



## **Molecular Tumor Board**

***nell'ambito della Rete Oncologica ed Emato-Oncologica  
della Regione Emilia-Romagna***

**Individuazione delle piattaforme integrate  
per la profilazione genomica estesa con  
Next Generation Sequencing (NGS)**

## Indice:

Premessa .....	3
Funzioni e finalità generali del Molecular Tumor Board (MTB) unico regionale .....	3
Composizione del Molecular Tumor Board .....	4
Coordinamento del Molecular Tumor Board.....	5
Criteri generali di eleggibilità alla discussione nel Molecular Tumor Board .....	5
Obiettivi e attività specifici .....	5
Funzionamento del Molecular Tumor Board .....	5
Accesso al farmaco utilizzato “off-label” .....	6
Monitoraggio dell’attività dell’MTB e del trattamento farmacologico prescritto .....	6
Piattaforme integrate per la profilazione genomica estesa con NGS.....	7

## Premessa

La medicina di precisione in onco-ematologia è un approccio medico che si basa sull'utilizzo delle informazioni genetiche e molecolari dei singoli pazienti per guidare le decisioni diagnostiche, prognostiche ma soprattutto terapeutiche. Questa modalità di approccio è orientata alla personalizzazione delle cure, al fine di massimizzare l'efficacia dei trattamenti e ridurre gli effetti collaterali.

Nell'onco-ematologia di precisione la profilazione genomica dei pazienti affetti da neoplasia, mediante pannelli Next Generation Sequencing (NGS) o altre tecniche di diagnostica molecolare avanzata, permette di identificare specifiche alterazioni genomiche che possono intervenire nello sviluppo e nell'evoluzione di una neoplasia. Queste informazioni genetiche possono essere utilizzate per orientare la scelta terapeutica nel singolo paziente. Lo sviluppo dei farmaci a bersaglio molecolare e dei test diagnostici correlati, sempre più in evoluzione, comporta la necessità di governarne l'appropriatezza di impiego e la spesa rendendola sostenibile, oltre a perseguire percorsi di standardizzazione dei processi clinico-organizzativi nell'ambito della rete oncologica ed ematologica regionale di recente istituzione (DGR n. 2316/2022).

Già da tempo, a livello regionale, è operativo nell'ambito della Commissione Regionale del Farmaco il gruppo multidisciplinare per l'impiego dei farmaci oncologici (GReFO) che ne affronta le problematiche della governance, mediante l'elaborazione di raccomandazioni *evidence based* secondo il metodo GRADE, valutando anche la loro collocazione nelle sequenze terapeutiche sulla base di tutte le alternative di trattamento disponibili.

Il Decreto Ministeriale 30 maggio 2023, pubblicato in G.U. il 16/8/2023 n.190, recante "Istituzione del Molecular tumor board e individuazione dei centri specialistici per l'esecuzione dei test per la profilazione genomica estesa Next generation sequencing (NGS)", prevede l'attuazione delle disposizioni contenute nel documento tecnico allegato che comprende la definizione di compiti e regole di funzionamento del Molecular Tumor Board.

## Funzioni e finalità generali del Molecular Tumor Board (MTB) unico regionale

All'interno della Rete Oncologica ed Emato-Oncologica regionale, il Molecular Tumor Board (MTB) si configura come una modalità organizzativa e gestionale, di carattere multidisciplinare, avente il compito di definire specifiche strategie in materia di profilazione genomica e di interpretazione dei risultati ottenuti dalle analisi molecolari, con l'obiettivo finale di individuare una terapia personalizzata per il trattamento dei pazienti oncologici che abbiano esaurito le linee standard di terapia per la propria malattia, sulla base delle conoscenze scientifiche più avanzate e dei farmaci attivi disponibili.

Nello specifico, il processo di selezione, realizzato dal MTB, relativo all'individuazione dei soggetti da sottoporre a profilazione con tecnica NGS deve tenere conto sia dell'effettiva disponibilità di farmaci per i quali esistano evidenze di potenziale benefici, mirati a mutazioni previste dai livelli di azionabilità I e II secondo ESCAT – ESMO, sia delle condizioni generali del paziente che lo rendano idoneo a ricevere l'eventuale trattamento identificato in base alla profilazione genomica. Oggetto dell'attività del MTB saranno, quindi, i pazienti che hanno esaurito tutte le risorse terapeutiche già disponibili, e per i quali sulla base dei test NGS di profilazione genomica potrebbero essere utilizzati farmaci a bersaglio molecolare, comprendendo anche i farmaci non ancora rimborsati dal SSN. Al contrario, i farmaci disponibili con procedure di accesso regolamentate da leggi e norme (uso compassionevole DL 2017, programmi di accesso allargato, fondo AIFA 5%, Legge 648/96) dovranno seguire i normali percorsi già in essere e governati dai Gruppi Oncologici/Emato-oncologici Multidisciplinari (GOM) dei PDTA di patologia.

Il MTB unico regionale ha inoltre la funzione di uniformare e garantire l'appropriatezza e l'applicazione omogenea delle procedure di profilazione genica e delle relative modalità di comunicazione e informazione

a partire dal consenso informato e modalità di refertazione, in continuità anche con i percorsi regionali di presa in carico di pazienti e loro familiari con alterazioni molecolari ad impatto germinale/eredo-familiare con le relative ricadute nell'ambito del counseling genetico e nell'eventuale attuazione di strategie preventive e/o profilattiche.

In considerazione del volume di attività regionale e della tracciabilità delle informazioni rilevate, il MTB rivestirà un'importante funzione di promozione e sviluppo di conoscenze e attività di ricerca in un settore in cui le evidenze scientifiche non sono ancora consolidate. In diversi ambiti il MTB regionale potrà implementare la ricerca oncologica:

- favorire l'accesso agli studi clinici profit e no profit, considerando che attualmente la ricerca oncologica è indirizzata a definire terapie mirate per sottogruppi di popolazione caratterizzate da alterazioni molecolari che selezionano popolazioni "rare" anche nell'ambito di patologie ad elevato impatto epidemiologico;
- favorire il disegno di studi accademici su base regionale sia con finalità traslazionali e cliniche che rivolta ai modelli organizzativi;
- favorire lo sviluppo di studio che valutino i PROs/PROMs dell'introduzione dei farmaci a bersaglio molecolare;
- valutare la prevalenza delle diverse alterazioni molecolari nei tumori considerati e l'efficacia/tossicità dei farmaci a bersaglio molecolare prescritti sulla base dell'indicazione del MTB mediante registrazione dei dati nel database oncologico regionale (DBO).

## Composizione del Molecular Tumor Board

Al fine del migliore raggiungimento delle funzioni sopra citate, il Molecular Tumor Board (MTB) regionale è composto da una completa rappresentanza delle figure specialistiche coinvolte nella presa in carico del paziente oncologico ed emato-oncologico, come previsto dal DM 30 maggio 2023:

- oncologo
- oncoematologo
- anatomopatologo
- biologo/patologo molecolare
- genetista
- bioinformatico
- bioeticista
- farmacista ospedaliero
- farmacologo clinico;
- un infermiere esperto in oncologia;
- un infermiere di ricerca;
- un chirurgo;
- un bioinformatico;
- psico-oncologo.

Si ritiene indicato prevedere l'inserimento nel MTB di ulteriori figure professionali:

- radioterapista
- oncoematologo pediatra (per i trattamenti in età pediatrica);
- direttore sanitario;
- rappresentanti organi competenti Regione Emilia-Romagna;
- coordinatore della Rete Oncologica ed Emato-Oncologica Regionale.

Le figure dell'oncologo e dell'ematologo, ai fini di garantire tempestività e continuità dell'istruttoria tecnica, verranno individuate nei Direttori di struttura complessa di Oncologia ed Ematologia regionali che parteciperanno a rotazione, in relazione all'agenda dei lavori, alle specificità dei casi in valutazione, alla disponibilità dei professionisti e alla sussistenza di conflitti d'interessi.

Viene costituita e nominata, nell'ambito della Rete Oncologica ed Emato-Oncologica Regionale, una Segreteria scientifica e organizzativa unica responsabile dell'attivazione del MTB, della preparazione del materiale scientifico, delle modalità tecniche-organizzative del coinvolgimento dei professionisti e delle riunioni con relativa verbalizzazione. Tale segreteria, costituita da farmacisti, clinici e referenti dei Settori competenti della Regione, sarà condivisa con il Gruppo Regionale sui Farmaci Oncologici (GReFO) che costituisce un gruppo di lavoro permanente della Commissione Regionale del Farmaco.

Nell'espletamento delle funzioni assegnate al MTB e/o in base al caso oggetto della discussione, sarà possibile il ricorso ad ulteriori figure professionali che si dovessero rendere necessarie. Il medico di riferimento del paziente oggetto di valutazione dovrà partecipare alla riunione del MTB in cui svolgerà la discussione del caso.

## **Coordinamento del Molecular Tumor Board**

È prevista la nomina di un Coordinatore del MTB unico regionale individuato su proposta del Coordinamento di Rete Oncologica ed Emato-Oncologica

## **Criteri generali di eleggibilità alla discussione nel Molecular Tumor Board**

Sono suscettibili di valutazione da parte del MTB unico regionale i pazienti con alterazioni molecolari actionable rilevate con test NGS o altre tecnologie, che rientrano nelle seguenti condizioni:

- malattia oncologica in fase avanzata non passibile di trattamenti loco-regionali a intento curativo;
- assenza di alternative terapeutiche autorizzate ed erogate dal SSN o non disponibilità di farmaci efficaci ottenibili con programmi di accesso precoce definiti da norme e leggi vigenti;
- neoplasie orfane per cui non è disponibile un trattamento approvato;
- evidenze cliniche e precliniche della possibile rilevanza terapeutica di target non routinariamente valutati;
- adeguato performance status (ECOG 0-2);
- aspettativa di vita > 3 mesi;

Sarà possibile considerare alterazioni geniche con livelli di evidenza III e IV secondo ESCAT – ESMO, qualora non generino costi aggiuntivi e/o sia possibile l'accesso a sperimentazioni cliniche.

## **Obiettivi e attività specifici**

- individuare alterazioni molecolari actionable con livelli di evidenza I-II secondo ESCAT-ESMO per le quali è possibile l'impiego di farmaci a bersaglio molecolare;
- valutare l'efficacia, la tossicità e l'impatto sulla qualità di vita dei trattamenti prescritti;
- realizzare l'appropriatezza e l'omogeneità delle strategie terapeutiche, già perseguite dai gruppi multidisciplinari di patologia, anche per gli specifici ambiti definiti nel paragrafo sui criteri generali di eleggibilità.

## Funzionamento del Molecular Tumor Board

I gruppi oncologici multidisciplinari (GOM) di patologia presenti nei Dipartimenti oncologici delle Aziende sanitarie (DGR n. 2316/2022) potranno procedere a richiedere l'attivazione del MTB per la procedura di profilazione e/o l'eventuale accesso al farmaco nei casi previsti dai criteri definiti nel relativo paragrafo (Criteri generali di eleggibilità alla discussione nel MTB).

La richiesta del GOM dovrà pervenire alla segreteria unica del MTB e dovrà contenere i seguenti dati relativi al singolo paziente in esame: anagrafica, storia clinica, elementi prognostici, possibilità terapeutiche standard disponibili, dati inerenti le caratteristiche del campione biologico, riportando se già sottoposto a test o se da sottoporre a test di profilazione.

Nel caso sia stata già effettuata la profilazione, devono essere specificate la tipologia e le caratteristiche del test utilizzato e le alterazioni riscontrate, allegando il referto completo.

La segreteria, valutata la completezza dei dati richiesti e la loro aderenza ai criteri soprariportati, avvia una ricerca sui dati scientifici presenti in letteratura in merito al paziente oggetto di valutazione, provvede a istruire il caso con i professionisti con competenze specifiche sulla richiesta in oggetto, e a convocare la riunione del MTB, secondo le tempistiche previste dal Decreto Ministeriale, garantendo la turnazione e il numero legale dei professionisti, prevista nel 50% + 1 dei partecipanti. Per singoli casi potrà essere prevista la convocazione della riunione del MTB in urgenza.

Il caso verrà presentato alla riunione dell'MTB dall'oncologo/ematologo individuato per la seduta che, a seguito di discussione, stilerà una relazione finale e le conclusioni che verranno comunicate dalla segreteria al medico proponente e alla direzione aziendale di competenza. In caso di disaccordo si procederà a votazione e verranno riportati i differenti pareri espressi.

La richiesta da parte del GOM di attivazione del MTB deve essere condivisa con il paziente, in particolare per quanto riguarda le eventuali informazioni che potrebbero derivare dal test sulla presenza di mutazioni con implicazioni germinali, indici di potenziale trasmissione ereditaria della patologia. L'eventuale identificazione di geni associati alla suscettibilità allo sviluppo di tumori richiederà una consulenza genetica e potrà coinvolgere anche i familiari del paziente. In tali casi, il MTB può favorire l'individuazione di sindromi eredo-familiari, con importanti ricadute nell'ambito del counseling genetico e nell'eventuale attuazione di strategie preventive e/o profilattiche.

Qualora il pannello multigenico utilizzato comprenda geni di predisposizione allo sviluppo di tumori ereditari è necessario richiedere al paziente un consenso informato per l'eventuale ricerca delle varianti germinali del gene interessato.

Una descrizione più dettagliata delle modalità operative del MTB sarà oggetto di un successivo regolamento.

### **Accesso al farmaco utilizzato "off-label"**

L'impiego dei farmaci indicati sulla base dei risultati della profilazione genomica e della successiva valutazione da parte del MTB deve essere gestito in prima istanza e preferibilmente all'interno di sperimentazioni cliniche. Nel caso in cui il MTB dovesse ritenere i dati di beneficio favorevoli all'utilizzo del farmaco nella specifica situazione clinica e non avendo sia la possibilità di arruolamento in studi clinici che di accesso precoce secondo norme e leggi vigenti, si dovrà ricorrere ad autorizzazione come off-label, secondo gli attuali percorsi e modalità regionali già in essere, analogamente alla procedura seguita dai Nuclei Operativi Provinciali (NOP).

## Monitoraggio dell'attività dell'MTB e del trattamento farmacologico prescritto

I dati saranno registrati nel DataBase Oncologico regionale (DBO), che raccoglierà sia le informazioni relative al paziente che i dati sul target molecolare e sulla terapia prescritta per la casistica oggetto di monitoraggio del flusso citato.

L'attività dell'MTB, in termini di numero delle riunioni, ricorso alla modalità di urgenza, appropriatezza dei casi presentati per valutazione, tempistica di risposta e di accesso al farmaco, ulteriori variabili clinico-organizzative ritenute necessarie, sarà sottoposta a monitoraggio.

## Piattaforme integrate per la profilazione genomica estesa con NGS

Per quanto riguarda la logistica di effettuazione dei test di profilazione genomica, i laboratori di biologia molecolare avanzata per l'esecuzione dei test con tecnica NGS devono confluire nella costituzione di **piattaforme integrate** tra Aziende Sanitarie ed Enti accreditati, assicurando la produzione dei test per ampi bacini d'utenza, in coerenza con la normativa nazionale (Decreto-legge n.73/2021, Decreto Ministeriale 30 settembre 2022) e regionale (DGR n. 2316/2022).

Le piattaforme devono essere in grado di garantire:

- adeguatezza di risorse tecnologiche e competenze tecniche e loro potenziamento;
- integrazione e coordinamento di attività di biologia molecolare avanzata NGS attualmente parcellizzate per singole discipline presenti nelle Aziende interessate;
- miglioramento della qualità dei processi analitici, in termini di standardizzazione, controlli di qualità e tempi di refertazione;
- omogeneizzazione delle modalità di accesso ai test e alle procedure di fornitura;
- introduzione di procedure diagnostiche innovative;
- efficienza del processo anche mediante economie di scala.

La riorganizzazione della rete dei laboratori di diagnostica con tecnica NGS, in base ai predetti criteri, individua sul territorio regionale le seguenti piattaforme sovraziendali:

- Area Vasta Emilia Nord:
  - Piattaforma interprovinciale integrata di diagnostica molecolare avanzata di next-generation sequencing (NGS) tra Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma e Azienda Usl di Piacenza con sede presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma;
  - Piattaforma interprovinciale tra Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Azienda Usl di Modena (Piattaforma Interaziendale NGS) e Azienda Usl-IRCCS di Reggio Emilia con sede presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena;
- Area Vasta Emilia Centro:
  - Piattaforma interprovinciale tra IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna (Laboratorio Unico di Patologia Molecolare Metropolitano) e Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara con sede presso l'IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna;
- AUSL Romagna:
  - Piattaforma IRCCS "Dino Amadori" Meldola-FC (Laboratorio Bioscienze) -- AUSL Romagna Laboratorio Pievesestina (FC).

Ogni piattaforma può al suo interno individuare specifiche vocazioni su base aziendale con cui concorre alla produzione complessiva. In particolare, in Area Vasta Emilia Centro, l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara può contribuire alla piattaforma interprovinciale con competenze di sequenziamento NGS per le analisi molecolari necessarie all'identificazione di marcatori prognostici o predittivi effettuate su liquido biologico (cosiddetta "biopsia liquida").

Per realizzare un modello di rete dei laboratori NGS efficiente e sostenibile e al fine del raggiungimento dei criteri previsti, oltre all'attività dedicata alla Rete Oncologica ed Emato-oncologica, le 4 piattaforme dovranno includere le attività analitiche con finalità clinico assistenziale a supporto di altri ambiti specialistici che si avvalgono della tecnologia NGS, quali la genetica medica, la microbiologia e virologia, la diagnostica pre-natale. L'attività NGS ai soli fini di ricerca non è vincolata alle indicazioni previste nel presente documento. È possibile prevedere modalità di condivisione tra le diverse finalità analitiche, anche in convenzione, delle risorse tecnologiche volte a ottimizzare la capacità produttiva e la sostenibilità del sistema.

Le Aziende sanitarie coinvolte devono procedere alla costituzione delle piattaforme integrate entro 6 mesi dalla data di pubblicazione della deliberazione che approva il presente documento, rendendo attuabile l'organizzazione e l'esecuzione dell'attività analitica in ambiti comuni e con risorse tecnologiche e umane condivise e salvaguardando nelle sedi IRCCS le modalità tecniche adeguate a garantire i requisiti di performance richiesti dalla specifica normativa ministeriale. I progetti, attestanti modalità organizzative e responsabilità, dovranno essere sottoposti alla approvazione della Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare. L'approvazione dei progetti comporta l'assegnazione, con successivi provvedimenti regionali, del contributo economico previsto dal Decreto interministeriale 30 dicembre 2021 alle quattro piattaforme individuate.

Si prevede che lo sviluppo della rete di offerta della diagnostica molecolare NGS articolata nelle piattaforme integrate risponda pienamente al fabbisogno assistenziale regionale di questa tecnologia e, pertanto, verranno riconosciute a carico del SSR solo le prestazioni erogate all'interno delle quattro piattaforme individuate.

### **Monitoraggio dell'attività**

Le prestazioni di specialistica ambulatoriale vengono trasmesse attraverso i flussi della specialistica ambulatoriale secondo le regole attualmente in vigore per tale setting erogativo.

La struttura erogante risulta quella che effettua il prelievo che invia anche i dati al flusso regionale ASA. Il laboratorio della Piattaforma a cui viene inviato il campione, viene indicato nello specifico campo del flusso, attraverso il codice STS11 indicante la Piattaforma.

Le prestazioni erogate in altri setting che non prevedono una rendicontazione puntuale dell'attività di laboratorio saranno rilevate e monitorate attraverso strumenti ad hoc nelle more dell'eventuale predisposizione di un flusso informativo.