

ALLEGATO A. DCA N. DEL.

**MOLECULAR TUMOR BOARD DELLA REGIONE
CALABRIA**

1. Obiettivi e funzioni

Gli obiettivi del MTB sono quelli di definire le indicazioni in materia di:

- selezione dei pazienti;
- selezione dei test molecolari da eseguire;
- individuazione dei laboratori accreditati;
- criteri per la definizione delle tariffe;
- analisi e valutazione dei casi sottoposti o da sottoporre ai test molecolari con report mutazionale (con eventuale coinvolgimento di ulteriori specialisti qualora i casi da analizzare lo richiedano);
- audit su esperienze cliniche;
- funzioni di second opinion;
- monitoraggio della casistica oncologica regionale;
- interfaccia con registri dei tumori regionali.

Il MTB fornisce supporto al Dipartimento Tutela della Salute e Politiche Socio-Sanitarie per gli aspetti di comunicazione e per la definizione di specifici percorsi formativi.

2. Criteri clinici dei pazienti candidabili alla profilazione genomica

L'analisi genetica deve includere la valutazione dei geni per i quali vi sono adeguate evidenze cliniche che un trattamento mirato abbia efficacia terapeutica.

Tali alterazioni rientrano in quelle previste dai livelli di azionabilità 1-3A secondo OncoKB (Chakravarty D. et al., OncoKB: A precision oncology knowledge base.

JCO Precis Oncol. 2017. doi: 10.1200/PO.17.00011) ovvero, in subordine, dai livelli (Tier) di azionabilità I e II secondo ESCAT – ESMO (<https://www.esmo.org/policy/esmo-scale-for-clinical-actionability-of-molecular-targets-escat>).

È compito del MTB provvedere all'aggiornamento periodico dell'elenco di tali alterazioni al fine di allinearle ai progressi della ricerca scientifica sulla base di una provata utilità clinica.

I pazienti eleggibili per il test molecolare dovranno rientrare in una delle seguenti condizioni:

- 1) Neoplasie orfane per cui non è disponibile un trattamento approvato;
- 2) Pazienti risultati negativi per alterazioni molecolari standard, dopo fallimento della terapia standard;
- 3) Pazienti che, in presenza di alterazioni molecolari predittive, abbiano una malattia refrattaria a trattamenti di comprovata efficacia.

Inoltre l'MTB dovrà valutare aspettativa di vita e performance status. Lo screening molecolare dovrebbe essere proposto in situazioni di adeguato performance status (PS 0/1) e attesa di vita di almeno 6 mesi.

3. Caratteristiche dei test molecolari da eseguire

È al momento difficile identificare un pannello genetico unico da adottare da parte del MTB.

Tuttavia, si possono evincere alcune caratteristiche generali che debbono essere tenute presenti nella scelta dei pannelli da raccomandare come idonei all'uso istituzionale su iniziativa del MTB:

- 1) dovrebbero poter essere utilizzati sulle piattaforme di sequenziamento già presenti in Regione Calabria (Illumina e ThermoFisher);

- 2) prevedere la presenza di tutte le varianti geniche azionabili di geni candidati alla tumorigenesi attualmente previsti dai LEA (16), oltre a un significativo numero di varianti di geni aggiuntivi tra cui quelli rientranti nei livelli di azionabilità ESCAT I-II e oncoKB 1-3A;
- 3) i pannelli utilizzati dovrebbero tener conto di quanto previsto dalla normativa IVDR (Regolamento UE 2017/746), che entrerà in vigore a partire da maggio 2022.
- 4) l'elenco minimo dei geni e delle alterazioni da considerare per l'inclusione nei pannelli NGS da eseguirsi in laboratori istituzionali e con livello di azionabilità I-II secondo i criteri ESCAT e/o OncoKB saranno definiti da MTB. La lista di geni verrà rivalutata ed eventualmente aggiornata periodicamente dal MTB sulla base di criteri di utilità clinica.

4. Unico Molecular Tumor Board (MTB) multidisciplinare

Il coordinamento del MTB è affidato a un Patologo Molecolare dell'AOU Mater Domini di Catanzaro, che attualmente rappresenta il centro dotato di maggiore expertise in materia.

Il MTB deve essere dotato di una segreteria scientifica composta da un clinico, un patologo ed un case manager dedicato con specifiche competenze in oncologia.

Le figure professionali “fisse” che devono essere rappresentate nel MTB regionale sono:

- Dirigente Generale Dipartimento Tutela della Salute e Politiche Socio Sanitarie o suo delegato;
- Patologo Molecolare;
- n. 4 Oncologi Medici;
- Ematologo;
- Anatomo-Patologo;
- Bioinformatico;
- Biostatistico;
- Farmacista Ospedaliero;
- Farmacologo;
- Medico Legale
- Genetista Medico

Si demanda successivamente la nomina delle figure professionali “fisse” del MTB allo specifico provvedimento da adottarsi con decreto del Dirigente Generale del Dipartimento Tutela della Salute e Politiche Socio Sanitarie.

Tali figure saranno individuate tra i professionisti afferenti ai centri con maggiore expertise e casistica, riconoscendo all'Università Magna Graecia di Catanzaro-Azienda Ospedaliera Universitaria Mater Domini il ruolo di Centro Hub.

In base alla tipologia del caso in discussione (distretto anatomico di origine della patologia, fase di malattia, etc.), possono essere convocati “on demand” da parte del Coordinatore, rappresentanti con specifica expertise di patologia (anatomopatologo, radiologo, chirurgo, radioterapista, oncologo medico).

5. Individuazione dei laboratori accreditati

I Centri specialistici per l'esecuzione dei test per l'esecuzione dei test molecolari di profilazione genomica estesa in Next Generation Sequencing (NGS) in Regione Calabria sono al momento:

- 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

6. Schema di funzionamento di MTBR-CA

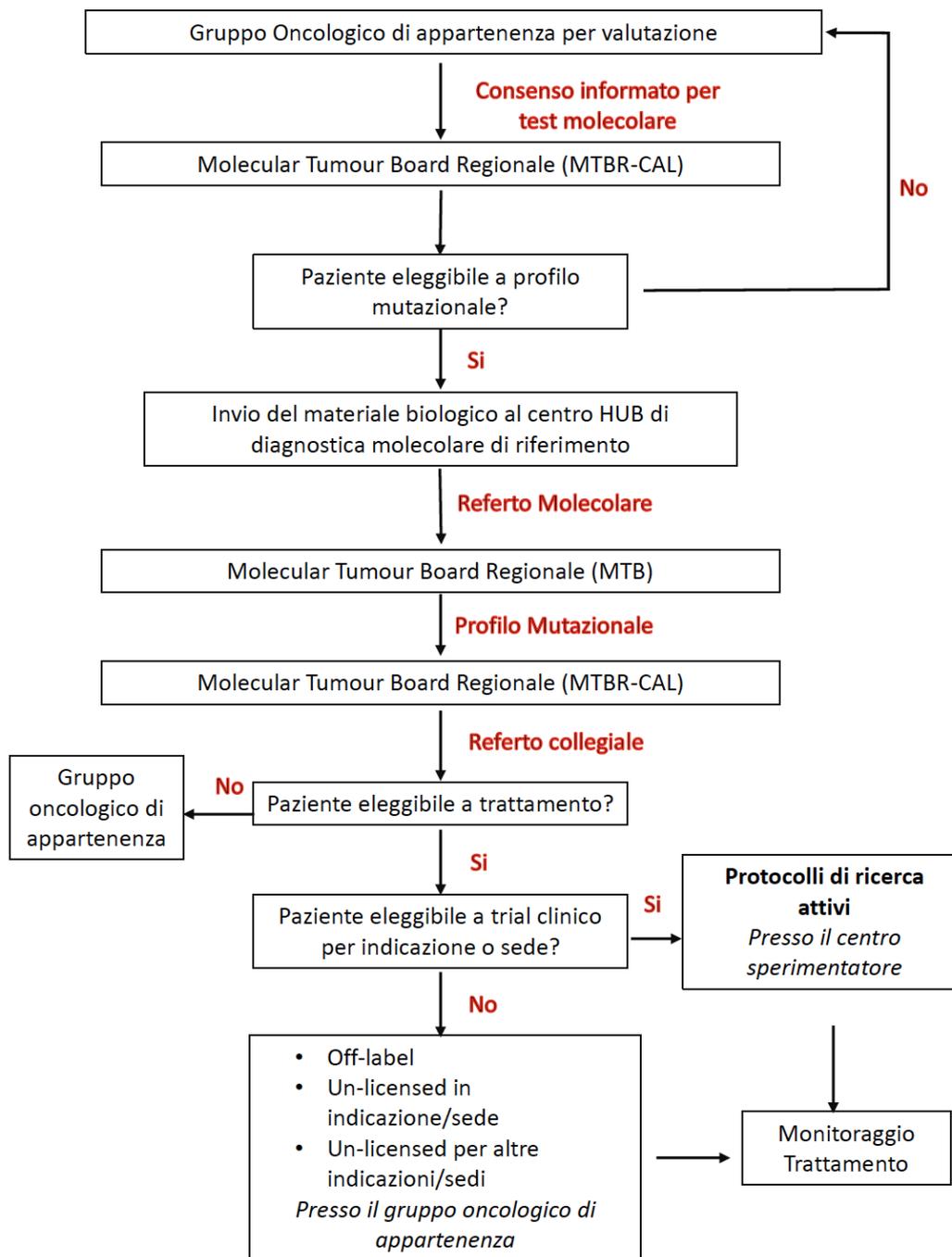


Figura 1. L'accesso alla diagnostica molecolare con tecniche di sequenziamento multi-genico deve essere disponibile per tutti i pazienti afferenti alle Strutture di Oncologia Medica, indipendentemente dalla sede geografica e dal ruolo della struttura di appartenenza

I laboratori che hanno il mandato di assicurare la diagnostica molecolare di primo livello (pazienti alla diagnosi e indicazioni secondo Linee guida) sono identificati dalle Regioni, dovranno disporre di tecnologie di sequenziamento multi-genico (NGS) e rispettare standard di expertise legati a bacini di utenza e garantiti dalla partecipazione ai controlli di qualità nazionali ed internazionali.

Ad oggi i pannelli adeguati a soddisfare le necessità della diagnostica di primo livello (pazienti alla diagnosi e indicazioni secondo Linee guida) evitando ridondanze e contemperando l'appropriatezza con una corretta gestione dei processi, dovranno contenere tra 20 e 50 geni. La richiesta di analisi avanzate che prevedano l'utilizzo di pannelli più estesi (oltre i 50 geni) sono subordinate ad una valutazione del MTBR

7. Criteri di accesso al farmaco e priorità di scelta

In Italia l'accesso a terapia per utilizzi non previsti dal Riassunto della Caratteristiche del Prodotto (off-label) o ancora privi di AIC (un-licensed) è previsto dalle norme riassunte in Tabella 1.

Tabella 1. Norme relative all'utilizzo dei farmaci in Italia

	L.94/98	L.648/96	DM 7.9.2017 (compassionevole/ expanded access)	Fondo 5% Legge 326/2003
<i>Mancanza di valida alternativa terapeutica</i>	Si (art.1, comma 796, titolo z Legge Finanziaria 2007 (la Legge 94/1998 non è applicabile agli usi diffusi e sistematici)	✓ -Si ✓ -quando vi è alternativa terapeutica solo ai sensi dell'art.3 Legge 79/2014 (economicità e appropriatezza)	si	si
<i>Consenso informato del paziente</i>	si	si	si	si
<i>Documentazione scientifica minima a supporto</i>	Pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale (almeno studi di fase II, art 2 comma 348, Legge 244/2007 – Finanziaria 2008)	Risultati studi di fase II	Studi di fase II §	Pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale
<i>Assunzione di responsabilità del medico</i>	si	si	si	si
<i>Trasmissione dati di Spesa</i>	-	AIFA e Regioni	Notifica AIFA	-
<i>Registri di monitoraggio</i>	-	✓ Registri AIFA solo in alcuni registri presso le strutture prescrittrici (Prov. . Luglio 2000)	-	-
<i>Spesa sostenuta da</i>	SSN (solo setting ospedaliero)	SSN	Azienda produttrice	AIFA

Nella Figura 2 sono riportati i criteri di accesso al farmaco e le priorità di scelta nel trattamento dei pazienti in Regione Calabria

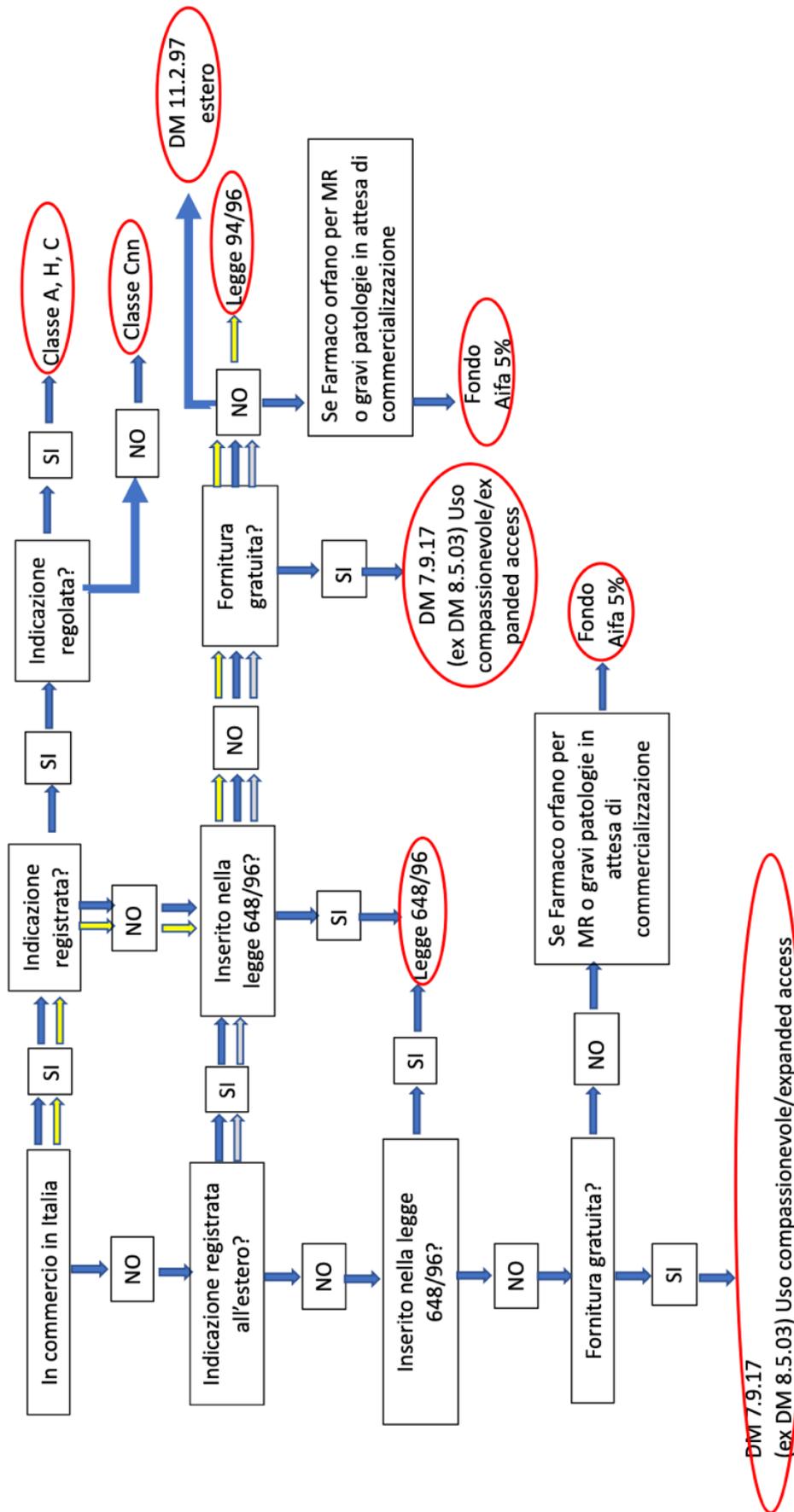


Figura 2. Criteri di accesso al farmaco e priorità di scelta nel trattamento dei pazienti in Regione Calabria.

L'impianto regolatorio, in generale, prevede la possibilità di ricorrere ad un farmaco off-label e/o unlicensed nel rispetto di alcuni requisiti di seguito riportati:

1. Farmaco provvisto di AIC per altra indicazione (off-label)

- a) accesso alla Legge 648/96 se farmaco inserito per l'indicazione oggetto di valutazione
- b) inclusione in protocolli di ricerca attivi in "indicazione/sede"
- c) attivazione dell'uso compassionevole*
- d) richiesta uso off-label ai sensi della Legge 94/98, nel rispetto dei criteri previsti dalla normativa (presenza di studi di fase II)

2. Nuova entità terapeutica (privo di AIC) in sperimentazione in indicazione/sede (unlicensed)

- a) accesso alla Legge 648/96 se farmaco inserito per l'indicazione oggetto di valutazione
- b) inclusione in protocolli di ricerca attivi in "indicazione/sede"
- c) attivazione dell'uso compassionevole*

3. Nuova entità terapeutica (privo di AIC) in sperimentazione per altre indicazioni/sede (unlicensed)

- a) attivazione dell'uso compassionevole (solo per tumori rari definiti nel DM 7.9.17 come tumori con incidenza inferiore a 6/100,000/anno) (**)

Nel modello della Regione Calabria, per l'accesso al farmaco, identificato in base agli esiti della profilazione genomica, verrà data priorità in prima istanza all'inclusione in protocolli di ricerca attivi in indicazione/ sede (punto 1_b e 2_b).

8. Riferimenti normativi

- 1) **LEGGE 326 DEL 2003** Testo del decreto-legge coordinato con la legge di conversione pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 274 del 25 novembre 2003 - Supplemento Ordinario n. 181

La Legge 326/2003 ha previsto la costituzione di un Fondo nazionale presso AIFA per l'impiego di farmaci orfani per il trattamento di malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di terapia, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie. Il Fondo è costituito dal 50% del contributo che le aziende farmaceutiche versano su base annuale ad AIFA. Tale contributo è corrispondente al 5% delle spese annuali per attività di promozione che le aziende farmaceutiche destinano ai medici.

Le richieste di accesso al fondo AIFA devono essere su base nominale per singolo paziente e, in particolare, devono contenere le seguenti informazioni: i) rationale a supporto del trattamento proposto inclusa la giustificazione di mancata alternativa terapeutica; ii) relazione clinica del paziente; iii) piano terapeutico proposto (dosaggio, durata della terapia); iv) preventivo di spesa per il trattamento proposto.

- 2) **D.M 07.09.2017** Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica (cd uso compassionevole)

È previsto il ricorso al cosiddetto "uso compassionevole" per un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica, al di fuori della sperimentazione stessa, in pazienti affetti da malattie gravi o rare o che si trovino in pericolo di vita, quando, a giudizio del medico, non vi siano ulteriori valide

alternative terapeutiche, o nel caso in cui il paziente non possa essere incluso in una sperimentazione clinica o, ai fini della continuità terapeutica, per pazienti già trattati con beneficio clinico nell'ambito di una sperimentazione clinica almeno di fase II conclusa. In base alla normativa vigente è prevista la possibilità di impiegare per malattie rare e tumori rari medicinali per i quali siano disponibili anche solo i risultati di studi clinici sperimentali di fase I già conclusi e che abbiano documentato l'attività e la sicurezza del medicinale, ad una determinata dose e scheda di somministrazione, in indicazioni anche diverse da quella per la quale si richiede l'uso compassionevole. In tal caso la possibilità di ottenere un beneficio clinico dal medicinale deve essere ragionevolmente fondata in base al meccanismo d'azione ed agli effetti farmacodinamici del medicinale.

AIFA ha precisato che si applica:

- i) a medicinali il cui impiego non sia autorizzato sul territorio nazionale, ma per i quali siano in corso sperimentazioni cliniche. L'uso compassionevole è possibile anche solo per indicazioni diverse da quelle autorizzate. Lo stato autorizzativo in altri Paesi non è rilevante ai fini della definizione.
- ii) farmaco non commercializzato, nonostante sia stata emanata l'autorizzazione con classificazione almeno in classe C (nn). In casi eccezionali, tale definizione può essere estesa a medicinali per i quali siano stati anche definiti il regime di rimborsabilità e la classificazione, ma che per motivi impreveduti non possano essere disponibili per i pazienti per un periodo di tempo definito. In questi casi è necessaria una preventiva comunicazione con AIFA.

- 3) **LEGGE 23 dicembre 1996, n. 648** Conversione in legge del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, recante

misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996.

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:

(1) Quando non esiste un'alternativa terapeutica valida: i) per medicinali innovativi autorizzati in altri Stati, ma non in Italia; ii) per medicinali non ancora autorizzati, ma in corso di sperimentazione clinica; iii) 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.

(2) In presenza di una alternativa terapeutica valida (Art. 3 Legge 79/2014): i) 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.

I medicinali che acquisiscono parere favorevole dalla CTS vengono inseriti in un apposito elenco in seguito a pubblicazione in Gazzetta Ufficiale del relativo provvedimento dell'AIFA e possono essere prescritti a totale carico del SSN per tutti i soggetti che sul territorio nazionale sono affetti dalla patologia individuata nel provvedimento. I medicinali restano iscritti nell'elenco fino al permanere delle esigenze che ne hanno determinato l'inserimento e, comunque, fino a nuovo provvedimento dell'AIFA.

- 4) **LEGGE N°94, 8 APRILE 1998** Conversione in legge, con modificazioni, del decreto legge 17 febbraio 1998, n°23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria

Articolo 3- comma 2: In singoli casi il medico puo', sotto la sua diretta responsabilita' e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare un medicinale prodotto

industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalita' di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata, ovvero riconosciuta agli effetti dell'applicazione dell'articolo 1, comma 4, del decretolegge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, qualora il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia gia' approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalita' di somministrazione e purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale. Aggiornato con art.1 comma 796, titolo z Legge Finanziaria 2007 e Art.2 comma 348, Legge 244/2007 –

Finanziaria 2008)

Articolo 3- comma 4: In nessun caso il ricorso, anche improprio, del medico alla facolta' prevista dai commi 2 e 3 puo'

costituire riconoscimento del diritto del paziente alla erogazione dei medicinali a carico del Servizio sanitario nazionale, al di fuori dell'ipotesi disciplinata dall'articolo 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648.

Con riferimento al fondo 5% AIFA ha precisato che “...l'avvio del trattamento non necessita di alcuna autorizzazione preventiva da parte di AIFA, essendo tale autorizzazione relativa esclusivamente al rimborso del costo sostenuto dall'Azienda ospedaliera o dalla Regione, secondo i limiti riportati nel preventivo approvato. L'eventuale diniego di accesso al fondo non corrisponde a un divieto generale di uso del regime terapeutico proposto, bensì a un mancato rimborso da parte di AIFA, anche a causa della potenziale assenza dei requisiti regolatori necessari per accedere al rimborso in base alla normativa vigente.”