

---

**MOLECULAR**  
TUMOR BOARD

associazione  
**Periplo**

---

21 SETTEMBRE 2021 - TAVOLA ROTONDA

---

**l a z z i o**

---

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONATO DI



[www.periplo.eu](http://www.periplo.eu)

COORDINAMENTO PROGETTO



# Introduzione

L'avvento di sempre nuove metodologie diagnostiche, basate su analisi molecolari approfondite dei tumori, associate alla interpretazione dei big data e alla disponibilità di nuovi farmaci, rendono necessarie delle competenze multidisciplinari e trasversali, che non possono essere richieste al singolo oncologo. Da qui l'esigenza di creare dei gruppi di lavoro che analizzino queste informazioni con l'obiettivo di andare a definire la terapia migliore, sia essa farmacologica, radioterapia o chirurgica, adatta al singolo paziente nella specifica forma tumorale che lo ha colpito.

È questo il presupposto razionale alla realizzazione di un "Molecular Tumor Board" (MTB), cioè di un organismo, costituito da varie professionalità, capace di decidere a quali test genetici sottoporre il paziente, interpretare i dati risultanti dalle analisi molecolari di proporre la terapia più indicata in quel momento.

Dato il presupposto razionale, la messa in pratica rende necessaria la definizione della composizione, dei criteri di accesso dei pazienti, dal momento che non tutti i pazienti oncologici devono necessariamente essere valutati da un MTB, il modello organizzativo e le interazioni con le oncologie e i GOM; sono inoltre ancora da definire a livello regolatorio come debbano essere considerate le indicazioni della scelta terapeutica effettuate da un MTB, se abbiano esse il valore di prescrizione, con le conseguenze medico-legali del caso, o siano da considerare suggerimenti per l'oncologo che ha in cura il paziente. Un ulteriore tema è semplificare l'accesso ai farmaci, soprattutto quando si utilizzano farmaci off-label o in sperimentazione.

I numerosi incontri realizzati hanno avuto lo scopo di consentire di valutare quale sia lo stato dell'arte nelle diverse Regioni.

# L'organizzazione del MTB della regione Lazio

## Introduzione

Gianni Amunni (GA), presidente della Fondazione Periplo e coordinatore della rete oncologica della regione Toscana, apre la riunione spiegando la missione della Fondazione e il suo impegno sul tema del Molecular Tumor Board (MTB) e dell'oncologia territoriale.

Ricordando la rilevanza dell'oncologia mutazionale nella terapia personalizzata, ribadisce la sua opinione che il MTB debba essere incardinato nella rete oncologica del Sistema Sanitario Regionale (SSR). Serve chiarezza e condivisione sulle caratteristiche dei pazienti eligibili per il MTB (es. paziente fit non responsivo a trattamenti standar, con tumori rarissimi o andamenti clinici inaspettati) e dei laboratori con piattaforme adeguate e strutturate per l'oncologia mutazionale; per garantirne l'appropriatezza della selezione ed evitare l'accesso spontaneo, si dovrebbe accedere tramite la struttura oncologica che li ha in carico.

Chiari devono essere pure i criteri di selezione e la numerosità dei laboratori a cui ricorrere per le analisi mutazionali e bisogna stabilire quanti MTB servono nella regione. Non sono da trascurare anche le ricadute operative delle decisioni del MTB, ossia come garantire il farmaco al paziente in tempi utili, anche se da impiegare con indicazione off-label, considerando anche le questioni del costo, da discutere con le aziende produttrici.

Partecipare e condividere con la comunità oncologica le esperienze cliniche tramite banche dati è il modo di valorizzarle; serve agire rapidamente e far convergere le competenze scientifiche in rapida evoluzione con una organizzazione all'altezza.

## Overview dei MTB in Italia (Nello Martini)

Nello Martini (NM) di Fondazione ReS illustra una panoramica dei MTB in Italia; solo sette regioni hanno già deliberato l'istituzione di un MTB a livello regionale (indipendentemente da MTB istituiti a livello del singolo ospedale o IRCCS) e tutte regioni queste hanno optato per averne uno solo per regione. Non è detto che questo modello possa essere replicato nelle rimanenti regioni che hanno diversa estensione, popolazione, rete oncologica e numerosità di centri di eccellenza. In particolare, in Lombardia e Lazio potrebbe essere preferibile avere più MTB coordinati da una rete regionale.

C'è convergenza a livello istituzionale sulla composizione e sulle funzioni dei MTB ma è necessario che siano istituiti in tutte le Regioni e che siano stabiliti i tempi per la formalizzazione della rete dei MTB, con garanzia di accesso ed equità di sistema per i pazienti. Serve individuare i centri che effettuino i test di profilazione genomica, in grado di fornire garanzie di copertura territoriale, di volumi e di qualità, per affrontare successivamente le questioni connesse alla loro rimborsabilità; questo rende necessarie adeguate coperture finanziarie, coperture disponibili ma da mettere a bilancio.

Per la rimborsabilità dei farmaci individuati dalla profilazione genomica e dalla pratica clinica bisogna considerare che attualmente in oncologia sono impiegati farmaci con target una specifica sede di tumore o farmaci agnostici, ovvero quelli senza una localizzazione del tumore di riferimento; entrambi hanno percorsi regolatori e di rimborsabilità definiti. Con la profilazione genomica possono essere individuati trattamenti con farmaci autorizzati, in sperimentazione ma anche con farmaci non registrati per la sede di interesse. In questo ultimo caso i farmaci saranno da usare off-label, ovvero in base alla pratica clinica, ma senza dossier che diano l'evidenza dell'auspicata attività e senza rimborsabilità per lo specifico impiego.

È auspicabile che venga attivata, da parte di AIFA, una piattaforma centralizzata che contempra i casi gestiti

dai MTB e che raccolga in modo strutturato le informazioni provenienti da questa pratica clinica e garantisca ai pazienti l'accesso ai farmaci off-label o l'indirizzamento dei pazienti a sperimentazioni cliniche in corso.

Le attuali procedure di accesso al farmaco off-label non contemplano quello conseguente la profilazione genomica ma NM ricorda la determina AIFA del 30.08.2021 - GU del 07.09.2021, che definisce i principi di rimborsabilità dei farmaci agnostici; questa può essere un riferimento per la rimborsabilità anche in questo caso, in quanto viene prevista la presenza di un gruppo multidisciplinare che valuti le alternative terapeutiche, la presenza di centri collegati con le reti oncologiche regionali con modello Hub & Spoke e una raccolta dati informatizzata.

NM auspica un accordo con l'azienda produttrice del farmaco (denominata procedura sub iudice) affinché la stessa azienda lo renda disponibile senza onere per il SSN; si tratta di disponibilità da concordare stabilendo una procedura di osservazione degli outcome e di safety per un sample size di pazienti e un periodo di tempo predefiniti, ossia una procedura che permetta di definire il valore terapeutico aggiuntivo del farmaco reso disponibile (in termini di ORR e PFS), rilevabile tramite una piattaforma centralizzata, come previsto dalla determina AIFA sopracitata, base per definirne anche la rimborsabilità e il prezzo.

Riguardo la condivisione delle esperienze cliniche, NM ricorda il progetto VCS-MTB-ITA di profilazione genomica delle neoplasie, il cui obiettivo principale è lo sviluppo una piattaforma cloud in grado di coadiuvare l'attività multidisciplinare dei MTB.

## Discussione

Il prof. Paolo Marchetti (PM) conduce la discussione da cui emerge la condivisione delle premesse di GA e NM e, soprattutto, la consapevolezza che la maggiore difficoltà è quella di darsi una organizzazione adeguata alle nuove aspettative.

Si considera opportuno che la Regione Lazio (Reg.L.) deliberi di avere più MTB con una adeguata rete "Hub &

Spoke” e si propone che i presenti siano proattivi in tal senso nei confronti delle istituzioni.

I MTB dovranno avere un ruolo importante anche nell’indirizzare i pazienti verso eventuali sperimentazioni cliniche in corso e limitare l’impiego off-label di farmaci in modo non strutturato; in tal senso è auspicabile che i MTB possano accedere agli aggiornamenti in real time dell’osservatorio delle sperimentazioni cliniche, o che si mettano in rete i Comitati Etici della regione, per sapere se, e dove, pazienti possono essere allocati, siano essi trial nati all’interno del gruppo sia sperimentazioni sponsorizzate dalle aziende produttrici. È fondamentale insistere con AIFA per il ripristino immediato dell’Osservatorio Nazionale per le Sperimentazioni cliniche, attività per AIFA a costo zero. Si conviene che servano i criteri omogenei di selezione dei pazienti da indirizzare al MTB, con profilazione e report diagnostici chiari, così come la valutazione degli outcome con la condivisione dei dati, condizione necessaria per lavorare in rete e possibile con adeguate piattaforme come la già menzionata VCS.

Lavorare in rete può semplificare i compiti a fronte di tematiche comuni, come la gestione della privacy, i protocolli condivisi, l’approvvigionamento, ecc. Riguardo la condivisione dei dati bisogna tenere conto anche delle ripercussioni connesse al regolamento generale per la protezione dei dati personali (GDPR) ma l’esperienza dello studio ROME offre un modello di possibile soluzione.

Non è possibile trascurare le opportunità offerte dall’innovazione, come quella di effettuare approfondimenti preventivi sui familiari di pazienti che hanno determinate mutazioni così come la possibilità di prevedere le possibili mutazioni future e adeguare per tempo il trattamento terapeutico proposto al paziente.

Utilizzare in modo completo il modello proposto da NM consentirebbe di creare un database di real world evidence senza pari, ma i criteri di accesso alla profilazione e al farmaco devono essere chiari e definiti. Si concorda con il fatto che non è possibile dare lo

stesso valore economico a un farmaco sperimentato, per il quale si conoscono di esiti, a un farmaco per il quale manca il dossier e del quale non si conosce l'efficacia. È quindi cruciale definire i criteri di rimborsabilità dei farmaci per l'impiego off-label, da affrontare con Farmindustria e AIFA, ma anche con la Conferenza Stato Regioni per le valutazioni sulla diversa mobilità extraregionale dei pazienti e per contenere possibili disparità a livello nazionale, sia per l'accesso alla diagnostica che al farmaco. Con riferimento all'accessibilità al farmaco per impiego off-label, raccoglie consenso l'impostazione della trattativa da intavolare con le aziende proposta di NM ma è da sviluppare e da approfondire verificando quanto l'industria sia motivata ad affrontare percorsi innovativi che potrebbero rimettere in discussione obiettivi già raggiunti in termini di rimborsabilità. Le regioni che hanno istituito i MTB stanno al momento sopperendo al problema dell'approvvigionamento dei farmaci con risorse dedicate extra-LEA, in quanto non sono regioni in piano di rientro. Tutto è però ancora legato a iniziativa individuale e alla capacità del singolo di accedere a sperimentazioni anche di altri centri, con problemi di mobilità interregionale; viene infatti proposto di considerare, in alternativa alla negoziazione sub iudice, che siano le aziende stesse a generare un fondo ad hoc, che avrebbe il vantaggio di consentire di valutare l'interesse dell'industria nell'affrontare percorsi realmente innovativi, pur con i limiti connessi a un nuovo fondo dedicato.

Occorre mantenere distinte la ricerca e l'assistenza; la partecipazione a uno studio clinico è ricerca, non un escamotage per trovare il farmaco, con obiettivi di ricerca, con impegno di restituzione delle informazioni definite e protocollate.

Si discute sulla responsabilità prescrittiva, che è a carico del team nel caso dei farmaci agnostici e questo modello potrebbe essere applicato anche per le prescrizioni effettuate dal MTB. Se si desidera evitare che la prescrizione sia in carico a un team per il timore della perdita di responsabilità, si suggerisce che il MTB dovrebbe instaurare un percorso prescrittivo

multidisciplinare strutturato e condiviso a supporto dell'oncologo che riceve indicazioni condivise per il nuovo trattamento terapeutico. La relazione diretta fra paziente ed oncologo non viene intaccata dal MTB. I pazienti non vogliono essere seguiti dal MTB, anche se apprezzano il suo supporto all'oncologo, con il quale mantengono un rapporto di fiducia. È un tema che merita approfondimento.

La necessità di istituire una rete oncologica a livello di Reg.L. potrebbe essere accelerata dalla necessità di istituire i MTB.

Il MTB dovrebbe avere la possibilità di scegliere anche la tipologia di pannello più adatta al singolo paziente, soprattutto in un ambito in continua evoluzione come questo, con necessità di precisione dei dati.