### FONDO 5%

Ai sensi dell'Art. 48 L.326/2003 entro il 30 aprile di ogni anno le Aziende farmaceutiche versano, su apposito fondo istituito presso l'Agenzia, un contributo pari al 5 per cento delle spese autocertificate decurtate delle spese per il personale addetto. Le risorse confluite nel fondo di cui al comma 18 sono destinate dall'Agenzia: a) per il 50 per cento, alla costituzione di un fondo nazionale per l'impiego, a carico del SSN, di farmaci orfani per malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie

Un ulteriore 2% - in forza della Legge 175/2021 art. 11 viene destinato per studi clinici e preclinici su malattie rare, studi osservazionali e usi compassionevoli per farmaci non ancora commercializzati in Italia, sorveglianza su farmaci orfani e altri innovativi, ricerca e sviluppo orfani plasmaderivati. Richieste su base nominale per singolo paziente

L'accesso al fondo del 5% è riservato a Centri di documentata esperienza e riguarda Medicinali per malattie rare e particolarmente gravi che pongono il paziente in pericolo di vita, in condizione di urgenza clinica e richiesti esclusivamente per singoli casi su base nominale. Devono sussistere condizioni di assenza di valida alternativa terapeutica disponibile in regime di rimborsabilità, incluse le situazioni di mancata risposta o controindicazione assoluta ai trattamenti eventualmente disponibili e devono riguardare Medicinali per i quali siano disponibili dati pubblicati di efficacia e sicurezza favorevoli relativi a studi almeno di fase II o, nel caso di malattie rare, ritenuti comunque di livello sufficiente, che supportino la relazione clinica del richiedente per il singolo paziente, in base alle condizioni cliniche, lo stadio e la rapida progressione della malattia.

In caso di urgenza, le strutture ospedaliere possono decidere autonomamente di avviare percorsi di terapia che i clinici ritengono più adeguati, facendo anche riferimento a fondi ospedalieri o

regionali dedicati alla copertura di tali regimi terapeutici, in attesa di ricevere eventualmente un rimborso da parte di AIFA.

#### FASCIA C

La Fascia A: comprende tutti i farmaci essenziali e quelli per malattie croniche e sono interamente a carico del SSN a meno che non sia presente una nota AIFA che vincola la rimborsabilità a specifiche condizioni patologiche o terapeutiche in atto.

Fascia H: comprende i farmaci di esclusivo uso ospedaliero, non è dispensabile ai cittadini presso le farmacie aperte al pubblico, ma distribuibili solo nell'ambito delle strutture sanitarie.

Fascia C: comprende farmaci non considerati essenziali o salva vita, sono a totale carico del paziente (ad eccezione dei titolari di pensione di guerra diretta vitalizia-legge 203/2000 e in alcune Regioni dei pazienti con patologia rara)

Secondo la normativa vigente (art.12 comma 5 Legge 189/2012 di conversione del DL n. 158/2012), i medicinali per i quali è rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio comunitaria a norma del regolamento europeo o un'autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi del decreto legislativo 24 aprile 2006, n°219 vengono automaticamente collocati in apposite sezioni dedicate ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità .

L'AIFA deve pubblicare in Gazzetta Ufficiale un provvedimento recante la classificazione del medicinale e il suo regime di fornitura entro 60 giorni dalla data di pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale dell'UE della decisione della Commissione europea sulla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio a norma del regolamento (CE) n.726/2004

La norma di fatto cancella il principio secondo cui l'AIC deve essere subordinata al completamento della valutazione di rimborsabilità e del negoziato

Il medicinale classificato C(nn) è accessibile, ma la spesa per l'acquisto NON è rimborsata dal Servizio Sanitario Nazionale fino almeno alla conclusione dell'iter di negoziazione

Il costo è a carico del Cittadino o delle Strutture Ospedaliere o ASL laddove valuti di poterne sostenere il carico.

Quando è autorizzata un'estensione delle indicazioni terapeutiche di un medicinale autorizzato per l'immissione in commercio secondo la procedura prevista dai regolamenti comunitari è già classificato come farmaco erogabile dal SSN, il medicinale non può essere prescritto per le nuove indicazioni con onere a carico del SSN prima della conclusione della procedura di contrattazione del prezzo e della correlata conferma della rimborsabilità del medicinale medesimo, nonché della pubblicazione da parte di AIFA del nuovo prezzo (art.12 comma 7 Legge 189/2012 di conversione del DL n. 158/2012 )