



ALLEANZA
CONTRO
IL CANCRO

MTTB

2020

Linee Guida per l'istituzione e la gestione
dei **Molecular Tumor Board** negli Istituti
di Alleanza Contro il Cancro

	PREFAZIONE di Ruggero De Maria	3
	INTRODUZIONE di Paolo Marchetti	4
	AUTORI	5
	Coordinatore	5
	Gruppo di lavoro	5
CAPITOLO 1	Ruolo e obiettivi del Molecular Tumor Board	7
	1.1 Introduzione	7
	1.2 Definizione	8
	1.3 Obiettivi	9
	1.4 Composizione	9
CAPITOLO 2	Regole di ingaggio per i pazienti oncologici	11
	2.1 Criteri generali di eleggibilità alla discussione nel MTB sono:	11
CAPITOLO 3	Come informare e coinvolgere correttamente il Paziente Oncologico sull'impatto del Molecular Tumor Board	13
CAPITOLO 4	Gestione informatica dati clinici e del flusso di lavoro	20
	4.1 Requisiti Minimi	21
	4.2 Flusso di lavoro	21
CAPITOLO 5	Tipologia di saggi NGS da utilizzare su tessuti neoplastici o DNA libero circolante (cfDNA)	25
CAPITOLO 6	La Refertazione del Molecular Tumor Board	29
	6.1 Referto Molecolare	29
	6.1.1 Informazioni campione e paziente	30
	6.1.2 Dettaglio alterazioni molecolari	30
	6.1.3 Azionabilità varianti	31
	6.1.4 Clinical Trials	31
	6.1.5 Informazioni per Riproducibilità del saggio	32
	6.1.6 Definizione di una policy per la gestione di risultati indesiderati e legati a potenziali mutazioni germinali.	32
	6.2 Il Referto Collegiale	33
CAPITOLO 7	Accesso ai Farmaci	35
CAPITOLO 8	Formazione	41

L'innovazione tecnologica sta causando profondi cambiamenti nell'approccio al paziente oncologico. La diagnostica e la terapia dei tumori hanno raggiunto un grado di complessità inimmaginabile fino a pochi anni fa. La maggior parte delle terapie oncologiche approvate nel secolo scorso sono state sviluppate con un approccio empirico. Poi si è cercato di sviluppare farmaci più specifici e successivamente si sono identificati alcuni biomarcatori in grado di migliorare l'appropriatezza delle terapie. Sebbene ancora oggi, specie per i tumori non ematologici, ci siano ancora pochi biomarcatori in grado di guidare le terapie oncologiche, la diffusione delle tecnologie basate sul cosiddetto next generation sequencing sta creando delle opportunità straordinarie di sottoclassificazione dei tumori e di personalizzazione delle terapie.

Per cogliere queste nuove opportunità e per permettere ai pazienti italiani di poter accedere più facilmente alle terapie innovative, Alleanza Contro il Cancro ha creato dei pannelli genici in grado di sequenziare a basso costo un elevato numero di geni. Parallelamente si stanno sviluppando delle tecnologie a basso costo per valutare il trascrittoma dei tumori e si stanno standardizzando delle metodologie per l'analisi della risposta immunitaria anti-tumorale, in modo da migliorare ancora di più la caratterizzazione molecolare dei tumori. Sono state inoltre acquisite le strumentazioni di sequenziamento per gli IRCCS della rete ed è stata creata una infrastruttura per la raccolta dei dati presso l'Istituto Italiano di Fisica Nucleare. L'avvento delle scienze omiche nella pratica clinica oncologica non permette più all'oncologo tradizionale di gestire da solo la complessità del paziente.

Oltre al supporto degli altri medici specialisti che partecipano alle consuete riunioni dei gruppi interdisciplinari, è ormai chiaro che ci sono nuove figure che devono partecipare alla scelta delle terapie da effettuare nei pazienti con tumori avanzati. L'interpretazione delle analisi omiche, per fare solo un esempio, necessita del supporto dei biologi molecolari e dei bioinformatici. Questa complessità deve essere affrontata dai Molecular Tumor Board, una sorta di comitato di esperti che mettono a disposizione del paziente la propria specifica competenza per identificare il percorso diagnostico-terapeutico più appropriato.

È nata quindi l'esigenza di redigere queste linee guida, in modo da favorire l'istituzione e l'attivazione dei Molecular Tumor Board, sia nell'ambito di Alleanza Contro il Cancro, sia nel Paese. Le linee guida qui descritte indicano i criteri di eleggibilità, le procedure da adottare per informare e coinvolgere i pazienti, quelle per il trattamento dei dati personali, per la gestione informatica dei dati e per la refertazione. Inoltre sono trattate le problematiche relative al tipo di sequenziamento, all'accesso ai farmaci e alla formazione. Quest'ultima non è di importanza secondaria, è anzi necessaria per la gestione del continuo flusso di nuove informazioni che nascono nell'ambito dell'oncologia molecolare. A nome di Alleanza Contro il Cancro, ringrazio Gennaro Ciliberto e il gruppo da lui coordinato per l'egregio lavoro che ha portato alla redazione di questo documento che sono certo servirà da riferimento per la costituzione e le attività dei numerosi Molecular Tumor Board che si formeranno nei prossimi anni nel nostro Paese.

Prof. Ruggero De Maria

Presidente Alleanza Contro il Cancro

Le straordinarie opportunità offerte dalla profilazione genomica delle neoplasie solide rappresentano un indubbio vantaggio per i nostri Pazienti. Tuttavia, è necessario definire con estrema precisione i requisiti clinici per accedere ai test genomici e le modalità di individuazione e prescrizione dei farmaci a bersaglio molecolare eventualmente identificati, per garantire a tutti i Pazienti, indipendentemente dalla struttura assistenziale dove sono seguiti, uguali opportunità di accesso. D'altra parte, l'anarchia prescrittiva di test di profilazione e di proposte terapeutiche, spesso prive di una specifica valutazione in studi registrativi, deve essere combattuta con fermezza, per evitare che i Pazienti ed i loro familiari vivano con ulteriore sofferenza esiti non favorevoli di questo nuovo percorso diagnostico-terapeutico.

Il passaggio dal modello istologico, che prevede l'identificazione della sede del tumore, la sua caratterizzazione istologica e la successiva identificazione di eventuali mutazioni bersaglio di specifici farmaci, a quello mutazionale non è affatto semplice.

Nell'ambito del governo clinico di questa nuova via, il Molecular Tumor Board (MTB) assume una valenza straordinaria non come mero strumento burocratico di controllo, ma come sede di condivisione e di contaminazione di saperi diversi, in grado di consentire una corretta identificazione del paziente in uno specifico momento del suo percorso terapeutico e della mutazione (indipendentemente dalla sua sede di origine) capace di garantire le migliori possibilità terapeutiche. Questo compito, apparentemente semplice, richiede in realtà una complessa attività organizzativa, basata sulla stretta interazione tra clinici appartenenti alle diverse aree della oncologia, patologi, biologi molecolari, informatici, fisici, ingegneri, psicologi, solo per citare alcune delle figure professionali più rilevanti.

Ovviamente, data la complessità della composizione e delle attività dei MTB non è possibile che vi sia una proliferazione incontrollata di queste strutture, che dovranno avere una valenza regionale o, per le Regioni più piccole, interregionale.

Inoltre, i MTB, grazie all'impiego di modalità informatiche omogenee e condivise, potranno fornire dati acquisiti dall'attività clinica quotidiana, consentendo alle Regioni e ad AIFA di disporre di informazioni preziose per la valutazione del valore di questi trattamenti, ridefinendo completamente almeno alcuni meccanismi di valutazione dei prezzi di questi farmaci.

Infine, l'auspicata riapertura dell'Osservatorio delle Sperimentazioni Cliniche di AIFA, consentirà ai diversi MTB di individuare Centri in tutto il territorio nazionale dove sono presenti studi con specifici farmaci a bersaglio molecolare, accelerando i tempi di reclutamento nei diversi studi e consentendo una notevole riduzione delle spese. Questo percorso dovrà essere concordato con la Conferenza Stato-Regioni, al fine di considerare questi pazienti, inclusi in percorsi diagnostico-terapeutici tanto innovativi, non come elementi di mobilità passiva per la Regione di appartenenza, ma come soggetti attivi del progresso della ricerca oncologica di tutto il Paese.

Il percorso non sarà semplice né immediato.

L'ottimo documento realizzato da Alleanza Contro il Cancro rappresenta il primo, significativo traguardo raggiunto nell'ottica di garantire a tutti i Pazienti nuove ed omogenee possibilità assistenziali, oltre che offrire innovative modalità ed opportunità per la ricerca.

Paolo Marchetti

*Professore ordinario di Oncologia Medica e
Responsabile del Polo Oncologico di Sapienza*

COORDINATORE

Gennaro Ciliberto,

Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS, Roma

GRUPPO DI LAVORO

Matteo Allegretti,

Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS, Roma

Gabriele Babini,

Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Gustavo Baldassarre,

Centro di Riferimento Oncologico IRCCS, Aviano

Gerardo Botti,

Istituto Nazionale Tumori IRCCS, Napoli

Gabriele Bucci,

Ospedale San Raffaele IRCCS, Milano

Simonetta Buglioni,

Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS, Roma

Daniele Calistri,

Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori IRCCS, Meldola

Carmen Criscitiello,

Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano

Giuseppe Curigliano,

Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Università La Statale, Milano

Angelo Delmonte,

Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori IRCCS, Meldola

Simona De Summa,

Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" IRCCS, Bari

Maurizio Fanciulli,

Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS, Roma

Daniela Gallo,

Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Patrizio Giacomini,

Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS, Roma

Diana Giannarelli,

Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS, Roma

Vanesa Gregorc,

Ospedale San Raffaele IRCCS, Milano

Elisabetta Iannelli,

Federazione delle Associazioni di Volontariato in Oncologia (FAVO), Roma

Stefano Indraccolo,

Istituto Oncologico Veneto IOV IRCCS, Padova

Chiara Lazzari,

Ospedale San Raffaele IRCCS, Milano

Claudio Lotesoriere,

Ente Ospedaliero "Saverio de Bellis" IRCCS, Bari

Angelo Minucci,

Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Filippo Montemurro,

Istituto di Candiolo FPO – IRCCS, Torino

Oriana Nanni,

Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori IRCCS, Meldola

Matteo Pallocca,

Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS, Roma

Angelo Paradiso,

Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" IRCCS, Bari

Antonella Pietragalla,

Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Paolo Pronzato,

Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino di Genova, IRCCS, Genova

Giancarlo Pruneri,

Istituti Nazionale Tumori IRCCS, Milano

Alberto Righi,

Istituto Ortopedico Rizzoli, IRCCS, Bologna

Katia Scotlandi,

Istituto Ortopedico Rizzoli, IRCCS, Bologna

Grazia Serino,

Ente Ospedaliero "Saverio de Bellis" IRCCS, Bari

Alessandro Sgambato,

IRCCS CROB, Rionero in Vulture

Stefania Tommasi,

Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" IRCCS, Bari

Luca Toschi,

Istituto Humanitas IRCCS, Milano

Patrizia Vici,

Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS, Roma

Ruolo e obiettivi del Molecular Tumor Board

Gennaro Ciliberto, Gerardo Botti, Carmen Criscitiello, Alessandro Sgambato, Luca Toschi

1.1 INTRODUZIONE

Secondo il National Institutes of Health (NIH), **medicina personalizzata** e **medicina di precisione** costituiscono “un nuovo approccio per il trattamento e la prevenzione di patologie, che tiene in considerazione le differenze genetiche, l’ambiente e lo stile di vita di ogni persona”. Benché considerati sostanzialmente sinonimi, il termine **medicina personalizzata** implica la costruzione di profili terapeutici su “gruppi” di pazienti con caratteristiche genetiche o molecolari comuni; il termine **medicina di precisione** si riferisce invece ad approcci di prevenzione e terapia costruiti in modo unico per ogni singolo individuo. In oncologia, la medicina di precisione ha come obiettivo l’identificazione dell’approccio terapeutico più efficace per i diversi tipi di tumore e per i singoli pazienti, partendo dallo sviluppo delle conoscenze in genetica e biologia. Nonostante non siano ancora disponibili evidenze scientifiche consolidate a sostegno del reale impatto della medicina di precisione sulla sopravvivenza globale, la **profilazione genetica e molecolare** delle neoplasie costituisce un approccio sempre più diffuso per ottenere informazioni clinicamente rilevanti ai fini di un trattamento personalizzato. Questo cambiamento culturale nel percorso di cura della malattia oncologica trova riscontro nell’approvazione FDA di vari **test di profilazione genetica** come “**companion diagnostics**” (<https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm587273.htm>) e nella decisione dei sistemi MediCare/MedicAid USA di rendere **rimborsabile** (e quindi largamente fruibile) questo tipo di test (<http://investors.foundationmedicine.com/releasedetail.cfm?releaseid=1061233>) per tutti i pazienti affetti da tumori solidi in stadio avanzato. In linea con tali cambiamenti, a livello europeo la società scientifica **ESMO** ha recentemente pubblicato **raccomandazioni** in merito all’impiego della **profilazione genetica** dei tumori metastatici tramite NGS, suggerendola

anche per uso routinario nel caso di quattro tipi di tumore solido tra cui l'adenocarcinoma polmonare, il carcinoma prostatico, il carcinoma ovarico ed il colangiocarcinoma (<https://www.esmo.org/newsroom/press-office/esmo-issues-first-recommendations-on-using-next-generation-sequencing-for-advanced-cancers>). Ciò, naturalmente, implica un cambiamento radicale nell'approccio tecnologico e metodologico al trattamento del singolo paziente e richiede nuovi modelli di algoritmo decisionale.

Nonostante gli enormi progressi della genomica nell'ultimo decennio, e quelli ulteriori attesi nel prossimo futuro, ad **oggi** l'impatto **dell'oncologia di precisione** sulle **politiche sanitarie** rimane **limitato**. Si pone dunque la necessità di **integrare** l'avanzamento scientifico e tecnologico con le pratiche correnti di sanità pubblica. La **genomica** si dovrà **innestare** nel **Servizio Sanitario Nazionale (SSN)** negli ambiti della prevenzione, diagnosi e cura, in un'ottica di efficacia (evidence-based) e di sostenibilità (cost-effectiveness), ai fini del miglioramento della salute dell'individuo e della popolazione. I clinici dovranno confrontarsi sempre di più con informazioni genetiche complesse scegliendo quali **piattaforme multigene testing** utilizzare nella loro **pratica clinica**. La profilazione molecolare di campioni tumorali e l'espansione esponenziale dei data set di "big data" genomici renderanno sempre più complessa l'interpretazione dei dati da parte dei clinici. Cresce di conseguenza il divario tra le conoscenze cliniche e le implicazioni della genomica nella cura del cancro. In questo contesto, i **Molecular Tumor Board (MTB)** nascono con lo scopo di colmare le lacune e condividere esperienze, laddove le evidenze di letteratura siano limitate o non siano disponibili linee guida o criteri di qualità. Un simile approccio si sta facendo sempre più strada non soltanto fra coloro che, quotidianamente, sono impegnati nella gestione dei pazienti oncologici ma anche fra i responsabili dell'organizzazione dei servizi sanitari Regionali, come dimostrato dalla recente "Istituzione del gruppo di Lavoro interdisciplinare Molecular Tumor Board" da parte **della Regione Veneto (Decreto n. 67 del 8 Luglio 2019)** e **della Regione Toscana (Delibera n. 271 del 2 Marzo 2020)**. Si rende, quindi, estremamente necessario definire dei criteri condivisi di profilazione genomica nonché di interpretazione e gestione dei dati molecolari in modo da garantire a tutti i pazienti oncologici una ottimale e omogenea opportunità di cura in base alle più attuali conoscenze scientifiche.

1.2 DEFINIZIONE

Il **Molecular Tumor Board (MTB)** è un organismo capace di valutare ed interpretare l'esito di test molecolari complessi volti all'identificazione, nei tumori dei pazienti o in biopsie liquide,

di alterazioni molecolari di varia natura (genomica, epigenomica, trascrittomica, proteomica, metabolomica, etc) che permettano di predire la vulnerabilità a terapie bersaglio molecolare ovvero a immunoterapie (alterazioni molecolari azionabili). Tale interpretazione è volta a **raccomandare terapie al di fuori degli standard** ma già approvate per altre indicazioni o in via di sviluppo clinico, **per pazienti che abbiano esaurito** le linee standard di terapia per la propria malattia. Il MTB svolge quindi un ruolo complementare a quello degli attuali DMT (Disease Management Team) o GOM (Gruppi Oncologici Multidisciplinari) per patologia/area terapeutica presenti in molti Istituti, in quanto si avvale di **analisi molecolari non routinarie**, per la definizione di **profili terapeutici personalizzati** per pazienti oncologici. Al momento è l'applicazione di tecnologie genomiche di next-generation sequencing (NGS) che permette maggiormente di identificare alterazioni molecolari azionabili. Questa opportunità di assegnazione di farmaci assume sempre di più delle connotazioni cosiddette **“agnostiche”**, cioè **non legate all'istotipo tumorale**, bensì all'alterazione molecolare.

1.3 OBIETTIVI

Gli obiettivi del MTB sono pertanto l'analisi e la discussione di casi di pazienti i cui tumori siano stati, o si ritiene debbano essere, sottoposti ad analisi molecolari che esulano dallo standard attuale di valutazione diagnostica, prognostica e predittiva. Allo stato attuale, in mancanza di legislazione specifica, il **MTB svolge funzione consultiva e scientificamente propositiva** al fine di erogare una **valutazione collegiale** delle analisi svolte e del loro potenziale impatto terapeutico, considerando centrali le caratteristiche psico-fisiche e cliniche del paziente. La **decisione terapeutica finale** resta a **carico dell'oncologo curante**. Il MTB rappresenta inoltre una grande opportunità di formazione continua per chi partecipa, favorendo l'interazione dei clinici con le altre figure presenti e l'acquisizione di una sempre maggiore confidenza nei vantaggi e limiti delle tecniche di profilazione molecolare e nel loro possibile utilizzo nella pratica clinica.

1.4 COMPOSIZIONE

Il MTB è un team multidisciplinare di cui si raccomanda facciano parte le seguenti figure fisse:

- **Uno o più oncologi;**

- Ematologo;
- Anatomopatologo;
- Patologo molecolare;
- Patologo clinico;
- Biologo molecolare esperto di “profiling” molecolare e/o “drug repositioning”;
- Data manager;
- Bioinformatico;
- Biostatistico;
- Genetista;
- Radiologo;
- Radioterapista;
- Farmacista;
- Segretario

In base al caso oggetto della discussione, possono essere convocate su richiesta ulteriori figure quali: chirurgo, medico nucleare, bioeticista, farmacologo case manager referente di finanza sanitaria ospedaliero, rappresentante dei pazienti. Il medico di riferimento del paziente oggetto di valutazione dovrebbe sempre partecipare al MTB.

Regole di ingaggio per i pazienti oncologici

Angelo Delmonte, Patrizia Vici, Luca Toschi, Chiara Lazzari, Claudio Lotesoriere, Grazia Serino, Antonella Pietragalla

Al fine di offrire maggiori possibilità terapeutiche personalizzate a chi effettivamente potrà beneficiarne, è necessaria una **accurata selezione del paziente** da candidare alla discussione nel MTB.

2.1 CRITERI GENERALI DI ELEGGIBILITÀ ALLA DISCUSSIONE NEL MTB SONO:

- **Esaurimento delle linee terapeutiche standard** in accordo alle indicazioni specifiche per ciascuna istologia;
- Neoplasia con **resistenza ai trattamenti standard** disponibili;
- **Evidenze cliniche e precliniche** della possibile rilevanza clinico-terapeutica di target non routinariamente valutati;
- **Patologie rare o istologie particolari** alla diagnosi con limitate opzioni terapeutiche;
- **Presenza di dati biomolecolari incidentali** in analisi precedenti con identificazione di target molecolari per cui vi siano evidenze di trattamento;
- **Storia clinica inusuale** in base alla quale si ritiene che l'esecuzione di un profilo molecolare esteso possa avere implicazioni terapeutiche;
- **Anamnesi familiare suggestiva di mutazione ereditaria** (es. BRCA, MSH) per identificare possibili target terapeutici, fattori prognostici e per impostare strategie di prevenzione per il paziente e la sua famiglia;
- Giovane adulto;
- **Età ≥ 18 anni;**
- **Aspettativa di vita ≥ 12 settimane;**
- **Performance status ECOG ≤ 1 ;**

- **Consenso informato firmato per la raccolta**, la conservazione, l'utilizzo di materiale biologico e dei dati ad esso associati ai fini dell'esecuzione di indagini biomolecolari di ricerca e di potenziale interesse terapeutico;
- **Assenza di comorbidità significative**;
- **Adeguati indici biomorali**.

I singoli casi clinici oggetto di discussione del MTB potranno ricadere in una delle seguenti categorie:

1. Pazienti oncologici che presentano una storia clinica inusuale e per i quali si ritiene che l'esecuzione di un profilo molecolare possa avere implicazioni terapeutiche;
2. Pazienti oncologici per i quali si ritiene che una caratterizzazione molecolare possa contribuire ad una diagnosi patologica differenziale;
3. Pazienti oncologici che abbiano già eseguito, per qualsiasi ragione, un profilo molecolare con l'identificazione di alterazioni non implicanti una ovvia opzione terapeutica;
4. Pazienti oncologici accomunati da specifiche caratteristiche o firme molecolari, per i quali potrebbero essere proposti approcci terapeutici non convenzionali o trials clinici no profit disegnati ad hoc.

I criteri generali sopra elencati dovranno essere contestualizzati all'interno delle specifiche istologie per le quali possono già esistere dati molecolari e di relativo trattamento non ancora approvati dagli enti regolatori, ma comunque in grado di orientare le successive decisioni del MTB. Tuttavia, l'indagine molecolare non dovrebbe limitarsi alla sola tipologia di questi marcatori ma dovrebbe prendere in considerazione anche possibili alterazioni inattese, più proprie di istologie diverse da quella in eventuale valutazione, che, se presenti, potrebbero aprire nuove strade terapeutiche previa valutazione del MTB.

In merito alle tempistiche con cui tali indagini debbano essere richieste, esse possono variare a seconda della patologia in oggetto. Per talune istologie infatti le procedure di NGS possono essere consigliabili ab initio e pertanto per esse la valutazione del MTB potrebbe essere già orientata verso target specifici. In tutti gli altri casi sarà il medico oncologo di riferimento che, in base alla storia del paziente potrà richiedere una valutazione del MTB anche in corso di una linea di trattamento, a seguito della quale vi possano essere limitate opzioni terapeutiche.

Come informare e coinvolgere correttamente il Paziente Oncologico sull'impatto del Molecular Tumor Board

Gennaro Ciliberto, Gustavo Baldassarre, Daniela Gallo, Elisabetta Iannelli, Filippo Montemurro, Alberto Righi, Grazia Serino

In questo capitolo viene trattato l'aspetto riguardante la modalità con la quale **informare e coinvolgere il paziente/rappresentante** nella decisione di utilizzare il suo materiale biologico per l'esecuzione di test biomolecolari che possono essere utilizzati a fini di ricerca e di possibili scelte terapeutiche da parte del MTB. Il capitolo è suddiviso in due parti. La prima riguarda la scheda informativa da somministrare al paziente/rappresentante il cui schema generale, come esemplificazione, è riportato di seguito in questa sezione.

La seconda parte è costituita da una serie di allegati in fondo al documento di indirizzo che riguardano rispettivamente

ALL 1: IL CONSENSO INFORMATO PER LA RACCOLTA, LA CONSERVAZIONE, L'UTILIZZO DI MATERIALE BIOLOGICO E DEI DATI AD ESSO ASSOCIATI AI FINI DELL'ESECUZIONE DI INDAGINI BIOMOLECOLARI DI RICERCA E DI POTENZIALE INTERESSE TERAPEUTICO.

ALL 2: LA REVOCA DEL CONSENSO SENZA OBBLIGO DI MOTIVAZIONE

ALL 3: IL CONSENSO AL TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI E GENETICI

Tali documenti sono da considerarsi come dei suggerimenti orientativi e adattabili alle specifiche realtà di ogni istituto.

SCHEDA INFORMATIVA PER IL PAZIENTE/RAPPRESENTANTE PER LA RACCOLTA, LA CONSERVAZIONE, L'UTILIZZO DI MATERIALE BIOLOGICO E DEI DATI AD ESSO ASSOCIATI AI FINI DELL'ESECUZIONE DI INDAGINI BIOMOLECOLARI DI RICERCA E DI POTENZIALE INTERESSE TERAPEUTICO

La maggiore conoscenza dei meccanismi biologici che inducono lo sviluppo e la progressione delle neoplasie ci consente attualmente di riconoscere numerose anomalie molecolari associate ad uno specifico tumore e dunque di impiegare farmaci di nuova generazione in grado di agire su di esse. Buona parte di questi farmaci appartiene alla classe di farmaci ad effetto mirato e quindi cosiddetti a **“bersaglio molecolare”**. Un'altra categoria di farmaci ad effetto antitumorale che sta acquisendo sempre più importanza è quella degli inibitori dei checkpoint immunologici, le cosiddette **immunoterapie**. Affinché il trattamento, sia con i farmaci a bersaglio molecolare che con le immunoterapie, sia efficace, è necessario che il tumore presenti **alterazioni** (di acidi nucleici e proteine) che lo **rendano suscettibile al trattamento**.

Presso il nostro istituto opera il **Molecular Tumor Board** (MTB), un organismo che riunisce un **team multidisciplinare** con il compito di valutare l'opportunità di eseguire indagini molecolari complesse su materiale biologico di singoli pazienti selezionati. L'interpretazione dei dati provenienti dalle analisi molecolari condotte sul tumore del paziente può consentire di proporre **terapie mirate** sulla base delle **migliori conoscenze scientifiche** al momento disponibili. Nel MTB sono integrate competenze oncologiche, ematologiche, di biologia molecolare, anatomia patologica, farmacologia, nonché esperti di gestione di big data e all'occorrenza anche altre specifiche figure professionali.

Se la Sua situazione clinica lo richiedesse, su richiesta dell'oncologo curante, il Suo caso potrebbe essere discusso nell'ambito del MTB allo scopo di valutare la possibilità di utilizzare il Suo materiale biologico per implementare indagini molecolari, utili a proporre (paziente/ rappresentante) una terapia biologica mirata per lo specifico tumore. Infatti, in casi selezionati è possibile ipotizzare che alterazioni biomolecolari possano essere riconosciute attraverso indagini supplementari su tessuto tumorale o cellule circolanti, così da **identificare altri bersagli molecolari** che pur non essendo espressamente caratteristici di quel tipo di neoplasia, **caratterizzano**, invece, il **tumore di uno specifico paziente**. L'aumento delle conoscenze derivante dalla possibilità di incrociare le caratteristiche del paziente e quelle

della sua malattia, da quelle più generali a quelle più specifiche che includono oggi non soltanto i dati clinici, ma anche quelli genomici e molecolari, potrà permettere di disegnare percorsi individuali, uscendo dalla logica del “protocollo per tutti”.

L'Istituto chiede pertanto la Sua autorizzazione (paziente/rappresentante) all'utilizzo di campioni biologici per l'esecuzione di tali indagini molecolari.

Qualora tali campioni siano stati già in precedenza archiviati (presso l'Anatomia Patologica e/o la Biobanca dell'Istituto), la informiamo che l'effettuazione di tali analisi potrebbe comportare anche l'esaurimento del campione biologico conservato presso il nostro Istituto. Qualora invece i campioni biologici non fossero disponibili o idonei allo scopo delle indagini molecolari, l'Istituto chiede la Sua autorizzazione (paziente/rappresentante) alla raccolta e conservazione (presso l'Anatomia patologica e/o la Biobanca dell'Istituto) di un nuovo campione tumorale ottenuto mediante una biopsia solida o liquida. La biopsia solida richiede la conferma diagnostica dell'Anatomo Patologo di riferimento che analizzerà una parte di questo nuovo campione utilizzando eventualmente metodiche immunoistochimiche per definire se esistono caratteristiche istologiche ed immunofenotipiche peculiari del Suo tumore che potrebbero essere messe in correlazione con eventuali mutazioni genetiche identificate. La biopsia liquida utilizza fluidi biologici come surrogato del tessuto neoplastico; consiste in un semplice prelievo di sangue venoso sul quale possono essere eseguite analisi molecolari utilizzando cellule tumorali circolanti e acidi nucleici circolanti (DNA tumorale circolante o RNA circolante).

Tutti i **campioni biologici** idonei a tali indagini molecolari complesse verranno **anonimizzati e codificati** all'origine assegnando un **codice identificativo alfa-numerico**, che sarà **l'unica informazione identificativa** riportata su tutti i campioni. Solo lei, i medici ed eventuali soggetti autorizzati potrete identificare i campioni secondo il codice. I campioni codificati verranno inviati al laboratorio di genomica di questo Istituto (o ad altri laboratori ad alta specializzazione) che provvederà al processamento (estrazione, quantificazione e conservazione del materiale per l'analisi molecolare) e/o alla successiva analisi. Tali indagini consistono nella ricerca di mutazioni del DNA o dell'RNA (genomica) o alterazione nella produzione di proteine necessarie al corretto funzionamento cellulare (proteomica, metabolomica) e vengono eseguite mediante tecnologie talora di impiego routinario, come ad esempio mediante legami con anticorpi marcati, talora di impiego ad alta specializzazione, come ad esempio il sequenziamento genico.

Tutti i dati bioinformatici e clinici verranno **gestiti in una struttura informatica dedicata**, in un **database codificato** (ossia, i dati non saranno associati alla identità del paziente ma solo al Suo codice identificativo) a cui avranno **accesso solo i soggetti autorizzati** e gli addetti all'inserimento dati. L'informatica moderna, con la capacità di raccogliere e analizzare grandissime quantità di dati fornisce lo strumento tecnico, ma è necessaria la partecipazione del paziente per assecondare e favorire questo processo, mantenendo tutte le prerogative di sicurezza e di segretezza del dato raccolto. Pertanto, tutti i dati bioinformatici e clinici verranno utilizzati **solo per le finalità espresse** nell'allegato consenso informato. Su richiesta del paziente/rappresentante si potrà ricevere un report delle analisi evidenziate dal test di ricerca.

Le indagini biomolecolari disegnano dunque un profilo funzionale del tumore che può essere specifico per ogni singolo paziente o che può essere comune a tumori originati in organi diversi e a diversa istologia e questo permette di applicare un trattamento personalizzato. Tali indagini richiedono spesso lo **studio di molti geni contemporaneamente** attraverso l'applicazione di quelli che vengono definiti **pannelli multigenici**. L'esito di queste indagini potrebbe delineare un più vasto profilo delle mutazioni presenti nel Suo tumore e accidentalmente anche riscontrare la presenza di anomalie genetiche ereditarie, non espressamente ricercate e clinicamente finora silenti. Questo significa che potrebbero venire alla luce informazioni sulla Sua predisposizione allo sviluppo di tumori, ma anche di altre patologie. Tali informazioni potranno anche riguardare i Suoi familiari, dato che il patrimonio genetico è parzialmente condiviso tra consanguinei. In presenza di mutazioni associate a rischio tumorale, potrebbe essere consigliato a Lei, ed eventualmente ai Suoi familiari, di intensificare programmi di screening e/o delle misure terapeutiche preventive. Questo verrà discusso e concertato in sede di consulenza genetica, se necessaria. Questo tipo di informazione si riferisce solo ad un "rischio" e non alla certezza di sviluppare determinate patologie come Le verrà dettagliatamente spiegato nella consulenza genetica. In particolare, Lei (paziente/rappresentante) può scegliere di essere personalmente informato e/o che siano informati gli appartenenti alla Sua linea genetica (familiari biologici), nel caso in cui dette ricerche comportassero per Lei e/o per le persone nella Sua stessa linea genetica un beneficio concreto e diretto in termini di terapia o di prevenzione. I risultati genetici delle ricerche condotte sul Suo materiale biologico sono comunicati al paziente/rappresentante, previo assenso, esclusivamente nei casi in cui tali risultati rappresentino un beneficio per la Sua salute in termini di prevenzione, diagnosi, terapia o consapevolezza di scelte riproduttive. Inoltre, il DNA non è caratteristica della singola persona ma della famiglia (nucleo biologico).

Pertanto, nel rispetto della normativa del paese di provenienza, i risultati possono essere consegnati a una terza persona, appartenente alla Sua stessa famiglia biologica, purché la richiesta sia posta per la necessità di tutelare la propria salute e/o effettuare scelte diagnostiche, terapeutiche e/o riproduttive consapevoli (Garante per la protezione dei dati personali n. 146/2019).

L'intero percorso ha lo scopo di **valutare ulteriori strategie terapeutiche "personalizzate"** e potrebbe **condurre a proporre un trattamento mirato**. È importante chiarire che i **farmaci eventualmente proposti sono già di uso corrente** in oncologia clinica (e quindi dosaggio ed effetti collaterali sono ben noti) **per altre indicazioni**. In **alternativa**, il MTB potrà suggerire il Suo inserimento in **eventuali sperimentazioni cliniche** in corso presso la nostra o altre istituzioni. Tuttavia, può accadere che anche il trattamento personalizzato non sia efficace come sperato. Questo può dipendere dal fatto che una neoplasia è composta da cellule eterogenee, che non presentano cioè tutte le stesse caratteristiche molecolari e dunque l'azione dei farmaci potrebbe non essere attiva su tutto il tessuto tumorale. Infine potrebbe anche accadere che dai vari test effettuati e dalla valutazione del MTB non emerga nessuna mutazione azionabile. In questo caso il MTB evidenzierà questo risultato negativo nel report finale che verrà consegnato al suo oncologo di riferimento.

I futuri sviluppi tecnologici e l'evoluzione delle conoscenze in ambito scientifico nei prossimi anni, potrebbero avere ricadute positive anche in ambito oncologico, tali da rendere opportuno l'utilizzo delle informazioni e campioni biologici acquisiti per ulteriori indagini in relazione ad obiettivi non ancora definibili allo stato delle attuali conoscenze. Nell'opportunità di una successiva analisi (ad esempio ripetizione di un'indagine già eseguita e non dirimente, o per ulteriore decisione terapeutica) o anche per i sopracitati motivi di ricerca futura, il Suo materiale biologico potrebbe essere conservato in biobanca e riutilizzato.

Infine, in considerazione del fatto che l'Istituto è un istituto di ricerca collegato ad altri centri di eccellenza italiani ed internazionali, e che con questi collabora attivamente, il materiale biologico analizzato ed i relativi dati ricavati da esso **potrebbero essere inviati e/o comunicati in modo anonimo ad altri centri di ricerca**, istituti universitari, ospedali o ad aziende che si occupano di ricerca medica nell'ambito di ricerca specifico per cui Lei (paziente/rappresentante) ha rilasciato il consenso. Le ribadiamo che i dati non sono mai identificabili direttamente (non sono legati a nome e cognome) e sono individuati mediante

un codice che può essere riconvertito solo dal titolare del trattamento dei dati e dai soggetti da egli specificatamente delegati.

Le informazioni acquisite dagli studi compiuti con il Suo materiale biologico e i dati ad esso associati potranno:

- Essere condivisi in forma anonima con altri ricercatori per finalità di ricerca medico-scientifica;
- Essere utilizzati, in forma anonima e aggregata, in pubblicazioni scientifiche;
- Contribuire allo sviluppo di farmaci, terapie e strumenti diagnostici.

Gli eventuali proventi economici derivati dalla messa a punto di tali prodotti non comporteranno compensi diretti per chi mette a disposizione il proprio materiale biologico. Ogni informazione che emergerà da queste indagini è **strettamente confidenziale** e **sottoposta alla legge sulla privacy** (secondo quanto disposta dal Regolamento UE 2016/679 e dal Codice privacy D.Lgs. 196/2003 come modificato e adeguato dal D.Lgs. 101/2018). La consultazione dei dati che riguardano il paziente sarà possibile solo per il personale che è coinvolto nel percorso di cura del paziente stesso, ed il nome del paziente non apparirà mai in alcun documento o pubblicazione. I dati e i campioni raccolti durante lo studio saranno conservati ed analizzati per 25 anni, eventualmente prorogabili.

Il paziente/rappresentante è libera/o di ritirarsi in qualsiasi momento del percorso o richiedere la distruzione di eventuali campioni ancora conservati nel nostro Istituto senza per questo dover fornire spiegazioni. Qualora decidesse di ritirare il consenso, potrà scegliere se far distruggere il Suo campione e i dati ad esso correlati o farlo anonimizzare irreversibilmente, operazione che renderà di fatto impossibile collegare il Suo campione con la Sua identità.

Lo studio che Le viene proposto rispetta le Norme della Buona Pratica Clinica, le leggi e i Regolamenti in materia di Ricerca Clinica, nazionali ed internazionali, ed è in accordo con la Dichiarazione di Helsinki dell'Associazione Medica Mondiale per la tutela dei diritti del paziente.

Questa scheda informativa è stata approvata dalla Direzione Sanitaria/Comitato Etico dell'Istituto. Per qualsiasi informazione relativa all'utilizzo dei dati biologici ed alla ricerca per cui vengono utilizzati i Suoi campioni biologici, è possibile rivolgersi a:

Dott. _____ Qualifica _____

Recapiti (mail e telefono) _____

Gestione informatica dati clinici e del flusso di lavoro

Gabriele Bucci, Gabriele Babini, Carmen Criscitiello, Giuseppe Curigliano, Simona De Summa, Oriana Nanni, Matteo Pallocca, Alberto Righi

Un MTB necessita dell'allestimento di un **database specifico** o **Electronic Data Capture (EDC)** che raccolga in tempo reale le informazioni cliniche, patologiche e molecolari del paziente e del materiale biologico ad esso associato al momento dell'analisi, nonché le informazioni relative all'accesso e alla risposta a terapie mirate con i relativi **outcome clinici**. Tale database richiede il coinvolgimento attivo del personale dei servizi informativi sanitari e del personale del data management.

È inoltre fondamentale dare **accesso a tutte le banche dati** esterne aggiornate ed ai **cancer genome databases pubblici**. Si deve quindi disporre di supporto logistico per **sistemi di videoconferenza** professionali e sistemi di reporting che devono essere registrati e conservati con adeguato backup e sicurezza per la privacy.

L'intero flusso (dall'ammissione del paziente alla discussione sui dati NGS) potrebbe richiedere fino a due settimane per essere completato tra diversi laboratori. Ciò potrebbe causare seri problemi qualora si debbano raccogliere tutte le informazioni in un unico sito, che deve essere necessariamente accessibile alle persone coinvolte in tempi differiti. Nello scenario peggiore non esiste un database dietro la raccolta dei dati, delle analisi, dei risultati di sequenziamento e del reporting sui campioni. In molti casi tuttavia esistono uno o più banche dati per reparto, spesso non connesse tra i laboratori.

Per questo è importante che le **riunioni del MTB** siano facilitate dalla **disponibilità di un'interfaccia Web comune** in cui i membri possano trovare tutte le informazioni pertinenti, in un unico formato fisso, con nomenclatura standard e **aderendo alle regole sulla privacy**. Inoltre i dati molecolari e le decisioni cliniche potranno essere registrati nel database per futuri consulti e follow-up, nonché per la generazione del report (Capitolo 6).

4.1 REQUISITI MINIMI

Il database o la piattaforma descritta precedentemente, in grado di collegare tra loro tutti gli attori del MTB, unitamente ai dati clinici necessari ed ai risultati analitici sui campioni prelevati e alle eventuali decisioni, dovrebbero rispettare le seguenti regole generali:

Accesso sicuro (autenticazione personale utente con sistema federato e/o di istituto);

Facilità di **personalizzazione dei contenuti** per aderire alle diverse realtà (intra ed inter-istituzionale);

Facilità di **esportazione dei dati** in un formato compatibile con analisi downstream, (e.g. R, SPSS...);

Possibilità di **inserimento dei dati in maniera guidata** per facilitare la successiva compilazione del report;

Possibilità di inserimento di dati esterni tramite **file upload** (PDF, PNG, DOC etc..);

Campi dinamici (ad esempio calcolo dell'età del paziente al prelievo);

Sicurezza in termini di perdita accidentale del dato (cancellazione involontaria, backup automatico e sistema di versioning);

Da segnalare che sono stati recentemente sviluppati strumenti che gestiscono una parte o un sovra-insieme dei task sopraelencati, in contesti istituzionali e commerciali.

4.2 FLUSSO DI LAVORO

Il flusso di lavoro proposto (Fig. 1) è basato principalmente **su due strumenti informatici**: un **database EDC** ed un **tool di analisi** e condivisione dei dati genomico/mutazionali (**cBioportal**).

1. Ammissione del paziente (mediante comunicazione diretta del medico curante ad un oncologo appartenente al MTB). L'oncologo fornisce al paziente il consenso informato.

2. Il data manager/oncologo **registra** il paziente sulla piattaforma, inserendo (o recuperando automaticamente dal DB ospedaliero centralizzato) informazioni anagrafiche e informazioni cliniche rilevanti.
3. Al paziente viene **assegnato un identificativo anonimizzato** (ID).
4. I **campioni prelevati al paziente, vengono registrati con ID paziente_campione** e vengono uniti alla cartella clinica del paziente insieme ad altre informazioni specifiche (tessuto, data, conservazione ecc.).
5. Se le biobanche adottano un database diverso, il database MTB dovrebbe essere in grado di comunicare tramite API (Application Programming Interface) o altre tecnologie **per recuperare il BiobankID ed associarlo al ID paziente_campione**.
6. Il **patologo** si riferisce all'ID paziente_campione o al BiobankID e **aggiunge la sua valutazione** aggiungendo ulteriori informazioni pertinenti.
7. Qualsiasi **laboratorio di Biologia Molecolare** incluso nel flusso modifica i campi specifici del laboratorio stesso tenendo così traccia dei test effettuati e dei risultati.
8. Le **librerie di DNA e RNA preparate** a partire dal paziente_campione sono etichettate in maniera standard (e.g. ID paziente_campione_libreria). I risultati di sequenziamento non elaborati vengono registrati come ID paziente_campione_libreria_run.
9. Il **bioinformatico analizza i dati** di paziente_campione_libreria_run e genera un paziente_campione_libreria_run_analisi.
10. Tutte le **mutazioni analizzabili sono caricate e rese disponibili** su uno strumento di visualizzazione, analisi e condivisione dei dati genomici (ad esempio cBioportal) riportando il codice paziente_campione_libreria_run_analisi.
11. Nel **database viene inserito un link specifico** per paziente_campione_libreria_run_analisi che rimanda direttamente al tool di analisi e visualizzazione (cBioportal).

12. **L'oncologo viene avvertito dal sistema** (ad es. tramite mail) e convoca il MTB fornendo l'ID case da ricercare nel database.
13. I **membri del MTB** possono esaminare privatamente i dati, sia NGS che clinici, in base al livello di **vincoli sulla privacy** (clinici o meno).
14. **L'MTB si riunisce e discute il caso**, utilizzando cBioportal o altre risorse validate tra cui letteratura, collaboratori esterni e necessariamente specialisti oncologi per patologia (se diversa da quelle dei membri stabili del board).
15. Considerate le varie evidenze, una volta che patologi ed oncologi siano giunti ad un accordo, viene creato un **rapporto collegiale** (Vedi capitolo 6). Ciò è facilitato dalla struttura del database, grazie a dei campi predisposti ad hoc, in cui sono state registrate tutte le informazioni riguardanti il paziente, i test e il loro limite di incertezza, lo stato mutazionale positivo e negativo. In questa fase è importante fare riferimento alle conoscenze aggiornate in termini di geni utilizzabili e farmaci disponibili. Ciò consentirebbe un'eventuale rivalutazione del caso dopo l'inizio di nuove sperimentazioni di farmaci/studi per quel profilo mutazionale (se possibile in futuro questo passaggio dovrebbe essere automatizzato).

Nel caso che da NGS emergano potenziali mutazioni azionabili, in aggiunta a quelle normalmente valutate dal patologo e se le risorse ed il materiale lo permettessero, sarebbe auspicabile validare con metodica ortogonale.

Una volta che le decisioni siano definitive e che il report possa definirsi completo, l'oncologo può salvare la versione dei contenuti della discussione e dei risultati (tecnicamente si userebbe un sistema di versioning che fissa lo stato di un file nel momento preciso: ogni altra modifica successiva sarebbe salvata come una nuova versione).

Al punto 10 i risultati mutazionali completi (filtrati per errori ed annotati) sono caricati in una **versione locale di cBioportal** (in modo da garantire un accesso controllato con autenticazione e gruppi), insieme ai metadati pertinenti presi dal database e utilizzando l'ID anonimo (paziente_campione_libreria_run_analisi). In questo modo, incrociando univocamente la scheda paziente e il cBioportal, non sarà possibile riportare mutazioni per un paziente al di fuori di quelle effettivamente riportate dal sistema.

La scelta di cBioportal si basa sul fatto che rappresenta uno strumento molto diffuso e conosciuto in ambito sia clinico che di ricerca e che quindi molti usano già autonomamente. Inoltre è un progetto **open-source** sostenuto da enti leader nel campo della ricerca oncologica (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Dana Farber Cancer Institute, Princess Margaret Cancer Centre in Toronto, Children’s Hospital of Philadelphia, Bilkent University) e da una rete di sviluppatori che contribuiscono attivamente al mantenimento del software.

Tuttavia cBioportal ha delle limitazioni, soprattutto nella gestione di analisi statistiche su dati aggregati. Sarebbe quindi opportuno che il dato ‘grezzo’ delle analisi sia anche archiviato in un formato di file o database genomico più specifico per tali scopi, anche se non direttamente legati allo scopo del MTB. Sarebbe inoltre raccomandabile aderire agli standard europei per la condivisione dei dati genomici e metadati anonimizzati, come <https://phenopackets-schema.readthedocs.io/en/latest/> e <https://www.hl7.org/fhir/>, al fine di essere pronti per la condivisione scientifico – internazionale.

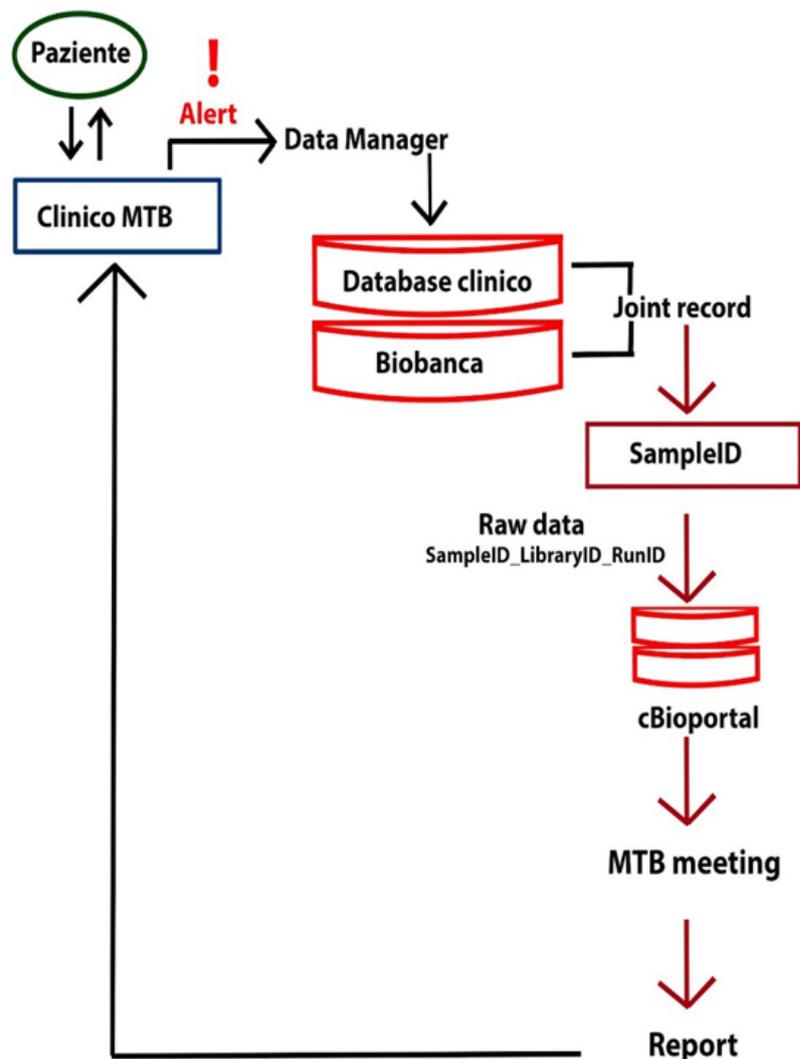


Figura 1: Flusso di lavoro proposto

Tipologia di saggi NGS da utilizzare su tessuti neoplastici o DNA libero circolante (cfDNA)

Matteo Allegretti, Gabriele Bucci, Simonetta Buglioni, Daniele Calistri, Maurizio Fanciulli, Patrizio Giacomini, Stefano Indraccolo, Angelo Minucci, Katia Scotlandi, Grazia Serino, Stefania Tommasi

I **pannelli NGS** utilizzati in ambito oncologico sono in rapido aggiornamento ed esiste inoltre la possibilità di utilizzare sia pannelli genici predefiniti che pannelli custom. Il numero di geni coperto dai pannelli commerciali è molto variabile, passando **da circa 16 geni** (i geni previsti dai LEA attuali) ai **>500 geni** presenti in pannelli in grado di calcolare anche il **Tumor Mutational Burden** (TMB). Tali valori sono ampiamente in linea con i saggi multi-genici per identificare mutazioni somatiche attualmente approvate per uso clinico (o sotto scrutinio) da parte degli Enti Regolatori, e in particolare dall'FDA.

Ferma restando la **possibilità di esternalizzare** per scopi specifici alcune analisi di NGS, i pannelli commerciali da raccomandare come idonei all'uso locale e immediato su iniziativa del MTB dovrebbero, salvo eccezioni, poter essere utilizzati sulle **piattaforme di sequenziamento** più comuni in Italia, che al momento sembrano essere unicamente Illumina e ThermoFisher. Detti pannelli possono essere della tipologia a cattura o ad ampliconi.

Esistono alcune differenze tra pannelli per la profilatura del tessuto, del cfDNA, e degli acidi nucleici circolanti totali (ctDNA) tra cui il fatto che i pannelli per biopsia liquida incorporano svariate tecnologie di error suppression, sia analitiche che post-analitiche, e coprono un numero minore di geni e di alterazioni a causa della nota necessità di raggiungere un compromesso fra dimensione del pannello, sensibilità, e quantità di ctDNA necessario. Inoltre, le fusioni geniche sono coperte in maniera molto diversa dai vari pannelli per biopsia liquida.

Pertanto, anche in considerazione del fatto che centri diversi potrebbero disporre di tecnologie di sequenziamento differente, è **difficile identificare un pannello unico** da adottare dai diversi MTB. Tuttavia, si possono evincere alcune caratteristiche generali che debbono essere tenute presenti nella scelta del pannello adottato, tra cui:

1. Il pannello utilizzato dal MTB dovrebbe contenere **tutti i geni azionabili attualmente previsti dai LEA**, oltre a un **significativo numero di geni aggiuntivi**.
2. Presenza nel pannello dei geni che sono previsti nei **criteri ESCAT ed OncoKB**, almeno fino al livello (Tier) **IIIA per ESCAT e 3B per OncoKB**. Si raccomanda di inserire nel report a fianco delle varianti il corrispondente livello ESCAT ed ONCOKB per il tipo di tumore in esame.
3. Possibilità che il pannello prescelto - sia esso commerciale o custom - tenga conto di quanto previsto dalla **normativa IVDR** (Regolamento UE 2017/746), che entrerà in vigore a partire da maggio 2022.
4. Il MTB dovrebbe poter disporre di un **pannello standard** (da utilizzare per la profilazione genetica delle **neoplasie solide più comuni**) e di **pannelli allargati** (fino a sequenziamento dell'**esoma, WES**) o dedicati per **tumori rari**, per tumori **metastatici in assenza di tumore primitivo** (cancer of unknown primary, CUP) e **sarcomi** (RNA-seq o pannelli arricchiti per rilevare fusioni geniche). Questo tipo di pannello potrebbe essere condiviso tra più centri della rete di Alleanza Contro il Cancro (ACC) ed include ad esempio i pannelli NGS sviluppati da ACC, quali **ACC Lung** (182 geni più 93 fusioni, ~0,6 Mb) o **GERSOM** (467 geni, ~1Mb). Alcuni di questi pannelli potrebbero fornire indicazioni di natura diagnostica e prognostica più che teranostica, ma nondimeno se ne raccomanda l'uso nell'ambito del MTB per quesiti clinici particolari in tumori rari. La composizione dei geni di tali pannelli dedicati potrebbe variare significativamente rispetto a quella del pannello standard ed includere anche geni utili per quesiti diagnostici o prognostici non previsti nei criteri ESCAT o OncoKB. È inoltre probabile in questa fase di sviluppo delle tecnologie NGS che il MTB adotti due pannelli diversi a seconda che il campione sia tessuto o plasma.
5. Sulla base di queste riflessioni e dell'analisi dei tipi di pannello attualmente disponibili si suggerisce come strumento standard un pannello che contenga almeno i geni elencati nella **Tabella 1** attualmente rientranti nei criteri **OncoKB (1-3B)** e nei **corrispondenti criteri ESCAT**, pur essendo consapevoli che tale numero potrebbe sensibilmente variare ed espandersi nel tempo in funzione dell'avanzamento delle conoscenze e del riconoscimento di sempre nuove vulnerabilità genomiche.
6. In considerazione della fragilità della sottopopolazione dei pazienti che pervengono all'osservazione del MTB, il pannello prescelto e la tecnologia di sequenziamento dovrebbero

Geni	Livelli OncoKB		
	SNVs	CNVs	Fusions
ALK	1 / R2 (NSCLC)		1 (NSCLC)
AKT (1-3)	3A (breast, ovarian, endometrium)		
ATM	4 (solid tumors)		
BRAF	1 (melanoma, NSCLC), 2 (HCL, thyroid), 4 (solid tumors)		3A (ovarian)
BRCA 1/2	1 (ovarian), 2 (breast), 3A (pancreas)		
CDK	4 (solid tumors)	2 (liposarcoma)	
EGFR	1, 3A, 4 (NSCLC) + R2	4 (glioma)	
ESR1	3A (breast)		
FGFR (1-4)	1 (bladder), 3A (squamous lung), 4 (solid tumors)		1 (bladder), 3A (cholangio)
HER2	2 - 3A (NSCLC), 3A (breast)	1 (breast)	
KIT	1 + R2 (gastrointestinal), 2 (melanoma)		
IDH (1/2)	1 (AML), 3A (cholangio)		
MET	2 - 3A (NSCLC), 4 (solid tumors)	R2 (NSCLC)	4 (solid tumors)
NTRK1-3	R2 (solid tumors)		1 (solid tumors)
PDGFR (A/B)	1 - 2 + R1 (gastrointestinal)		1 (leukemia)
PIK3CA	1 - 3A (breast)		
PTEN	4 (solid tumors)		
RAS	1 (colon), 3A (NSCLC, HNSCC, melanoma, thyroid), 4 (solid tumors), R1 (colon)		
RET	3A (thyroid)		2 - 3A (NSCLC)
ROS1			1 (NSCLC)

Tabella 1: Elenco dei geni da considerare per l'inclusione nei pannelli NGS da eseguirsi in ambito di MTB e livello di azionabilità secondo i criteri OncoKB*

SNV, single nucleotide variation; CNV, copy number variation; NSCLC, non-small cell lung cancer; HCL, hairy cell leukemia; AML, acute myeloid leukemia; HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma. *Chakravarty D. et al., OncoKB: A precision oncology knowledge base. JCO Precis Oncol. 2017. doi: 10.1200/PO.17.00011.

La lista di geni verrà rivalutata periodicamente dal MTB ed eventualmente aggiornata sulla base degli avanzamenti scientifici valutati secondo criteri di utilità clinica.

essere tali da consentire di ottenere un **turn-around-time** di **massimo 2 settimane** tra la presa in carico del caso e la discussione dei risultati nella seduta del MTB con emissione della relativa raccomandazione terapeutica.

7. Al fine di ridurre il rischio di falsi positivi, si raccomanda la **validazione con tecnica ortogonale** (quale real-time PCR o ddPCR, ove idonea) delle alterazioni geniche rilevate dal test NGS, in particolare in presenza di: (a) alterazioni rare/non canoniche nel tipo di tumore analizzato; (b) bassa frequenza allelica; (c) materiale di partenza quantitativamente scarso, problematico (ad esempio, prevalenza di stroma), o di qualità non ottimale.
8. Nei casi (b) e (c) ricadono la quasi totalità dei saggi di **biopsia liquida** condotti nel contesto di un MTB, in particolare quando rappresentino (i) l'unica modalità in cui una certa alterazione azionabile è identificata; (ii) non siano disponibili prelievi seriali e quindi la chiamata sia affidata a una singola rilevazione temporale; (iii) il fluido biologico sia inusuale e quindi non sia disponibile una fase pre-analitica ben collaudata (p.es. liquor o essudati endocavitari), o comunque sia probabile che il campione contenga analiti degradati (p. es. urine).
9. Al fine di fornire indicazioni utili in materia di rimborsabilità è opportuno elaborare con l'ausilio di un centro **controllo di gestione** una **stima dei costi** dell'analisi NGS selezionata dal MTB.

La Refertazione del Molecular Tumor Board

Gabriele Bucci, Simonetta Buglioni, Carmen Criscitiello, Giuseppe Curigliano, Simona De Summa, Matteo Pallocca, Alberto Righi

Nel contesto del flusso decisionale individuato nel capitolo 4, il **MTB deve gestire e generare dei referti aggiuntivi** a quelli abitualmente incontrati nella normale pratica clinica. Identifichiamo **due documenti** distinti: il **referto molecolare**, cioè un report contenente la lista delle alterazioni molecolari annotate riscontrate in un certo campione biologico, e il **referto collegiale**, ossia un atto che descrive il suggerimento del MTB a partire dalle informazioni diagnostico-molecolari presentate. Vengono di seguito descritte le caratteristiche e le peculiarità di entrambi i documenti.

6.1 REFERTO MOLECOLARE

La necessità di generare un documento strutturato emerge dal cambiamento di approccio della Biologia Molecolare nella pratica clinica dei tessuti, particolarmente nel contesto delle Anatomie Patologiche degli Istituti Oncologici. Lo screening routinario all'interno delle Patologie è passato da una lista di alterazioni puntiformi validate con risultati binari a una lista di lunghe porzioni codificanti o interi geni da profilare via tecniche high-throughput. Per questo, la maggioranza dei reparti con un alto livello di processività si è attrezzata con tecniche di NGS. Questa rivoluzione, di forte miglioramento nell'ottica costo-effort-beneficio, ha posto di fronte a una sfida tecnologica i reparti di Patologia, trovatisi a gestire grosse moli di dati non strutturati nella loro analisi, interpretazione e archiviazione.

La risoluzione del nodo referto molecolare è stata affrontata in maniera asimmetrica dai diversi Istituti. Spesso si è ricorsi a una refertazione minimale, riportando in un template binario (MUT/WT) i risultati dei pannelli NGS. In alcuni casi, uno sforzo collaborativo tra

Patologie, Laboratori di Ricerca e Unità di Bioinformatica ha prodotto referti automatizzati, contenenti diversi livelli di dettaglio e opzioni di filtraggio. Infine, altri si sono affidati a soluzioni commerciali, fornite dalle stesse ditte produttrici dei kit di sequenziamento, come modulo aggiuntivo alle pipeline standard di analisi dati. Di recente, le reti hanno prodotto delle linee guida nel tentativo di unificare il formato della refertazione molecolare nei diversi centri [1].

La spinta commerciale di soluzioni all-in-one dal vetrino al referto molecolare in questo contesto è stata un forte driver, da un lato di innovazione tecnologica e culturale, dall'altro di grandi speranze disattese quando questi test sono direttamente gestiti dai pazienti, condannati a districarsi tra annotazioni di azionabilità non standardizzate tra Paesi e continenti [2].

Riportiamo di seguito le caratteristiche fondamentali per un referto molecolare, derivanti dal confronto di referti in uso nel mondo clinico-istituzionale e commerciale (Allegato IV).

6.1.1 Informazioni campione e paziente

Nella parte superiore del report andrebbero riportate le informazioni minimali di riconoscimento del paziente, la patologia, il tipo di saggio effettuato, il tipo di campione, e la cellularità dello stesso.

6.1.2 Dettaglio alterazioni molecolari

Le alterazioni molecolari riportate nel referto molecolare forniranno indicazioni:

- sulla presenza di alterazioni nel numero di copie (Copy Number Alterations, CNA), ossia variazioni strutturali del DNA quali il guadagno o la perdita di copie di DNA contenenti il gene di interesse.
- sulla presenza di mutazioni nella regione codificante (esoni) o non-codificante (introni) del gene. Queste mutazioni possono essere classificate come 1) sostituzioni di singoli nucleotidi, da distinguere tra mutazioni sinonime (o silenti), nonsense (se l'alterazione del nucleotide di una tripletta determina la trasformazione dell'aminoacido in un codone di stop), missenso (se l'alterazione causa la sostituzione di un amminoacido con uno differente); 2) inserzioni/delezioni (indels) di uno o più nucleotidi che alterano la sequenza del trascritto, a loro volta

distinguibili in indels in-frame (se relative a inserzioni/delezioni di nucleotide multipli di 3) e con indels con frame-shift (nel caso di indels di nucleotidi non divisibili per 3).

- sulla formazione di geni di fusione, risultato di riarrangiamenti cromosomici che portano a trascritti chimerici e la deregolazione anomala dei geni, che spesso assumono il ruolo di oncogeni nel tumore.

6.1.3 Azionabilità varianti

L'annotazione delle azionabilità delle varianti è un punto cruciale del referto. Fino a poco tempo fa, il numero di geni e alterazioni azionabili per patologia erano in numero estremamente scarso, e l'annotazione poteva avvenire con scarsa probabilità di errore da parte di un oncologo leggendo le poche linee guida disponibili. Con l'aumento dei farmaci approvati in diverse indicazioni, il processo di ricerca dell'azionabilità ricade sul MTB come riportato nella sezione 4. Rimane la possibilità di aiutare il processo di refertazione con sistemi di ricerca azionabilità automatizzati o creando un database curato di annotazioni e clinical trials tramite un network di esperti. Recentemente è stato proposto un meta-knowledge base in grado di unificare 6 diversi sistemi di annotazione, tra i quali OncoKB; dal consorzio per l'interpretazione delle varianti nel cancro (VICC, <https://cancervariants.org>)[3]. All'interno del referto dovrebbe essere riportata quale scala è stata impiegata per l'annotazione, e discutere anche in sede di refertazione collegiale eventuali discrepanze tra azionabilità FDA/EMA o tra diversi sistemi di annotazione.

6.1.4 Clinical Trials

La possibilità di codificare l'azionabilità delle varianti prevede, nei casi di evidenze ancora in fase preclinica e di validazione, di collegare un'alterazione a un clinical trial per la combo Patologia/Alterazione/Farmaco. Questo processo è garantito come automatizzato da alcuni pannelli commerciali, mentre alcune biotech companies propongono dei Knowledge Base per associare varianti genomiche a Clinical Trial provenienti da database curati ibridamente da bot (automatizzata) e da panel di esperti (manuale). La nostra raccomandazione è di **non includere i Clinical Trials direttamente nel referto**, in quanto **l'associazione variante-CT soffre di obsolescenza** in maniera ancora più repentina delle associazioni variante-azionabilità. **I Clinical Trials dovrebbero essere gestiti e consigliati dagli oncologi partecipanti al MTB**, sfruttando delle **piattaforme di ricerca su database aggiornati**, in grado di ricercare la coppia Patologia/Alterazione a diversi livelli di granularità (e.g. NSCLC/BRAF MUT, NSCLC/BRAF V600E). Il sistema di generazione dei referti potrebbe essere collegato a questo motore di

ricerca (es www.clinicaltrials.gov) per dare una prima lista di CT disponibili per la Patologia/Alterazione, da cui andare a considerare gli effettivi parametri clinici di eleggibilità.

6.1.5 Informazioni per Riproducibilità del saggio

Il rischio di avere un dato non riproducibile nell'era Big Data è concreto, per questo un referto dovrebbe contenere nella parte superiore del documento una serie di informazioni minime per permettere la ripetizione del test e dell'analisi dei dati, quali il tipo di kit di sequenziamento usato (batch number se disponibile) e la pipeline analitica completa di versione. Le tecniche di virtualizzazione del software (e.g. Docker) sono di grande aiuto in questo contesto, in quanto permettono di incapsulare in un'immagine virtuale tutte le precise versioni degli algoritmi utilizzati per individuare le alterazioni molecolari. Stesso discorso vale per i database di annotazione: ad esempio, nel caso delle varianti germinali diversi consorzi gestiscono le annotazioni di patogenicità (e.g. <https://brcaexchange.org/>) che vengono aggiornate costantemente grazie a nuove evidenze statistiche, rimane quindi fondamentale riportare la versione esatta dei dataset utilizzati (e.g. COSMIC, dbSNP). Infine, un'indicazione utile da evidenziare è il tipo di analisi effettuata: se Tumor-Only o Tumor-Normal, soprattutto nel contesto di pannelli ad ampio target genomico.

Altre informazioni dettagliate quali la lista completa dei geni compresi nel saggio effettuato sono un buon addendum da aggiungere, plausibilmente nella parte finale del referto, per un controllo aggiuntivo. La necessità di metterli in coda emerge dalla forte espansione del target genomico dei pannelli standard.

Infine, è auspicabile aggiungere delle informazioni che supportano la robustezza del dato dal punto di vista logistico e ingegneristico, quali i controlli di qualità e le certificazioni del laboratorio che ha generato il risultato.

6.1.6 Definizione di una policy per la gestione di risultati indesiderati e legati a potenziali mutazioni germinali.

Il large-scale tumor DNA sequencing può comportare l'identificazione di mutazioni germinali con importanti implicazioni sulla gestione del paziente e dei suoi familiari. Sebbene rari (<1%), il MTB predefinisce la possibilità e la gestione di questi risultati inattesi al paziente attraverso l'informativa del consenso informato e dà avvio alle normali procedure istituzionali per la presa in carico dei pazienti e dei suoi familiari.

Si può verificare una discordanza tra i dati molecolari ottenuti in-house e quelli eventualmente eseguiti in altra sede. Tali discordanze possono essere causate da motivi biologici (l'eterogeneità tumorale) o analitici (diverse sensibilità tra piattaforme di analisi; errori di sintesi e lettura della PCR ecc.). Tali discordanze devono essere segnalate al laboratorio e l'analisi possibilmente ripetuta.

Vedi allegato O4

6.2 IL REFERTO COLLEGIALE

Il **referto collegiale deve riflettere una decisione del MTB** a partire dalle evidenze diagnostico-molecolari e dalle informazioni cliniche disponibili sulle azionabilità molecolari discusse durante la seduta. In letteratura esistono scarsi esempi sulla struttura del referto collegiale, mostrando in alcuni casi una ibridazione con i referti molecolari, contenenti liste di mutazioni con dettagli tecnici probabilmente scorparabili da questo contesto [4].

Nella nostra proposta questo documento dovrebbe contenere (Fig. 6.2):

- **Intestazione di riconoscimento dell'organismo MTB** istituzionale e data di generazione della decisione (il MTB può variare componenti nel tempo).
- Informazioni di **riconoscimento del paziente** per cui è stato chiesto un consulto.
- Un **riassunto delle evidenze diagnostico-molecolari** del paziente, compresi eventuali informazioni diagnostiche fondamentali per la decisione finale, come la presenza di una massa tumorale profonda o difficilmente aggredibile con una biopsia.
- **Riassunto degli allegati** al documento.
- Segnalazione di Firma digitale, del **responsabile del MTB e/o da altra forma giuridica**.
- **Allegata lista dei componenti del MTB, con la loro specializzazione** (e.g. Oncologia, Radiologia, Biologia Molecolare...).

Al referto seguiranno delle plausibili azioni riguardo il piano terapeutico del paziente. A tal proposito è necessario allegare il feedback del trattamento all'interno del sistema descritto nel capitolo 4, rispetto ai diversi outcome possibili, come l'impossibilità di reperire il farmaco off-label.

Vedi allegato 05

Referenze

1. <https://www.siapec.it/gruppo/user/21>
2. Gray, P.N., Dunlop, C.L., Elliott, A.M. Not All Next Generation Sequencing Diagnostics are Created Equal: Understanding the Nuances of Solid Tumor Assay Design for Somatic Mutation Detection. *Cancers* 2015, 7, 1313-1332.
3. Wagner, A.H., Walsh, B., Mayfield, G. et al. A harmonized meta-knowledgebase of clinical interpretations of somatic genomic variants in cancer. *Nat Genet* 2020, 52, 448-457.
4. Perera-Bel, J., Hutter, B., Heining, C. et al. From somatic variants towards precision oncology: Evidence-driven reporting of treatment options in molecular tumor boards. *Genome Med* 2018, 10, 18.

Accesso ai Farmaci

Giuseppe Curigliano, Gennaro Ciliberto, Carmen Criscitiello, Chiara Lazzari, Domenica Lorusso, Filippo Montemurro, Oriana Nanni, Stefania Tommasi

Un aspetto di rilevanza fondamentale per garantire dei percorsi di terapia personalizzata come suggeriti dal MTB è costituito dall'**accesso ai farmaci al di fuori delle loro normali indicazioni** e dalla copertura dei loro costi. La legislatura italiana è già in parte andata in questa direzione, a partire dalla legge n.648 del 1996 che ha previsto la disponibilità nel SSN, qualora non esista una valida alternativa terapeutica, di un elenco di medicinali deciso e aggiornato da AIFA:

- A)** Medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale;
- B)** Medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica di cui siano “già disponibili risultati di studi clinici di fase seconda” (art. 2 della legge 8 aprile 1998, n. 94, Gazzetta Ufficiale dell'8 maggio 1998, n. 105);
- C)** Medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata.

Alla legge 648/96 si è affiancato in seguito il decreto ministeriale 79.2017: “medicinali privi di AIC in Italia, incluso l'utilizzo al di fuori del riassunto delle caratteristiche del prodotto autorizzato nel paese di provenienza e l'uso compassionevole di medicinali non ancora registrati”, in accordo con le linee guida EMA sull'uso compassionevole dei medicinali.

Inoltre, la Legge 326/2003 ha previsto la costituzione di un Fondo nazionale presso AIFA per l'impiego, a carico del SSN, 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. L'AIFA destina al Fondo il 50% del contributo che le aziende farmaceutiche versano su base annuale e corrispondente al 5% delle spese annuali per attività di promozione delle aziende farmaceutiche.

È tuttavia necessario provvedere a **mettere in atto azioni rivolte a governare questo fenomeno** al fine di evitare che **troppi casi singoli vengano gestiti in totale autonomia clinica e organizzativa**, in quanto il risultato a lungo termine sarebbe l'accumularsi di una serie di casi che, benché spesso "virtuosi", rimarrebbero sempre inquadrabili come aneddotici, con il rischio di non riuscire a generare dati inquadrabili in un contesto caratterizzato dal rigore scientifico e dalla riproducibilità dei risultati.

A tale riguardo **Alleanza Contro il Cancro** ritiene che sia indispensabile istituire una **modalità di gestione centralizzata**, che utilizzi regole e standard condivisi e che consenta di costruire una solida evidenza scientifica. Questo ambizioso obiettivo non può essere raggiunto materialmente da una singola Istituzione, bensì da una **alleanza di Istituzioni**, come è ACC, attraverso un dialogo costruttivo tra l'Agenzia del farmaco da un lato e le Aziende Farmaceutiche dall'altro, le quali potranno collaborare mettendo a disposizione i loro prodotti.

Una modalità operativa che proponiamo come modello ispiratore è il **protocollo DRUP**, che è stato sviluppato recentemente da una rete di Ospedali Oncologici in Olanda e coordinato dal National Cancer Institute di Amsterdam. Da vari anni in Olanda è attiva una rete di Istituti a carattere oncologico e di ricerca che condivide la possibilità di fare whole genome sequencing o exome sequencing su campioni tumorali provenienti da pazienti oncologici. Circa 5000 genomi sono stati caratterizzati in maniera centralizzata negli ultimi anni, e nel 62% dei casi sono state individuate alterazioni molecolari azionabili. Da questo punto si è partiti per disegnare il protocollo DRUP, cui parte dei dati è già stata pubblicata sulla rivista Nature nel settembre 2019. Lo scopo di questo protocollo, che si presenta sostanzialmente come un **master protocol con elevato grado di flessibilità** nell'apertura di un numero in teoria illimitato di coorti di trattamento, è quello di poter assegnare ai pazienti terapie su base agnostica sulla base dell'assetto mutazionale.

Le terapie sono basate su farmaci già in uso in altre patologie che vengono riproposti in base alla caratterizzazione molecolare. Da quanto visto, accedono a questo trial pazienti refrattari a terapie convenzionali. È però posta come condizione necessaria per l'accesso

la possibilità di effettuare una biopsia tissutale pre-trattamento, il cui scopo è quello di avere materiale fresco da utilizzare per razionalizzare l'eventuale risultato avuto al termine del trattamento. I pazienti entrano in coorti specifiche (stage I) formate da 8 soggetti. Se, dopo l'analisi di 8 casi, non si ottiene nessun beneficio clinico, la coorte viene chiusa. Se si ha invece almeno 1 paziente con beneficio, la coorte viene ampliata con ulteriori 16 pazienti (stage II). Dopodiché, se nei 24 almeno 5 ottengono un beneficio clinico allora si passa allo stadio III, nel quale vengono rimborsati i costi sulla base dei risultati ottenuti. Quindi, fino allo stadio II sono le aziende farmaceutiche a supportare i costi del farmaco, oltre lo stadio II intervengono le Compagnie Assicuratrici a coprire i costi. Al febbraio 2020 sono stati discussi circa 1200 casi e 605 di questi sono stati considerati eleggibili per un trattamento. La parte più importante del protocollo riguarda tuttavia il numero di farmaci resi disponibili: ben 27 da parte di circa 12 aziende farmaceutiche. Altre aziende stanno ora aderendo allo studio. Un altro aspetto importante è il numero di coorti aperte: 144. Quest'ultimo dato ha ovviamente dei riflessi sia positivi che negativi, ma in generale il beneficio clinico che ne deriva è evidente. Di fatto, con così tante coorti, in molti casi (105/144) i pazienti inseriti sono pochi (2 o 3 per coorte) e, per tale motivo, questo approccio beneficerebbe di un allargamento ad altri paesi europei tra cui l'Italia. Il protocollo DRUP si presenta quindi come il migliore modello al momento da perseguire per assicurare l'accesso di un razionale riposizionamento di farmaci e l'inquadramento dei pazienti all'interno di una sperimentazione clinica quadro. Il protocollo DRUP prevede che i pazienti nelle Fasi I e II ricevano 2 o 3 cicli di somministrazione del farmaco in studio fornito gratuitamente dall'azienda farmaceutica. Nel modello Olandese, se il farmaco mostra benefici, le compagnie assicurative dei pazienti si renderanno disponibili a pagare il trattamento per gli ulteriori cicli sino a progressione. La **messa in pratica di questo approccio**, che dovrà essere **calato nella realtà del Sistema Sanitario Nazionale Italiano (SSN)**, dovrà necessariamente riguardare la possibilità di costituire un **tavolo allargato** con la partecipazione di **AIFA** e del **maggior numero possibile di aziende farmaceutiche** in possesso di terapie a bersaglio molecolare specifico e farmaci immunoterapeutici.

La ricerca clinica prevista dall'attuale modello di Research and Development (R&D) dei farmaci oncologici target si basa sul paradigma istologia-sede del tumore-biomarcatore-indicazione d'uso. FDA ha recentemente instaurato un nuovo modello di R&D basato sulla presenza di biomarcatori indipendentemente dalla sede del tumore (**approccio agnostico**). Il **nostro SSN** deve **affrontare con tempestività le complesse questioni che si accompagnano a questa trasformazione**, fra le quali è centrale la decisione terapeutica, che **non può più**

rimanere in capo al singolo oncologo, ma deve divenire una decisione condivisa da team multidisciplinari di esperti (**Molecular Tumor Board**) provenienti da Centri accreditati secondo standard condivisi (con **criteri di accreditamento definiti da AIFA**). Per governare il fenomeno ed offrire a tutti i pazienti le medesime opportunità, evitando discriminazioni geografiche o economiche, è necessario adeguare tempestivamente le soluzioni regolatorie esistenti (in particolare: legge 648/96 e DM 7.9.2017), definendo limiti e opportunità di questi nuovi scenari, nella continuità dei principi del SSN. A garanzia di regole e standard comuni in tutto il territorio nazionale, i MTB dovrebbero funzionare attraverso una **piattaforma web centralizzata e governata da AIFA** (similare alla piattaforma del registro dei farmaci in File F). Essa potrà costituire oltre che una banca istituzionale di dati genomici-clinico-terapeutici e di outcome (utile a governare il confine fra ricerca e assistenza), il mezzo per salvaguardare la tenuta del sistema sanitario includendo le spinte innovative in una direzione eticamente ed economicamente condivisa. Obiettivo di questa piattaforma dovrà essere quello **di generare dati di Real World Evidence (RWE)**, integrando la collaborazione di grandi aziende farmaceutiche ed AIFA in una alleanza terapeutica a favore del paziente. La RWE è diventata una metodologia a cui riferirsi per esplorare l'evoluzione dell'assistenza e gli esiti ad essa collegati in funzione delle scelte diagnostico-terapeutiche e dell'organizzazione esistente; ma la ricerca clinica controllata convenzionale è ancora senza dubbio alcuno il gold-standard quando i risultati servono a supportare lo sviluppo dei farmaci. In tale ottica, il riposizionamento di un farmaco in una patologia diversa da quella in cui è stato approvato non costituisce una estrapolazione ma una metodologia per generare evidenza nell'ambito di uno studio clinico controllato.

L'Italia, dal 2006, ha introdotto il meccanismo dei **Managed Entry Agreements (MEAs) collegati con i registri AIFA**, che prevede la condivisione con l'Azienda Farmaceutica del vantaggio incrementale sostenibile da assicurare ai pazienti oncologici. I registri sono costruiti per monitorare i criteri di accesso e i risultati del trattamento in termini di progressione della malattia o risposta e sono gestiti dal singolo oncologo curante. Il **DRUP Italiano (DRUP-I) potrebbe avere un modello di implementazione simile a quello già esistente**. In questo modo al paziente sarebbe offerta precocemente l'opzione terapeutica con il farmaco a bersaglio molecolare attraverso la sanità pubblica, ma le ricadute economiche sarebbero a carico del SSN solo in caso di successo misurato secondo indicatori di risposta clinica accettati a livello regolatorio da AIFA. Il registro AIFA funziona su piattaforma centralizzata web ed è uno strumento gestito dal singolo oncologo, che viene accreditato tramite password personale

attraverso una procedura, specifica per ogni farmaco, che coinvolge la Direzione Sanitaria regionale e aziendale. Nell'ambito del DRUP-I l'allocazione di un paziente ad ogni singolo braccio vedrebbe coinvolto un componente dell'AIFA nel MTB centralizzato.

I problemi che potrebbero emergere da tale modello sono: 1) l'esecuzione del profilo genomico del tumore con tecnologia NGS con diversi livelli di sensibilità (panel diversi e metodiche diverse); 2) la tempistica di esecuzione di tali profili; 3) parametri di qualità dei test diversi e quindi necessità di stabilire gli standard per l'accreditamento dei test; 4) necessità di stabilire standard di qualità dei Centri esecutori; 4) interpretazione dei dati mutazionali: le mutazioni driver, a fronte della presenza sullo stesso tumore di una compresenza di molteplici mutazioni (actionable, passenger, druggable); 5) evoluzione e carico mutazionale del tumore (sede della biopsia e storia naturale della patologia).

La **decisione terapeutica nel DRUP-I** non dovrà essere lasciata al MTB del singolo centro ma potrà essere **indirizzata dal MTB locale** ad un **MTB centralizzato** da AIFA. Il team dovrà valutare anche l'appropriatezza dell'esame eseguito. La complessità e le diverse competenze cliniche, diagnostiche, terapeutiche, informatiche di altissima specializzazione, che sono implicate nel processo di analisi e decisione, dovranno essere affrontate in termini collegiali da figure di sicura esperienza e competenza. Inoltre, questo processo, a garanzia di regole e standard comuni in tutto il territorio nazionale, dovrà fondarsi su un sistema esperto che guidi il percorso e ne assicuri una qualità sostanziale. Nel SSN ciò significa realizzare un sistema web centralizzato e controllato da AIFA, di registri di patologia per i sottotipi di tumore classificati sulla base della NGS, nell'ambito dello studio DRUP-I. La gestione del caso clinico, in questo contesto di alta specializzazione, dovrà essere affidato a panel di esperti, organizzati in Board pre-accreditati da AIFA sulla base della competenza, verificata attraverso criteri riconosciuti.

Il protocollo DRUP con un modello cost-sharing e criteri di inclusione condivisi con AIFA dovrà mantenere un orientamento che sia in linea con alcuni principi imprescindibili:

- a) Coniugare la personalizzazione della cura con principi di assistenza, metodologici ed etici, universalistici e quindi comuni.
- b) Offrire a tutti gli assistiti le medesime opportunità, evitando discriminazioni geografiche o economiche.

- c) Adeguare tempestivamente le soluzioni regolatorie a questi nuovi scenari, mantenendo la continuità dei principi .
- d) Garantire la sostenibilità complessiva del sistema, guidando il cambiamento.
- e) Tracciare tutti i pazienti-casi in un database governato centralmente dall'Autorità sanitaria, che associ la profilazione genomica ai trattamenti e agli esiti e gestisca in tal modo il contesto di assistenza e ricerca. Questo consentirà di sviluppare dati da RWE che guidino le scelte regolatorie nel futuro.

Il DRUP dovrebbe anche basarsi su una piattaforma con un sistema esperto così organizzato, operante con il Sistema di consultazione virtuale (VCS), come la piattaforma AIFA per il file F, predisposto in modo da guidare le decisioni anche sulla base della legislazione farmaceutica, il che potrà consentire una possibilità per il paziente e per il singolo medico ed un serbatoio di informazioni preziose per AIFA, per le Istituzioni sanitarie e per le Aziende produttrici.

Referenze

van der Velden DL et al. The Drug Rediscovery protocol facilitates the expanded use of existing anticancer drugs. *Nature*. 2019 Oct;574(7776):127-131. doi: 10.1038/s41586-019-1600-x.

Formazione

Angelo Delmonte, Gennaro Ciliberto, Gerardo Botti, Angelo Paradiso, Stefania Tommasi, Chiara Lazzari

Alla luce di quanto discusso nei capitoli precedenti, **l'allineamento dei vari componenti del MTB** sugli stessi principi scientifici e conoscenze di base nel campo della medicina molecolare risulta **cruciale**. L'elemento più importante al riguardo è l'Oncologo Medico di riferimento in quanto responsabile sia della identificazione dei casi da presentare al MTB, sia, alla fine del percorso diagnostico del MTB, della eventuale implementazione dei suggerimenti e raccomandazioni provenienti dal MTB sul percorso terapeutico del paziente. Pertanto per le componenti che ad oggi sono meno avvezze all'interpretazione e alla gestione dei dati molecolari è fondamentale sviluppare un **adeguato percorso di formazione**. Numerosi studi hanno infatti dimostrato come ad esempio tra gli onco/ematologi, anche in centri internazionali di elevato expertise, la confidenza nei confronti della loro preparazione nell'ambito biomolecolare sia limitata. Presso il Dana-Farber Cancer Institute una recente survey ha rilevato come tra le diverse figure mediche specialistiche (oncologi, chirurghi e radioterapisti) esistano atteggiamenti differenti su modi e tempi di prescrizione di pannelli di approfondimento genomico e come sia presente una generale insicurezza nella gestione di informazioni genomiche di incerto significato, creando la necessità di più efficienti percorsi formativi e linee guida specifiche (1). Anche alla Mayo Clinic poi una survey informale ha evidenziato che solo il 7% dei medici intervistati si è definito estremamente a proprio agio nell'interpretare i dati genomici mentre i due terzi hanno riportato di non sapere frequentemente come utilizzare i dati genomici ottenuti, avendo necessità di consultazioni ulteriori o con altri specialisti o con approfondimenti di letteratura (2).

Un **percorso di formazione** adeguato dovrebbe pertanto sviluppare i seguenti argomenti:

1. Struttura del genoma;

2. **Meccanismi di regolazione** genetici e genomici con impatto sui processi oncogenetici;
3. Caratteristiche **tecniche dei test molecolari**;
4. Elementi di **bioinformatica e statistica di base**;
5. **Interpretazione** del test molecolare;
6. **Banche dati** per l'utilizzo terapeutico del dato molecolare;
7. Elementi di **information technology** per supportare le decisioni terapeutiche.

Analogamente a quanto già successo negli Stati Uniti dove numerose associazioni dedicate hanno favorito la crescita di un armonico piano formativo (3), lo sviluppo di tali conoscenze anche nel nostro paese dovrebbe essere avviato quanto prima nel percorso di preparazione medica, sia durante il Corso Universitario che nelle Scuole di Formazione Specialistica. Per quanto infatti in ambito onco/ematologico le conoscenze delle nuove leve siano incrementalmente, occorre una sistematizzazione e una finalizzazione delle conoscenze complessive. Essa potrebbe essere acquisita non solo tramite lezioni frontali ma anche attraverso esperienze in laboratori di genetica molecolare clinica e nei MTB correlati, soprattutto per quanto riguarda l'interpretazione dei dati ottenuti. Per i medici già specialisti invece occorrerà sviluppare forme innovative di educazione che permettano di colmare i gap di conoscenza relativi alla rapida evoluzione della materia.

L'azione pertanto di ACC dovrebbe svolgersi a più livelli:

- > **Interazione con il MUR** per lo sviluppo di specifici programmi di studio nell'ambito della formazione specialistica medica: data la rapida evoluzione tecnologica inerente i processi diagnostico-terapeutici in onco/ematologia, per i medici in formazione specialistica potrebbe essere creato un corso, sotto forma di **Master**, in cui si affrontino in modo organizzato le specifiche tecniche dei singoli esami, l'interpretazione dei loro dati e l'applicazione in ambito clinico. Dopo una fase iniziale teorica, i medici in formazione specialistica dovrebbero avere la possibilità di frequentare laboratori molecolari ad alto expertise e i relativi centri di pratica clinica in cui impratichirsi con tali argomenti;

- > Costruzione di **eventi formativi specifici** dedicati ai professionisti del settore: poiché ad oggi non esiste un percorso formativo specifico per i membri del MTB, la costituzione di tali corsi potrebbe essere il primo requisito da richiedersi in caso di **futuro accreditamento ministeriale degli MTB**. La struttura di tali corsi potrebbe essere simile a quella proposta per la fase formativa specialistica ma essere organizzata in eventi singoli con argomenti specifici nel corso dell'anno e prevedere eventualmente anche come elemento di ulteriore qualificazione un periodo di frequenza in laboratori accreditati;
- > Creazione di **tutorial telematici** in cui l'argomento MTB venga trattato in modo approfondito e comprensibile a più livelli e per diversi utilizzi. Questi eventi on line potrebbero essere di supporto ai corsi formativi annuali e/o venire in aiuto a chi possa avere limitazioni nel partecipare a questi ultimi. Tali tutorial potranno essere divisi in tanti capitoli quanti sono quelli del presente documento e completarsi ciascuno con una fase di questionari interattivi per l'ottenimento di crediti formativi.

Viste le numerose competenze presenti al suo interno, il **Club degli MTB di ACC** si configura come il gruppo di lavoro più adatto per sviluppare tali programmi. In particolar modo esso si può presentare come il riferimento formativo ministeriale per tale ambito e gli eventi proposti a più livelli, oltre ad avere accreditamento ECM laddove possibile, potrebbero avere un riconoscimento ministeriale conclusivo formale in qualità di evento formativo ACC.



ALLEANZA
CONTRO
IL CANCRO

La più grande rete di ricerca oncologica italiana

alleanzacontroilcancro.it