

# INNOVAZIONE DIAGNOSTICA IN ONCOLOGIA: VALORE E DIRITTI PER I PAZIENTI ONCOLOGICI



*FOCUS CALABRIA*



# Introduzione

Questo documento è stato elaborato sulla base degli elementi emersi durante l'evento tenutosi in data 13 novembre su piattaforma nell'ambito del progetto: **“Innovazione diagnostica in oncologia: valore e diritti per i pazienti oncologici. Focus: Calabria”**.

Il primo di un ciclo di quattro eventi a carattere regionale promosso da Cittadinanzattiva[1] e realizzato con l'obiettivo di sensibilizzare e informare i cittadini sulle opportunità di cura offerte dalla medicina personalizzata in oncologia, contribuendo così ad accrescere consapevolezza e consenso finalizzati a favorire un processo di implementazione nel contesto italiano.

Nell'ambito dell'iniziativa è stato costituito un **board scientifico**:

<b>Luisa Fioretto</b>	<b>Presidente del Collegio Italiano dei Primari Oncologi Medici Ospedalieri (CIPOMO)</b>
<b>Filippo Fraggetta</b>	<b>Presidente della Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica</b>
<b>Antonio Marchetti</b>	<b>Centro Interdipartimentale di Diagnostica Molecolare Avanzata, Università di Chieti-Pescara</b>
<b>Nicola Normanno</b>	<b>Past President Società Italiana di Cancerologia</b>
<b>Carmine Pinto</b>	<b>Direttore Oncologia Medica Comprehensive Cancer Centre AUSL-IRCCS di Reggio Emilia</b>
<b>Giancarlo Pruneri</b>	<b>Direttore Dipartimento di Diagnostica Avanzata, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori di Milano</b>

L'implementazione della medicina di precisione è un chiaro esempio di come l'autonomia regionale riconosciuta a seguito della riforma del titolo V della Costituzione[2], su cui si fonda il nostro sistema sanitario nazionale, si sia tradotta in una frammentarietà del quadro nazionale caratterizzato da iniquità di accesso ai test NGS (Next Generation Sequencing) e alle target therapy correlate ai test di profilazione (farmaci a bersaglio molecolare individuate sulla base dell'analisi del profilo genetico del tumore).

Da qui la scelta di avviare un progetto pilota focalizzandoci inizialmente su quattro Regioni (Lombardia, Calabria, Abruzzo e Sicilia), coprendo un arco geografico che va dal Nord al Sud del

Paese e valutando successivamente l'opportunità di estendere l'iniziativa ad altre realtà e consolidare in tal modo gli obiettivi prefissati e ottenere un quadro più completo a livello nazionale.

Sono stati esaminati, durante gli incontri, l'assetto organizzativo e di governance di quattro territori, ognuno dei quali si contraddistingue per proprie peculiarità che spaziano dalla dimensione demografica agli aspetti morfologici e geografici, al grado di evoluzione dei servizi sanitari per l'accesso alla medicina di precisione e al modello mutazionale.

## Overview

Con la progressiva disponibilità sul mercato e nella pratica clinica oncologica della metodica di sequenziamento Next Generation Sequencing (NGS), attraverso la quale è possibile individuare nelle persone la presenza di eventuali alterazioni genetiche, l'oncologia può iniziare a fare riferimento al modello mutazionale, destinato nel prossimo futuro a integrarsi se non soppiantare quello istologico[3]. *La profilazione genomica fornisce informazioni ampie sulle alterazioni molecolari coinvolte nello sviluppo delle neoplasie, permettendo di tracciare il profilo genetico-molecolare delle varie forme tumorali, al fine di trattare i pazienti con terapie personalizzate*[4].

In estrema sintesi fino a poco tempo fa l'oncologia era basata su un approccio secondo cui la terapia era prescritta in base alla sede primaria del tumore (localizzazione del tumore) ed il suo istotipo mentre attualmente a rivestire un sostanziale ruolo nello sviluppo delle neoplasie sono le alterazioni molecolari che se "intercettate", possono diventare bersaglio di interventi terapeutici, indipendentemente dalla sede del tumore.

Per individuare eventuali alterazioni molecolari e giungere quindi al trattamento personalizzato, è necessario però sottoporre il paziente al test di profilazione genomica. Fino ad alcuni anni fa era possibile rilevare attraverso tali test un'unica alterazione mentre più recentemente il progresso scientifico e le diverse metodiche disponibili hanno permesso di studiare più alterazioni (o varianti) su una singola neoplasia permettendo di utilizzare così anche più farmaci a bersaglio molecolare. Tra le innovazioni rientrano le tecnologie diagnostiche NGS (Next-Generation Sequencing) che permettono di analizzare in parallelo il genoma o porzioni di esso con grande precisione, riducendo sia i costi che le tempistiche relativamente ai risultati.

A titolo esemplificativo risulta utile ricordare la Comprehensive Genomic Profiling (CGP), un metodo che *...sfrutta la tecnologia Next Generation Sequencing (NGS) per esaminare le regioni del genoma tumorale rilevando tutte le possibili varianti (note o ignote) comprese nelle quattro principali classi di alterazioni genomiche*[5]. Il test è utilizzato per profilare i tumori solidi, inclusi: NSCLC, tumore colorettales, tumore mammario, tumore ovarico e melanoma. Il sequenziamento di nuova generazione risulta utilizzato solo nel 50% dei laboratori, stando ai dati più recenti in nostro possesso raccolti dall'indagine realizzata dal CIPOMO nel 2022[6]. Nelle Aziende che utilizzano il sequenziamento

NGS, i laboratori sono collocati nell'81,4% dei casi internamente alla struttura o nella rete regionale. Solo il 18,6% si rivolge a servizi privati. Dall'indagine emerge anche che i laboratori utilizzano per lo più pannelli piccoli in grado di analizzare fino a 50 geni.

PANNELLI	nr centri
n ≤ 20 geni	7
20 geni < n ≤ 50 geni	7
Superiore a 50 geni	3
Non ho questa informazione	1

Fonte CIPOMO

Anche nella survey condotta da SIAPEC nel 2021[7], solo un limitato numero di centri disponevano di tecnologia ed esperienza adeguata per effettuare il sequenziamento NGS attraverso pannelli di 4°, 5° e 6° scelta.

Tabella 4	pannello: gruppo 1	pannello: gruppo 2	pannello: gruppo 3	pannello: gruppo 4	pannello: gruppo 5	pannello: gruppo 6
Numero centri	30	22	17	9	4	3
Numero medio di geni	27	29	31	117	143	202
Numero minimo di geni	2	1	2	9	7	17
Numero massimo di geni	80	161	170	395	524	524

Fonte SIAPeC

È importante evidenziare che i test che analizzano pannelli piccoli/medi di geni (tra i 20 e i 50) sono sufficienti a soddisfare le esigenze diagnostiche di primo livello, come stabilito dalle linee guida (ESMO/ESCAT) per identificare le alterazioni molecolari per le quali esistono farmaci rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale.

Il Molecular Tumor Board (MTB) è un gruppo multidisciplinare, previsto dal Decreto Ministeriale del 30 maggio 2023 e pubblicato in GU il 16 agosto 2023, da strutturare all'interno della Rete Oncologica Regionale (ROR) e in cui operano in maniera integrata figure professionali con diverse competenze specialistiche. *L'obiettivo del MTB è quello di colmare e superare il gap di comunicazione di conoscenza fra le diverse figure professionali, legato per esempio alla differente formazione dei clinici, che spesso hanno conoscenze limitate riguardo alla interpretazione dei dati delle tecnologie di biologia molecolare e, viceversa, dei biologi molecolari, che spesso hanno scarsa contezza delle problematiche di gestione clinica dei pazienti*[8].

Il MTB, sulla scorta delle informazioni ottenute mediante analisi di NGS sul DNA tumorale, ha dunque il compito di discutere sulle indicazioni al test e sulle opzioni terapeutiche da rivolgere a pazienti con tumore in fase avanzata per i quali non ci sono opzioni terapeutiche disponibili, con aspettativa di vita >3 mesi e un ECOG PS 0-2. Va da sé che i pazienti esclusi da una valutazione del MTB saranno tutti coloro che possono essere trattati mediante altre terapie ritenute efficaci e approvate. **L'eccezione in questo caso** sarà però raffigurata da quei pazienti che durante il trattamento potrebbero presentare "alterazioni molecolari emergenti" e tali da rappresentare un bersaglio per terapie disponibili. Saranno inoltre esclusi i pazienti in cui non è possibile procedere al

prelievo di un campione tumorale mediante biopsia tissutale o biopsia liquida, necessario per procedere all'indagine molecolare.

Il MTB interviene inoltre nella scelta del *campione più appropriato da sottoporre ad analisi molecolare...nella metodica molecolare (mutiplex o target) e nell'utilizzo del pannello genico (ampi pannelli vs. pannelli ristretti)* nonché *nell'interpretazione dei risultati* ottenuti con particolare riferimento ai casi dubbi[9].

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* si rintracciano nella Legge n° 233/2021[10] ma è con il Decreto del 30 maggio 2023[11] che la loro istituzione (insieme all'individuazione dei centri specialistici per l'esecuzione dei test NGS) prende forma. Tale impegno normativo rappresenta una spiccata attenzione al nuovo **modello di oncologia mutazionale** in cui specifiche alterazioni molecolari diventano il target di un **trattamento farmacologico personalizzato** che il MTB potrà suggerire. Tra le possibili terapie sulle quali il MTB è **chiamato** ad esprimersi rientrano i casi previsti nella seguente tabella (Tab.1).

**Tab.1 - Possibili terapie sulle quali il MTB è chiamato a esprimersi**

<b>I farmaci off-label (es. farmaco già registrato ed utilizzato per altre indicazioni)</b>	<b>Le terapie ancora oggetto di sperimentazione clinica</b>	<b>Le multiple alterazioni geniche per le quali non è identificabile uno specifico e univoco driver terapeutico</b>
---	---	---

Una ulteriore possibilità è rappresentata dalle terapie **“agnostic approval”**[12] (farmaci agnostici attivi per target molecolari indipendente dalla sede tumorale). L'AIFA (Determina 30 agosto 2021) ha autorizzato il rimborso di due farmaci[13] riconoscendo loro l'innovatività ma associando delle “precise indicazioni” tra le quali la possibilità di prescrivere i due farmaci agnostici solo in presenza di un gruppo multidisciplinare nella loro composizione minima (almeno un oncologo medico con esperienza in terapie a bersaglio molecolare, un anatomopatologo esperto in diagnostica molecolare, un chirurgo, un radiologo, un radioterapista e un farmacista ospedaliero) (GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA Serie generale - n. 214). Più in generale, la seguente tabella riassume il quadro normativo e gli aspetti regolatori di accesso al farmaco (Tab.2).

**Tab.2 - Quadro normativo e aspetti regolatori di accesso al farmaco**

	DM 7 sett. 2017 (uso compassionevole)	Legge 648/96	Legge 326/2003 (Fondo AIFA 5%)	Legge 94/98 (Off- label/Di Bella)	Uso non ripetitivo ATMP
Farmaci	Farmaco sperimentale per: 1. pz. con malattie gravi o rare che si trovano in pericolo di vita; 2. Pz. in assenza di valide alternative terapeutiche; 3. Pz. già trattati con beneficio clinico nell'ambito di una sperimentazione clinica.	In assenza di alternativa terapeutica: 1. Per farmaci innovativi autorizzati in Paesi diversi dall'Italia 2. Per farmaci non ancora autorizzati ma per i quali è in corso di sperimentazione clinica 3. Per farmaci da impiegare per una diversa indicazione terapeutica da quella autorizzata; 4. Uso consolidato per una o più indicazioni terapeutiche diverse da quelle autorizzate, supportato da prove di efficacia.	Farmaci orfani per il trattamento delle malattie rare e farmaci che rappresentano una speranza di terapia, in attesa della commercializzazione per particolari e gravi patologie	1. Assenza di alternativa terapeutica 2. Farmaci utilizzati per una indicazione/via di somministrazione/ modalità di somministrazione/ utilizzazione diversa da quella autorizzata o inserita nell'elenco della 648/96	Assenza di alternativa terapeutica
<b>Prove a supporto</b>	Fase III (in corso o conclusa) o fase II conclusa	Fase II	Fase II	Fase II	Non definito
<b>Consenso informato</b>	Sì	Sì	Non definito	Sì	Sì
<b>Costi a carico</b>	Azienda farmaceutica	SSN	AIFA con contributo dell'azienda farmaceutica (50% del fondo)	Paziente tranne in caso di ricovero ospedaliero	Non definito

Fonte: Cittadinanzattiva su normative/documenti nazionali

## QUADRO NORMATIVO

### **LEGGE 30 dicembre 2021, n. 234**

Art.1 Comma 684. È istituito nello stato di previsione del Ministero della salute un fondo denominato Fondo per i test di Next Generation Sequencing, con una dotazione pari a 5 milioni di euro per ciascuno degli anni 2022 e 2023.

---

### **DECRETO 30 settembre 2022:**

Riparto del Fondo per il potenziamento dei test Next Generation Sequencing di profilazione genomica dei tumori per i quali sono riconosciute evidenza e appropriatezza

---

### **LEGGE 29 dicembre 2022, n. 197**

Art.1 Comma 539. Lo stanziamento del Fondo per i test di Next-Generation Sequencing, istituito ai sensi dell'articolo 1, comma 684, della legge 30 dicembre 2021, n. 234, è incrementato di 200.000 euro per ciascuno degli anni 2023, 2024 e 2025, destinati al potenziamento dei test di Next Generation Sequencing di profilazione genomica del colangiocarcinoma. Con decreto del Ministro della salute, da adottare entro sessanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, sono stabiliti i criteri e le modalità per il riparto delle risorse di cui al presente comma e per il monitoraggio dell'impiego delle risorse medesime.

---

### **DECRETO 6 marzo 2023**

Potenziamento dei test di Next Generation Sequencing per la profilazione genomica del colangiocarcinoma.

---

### **LEGGE 30 dicembre 2023, n. 213**

Viene istituito presso il Ministero della Salute un Fondo per i test Next Generation Sequencing con una dotazione di 1 milione di euro per il 2024 per il potenziamento dei test di profilazione genomica come indagine di prima scelta o approfondimento diagnostico nelle malattie rare per le quali sono riconosciute evidenza e appropriatezza, o nei casi sospetti di malattia rara non identificata. Nelle more dell'aggiornamento dei Lea, per consentire il potenziamento e l'accesso ai test Next Generation Sequencing di profilazione genomica dei tumori per i quali sono disponibili farmaci prescrittibili con significativi livelli di evidenza e appropriatezza, il Fondo istituito con la manovra 2022 viene rifinanziato con 1 milione di euro per l'anno 2024.

---

**Tab.3 - Regioni che hanno deliberato il MTB**

REGIONI	Atto deliberativo di istituzione del Molecular Tumor Board
Abruzzo	DGR n. 817 del 28/11/2023
Basilicata	
Calabria	Delibera Regionale n. 36 del 10 febbraio 2023
Campania	Decreto Dirigenziale n. 167 dell'8 giugno 2020
Emilia Romagna	Delibera Regionale n. 2140 del 12/12/2023
Friuli Venezia Giulia	
Lazio	
Liguria	DGR n. 689 del 3 giugno 2020
Lombardia	
Marche	
Molise	
Piemonte/valle D'Aosta	DGR n. 12-2887 del 9 febbraio 2021
Puglia	DGR n. 21 febbraio 2022, n. 213
Sardegna	Deliberazione n. 38/49 del 17.11.2023
Sicilia	Decreto Assessoriale n.0404 dell'11 maggio 2021
Toscana	Deliberazione Giunta Regionale n. 271 del 2 marzo 2020 Deliberazione Giunta Regionale n. 689 del 3 giugno 2020
Trentino Alto Adige	
Umbria	
Toscana	
Umbria	
Veneto	DGR n. 1544 del 12 dicembre 2023 Decreto della Giunta Regionale N.67 dell'8 Giugno 2019 n. 926

*Fonte: Cittadinanzattiva su dati da ricerca desk delle delibere regionali*

Nella Tab.3 sono indicate le Regioni che hanno deliberato l'istituzione del Molecular Tumor Board. Alcune, a seguito dell'emanazione del DM 30 maggio 2023, stanno procedendo ad aggiornare le

delibere, pertanto lo scenario è in continua evoluzione. E' anche opportuno ricordare che alcune Regioni non hanno istituito formalmente il MTB pur risultando attivo. Inoltre, è bene precisare come in alcune realtà regionali possano sussistere più di un MTB.

## Focus: Regione Calabria

All'incontro del 13 novembre hanno preso parte come relatori:

<b>Carmine Pinto</b>	<b>Direttore Oncologia Medica Comprehensive Cancer Centre AUSL-IRCCS di Reggio Emilia</b>
<b>Gianfranco Filippelli</b>	<b>Coordinatore della rete oncologica Regione Calabria</b>
<b>Giuseppe Viglietto</b>	<b>Coordinatore del Molecolar Tumor Board Regione Calabria e Professore Ordinario di Patologia Generale presso l'Università Magna Graecia di Catanzaro</b>
<b>Pierosandro Tagliaferri</b>	<b>Direttore U.O. Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria Mater Domini e Professore Ordinario presso l'Università "Magna Graecia" di Catanzaro</b>
<b>Pierfrancesco Tassone</b>	<b>Direttore U.O. Oncologia Medica Traslazionale, Azienda Ospedaliera Universitaria Mater Domini e Professore Ordinario presso l'Università "Magna Graecia" di Catanzaro</b>

Negli ultimi anni l'incidenza delle malattie oncologiche in Calabria è aumentato. Secondo i dati forniti da AIRTUM, ci sono state 10.350 nuove diagnosi nel 2018, 13.200 nel 2020, circa 14.000 nel 2021 e si presume intorno ai 15/16.000 per il 2022 e molto probabilmente circa 16.000 per il 2023.

Il tumore più frequente in Calabria è quello del colon-retto con 1550 nuovi casi nel 2018. Seguono il cancro della mammella (1250) e della prostata (1050).

Nel corso del 2021 il numero di morti di tumore in Calabria è stato pari a 1.648 persone. Sebbene il Registro Tumori in Calabria sia stato istituito nel 2016<sup>[14]</sup>, è bene leggere i dati con cautela poiché si registrano disomogeneità e difficoltà nel reperimento e nella gestione dei flussi informativi.

Dall'evento dello scorso 13 novembre: **"Innovazione diagnostica in oncologia: valore e diritti per i pazienti oncologici. Focus: Calabria"**, è emerso un fortissimo interesse a livello regionale di dare

fattiva implementazione alla Rete Oncologica della Regione Calabria e garantire ai cittadini calabresi le nuove opportunità di cura offerte dall'oncologia di precisione all'interno del territorio.

La rete oncologica in Calabria è stata formalmente approvata con DCA n. 10/2015[15], ulteriormente aggiornata nel 2018 (DDG n. 7028) e nel 2020 (DCA 100/2020), grazie all'istituzione del Gruppo tecnico di lavoro. Nel 2020 sono state anche costituite tre Breast Unit per la presa in carico delle pazienti con tumore alla mammella.

Ad oggi in Calabria sono stati formalmente approvati diversi PDTA regionali per le patologie oncologiche maggiormente diffuse.

### **PDTA per patologia: normativa di riferimento**

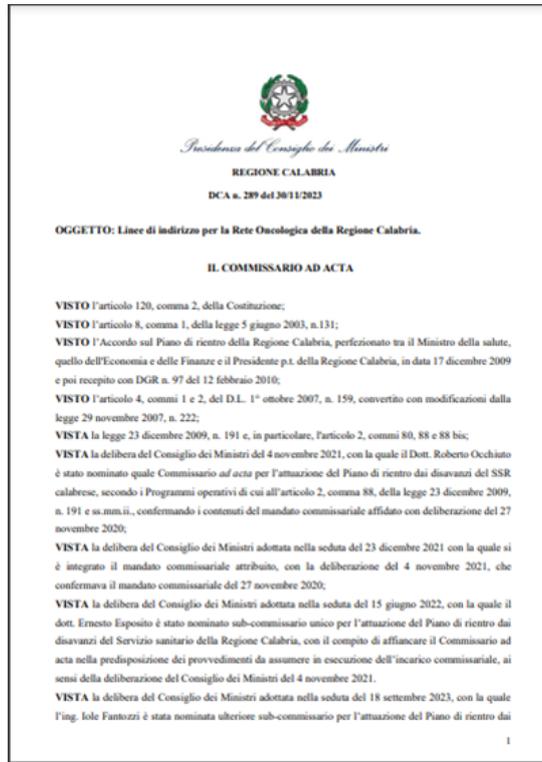
<b>PDTA per Patologia</b>	<b>Atto normativo</b>
PDTA per il Carcinoma del Colon Retto	Retto DCA n. 84 del 16 agosto 2022
PDTA per il Carcinoma Polmonare	DCA n. 83 del 16 agosto 2022
PDTA per il Carcinoma della prostata	DCA n. 89 del 18 agosto 2022
PDTA per la neoplasia della mammella	DCA n. 154 del 11 novembre 2022

Un passo ulteriore è stato fatto con il **DCA n. 92 del 23 marzo 2023**[16] che ha istituito il **Coordinamento Regionale della Rete Oncologica**, con l'obiettivo di rendere operativa e funzionante la Rete Oncologica della Regione Calabria (ROCAL) che, pur essendo formalizzata da tempo, era assolutamente inesistente e al fine di ridurre la "fuga" (mobilità passiva extraregionale) dei cittadini calabresi verso altre Regioni per prestazioni quali interventi chirurgici, trattamenti chemioterapici e radioterapici.

In ambito oncologico, rispetto al modello Hub&Spoke articolato nel precedente DCA 100/2020, le **Linee d'indirizzo per la Rete Oncologica Regione Calabria (DCA n. 289 del 30/11/2023)**[17] prevedono un nuovo assetto a livello organizzativo e programmatico delle Rete (Comprehensive Cancer Care Network).

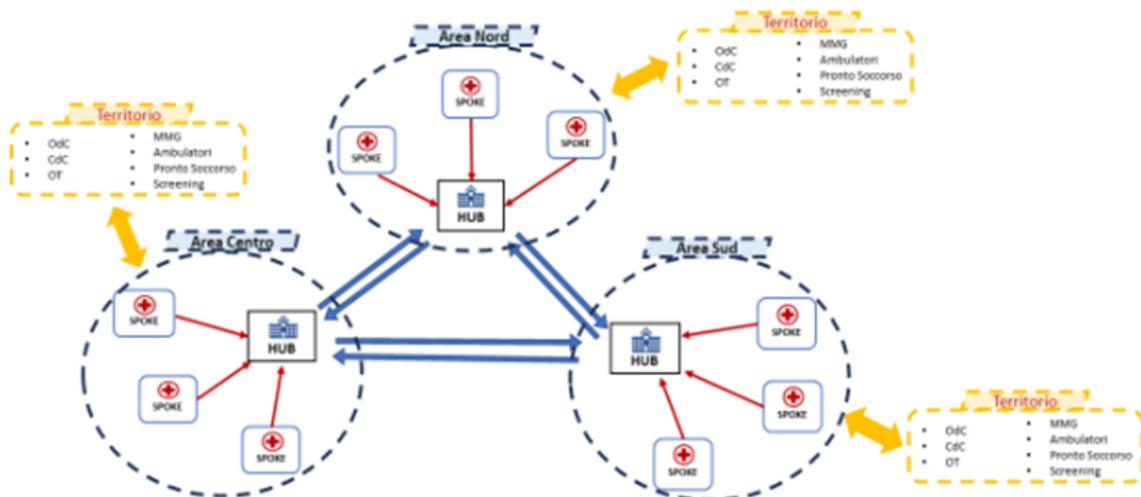
# DCA n. 289 del 30/11/2023

Oggetto: *Linee di indirizzo per la Rete Oncologica della Regione Calabria*



# DCA n. 289 del 30/11/2023

*Modello Cancer Care Network (CCCN)*



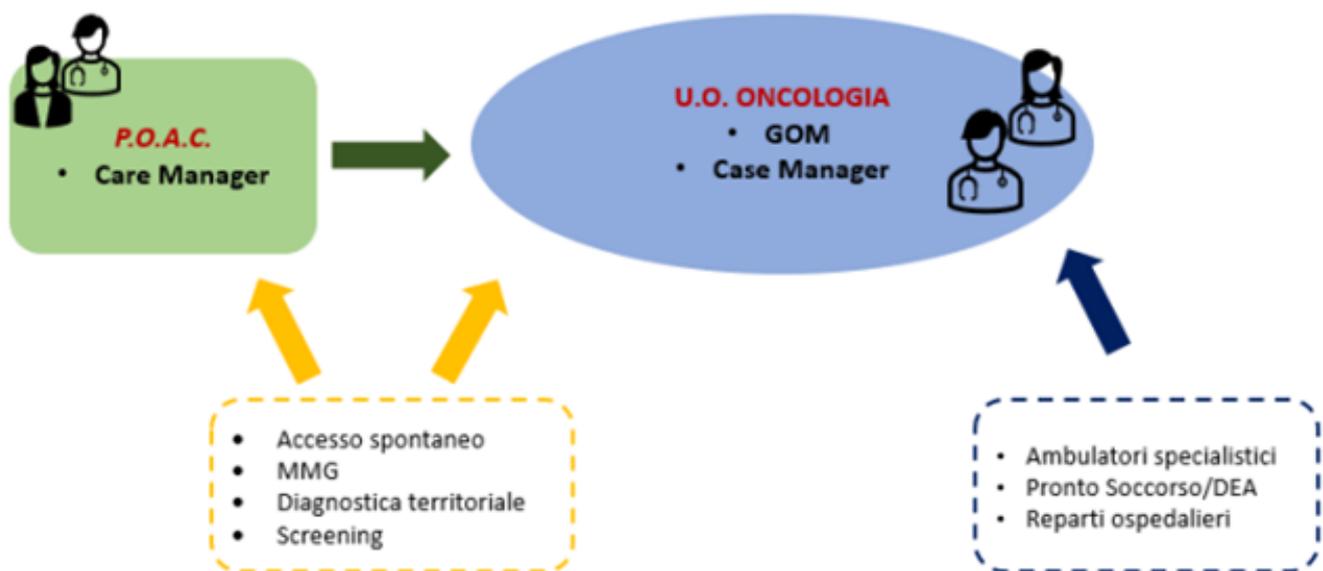
Fonte: *Linee d'indirizzo per la Rete Oncologica Regione Calabria*

Il modello CCCN va a integrare quello precedente Hub & Spoke mettendo in rete anche i servizi della rete territoriale:

- *Strutture ospedaliere Hub (DEA II livello): i centri di alta specialità*
- *Strutture Spoke (DEA I livello, Ospedali di Pronto Soccorso e Ospedali di Zona Disagiata): snodo strategico di interazione tra l'offerta ospedaliera e quella territoriale*
- *Strutture di prossimità (Case di Comunità, Ospedali di Comunità, Ospedali Territoriali): presidi sanitari organizzati più prossimi ai cittadini e potranno nel tempo assumere un ruolo sempre più significativo nella presa in carico dei bisogni del paziente oncologico, comprese le cure palliative.*

Al Coordinamento Regionale della Rete Oncologica è affidata l'attività di coordinamento strategico della ROCAL mentre il coordinamento tecnico-operativo è svolto per ogni area geografica dal Coordinamento Oncologico d'Area.

La Porta Oncologica di Accesso e di Continuità di cura (POAC) rappresenta sede per l'accoglienza e l'accesso del paziente nella rete e per facilitare il collegamento fra i nodi della rete nell'intero percorso che va dal sospetto diagnostico alle diverse fasi della malattia.



Fonte: Linee d'indirizzo per la Rete Oncologica Regione Calabria

Vengono definite<sup>[18]</sup>, nell'ambito della Rete Oncologica, la composizione e le competenze/attività dei GOM (Gruppi Multidisciplinari Oncologici) e inserite formalmente professionalità quali il care manager e il case manager. Vengono individuate le strutture di anatomia patologica, previste dal DCA 198/2023.

## Strutture programmate nel DCA 198/2023 per la disciplina Anatomia Patologica

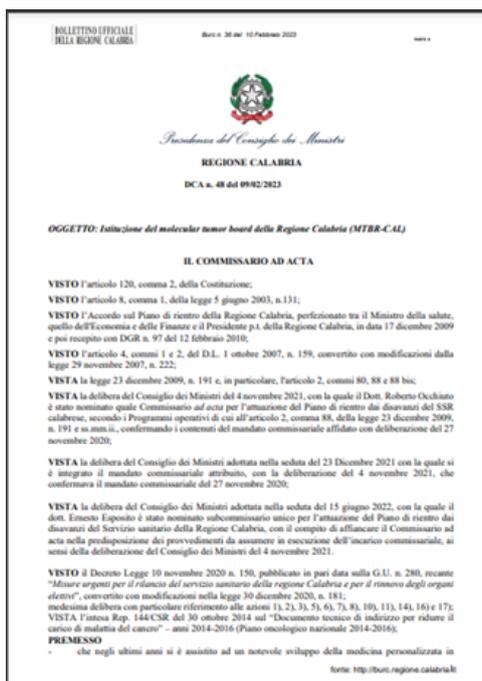
AREA GEOGRAFICA	DENOMINAZIONE STRUTTURA	STABILIMENTO	CLASSIFICAZIONE PRESIDIO	DISCIPLINA
CENTRO - KR	OSPEDALE CIVILE SAN GIOVANNI DI DIO	-	DEA I Liv.	ANATOMIA PATOLOGICA
CENTRO - CZ	PRESIDIO OSPEDALIERO LAMEZIA TERME	-	DEA I Liv.	ANATOMIA PATOLOGICA
	A.O.U. "R. DULBECCO"	A.O. "MATER DOMINI"	DEA II Liv.	ANATOMIA PATOLOGICA
	A.O.U. "R. DULBECCO"	Ospedale Pugliese	DEA II Liv.	ANATOMIA PATOLOGICA
CENTRO-VV	OSPEDALE SPOKE VIBO VALENTIA	Ospedale Vibo Valentia	DEA I Liv.	ANATOMIA PATOLOGICA
NORD	OSPEDALE SPOKE CETRARO-PAOLA	Ospedale Cetraro	DEA I Liv.	ANATOMIA PATOLOGICA
	OSPEDALE SPOKE ROSSANO-CORIGLIANO	Ospedale Rossano	DEA I Liv.	ANATOMIA PATOLOGICA
	AZIENDA OSPEDALIERA DI COSENZA	P.O. Annunziata	DEA II Liv.	ANATOMIA PATOLOGICA
	OSPEDALE CIVILE FERRARI - CASTROVILLARI	-	DEA I Liv.	ANATOMIA PATOLOGICA
SUD	AZIENDA OSP. BIANCHI-MELACRINO-MORELLI	Presidio Ospedaliero Riuniti	DEA II Liv.	ANATOMIA PATOLOGICA
	OSPEDALE CIVILE LOCRI	-	DEA I Liv.	ANATOMIA PATOLOGICA

Fonte: Linee d'indirizzo per la Rete Oncologica Regione Calabria

La Regione Calabria, ancor prima dell'emanazione del DM del 30 maggio 2023 (GU il 16 agosto 2023) da parte del Ministero della Salute, ha istituito il Molecolar Tumor Board regionale (MTB-CAL) con il **DCA n. 48 di febbraio 2023**.

### DCA n. 48 del 09/02/2023

Oggetto: *Istituzione del Molecolar Tumor Board della Regione Calabria (MTB-CAL)*



Tale delibera ha rappresentato una svolta fondamentale per avviare un percorso di accesso all'analisi genetica e alle terapie a bersaglio molecolare correlate alla valutazione del MTB e proporre anche ai cittadini calabresi nuove opportunità di cura all'interno del territorio.

Il coordinamento del MTB-CAL è affidato a un Patologo Molecolare dell'AOU Mater Domini di Catanzaro[19]. Sono identificati i **Centri specialistici per l'esecuzione dei test molecolari di profilazione genomica estesa in Next Generation Sequencing (NGS)**:

1. CIS Laboratorio di Genomica funzionale Università Magna Graecia-AOU Mater Domini, Catanzaro;
2. UOSD Genetica Medica GOM Reggio Calabria;
3. U.O. Genetica Medica Mater Domini Catanzaro

Sono anche individuate strutture di Genetica Medica previste nei due HUB della regione Calabria.

### **Strutture programmate dal DCA 198/2023 per la disciplina Genetica Medica**

AREA GEOGRAFICA	DENOMINAZIONE STRUTTURA	STABILIMENTO	CLASSIFICAZIONE PRESIDIO	DISCIPLINA
CENTRO - CZ	A.O.U. "R. DULBECCO"	A.O. "MATER DOMINI"	DEA II Liv.	GENETICA MEDICA
SUD	AZIENDA OSP. BIANCHI-MELACRINO-MORELLI	-	DEA II Liv.	GENETICA MEDICA

*Fonte: Linee d'indirizzo per la Rete Oncologica Regione Calabria*

Il Molecolar Tumor Board regionale si è già riunito più volte per definire gli aspetti organizzativi dell'organismo, ma al momento in cui si scrive non è stato ancora attivato dagli oncologi per procedere alla valutazione multidisciplinare di casi per i quali si rende necessario un passaggio di secondo livello. L'operatività del MTB è dipesa dall'effettiva istituzione dei Gruppi Multidisciplinari Oncologica.

Inoltre, è importante tenere a mente che la Calabria è una regione complessa da un punto di vista orografico; ha una importante estensione con oltre 300 km da nord a sud e una densità di popolazione molto bassa; è costituita da ospedali relativamente piccoli, non sono presenti sul territorio istituti di ricerca che permetterebbe di concentrare tecnologie altamente specialistiche.

È poi da anni una regione in piano di rientro e sotto commissariamento.

# Riflessioni e proposte emerse dall'incontro

## A livello nazionale:

Esiste una differenza profonda tra ciò che è considerata pratica clinica o, meglio, oncologia di precisione nella pratica clinica, e quello che è legato all'oncologia mutazionale correlata all'innovazione e all'alta specializzazione del Molecular Tumor Board. È importante quindi distinguere nettamente i due scenari.

**Utilizzo dell'NGS con piattaforme piccole e l'accesso ai farmaci in-label correlati alle mutazioni individuate.** L'oncologia mutazionale è sempre di più entrata nella pratica clinica. L'accesso alla diagnostica molecolare con NGS con pannelli piccoli e alle terapie disponibili correlate è considerata pratica clinica e tale opportunità deve essere accessibile e garantita a tutti i cittadini come diritto esigibile (accesso a un farmaco disponibile e rimborsato che può garantire un miglioramento della prognosi). Ad oggi, però:

- L'AIFA governa la rimborsabilità dei farmaci e quindi l'accesso alle terapie farmacologiche, ma non è definita una governance per l'accesso ai test. È indispensabile, quindi, collegare la rimborsabilità dei farmaci che richiedono test per l'indicazione con l'inserimento dei rispettivi test nei LEA. In altre parole, dovrebbe esserci "coerenza" tra l'agenzia regolatoria (AIFA) che definisce la rimborsabilità di alcuni farmaci e la diagnostica che consente l'utilizzo e la prescrivibilità del farmaco target, che invece non è nei LEA e che viene gestito come extra-Lea a livello regionale.
- Sul fronte delle risorse e dei finanziamenti adeguati per l'NGS, almeno fintanto che non si preveda un inserimento dei test nei livelli essenziali di assistenza (LEA), il rischio è che l'accesso a tali opportunità sia vanificata. Fino al 2023, prima dell'entrata in vigore della Legge di Bilancio per il 2024 (Legge 30 dicembre 2023, n. 213), la quota di finanziamento atteso era già inferiore rispetto ai pazienti eleggibili affetti da carcinoma al polmone e il Fondo di 5 milioni si era già dimostrato insufficiente a "coprire" i bisogni (pazienti eleggibili stimati 4.348/9.876, pari al 44%). L'ultima Legge di Bilancio non ha riconfermato il Fondo istituito con la manovra 2022. Pertanto, finché i LEA non verranno aggiornati e in assenza di risorse adeguate (1 milione di euro per l'accesso ai test Next Generation Sequencing di profilazione genomica dei tumori per i quali sono disponibili farmaci prescrivibili), le Regioni non saranno in grado di offrire i test NGS per i quali sono già disponibili e approvati dei farmaci. In assenza di un finanziamento adeguato il rischio è di vedere aumentata la forbice delle disuguaglianze tra le Regioni, soprattutto in quelle realtà che hanno significative difficoltà economiche.

**Attivazione del Molecular Tumor Board e NGS estesa (piattaforme ampie) - farmaci off-label.** Merita un'attenta riflessione l'ambito di applicazione del Molecular Tumor Board e l'utilizzo esteso dell'NGS con piattaforme sempre più ampie (pannelli in grado di analizzare anche 500 geni).

- Il MTB viene attivato per alcuni casi di “nicchia” (ad esempio, tumore rarissimo, pazienti che hanno avuto un tumore con un decorso clinico totalmente inaspettato, pazienti che hanno già fatto terapie standard di trattamento, hanno ancora un buon performance ma hanno esaurito le linee di trattamento da proporre), per cui è fondamentale che la presa in carico sia fatta da pochi MTB, organismi di secondo livello, composti da professionalità dotate di altissime competenze, il più possibile incardinati all’interno della Rete Oncologica Regionale.
- È essenziale definire criteri stringenti di accesso alla profilazione estesa, attraverso la quale non c’è la certezza su cosa andare a cercare (quale mutazione), né certezza sulla possibilità di individuare un’alterazione per la quale già esiste un farmaco o per la quale è possibile l’utilizzo fuori indicazione (off-label), sulla base delle esperienze simili a livello nazionale e internazionale, che apre il problema della rimborsabilità del farmaco da parte del Servizio Sanitario Nazionale.
- È essenziale, quindi, che il MTB sia garantito almeno a livello regionale, tenendo anche conto che avremo sempre più tumori potenzialmente rari (sottocategorie di tumore sulla base della mutazione).

**Sarà sempre più necessario un governo regionale sui percorsi e il consolidamento del ruolo centrale della Rete Oncologica Regionale (ROR)**, sede naturale per accogliere l’innovazione, perché in grado di intercettare il bisogno (nei centri più periferici) e di rinviare alle strutture di riferimento, quando è necessaria l’alta specializzazione, sia in termini di diagnostica che in termini di terapia. Un modello che si fonda sulla centralità della Rete garantisce prossimità, equità, omogeneità dell’offerta, governo del diritto all’innovazione e perfino sostenibilità, attraverso l’istituzione di Percorsi per i pazienti oncologici.

In mancanza di una programmazione nazionale e dal momento che risultano solo marginalmente sviluppate le **piattaforme** e le **reti dei laboratori** di biologia molecolare nell’ambito delle ROR, è necessario che si definiscano specifici percorsi e risorse finalizzate per l’accesso a farmaci off-label indicati sulla base della profilazione molecolare e valutazione dei MTB.

Non risulta ancora realizzato un sistema nazionale di monitoraggio per l’appropriatezza d’impiego dei test NGS e per una valutazione di efficacia.

In riferimento ai Centri specialistici, a livello nazionale, **è auspicabile che tutte le Regioni identifichino in tempi brevi i Centri con adeguata esperienza e dotazione tecnologica in grado di rispondere alle esigenze presenti e future di test per biomarcatori nella pratica clinica.**

**A tal fine, potrebbe essere utile:**

- Istituire una Rete nazionale dei laboratori in modo da stabilire modalità di interazione tra laboratori di riferimento inter provinciale, regionale e centri periferici
- Definire le procedure di raccolta di campioni biologici adeguati ai test per biomarcatori
- Prevedere e armonizzare procedure di analisi e di refertazione
- Definire il sistema univoco di rimborso dei test sulla base di una tariffa nazionale
- Creare un database regionale/nazionale per la raccolta dei dati delle analisi molecolari

## Per quanto riguarda la Regione Calabria:

Durante l'incontro sono emersi alcuni aspetti critici che attengono al modello organizzativo e programmatico della Regione Calabria. V'è una forte consapevolezza di essere una Regione che da anni è "ferma al palo", una Regione che si scontra anche con le difficoltà in termini di scarsità di personale, risorse strutturali, tecnologiche ed economiche. In ambito oncologico, la rete oncologica pur formalizzata da anni non è mai stata effettivamente implementata.

Tuttavia, in pochi mesi, la Regione sta andando nella direzione di riorganizzare l'assetto della Rete oncologica creando una più efficace integrazione tra i Centri di I e II livello e la rete territoriale, secondo il nuovo modello (CCCN) articolato nelle Linee di Indirizzo di cui al DCA n. 289 del 30/11/2023.

È in via di attivazione una piattaforma in grado di informatizzare la presa in carico del paziente oncologico; uno strumento valido e utile per agevolare l'accesso alle informazioni, far "viaggiare" i dati e non i cittadini, facilitare le prenotazioni di visite ed esami e garantire una più efficace presa in carico del paziente in tutto il suo percorso fino al follow-up.

È stato istituito, ancor prima dell'entrata in vigore del DM 30 maggio 2023, il Molecolar Tumor Board regionale che, all'interno della Rete Oncologica della Regione Calabria e in stretta sinergia con i GOM, è attivo e pronto a svolgere le funzioni per cui tale organismo è nato. Così come sono stati istituiti i centri specialistici per la profilazione genomica. È essenziale procedere alla nomina e rendere realmente operativi e funzionanti i GOM che potranno attivare questo organismo di secondo livello nei casi più complessi.

Nel caso di pazienti con Colangiocarcinoma, la Regione si è mossa nei tempi per assicurare l'accesso ai Test NGS ai pazienti con tale patologia, mentre è in ritardo per l'NGS per i pazienti con carcinoma polmonare.

L'aspetto che si rileva più critico, stando a quanto è emerso dall'incontro, riguarda il governo e sostenibilità della Rete Oncologica Regionale, tenendo conto delle figure professionali che sarà necessario introdurre (ad esempio, il case manager), delle competenze e della formazione che bisognerà garantire per assicurare l'effettività della modello previsto nelle Linee di Indirizzo. Il tema della risorse economiche è una questione cruciale per rafforzare gli organici, le strutture (expertise e parco tecnologico) e rendere al contempo gli ospedali calabresi più attrattivi.

## Bibliografia

[1] L'iniziativa è sostenuta con il contributo non condizionato di Bayer

[2] Legge costituzionale n. 3 del 18 ottobre 2001 [www.reallygreatsite.com](http://www.reallygreatsite.com) | 123 Anywhere St., Any City | +123-456-7890

[3] Cfr. Cittadinanzattiva, Raccomandazione civica sulla Governance del farmaco. 2020

[4] Pinto C., Normanno N., Jommi C. et al., Profilazione genomica del NSCLC: confronto tra metodiche standard e test NGS. 2021

[5] Cfr. AIOM, Comprehensive genomic profiling nella pratica clinica: l'esperienza con un test di profilazione ampia su tessuto e biopsia liquida di IEO ed INT., [disponibile qui](#)

[6] I risultati dell'indagine condotta dal Collegio Italiano dei Primari Oncologi Medici Ospedalieri (CIPOMO) nel 2022 sono pubblicati in The Oncologist (G. Fasola et al.). <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1678707344.pdf>

[7] Survey sulle caratteristiche e attività dei Centri Della Rete Nazionale Ngs Siapec-Pmmp. Anno 2021

[8] AIOM, Raccomandazioni sul "Tumor Board Molecolare". 2020

[9] Ibidem

[10] LEGGE 29 dicembre 2021, n. 233. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 6 novembre 2021, n. 152, recante disposizioni urgenti per l'attuazione del Piano nazionale di ripresa e resilienza (PNRR) e per la prevenzione delle infiltrazioni mafiose. Gazzetta Ufficiale n. 310 del 31 dicembre 2021 - Serie generale [disponibile qui](#)

[11] Decreto 30/05/23, pubblicato in GU n.190 del 16-08-2023, [disponibile qui](#)

[12] Gli agnostici sono farmaci capaci di aggredire i tipi di tumore che condividono la stessa alterazione genica, indipendentemente dalle caratteristiche istologiche o di organo

[13] Larotrectinib e Entrectinib

[14] Legge regionale n. 2 del 12 febbraio 2016

[15] DCA n. 10 del 2 Aprile 2015 OGGETTO: Approvazione Rete Oncologica Calabrese Hub e Spoke ad Integrazione Territoriale

[16] DCA n.92 del 23 marzo 2023 [disponibile qui](#)

[17] Linee d'indirizzo per la Rete Oncologica Regione Calabria, in coerenza con le Linee di indirizzo del Piano Oncologico Nazionale 2023-2027 e il Decreto Ministeriale 8 Novembre 2023 [disponibile qui](#)

[18] Con la nota prot. 510355 del 17/11/2023 vengono definiti i gruppi di lavoro per patologie e PDTA

[19] [https://www.quotidianosanita.it/calabria/articolo.php?articolo\\_id=112594](https://www.quotidianosanita.it/calabria/articolo.php?articolo_id=112594)





---

*con il contributo non condizionato di*

