



APMP & Regioni

Percorso regionale per l'implementazione della medicina di precisione nei territori italiani

Indice

Prefazione.....	3
Introduzione.....	4
1. La medicina di precisione in Italia.....	5
1.1 Il nuovo modello dell’Oncologia Mutazionale.....	6
1.2 Le Reti Oncologiche Regionali e l’istituzione dei Molecular Tumor Board.....	8
1.3 L’accesso e il finanziamento dei test basati su metodologia NGS e dei farmaci off-label in Italia.....	12
2. Il percorso “APMP & Regioni”.....	14
3. Le fotografie regionali e le proposte per una corretta implementazione della medicina personalizzata.....	16
3.1 La profilazione genomica mediante metodologia NGS.....	17
3.1.1 L’attuale quadro normativo a livello nazionale e regionale.....	17
3.1.2 Organizzazione della rete dei centri per l’esecuzione dei test NGS di I livello ESCAT nella pratica clinica e della profilazione tramite CGP da parte dei MTB o per la ricerca.....	18
3.1.3 Equità di accesso ai test basati su metodologia NGS.....	24
3.2 Le Reti Oncologiche Regionali (ROR) e i Molecular Tumor Board (MTB).....	28
3.2.1 I modelli organizzativi delle ROR.....	28
3.2.2 L’implementazione di piattaforme informatiche regionali nell’ambito delle ROR.....	30
3.2.3 L’importanza strategica e il ruolo dei MTB.....	33
3.2.4 L’equità di accesso ai farmaci off-label.....	38
3.3 Le iniziative delle Associazioni Pazienti per l’ottimizzazione del percorso del paziente oncologico.....	40
4. I Messaggi Chiave di APMP & Regioni.....	43
Bibliografia e sitografia.....	56
Il Gruppo APMP.....	56
Ringraziamenti.....	56
Glossario.....	56

Prefazione

A cura delle Società Scientifiche

In una società sempre più attenta ai **bisogni individuali** e alla **personalizzazione delle cure**, in **ambito oncologico** si sta affermando la **medicina di precisione**, un concetto di medicina adattato alle differenze individuali, che tiene conto, tra l'altro, della variabilità genetica, dell'ambiente, delle caratteristiche del microbioma, delle eventuali interazioni tra farmaci assunti per diverse patologie e dello stile di vita. Si sta attraversando una vera e propria rivoluzione dettata dalle recenti **innovazioni scientifiche e tecnologiche** che stanno portando ad un cambiamento culturale nella cura delle patologie tumorali, dalla diagnosi, sempre più precisa, alla terapia sempre più appropriata e mirata.

Con l'identificazione delle **alterazioni genomiche possibili bersagli di farmaci a bersaglio molecolare**, l'oncologia di precisione sta dimostrando di essere particolarmente efficace nel **migliorare i risultati terapeutici, riducendo gli effetti collaterali e migliorando la qualità di vita dei pazienti**. La comprensione sempre più approfondita delle vie biologiche coinvolte nei diversi tipi di tumore sta consentendo lo **sviluppo di farmaci mirati e terapie innovative** che stanno rivoluzionando la gestione delle neoplasie. Nonostante però gli straordinari progressi compiuti dalla ricerca negli ultimi decenni e gli eccellenti livelli di cura almeno per alcune patologie oncologiche, è ancora lunga la strada da percorrere per garantire sul territorio nazionale un'**equità di accesso ai nuovi percorsi della medicina di precisione**, che rappresenta un'opportunità straordinaria per tutti i pazienti oncologici.

La diffusione nel nostro Paese del **modello dell'oncologia mutazionale** in diversi contesti, da quelli scientifici a quelli normativi – dai più alti livelli del parlamento fino alle attività legislative delle diverse Regioni italiane – sta portando ad una **diversità di interpretazione delle diverse regole tra le varie Regioni** che apre la necessità di fare chiarezza al fine di evitare una difformità di indirizzo, premessa inevitabile del perpetrarsi e progredire di discrepanze nell'offerta assistenziale e terapeutica nei territori italiani.

Le **Società Scientifiche** qui rappresentate sono impegnate nella **formazione e nell'aggiornamento continuo dei clinici e delle realtà oncologiche ospedaliere** adeguate alla corretta gestione dei pazienti, oltre che ad interfacciarsi con le Istituzioni Regionali e Statali al fine di integrare la medicina di precisione in oncologia in modo armonioso nei Sistemi Sanitari Regionali. Esse sono state coinvolte all'interno del Progetto **"APMP & Regioni – percorso regionale per l'implementazione della medicina di precisione nei territori italiani"**, iniziato a dicembre 2022, con l'obiettivo di riunire alcuni tra i maggiori esperti in questo ambito per stabilire una linea comune per una condivisione e armonizzazione dei principi dell'oncologia mutazionale alla pratica clinica.

Il Progetto ha coinvolto **sei Regioni** lungo la penisola italiana organizzando tavoli di confronto, in cui gli attori dell'ecosistema salute, tra cui clinici (oncologi e anatomopatologi), farmacisti ospedalieri, referenti del Management Sanitario e Istituzioni Regionali hanno affrontato varie tematiche in termini di **strutture, tecnologie, competenze, organizzazione, Rete Oncologica Regionale, Molecular Tumor Board e percorso di presa in carico e cura del paziente oncologico**, fornendo una fotografia dello stato dell'arte dell'oncologia di precisione nei vari contesti regionali.

L'obiettivo del documento è quello di presentare le **evidenze emerse dal percorso regionale**, che da un lato forniscono una **fotografia dello status quo nelle sei Regioni** coinvolte, dall'altro rappresentano uno spunto per **future riflessioni** rispetto alle azioni da prevedere per garantire un percorso diagnostico-terapeutico condiviso e un'efficace gestione del paziente in grado di **superare le disuguaglianze di accesso ai test diagnostici, alle terapie innovative e alle modalità di studio e applicazione clinica di possibili fattori interferenti negativamente sulla cura dei pazienti**.

Il Report **"APMP & Regioni"** rappresenta un **contributo** nel governo di questo processo innovativo e nello sviluppo di percorsi di informazione per una corretta implementazione della medicina di precisione nel territorio italiano, in grado di garantire a tutti i pazienti in modo equo le migliori opportunità di cura.

Con il Patrocinio non oneroso di



Introduzione

A cura di



I **successi della ricerca scientifica** – nel campo della genetica, genomica e biologia molecolare – da una parte, e quelli **della scienza dei dati** dall'altra, stanno trasformando la prevenzione, la diagnosi e il trattamento dei tumori. Negli ultimi anni abbiamo assistito all'affermazione dell'**oncologia di precisione**, un approccio al tumore che ne indaga le caratteristiche genetiche e molecolari indipendentemente dalla sede anatomica dove la malattia si sviluppa. L'oncologia di precisione è la base dell'**oncologia personalizzata**, un approccio che mette **al centro l'individuo e non solo il suo tumore**. L'obiettivo è quindi quello di integrare tutte le informazioni di chi convive con la malattia – dalla genetica allo stile di vita, dalla genomica alla riconciliazione terapeutica e all'ambiente in cui vive – per individuare un **percorso di cura il più aderente possibile alle esigenze di ogni singola persona**, dal punto di vista terapeutico e della qualità di vita. Nonostante i benefici attuali e potenziali ad essa connessi, **l'equità di accesso ai percorsi della medicina di precisione** è, nel nostro Paese, un **obiettivo ancora non compiutamente realizzato**. Allo stesso tempo, è altrettanto evidente lo scarso livello di conoscenza e consapevolezza espresso da parte dei cittadini.

Alla luce di ciò, nel 2020 abbiamo dato vita al **Gruppo APMP – Associazioni Pazienti, insieme per il diritto alla Medicina Personalizzata in oncologia**, che riunisce 11 Associazioni Pazienti attive nel campo dell'oncologia. Abbiamo delineato **limiti, raccomandazioni e prospettive dell'oncologia di precisione** nel primo *“Libro Bianco della medicina personalizzata in oncologia”* (2021), un punto cruciale nel processo di creazione di percorsi di informazione e di accesso chiari, condivisi ed equi.

Questo **Report “APMP & Regioni”** è parte del Progetto **“APMP & Regioni – percorso regionale per l'implementazione della medicina di precisione nei territori italiani”**. Il nostro obiettivo, tramite un percorso che ha visto protagoniste sei Regioni, è far luce sui vari contesti regionali, talvolta molto diversi tra loro, ed evidenziare le eventuali criticità durante il percorso di presa in carico e cura del paziente oncologico.

Siamo consapevoli che l'attuazione del modello della medicina personalizzata necessita ancora di un importante adeguamento dal punto di vista della *governance* sanitaria da parte dei vari soggetti coinvolti per garantire: governo della domanda, equità d'accesso, uniformità dei percorsi organizzativi, appropriatezza e sostenibilità economica. Alla luce di ciò, per offrire **percorsi sempre più personalizzati ai pazienti oncologici**, un **prezioso contributo** può essere fornito dalle **Associazioni Pazienti**, le quali creano un'importante **rete di sostegno attorno ai pazienti**, fornendo sia supporto durante l'intero processo terapeutico sia stimoli catalizzatori nei processi decisionali.

Il Progetto **“APMP & Regioni”** si avvale del contributo dei maggiori esperti nel campo dell'oncologia, dell'anatomia patologica, dei referenti del Management Sanitario e dei rappresentanti delle Istituzioni Regionali. L'obiettivo del documento è presentare le **evidenze emerse dal percorso regionale**, che da un lato forniscono una **fotografia dello status quo nelle sei Regioni** coinvolte, dall'altro rappresentano un **punto di partenza per avviare future riflessioni** rispetto alle azioni da prevedere per garantire un migliore percorso diagnostico-terapeutico e una efficace gestione del paziente in grado di **superare le disuguaglianze di accesso ai test diagnostici e alle terapie innovative**.

1 La medicina di precisione in Italia

1.1 Il nuovo modello dell'Oncologia Mutazionale

In Italia, entro la fine del 2023, si stima saranno effettuate circa **395.000 nuove diagnosi di tumore**¹. Nel dettaglio, **208.000 nuovi casi negli uomini** e **187.000 nuovi casi nelle donne**, numeri che tenderanno ad aumentare nei prossimi due decenni (AIOM, I numeri del cancro in Italia, 2023). Se da un lato questi numeri confermano un **aumento delle neoplasie** e sottolineano l'urgenza di rafforzare la capacità del Sistema nell'**identificazione precoce della insorgenza di un tumore, limitando i ritardi diagnostici**, dall'altro pongono l'attenzione sulla necessità di adottare sempre di più un approccio di **medicina di precisione e personalizzata**; quest'ultimo potrà permettere, sin dalla diagnosi, di indirizzare il paziente verso percorsi terapeutici mirati, massimizzandone l'efficacia e riducendo gli effetti collaterali.

I numeri del cancro in Italia



In tal senso, la **medicina di precisione** e la **medicina personalizzata in ambito oncologico** rappresentano un **approccio innovativo alla gestione del paziente** ed un **avanzamento rilevante della pratica clinica** dal punto di vista diagnostico e terapeutico; consentono infatti di personalizzare, attraverso l'impiego di modelli innovativi di raccolta e valutazione delle informazioni anche con **sistemi di intelligenza artificiale**, i percorsi di **prevenzione primaria** (attraverso la riduzione di specifici fattori di rischio, individuati sulla base delle caratteristiche individuali di ciascun paziente), quelli di **prevenzione secondaria** (anticipo della diagnosi in gruppi di pazienti a maggiore rischio di sviluppare specifiche neoplasie, riducendo i costi per la sanità pubblica e sofferenze evitabili), oltre che individuare **trattamenti precisi e personalizzati**, in grado di tener conto della **variabilità fenotipica e genotipica** individuale dei pazienti.

L'**innovazione rappresentata dalle nuove tecnologie di sequenziamento** e dalla **crescente disponibilità di farmaci target** apre nuove speranze per i pazienti, ma rappresenta al tempo stesso una sfida per i clinici e per il Sistema. I professionisti devono tenere il passo con il volume delle conoscenze, che aumentano considerevolmente ogni anno, e i Sistemi Sanitari devono prepararsi ad alcuni cambiamenti organizzativi e a gestire le conseguenze di questa innovazione.

Attualmente in ambito oncologico convivono tre modelli che differiscono negli aspetti clinici, tecnologici e organizzativi: il **modello istologico**, il **modello agnostico** e il **modello mutazionale** (figura 1) (Marchetti P. et al., Eur J Cancer, 2023).

	 MODELLO ISTOLOGICO	 MODELLO AGNOSTICO	 MODELLO MUTAZIONALE
CLINICA	<ul style="list-style-type: none"> Viene identificato uno specifico bersaglio molecolare in un cancro predefinito attraverso tecniche istologiche e tradizionali (es. rtPCR, immunohistochimica, FISH)/NGS (pannelli < 50 geni) Evidenze derivanti da studi clinici prospettici 	<ul style="list-style-type: none"> Viene testato uno specifico biomarcatore indipendentemente dalla sede del tumore attraverso metodiche istologiche e tradizionali (es. rtPCR, immunohistochimica, FISH)/NGS (pannelli multigenici con numero variabile di geni analizzati) Evidenze cliniche non sempre disponibili 	<ul style="list-style-type: none"> Viene identificato uno specifico bersaglio molecolare indipendentemente dalla sede del tumore attraverso metodiche di NGS (pannelli multigenici > 50-300 geni e approcci di Comprehensive Genomic Profiling (CGP)) Evidenze cliniche non disponibili
ACCESSO ALLA TERAPIA	<ul style="list-style-type: none"> Si ha accesso ad un farmaco on-label e la prescrizione è a cura dell'oncologo che ha in cura il paziente. 	<ul style="list-style-type: none"> Si ha accesso ad un farmaco on-label e la prescrizione è a cura dell'oncologo che ha in cura il paziente 	<ul style="list-style-type: none"> Il Molecular Tumor Board (MTB) prescrive la terapia con un farmaco off-label o candida il paziente ad un trattamento sperimentale in un trial clinico

Figura 1: I tre modelli oncologici (istologico, agnostico e mutazionale) differiscono dal punto di vista clinico, tecnologico e organizzativo e portano a diverse procedure regolatorie e implicazioni nell'accesso alla terapia (Marchetti P. et al., Eur J Cancer, 2023)

¹ non considerando i tumori della cute ad eccezione del melanoma

Mentre nel modello istologico l'identificazione del bersaglio molecolare dipende dal riconoscimento morfologico della lesione tumorale (si parla di biomarcatori tumore-specifici), nel modello agnostico la terapia viene identificata sulla base della presenza o meno di uno specifico biomarcatore e non più unicamente sull'istologia del tumore. Entrambi i modelli, per la diagnosi di alterazioni associate a **terapie specifiche a bersaglio molecolare**, possono avvalersi di **test molecolari genomici applicando metodiche di Next Generation Sequencing (NGS) con pannelli multigenici** (numero variabile di geni analizzati) – es. nei centri appartenenti al gruppo NGS Facility in Regione Lombardia vengono impiegati **pannelli NGS DNA-RNA based (50 geni)** utili alla diagnostica molecolare del tumore polmonare, del colangiocarcinoma e di altri geni (vedi paragrafo 3.1.3).

Oggi a questi due modelli si sta affiancando un ulteriore **modello**, quello **mutazionale**, il quale offre l'opportunità di un **avanzamento rapido e radicale** nell'implementazione della medicina di precisione e personalizzata.

Mentre nel modello istologico e in quello agnostico vengono individuate **alterazioni genomiche actionable² di livello I³ o II⁴ dell'ESCAT** (Mosele F. et al., Ann Oncol, 2020) garantendo l'accesso a **farmaci a rimborsabilità autorizzata dall'AIFA** o comunque resi accessibili dalle **aziende farmaceutiche** attraverso specifici **programmi di accesso non a carico del SSN**, il più recente modello mutazionale è ancora appannaggio di ricerca o di quei casi avanzati su cui si vuole riuscire a determinare una terapia potenzialmente efficace, ma ancora priva di una documentata prova di efficacia. Il modello mutazionale, così come talvolta il modello agnostico, presentano delle complessità nella **raccolta delle evidenze cliniche sull'efficacia di un farmaco** e stanno modificando le modalità di sviluppo degli studi clinici. Il *gap* temporale per la raccolta di dati che portano un **biomarcatore da un livello ESCAT II (investigational) a un livello I (ready for routine use)** può implicare la perdita di opportunità per pazienti oncologici che hanno concluso le linee terapeutiche standard.

Il modello mutazionale, che include pazienti in fase metastatica o che non hanno a disposizione ulteriori linee di trattamento, è basato sull'identificazione su **biopsia solida o liquida** di specifiche alterazioni molecolari **actionable** tramite una profilazione genomica estesa – l'utilizzo di test genomici con pannelli multigenici (es. > 50-300 geni) o di grandi piattaforme basate su NGS (i.e. **WGS** – Whole Genome Sequencing, **WES** – Whole Exome Sequencing, **CGP** – Comprehensive Genomic Profiling). Nel prossimo e immediato futuro si prevede un ricorso sempre maggiore alla **biopsia liquida⁵** come strumento per diagnosticare in maniera esatta la malattia in fase avanzata e per identificare nuove vulnerabilità ai farmaci nella malattia recidivata.

Tale esame è volto all'identificazione di mutazioni **actionable** che sostengono lo sviluppo tumorale, passibili eventualmente, dal punto di vista biologico, di trattamento mediante **target therapy**. La valutazione del profilo genomico, calata nel contesto di ogni singola neoplasia, è un'attività estremamente complessa e innovativa, che richiede la presenza di esperti di bioinformatica all'interno di un **organismo multiprofessionale ed interdisciplinare**, il **Molecular Tumor Board (MTB)**, dal momento che non sono disponibili documentazione e prove scientifiche sufficienti. In funzione del profilo genomico individuato, il MTB valuta l'indicazione del trattamento con **farmaci non ancora autorizzati**, eventualmente prevedendo di candidare il paziente a trattamenti sperimentali all'interno di studi clinici (vedi paragrafo 1.2).

Il **modello mutazionale** rappresenta dunque un avanzamento dell'oncologia di precisione dall'incredibile **potenziale innovativo**, in grado di aprire la strada a nuove opportunità di ricerca e nuove conoscenze sulla complessità dei meccanismi tumorali. Tuttavia, l'approccio mutazione = farmaco target = efficacia è troppo semplicistico, stante la complessità della biologia dei tumori. Per questo, è necessario che l'**oncologia mutazionale** sia implementata in maniera **strutturata**, tramite lo sviluppo di **nuovi modelli di governance clinico-organizzativi** che assicurino **equità di accesso al test ed alla discussione in MTB per tutti i pazienti per i quali sia ritenuta indicata una profilazione molecolare estesa** e che diano una nuova prospettiva all'oncologia del domani, che porti ad una implementazione dell'oncologia di precisione nella pratica clinica.

Per abilitare la corretta implementazione dell'oncologia mutazionale sono richiesti una serie di "strumenti" sia a livello nazionale che regionale, a partire dalla **definizione ed attivazione delle Reti Oncologiche Regionali (ROR) e dei MTB**, con il fine di superare le **attuali barriere nell'accesso** ai nuovi trattamenti oncologici.

² mutazioni di proteine che non sono trattabili direttamente ma fanno parte di pathway che, una volta alterati, possono essere bersaglio di trattamenti specifici

³ Abbinamento alterazione – farmaco già validato per tipo di tumore specifico e pertanto utilizzabile nella pratica clinica corrente

⁴ Abbinamento alterazione – farmaco ancora oggetto di studio

⁵ La biopsia liquida è una metodologia capace di catturare l'evoluzione molecolare del tumore nel tempo, l'eterogeneità e i meccanismi di resistenza alle terapie, di nuovi marcatori **actionable** e nuovi contesti di sperimentazione clinica

1.2 Le Reti Oncologiche Regionali e l'istituzione dei Molecular Tumor Board

La complessità dei bisogni della persona affetta da patologia neoplastica richiede l'**istituzione di una Rete** per una ottimale presa in carico. Nello specifico, occorre un **modello organizzativo che assicura la presa in carico del paziente** mettendo in relazione – con modalità formalizzate e coordinate – professionisti, strutture e servizi che erogano interventi sanitari e sociosanitari **nel rispetto della continuità assistenziale e dell'appropriatezza clinica e organizzativa**. In tal senso, una Rete Oncologica Regionale individua i nodi e le relative connessioni definendone le regole di funzionamento, il sistema di monitoraggio, i requisiti di qualità e sicurezza dei processi e dei percorsi di cura, di qualificazione dei professionisti e le modalità di coinvolgimento dei cittadini (Accordo Stato Regioni Rep. Atti n. 59/CSR del 17.04.2019).



Il documento sopracitato, recante “*Revisione delle Linee guida organizzative e delle raccomandazioni per la Rete Oncologica che integra l'attività ospedaliera per acuti e post acuti con l'attività territoriale*”, misura e valuta lo stato di implementazione delle linee di indirizzo nei vari contesti regionali. In Italia ad oggi si riscontra una eterogeneità di servizi offerti ai cittadini e tale disomogeneità si rileva anche nei diversi modelli organizzativi che le varie Regioni italiane hanno applicato alle proprie ROR, tra i quali: i) **Hub & Spoke (H&S)**, ii) **Comprehensive Cancer Center (CCC)**, iii) **Cancer Care Network (CCN)** e iv) **Comprehensive Cancer Care Network (CCCN)**, come riportato nella successiva *tabella 1*.

Il documento identifica il **modello CCCN** come quello **più adeguato** e prevede inoltre l'istituzione di un **Coordinamento strategico**, facente capo al **Ministero della Salute**, e di un **Osservatorio per il Monitoraggio delle ROR** presso **AGENAS**. A quest'ultimo è affidato il compito di **monitorare l'attuazione e il funzionamento delle ROR**, promuovere la sperimentazione di modelli organizzativi secondo la *clinical governance* e definire il **ruolo delle Associazioni di Volontariato, di malati e di attivismo civico nel contesto delle attività della Rete Oncologica** nei relativi ambiti operativi.

Da un tavolo di lavoro interistituzionale coordinato dall'Ufficio 8 della Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria del Ministero della Salute, che ha visto il coinvolgimento dei principali Stakeholder del campo oncologico e delle cure primarie, nonché di un'ampia rappresentanza di Associazioni di Pazienti e cittadini, è stato elaborato il **Piano Oncologico Nazionale – documento di pianificazione e indirizzo per la prevenzione e il contrasto del cancro 2023-2027**, all'interno del quale sono state definite le linee di indirizzo per le ROR. Recentemente inoltre sono stati definiti i criteri e le modalità di riparto tra le Regioni e le Province Autonome di un **fondo da 10 milioni di euro** stanziato per l'implementazione del Piano Oncologico Nazionale 2023-2027 (D.M., 08.11.2023).

A seguito dell'accresciuto **consenso scientifico sull'oncologia mutazionale**⁶, sono state messe in atto, a livello regionale, numerose iniziative legislative per l'**istituzione**, all'interno delle ROR, dei **Molecular Tumor Board (MTB)**, ossia **team multi e interdisciplinari** disegnati per gestire la complessità della profilazione genomica e l'individuazione dei trattamenti *target*, garantendo il corretto governo clinico dell'estrema **complessità espressa dall'oncologia mutazionale**. I MTB sono organismi in grado di **valutare ed interpretare i risultati dei test molecolari complessi**, identificando alterazioni molecolari *actionable* sensibili a specifiche terapie a bersaglio molecolare non ancora rimborsate e disponibili sul territorio italiano.

⁶ si pensi ai vari documenti di consenso sul ruolo e sull'efficacia dell'oncologia mutazionale redatti da parte di Società Scientifiche ed Istituzioni (es. *Linee Guida per l'istituzione e la gestione dei Molecular Tumor Board negli istituti di Alleanza Contro il Cancro*, o *Documento di consenso sullo sviluppo e sull'organizzazione dell'oncologia mutazionale in Italia*)

Attualmente in Italia sono stati istituiti solo **otto MTB regionali** nell'ambito delle **ROR** (*tabella 1*).

Regione	Modello ROR	Anno di istituzione ROR	Tipologia MTB	Anno di istituzione MTB regionale
Calabria	CCCN	2015 (DCA n. 10, 02.04.2015) 2023 (DCA n. 289, 30.11.2023) *	MTB regionale	2023 (DCA n. 48, 09.02.2023)
Liguria	CCCN	2014 (DGR n. 930, 25.07.2014) **	MTB regionale	2020 (Delibera n. 71, 04.03.2020)
Piemonte e Valle d'Aosta	H&S	2003 (DGR n. 48-9824, 30.06.2003)	MTB regionale	2021 (DGR n. 12-3587, 23.07.2021)
Puglia	H&S	2017 (DGR n. 221, 23.02.2017)	MTB regionale	2022 (DGR n. 213, 21.02.2022)
Sicilia	CCCN	2014 (DA n. 1902, 11.11.2014)	MTB regionale	2021 (DA n. 404, 11.05.2021)
Toscana	CCCN	2017 (Legge regionale n.74, 14.12.2017)	MTB regionale	2020 (DGR n. 689, 03.06.2020)
Veneto	H&S	2013 (DGR n. 2067, 19.11.2013)	MTB regionale	2019 (DGR n. 67, 08.07.2019)
Campania	CCCN	2016 (DCA n. 98, 20.09.2016)	MTB regionale e MTB aziendali	2020 (DD n. 167, 08.06.2020)
Basilicata	CCCN	2021 (DGR n. 144, 03.03.2021)	MTB aziendale	Nessuna delibera regionale
Emilia-Romagna	CCCN	2022 (DGR n. 2316, 27.12.2022)	MTB aziendale	Nessuna delibera regionale
Friuli-Venezia Giulia	CCCN	2019 (DGR n. 2049, 29.11.2019)	MTB aziendale	Nessuna delibera regionale
Lazio	CCCN	2010 (DCA n. U0059, 13.07.2010)	MTB aziendali	Nessuna delibera regionale
Lombardia	CCCN	2005 (DGR n. VII/20889, 16.02.2005) **	MTB aziendali	Nessuna delibera regionale
Marche	CCCN	2010 (DGR n. 274, 09.02.2010)	MTB aziendale	Nessuna delibera regionale
Abruzzo	CCCN	2023 (DGR n. 224, 14.04.2023) 2023 (DGR n. 817, 28.11.2023) *	MTB assente	Nessuna delibera regionale
Molise	H&S	2016 (DCA n. 13, 29.02.2016)	MTB assente	Nessuna delibera regionale
Provincia Autonoma di Bolzano	H&S	Nessuna istituzione formale	MTB assente	Nessuna delibera regionale
Provincia Autonoma di Trento	H&S	2023 (DGP n. 643, 14.04.2023) **	MTB assente	Nessuna delibera regionale
Sardegna	CCCN	2018 (DGR n. 4/25, 30.01.2018) 2023 (DGR n. 38/49, 17.11.2023) *	MTB assente	Nessuna delibera regionale
Umbria	H&S	2008 (DGR n. 1662, 01.12.2008)	MTB assente	Nessuna delibera regionale

Tabella 1: Descrizione del modello di riferimento delle Reti Oncologiche Regionali (rielaborazione di Deloitte sulla base di Decreti regionali e del V Rapporto AGENAS, 2023 sullo stato di attuazione delle ROR) e dello stato attuale di istituzione dei MTB sia regionali che aziendali. Le Regioni sono in ordine alfabetico e in ordine di istituzione di MTB regionale, aziendale e assente. * sono state approvate le linee di indirizzo per la ROR in coerenza con le linee di indirizzo del Piano Oncologico Nazionale 2023-2027 e il D.M. dell'8 novembre 2023 ** Non è disponibile il link alla Delibera

Come mostrato in *tabella 1*, le Regioni si sono mosse **in autonomia** sia nella definizione delle ROR che nell'istituzione dei MTB. Per quanto riguarda le ROR, è evidente la disomogeneità tra le Regioni in termini di timing di attivazione, di modello organizzativo e di effettiva operatività. Inoltre, la *tabella 1* dimostra come alcune Regioni abbiano istituito solo **MTB regionali**, altre solo **MTB aziendali**, altre ancora **MTB sia aziendali che regionali**, alcune **nessuno** di essi.

Considerando che ciascuna Regione, in maniera autonoma, ha definito la composizione del MTB, le relative attività ed organizzazione, al fine di evitare una netta **frammentazione del Sistema**, con eventuali discriminazioni di accesso ai servizi, con la **Legge n. 233** del 29 dicembre 2021 sono stati definiti a livello nazionale i **criteri**, le **modalità** e le **procedure** relative all'istituzione dei **MTB regionali** nell'ambito delle ROR e all'**individuazione dei centri specialistici regionali** per l'esecuzione dei **test di profilazione genomica estesa NGS** (Art. 8, commi 1-bis-1-quater, D.L. n. 152, convertito nella Legge n.233, 2021).

In attuazione della Legge sopracitata, il 16 agosto 2023 è stato pubblicato in Gazzetta Ufficiale il **Decreto Ministeriale** del 30 maggio 2023 recante "*Istituzione dei Molecular Tumor Board e individuazione dei centri specialistici per l'esecuzione dei test per la profilazione genomica estesa Next Generation Sequencing (NGS)*". Il Decreto stabilisce l'**inserimento istituzionale dei MTB all'interno delle ROR**, definisce la composizione, le funzioni, le competenze e le modalità e tempistiche di convocazione dei MTB, e specifica infine i **criteri** per l'**individuazione dei centri specialistici regionali per l'esecuzione dei test per la profilazione genomica estesa NGS** (D.M., 30.05.2023).

Nello specifico, la **composizione del MTB** deve prevedere **figure core** e professionalità di volta in volta chiamate secondo le specificità del caso. Il MTB è un gruppo di lavoro multidisciplinare altamente specialistico che agisce e viene attivato sulla base di **richieste dei Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM)** presenti a livello di ogni singola ROR, stabilisce l'eleggibilità del paziente alla profilazione genomica estesa, esegue l'**interpretazione del profilo genomico** e definisce la **raccomandazione terapeutica**. L'**arruolamento dei pazienti** è stato definito sulla base di un consenso raggiunto a livello scientifico: vengono trattati pazienti in una fase avanzata metastatica, in assenza di alternative terapeutiche, che hanno ancora una buona aspettativa di vita e un buon *Performance Status* (PS) (figura 2).

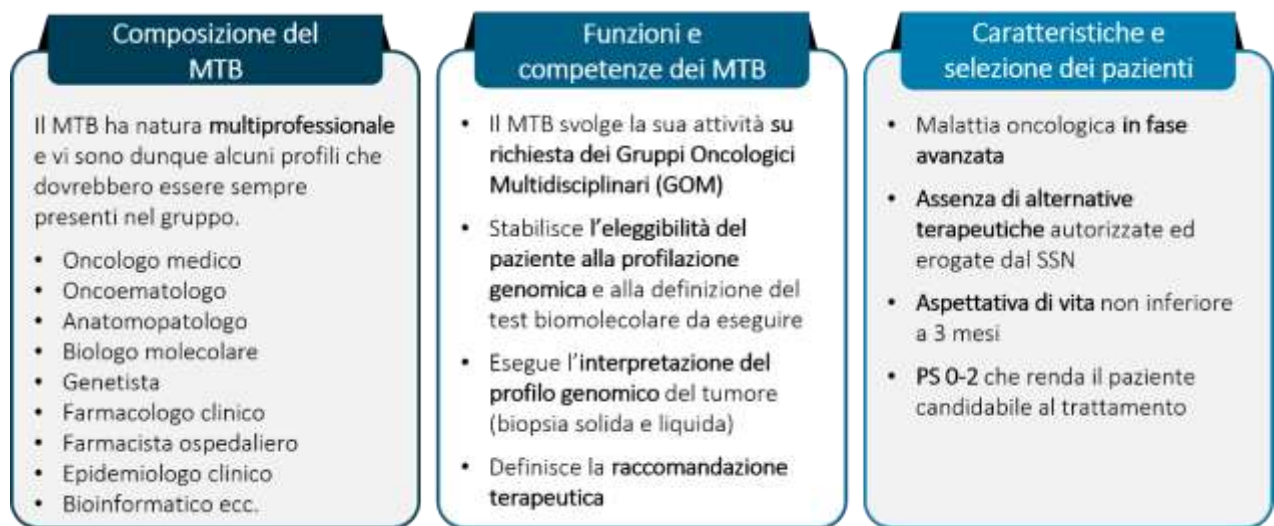


Figura 2: I punti essenziali dell'allegato tecnico del D.M. del 30.05.2023 (GU 16 agosto 2023)

Dal **punto di vista organizzativo**, è prevista l'istituzione di un **MTB unico regionale** con sub-articolazioni in base alle caratteristiche delle Regioni, che si incontri con **riunioni a cadenza almeno mensile**. Inoltre, grazie all'istituzione del **Centro di Coordinamento Nazionale Unico**, composto da Ministero della Salute, AGENAS, AIFA e rappresentanti delle Regioni, è stato fatto un ulteriore sforzo di coordinamento e di *governance* nazionale, al fine di **monitorare l'operatività dei MTB** e **raccogliere dati** su base annuale (es. quanti sono i MTB nelle varie Regioni, come sono composti, quante volte si sono riuniti, quanti pazienti hanno trattato ecc.).

Ancora, il Decreto Ministeriale riporta i **criteri per l'individuazione dei laboratori e dei centri di riferimento per l'effettuazione dei test molecolari di I e II livello**, tra cui criteri di qualità che ne permettano l'accREDITAMENTO e ne sanciscano l'adeguatezza strutturale, strumentale e di risorse umane (figura 3). Il Decreto rimarca la necessità di garantire un'**adeguata diffusione territoriale** delle strutture accreditate, a tutela dell'**equità di accesso ai test** e della **fluidità dei percorsi assistenziali**. Per assicurare ciò, il documento prevede l'implementazione di una **rete coordinata di MTB e di laboratori per la profilazione genomica estesa**, sempre ricompresa all'interno delle ROR.

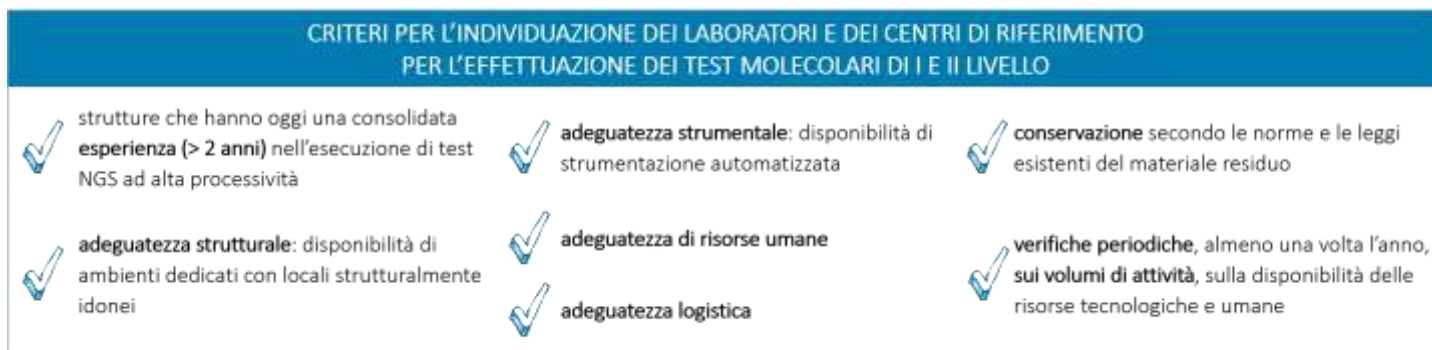


Figura 3: I criteri per l'individuazione dei laboratori e dei centri per l'esecuzione dei test molecolari di I e II livello del D.M. del 30.05.2023 (GU 16 agosto 2023)

Il Decreto esplicita poi le **azioni da implementare e regolamentare nel breve, medio e lungo termine:**

- Nel **breve termine** dalla pubblicazione del Decreto, ossia entro giugno 2023, era prevista l'istituzione del **Centro di Coordinamento Nazionale Unico dei MTB** costituito da Ministero della Salute, AGENAS, AIFA e i rappresentanti delle Regioni, il quale dovrà essere formalizzato nel breve periodo. Esso avrà il compito di aggiornare semestralmente l'elenco delle alterazioni genetiche da includere e dei farmaci oncologici o combinazioni *druggable*⁷. Inoltre, i **MTB regionali** avranno il compito di condividere i dati con il Centro di Coordinamento, per l'eventuale definizione di un **programma di ricerca ed innovazione in oncologia** e per l'**aggiornamento delle indicazioni sui farmaci impiegati** in base alle *Real World Evidence (RWE)*;
- Nel **medio termine**, entro dicembre 2023, il Centro di Coordinamento Nazionale Unico avrà inoltre il compito di implementare una **piattaforma nazionale per gli studi clinici** e si dovranno **digitalizzare i dati dei pazienti** e le modalità di **monitoraggio delle condizioni di salute**. Si auspica che la **piattaforma**, garantendo il rispetto del **"Regolamento Generale sulla protezione dei dati" (GDPR)**, sia un *repository* di tutti i dati delle mutazioni, che permetta di **integrare** i risultati delle profilazioni genomiche con i dati clinici e di *follow-up* dei pazienti, per generare *RWE*;
- Nel **lungo termine**, entro dicembre 2024, il Decreto Ministeriale prevede come *output* la creazione di un **gruppo di Reti di riferimento per specifico tipo di cancro** in collegamento con le Reti europee, che sviluppino insieme dati clinici e biomolecolari, e la definizione delle modalità e dei termini per la **raccolta dei dati** relativi ai risultati dei test per la profilazione genomica NGS eseguiti dai centri specialistici su proposta del Centro di Coordinamento Unico Nazionale.



Se da un lato il quadro normativo riportato rappresenta un punto di partenza importante per una corretta implementazione dell'oncologia mutazionale nel nostro Paese, è fondamentale la strutturazione di un percorso che assicuri che le **risorse** necessarie per un equo accesso ai **test basati su metodologia NGS** e ai **farmaci oncologici innovativi indicati dai MTB** siano garantite. Quanto è stato fatto in tal senso sarà oggetto del prossimo paragrafo.

⁷ Mutazioni di proteine che possono essere direttamente colpite dal farmaco

1.3 L'accesso e il finanziamento dei test basati su metodologia NGS e dei farmaci off-label in Italia

Per un efficace funzionamento dei MTB sono necessari gli opportuni finanziamenti per l'utilizzo dei test di profilazione genomica estesa NGS.

In tal senso, un primo passo è stato fatto con lo stanziamento di un **fondo nazionale per i test NGS** per due tipologie di tumore, alla luce delle raccomandazioni della Società Europea di Oncologia Medica (*European Society of Medical Oncology, ESMO*) per l'**impiego della metodologia NGS in pazienti con tumori metastatici** (Mosele F. et al., Ann Oncol, 2020). Le raccomandazioni di ESMO individuano l'**adenocarcinoma metastatico del polmone** quale neoplasia per la quale risulta ampiamente documentato l'utilizzo di test NGS al fine di un'appropriata scelta terapeutica. A tal riguardo, è stato istituito un **fondo di 5 milioni di euro** per ciascuno degli anni **2022 e 2023**, finalizzato ai test per la diagnosi di alterazioni associate a **terapie specifiche a bersaglio molecolare on-label** per i pazienti con adenocarcinoma polmonare (Art. 1, comma 684, D.L. n. 234, 30.12.2021).



Fondo nazionale da
5 mln di euro/anno
(2022-2023)

Casi trattabili/anno: **4.348**
Casi stimati/anno: **16.460**

Successivamente, sono stati stabiliti i criteri e le modalità di **riparto del fondo tra le Regioni** sulla base del numero dei pazienti eleggibili (D.M., 30.09.2022). Il fondo ha permesso però di valutare solo 4.348 pazienti rispetto ai 16.460 casi di adenocarcinoma polmonare stimati (**26,4%**), ad un **costo per la profilazione con metodica NGS di 1.150 €** rispetto a 1.780 € per le metodiche standard (Pinto C. et al., Economia & Politica del Farmaco e delle Tecnologie sanitarie, 2021 e 2022), andando a coprire le prestazioni di profilazione genomica basate su metodologia NGS soltanto fino al 31 dicembre 2023.

Inoltre, nella recente Legge di Bilancio, approvata dal Parlamento nel dicembre 2023, è stato assegnato un **ulteriore milione di euro per il 2024 sul fondo per la profilazione genomica dei tumori**. Una cifra sicuramente insufficiente a garantire una adeguata copertura economica, ma segno di un impegno del Governo di seguire con attenzione questo aspetto, anche in vista dell'**imminente inserimento di questo test (con relativa copertura economica) nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA)**.



Fondo nazionale da
200.000 mila euro/anno
(2023-2025)

Casi trattabili/anno: **174**
Casi stimati/anno: **1.695**

Dopo il polmone, è stato potenziato il fondo per i **test NGS per la profilazione genomica del colangiocarcinoma non operabile o recidivato** (Art. 1, comma 539, D.L. n. 197, 29.12.2022). In particolare, il fondo è stato incrementato di **600 mila euro** per il triennio **2023-2025**. Sono inoltre stati definiti i criteri e le modalità di **riparto delle risorse tra le Regioni**, nonché il sistema di **monitoraggio** dell'impiego delle stesse. Anche in questo caso però il fondo permette di valutare solo 174 pazienti rispetto ai 1.695 casi stimati con colangiocarcinoma (**10,3%**).

Al di là dei fondi stanziati a livello ministeriale, le patologie per cui le linee guida delle Società Scientifiche suggeriscono l'utilizzo della tecnologia NGS sono più numerose. L'ESMO raccomanda l'**impiego della metodologia NGS anche in pazienti con i seguenti tumori metastatici**: nei tumori della prostata e nei tumori ovarici (Mosele F. et al., Ann Oncol, 2020). Un **test basato su metodologia NGS** risulta infatti **costo-efficace rispetto ad una profilazione gene per gene** (Pruneri G. et al., Pharmacocon Open, 2021).

L'implementazione della medicina personalizzata richiede quindi che si definiscano i **setting di patologia in cui l'esecuzione dei test basati su metodologia NGS possa definirsi appropriata**, in quanto potenzialmente in grado di rilevare alterazioni molecolari **actionable di livello I dell'ESCAT o druggable**. Tale processo non può e non potrà prescindere dalle **evidenze cliniche** e dai **criteri ESCAT dell'ESMO** (Mosele F. et al., Ann Oncol, 2020).

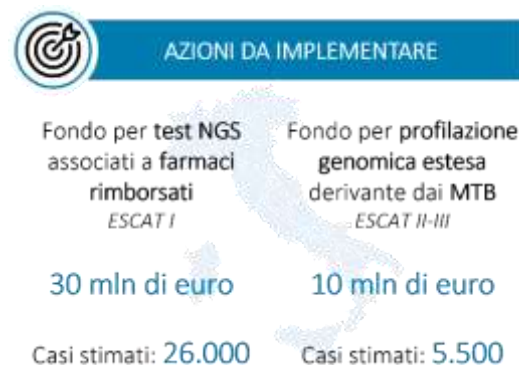
CRITERI PER L'ACCESSO AI TEST GENOMICI

modello ESCAT – ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets

- 1 ESCAT I: abbinamento alterazione – farmaco già validato per tipo di tumore specifico e pertanto utilizzabile nella pratica clinica
- 2 ESCAT II: abbinamento alterazione – farmaco ancora oggetto di studio ed associato ad una attività antitumorale per alterazioni di cui è stato riscontrato un beneficio significativo per il tipo di tumore specifico
- 3 ESCAT III: abbinamento alterazione farmaco ancora oggetto di studio per il quale il beneficio clinico è stato dimostrato in pazienti con diverso tipo di tumore
- 4 ESCAT IV: alterazioni genomiche aggredibili ipoteticamente in base a dati preclinici
- 5 ESCAT V: abbinamento alterazione – farmaco associato ad una risposta obiettiva, ma senza un beneficio clinicamente significativo
- 6 ESCAT X: alterazioni genomiche non aggredibili per mancanza di evidenze

L'oncologia di precisione, con l'identificazione delle **alterazioni genomiche di possibile bersaglio per farmaci a target molecolare**, sta determinando un ampio sviluppo delle terapie personalizzate. Nonostante l'utilizzo della tecnologia NGS sia prioritario in alcuni tumori – poiché abilita la valutazione contemporanea di più alterazioni con un unico test – **non sono previste attualmente codifiche per test NGS oncologici nel Nuovo Nomenclatore LEA**, che entrerà in vigore il 1° gennaio 2024 (D.M., Definizione delle tariffe dell'assistenza specialistica ambulatoriale e protesica, 23.06.2023). A tal riguardo, sarebbe necessaria una **nomenclatura di codifica comune**, come proposto a livello di Regione Lombardia (vedi paragrafo 3.1.3), al fine di monitorare, quantificare e tracciare l'utilizzo dei test NGS oncologici sul territorio italiano, come già discusso ampiamente nella Commissione Nazionale LEA.

Uno studio di recente pubblicazione (Pinto C. et al., Economia & Politica del Farmaco e delle Tecnologie sanitarie, 2023) riporta che sarebbe necessario prevedere **un fondo di 30 milioni di euro** per garantire la **valutazione con NGS** per le neoplasie per le quali sono disponibili **farmaci autorizzati dal SSN (target molecolare con livello ESCAT I)**, a fronte degli oltre 26.000 pazienti stimati. In riferimento poi al recente Decreto di istituzione dei MTB, che ha tra gli obiettivi la valutazione tramite profilazione genomica estesa dei pazienti non suscettibili di ulteriori terapie oncologiche efficaci, sarebbe poi utile un **ulteriore fondo di 10 milioni di euro**, a fronte dei 5.500 casi stimati. Complessivamente, dall'attuale scenario, risulta evidente che **l'accesso e la rimborsabilità dei test oncologici basati su metodologia NGS non sono sufficienti** per un'efficace e strutturata implementazione dell'oncologia mutazionale. Sarebbero dunque auspicabili fondi distinti per i **test NGS utilizzati nella routine degli ospedali** sul territorio italiano per la prescrizione di farmaci già approvati e per i **test di profilazione genomica estesa** – la cui richiesta ed interpretazione è unicamente di competenza del MTB – con la possibilità di accesso a terapie *off-label*.



A questo si aggiunge il fatto che l'esecuzione del CGP e l'identificazione di potenziali mutazioni *target* comportano riflessioni relative all'**accesso** e al **rimborso dei farmaci target**. Nel nostro Paese è fondamentale assicurare anche l'accesso e il finanziamento dei **farmaci oncologici derivanti dalla profilazione genomica estesa, indicati dai MTB e non ancora autorizzati**; ciò è possibile individuando una **procedura regolatoria** che ne consenta l'accesso e la rimborsabilità. Il **modello mutazionale** prevede l'**uso off-label** di farmaci a bersaglio molecolare non rimborsati, la cui prescrivibilità da parte del MTB è subordinata ai risultati dei test di profilazione genomica estesa del tumore, senza che sia stata definita con certezza la fonte di finanziamento.

Di fatto, in alcuni casi, in Italia è consentito l'accesso gratuito ad una terapia farmacologica **prima che AIFA ne autorizzi la commercializzazione** o, per **farmaci già autorizzati, per indicazioni diverse** da quelle per le quali il medicinale è stato autorizzato. Fino ad oggi i percorsi per l'accesso precoce a un farmaco *off-label* hanno fatto riferimento a: i) Legge 648/1996, ii) Legge 326/2003 art. 48 (fondo del 5%), iii) D.M. 08.05.2003 (uso compassionevole), iv) D.M. 07.09.2017 (uso terapeutico) e v) classe Cnn (farmaci in fascia C, non negoziati). Nessuna delle modalità sopra indicate però è stata pensata per governare l'**impiego off-label derivante dalla profilazione genomica estesa**, dal momento che l'urgenza di accesso al farmaco sulla base delle decisioni dei MTB non è compatibile con le tempistiche di tali procedure nella normale pratica clinica (tempi superiori rispetto all'aspettativa di vita del paziente) e che spesso molti tumori, nei quali viene riscontrata una mutazione potenzialmente *druggable*, non hanno letteratura sufficiente a sostegno di una indicazione *off-label* per la rarità della situazione.

È necessaria quindi una **specifico procedura regolatoria per l'oncologia mutazionale**, una procedura *sub iudice* (Marchetti P. et al., Eur J Cancer, 2023) che preveda che il farmaco venga **fornito** dalle aziende farmaceutiche **senza alcun onere a carico del SSN**, per un numero definito di pazienti e per un periodo di tempo concordato sulla base di **studi clinici su medicinali senza scopo di lucro** e di **studi osservazionali**. Occorre che gli studi definiscano il **valore terapeutico aggiuntivo** dei farmaci oncologici da profilazione genomica estesa e che si realizzi la procedura di **cessione di dati e risultati di sperimentazioni senza scopo di lucro** alle aziende farmaceutiche, **a fini registrativi di rimborsabilità e negoziazione del prezzo**, in accordo con il D.M. del 30 novembre 2021 recante "*Misure volte a facilitare e sostenere la realizzazione degli studi clinici di medicinali senza scopo di lucro e degli studi osservazionali e a disciplinare la cessione di dati e risultati di sperimentazioni senza scopo di lucro a fini registrativi*" (D.M., 30.11.2021).

2 Il percorso

“APMP & Regioni”

In seguito alla redazione del “Libro bianco della medicina personalizzata in oncologia” (2021), il Gruppo APMP ha fortemente sostenuto la creazione di un **percorso regionale**, con l’obiettivo di **promuovere l’oncologia di precisione lungo la penisola italiana**. Nel dicembre 2022, il Gruppo APMP, con il supporto di Roche e avvalendosi dei servizi offerti da Deloitte Consulting, ha avviato il **Progetto “APMP & Regioni – Percorso regionale per l’implementazione della medicina di precisione nei territori italiani”**, andando a realizzare un percorso di **sei tavoli di confronto regionali**, con l’obiettivo di favorire la connessione di Stakeholder chiave, quali **Istituzioni Regionali, Management Sanitario**, referenti delle **Reti Oncologiche Regionali, farmacisti ospedalieri, KOL clinici** e referenti regionali del Gruppo APMP, al fine di fornire una **fotografia della medicina di precisione nel nostro Paese** e di **co-creare proposte operative concrete e migliorative**, con lo scopo di sensibilizzare tutto l’ecosistema regionale rispetto alla corretta implementazione della medicina di precisione in oncologia.

Il Progetto ha previsto l’organizzazione di tavoli di confronto in sei Regioni italiane. Il **percorso regionale** è partito a marzo in **Sicilia**, proseguendo poi in **Abruzzo**, in **Lombardia**, in **Campania**, in **Piemonte** e si è concluso ad ottobre in **Lazio** (figura 4).

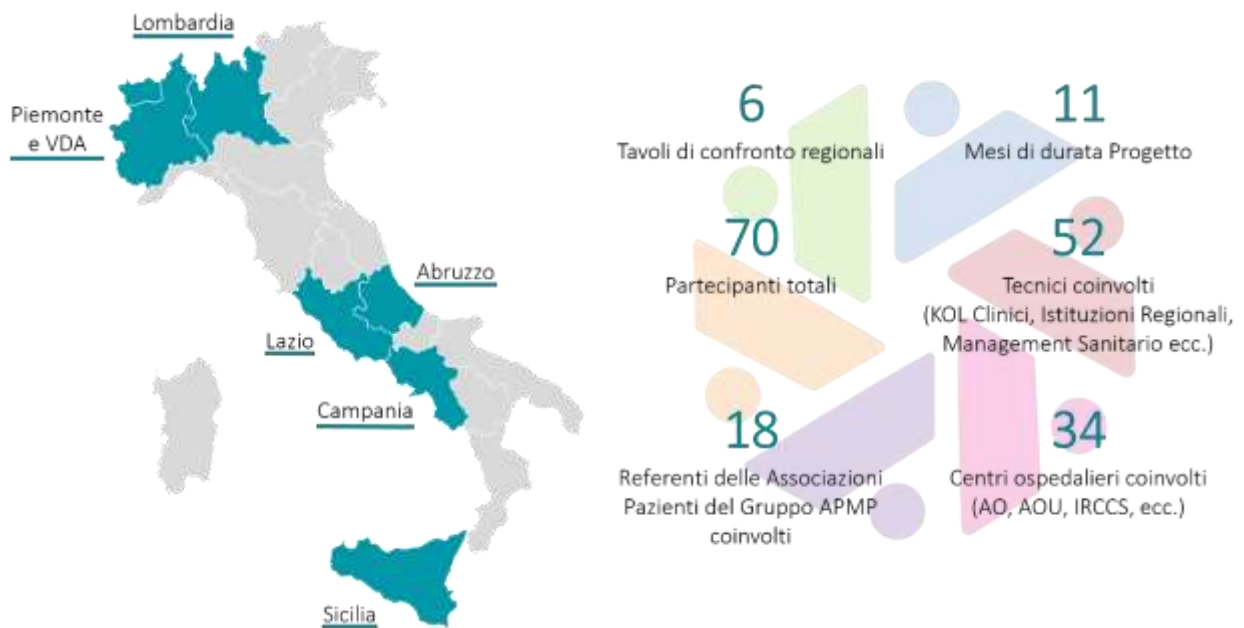


Figura 4: I tavoli di confronto regionali e alcuni numeri nell’ambito del Progetto “APMP & Regioni”

Le Regioni sono state selezionate sulla base di una **mappatura** che ha preso in considerazione vari **criteri quali-quantitativi**, tra cui la presenza di centri di riferimento in oncologia, il numero di casi oncologici, l’istituzione e la formalizzazione della ROR, l’istituzione del MTB regionale ecc. Le Regioni scelte sono state identificate e selezionate per avere la **miglior possibile fotografia dello stato dell’arte** non solo in termini geografici, ma anche in termini di stato di avanzamento nell’implementazione ed attivazione di strumenti chiave per l’erogazione di una oncologia di precisione, quali, ad esempio, la formalizzazione di ROR e MTB.

Il Progetto ha visto il **coinvolgimento di 70 partecipanti** in totale, di cui **52 tecnici** (KOL clinici, Istituzioni Regionali, Management Sanitario, referenti delle ROR, farmacisti ospedalieri) e **18 referenti regionali delle Associazioni Pazienti del Gruppo APMP** (figura 4). Nel corso dei sei tavoli di lavoro, si sono riuniti attori chiave del Sistema Salute nell’ambito della medicina di precisione in oncologia, facenti parte dei principali **centri di eccellenza oncologici** presenti sul territorio nazionale, nonché esponenti di **Società Scientifiche** quali **Fondazione AIOM, Fondazione per la Medicina Personalizzata, SIAPeC-IAP e CIPOMO**. I tavoli hanno favorito l’incontro ed un **dialogo aperto e costruttivo** tra Associazioni di Pazienti, Istituzioni Regionali, KOL clinici, farmacisti ospedalieri, così come referenti delle Reti Oncologiche Regionali e del Management Sanitario, consentendo la **condivisione di criticità e best practice** basate sulle relative esperienze sul campo nonché la **definizione di proposte operative**. Il percorso ha anche previsto una **divulgazione costante dei risultati e delle evidenze raccolte**, con la pubblicazione di articoli sul sito del Gruppo APMP, campagne *social* e pubblicazione di articoli da parte delle testate di settore a seguito dei tavoli regionali.

Nel prossimo capitolo sarà presentata una **fotografia dello stato dell’arte della medicina di precisione nelle sei Regioni** coinvolte nel Progetto, con le **proposte** che gli esperti partecipanti ai tavoli di lavoro hanno messo in luce per garantire un migliore percorso diagnostico-terapeutico e una efficace gestione del paziente in grado di **superare le disuguaglianze di accesso ai test diagnostici e alle terapie innovative** a livello nazionale.

3 Le fotografie regionali e le proposte per una corretta implementazione della medicina personalizzata

3.1 La profilazione genomica mediante metodologia NGS

Il sequenziamento massivo parallelo, o Next Generation Sequencing (NGS), è una tecnologia innovativa e altamente versatile che permette il sequenziamento in parallelo di milioni di frammenti di acidi nucleici (DNA e RNA), consentendo, rispetto alle metodiche standard, di individuare mutazioni di diverso tipo associate allo sviluppo di differenti neoplasie. Tuttavia, in Italia soltanto il 2% di tutte le analisi di patologia molecolare viene attualmente eseguito con NGS, a fronte di una media europea del 10%, con forti disparità di accesso tra le diverse Regioni (IQN Path, ECPC ed EFPIA, 2021).

3.1.1 L'attuale quadro normativo a livello nazionale e regionale

A livello normativo, la fotografia rilevata rispetto all'implementazione della medicina di precisione in oncologia evidenzia **molteplici documenti istituzionali di riferimento – sia a livello nazionale che regionale**. Di fatto, quello che si evince sono normative che utilizzano **terminologie e definizioni differenti** per perimetrare i **centri specialistici regionali di diagnostica molecolare e profilazione genomica oncologica**. In *tabella 2* sono stati riportati tutti i documenti istituzionali (i.e. DM, DGR, DA, ecc.) di rilevanza e gli estratti che descrivono le definizioni per i vari centri diagnostici e le relative competenze.

Tipologia di documento	Definizione dei centri individuati per l'utilizzo di metodiche NGS (estratto documento)
DM – 30.05.2023 (GU 16.08.23) <i>Istituzione dei MTB e individuazione dei centri specialistici per l'esecuzione dei test per la profilazione genomica estesa NGS</i>	Laboratori e centri di riferimento per l'effettuazione dei test molecolari di I e II livello
DA n. 723 Sicilia – 13.07.2023 <i>Individuazione dei centri di diagnostica molecolare e profilazione genomica oncologica nella Regione Siciliana</i>	Centri di diagnostica molecolare e profilazione genomica oncologica che possono eseguire indagini di genetica oncologica su prescrizione del servizio sanitario, condotte con metodologie di sequenziamento massivo parallelo (NGS) sul territorio regionale
DGR n. 17-6574 Piemonte – 06.03.2023 <i>Riorganizzazione della Rete regionale dei Servizi di medicina di laboratorio e di implementazione della metodica NGS, ai sensi del D.M. 30.12.2021 "Ripartizione dell'incentivo al processo di riorganizzazione della rete dei laboratori del SSN"</i>	Centri dove realizzare la infrastruttura/servizio NGS in forma di rete a livello regionale (per neoplasie solide)
DGR n. XI/7431 Lombardia – 30.11.2022 <i>Decreto Ministero della Salute 30.09.2022: impegno di Regione Lombardia ad attivare le modalità organizzative per l'esecuzione dei test NGS ai pazienti con carcinoma metastatico del polmone</i>	Laboratori di anatomia patologica autorizzati all'esecuzione della prestazione "Analisi di Sequenze Geniche Mediante Sequenziamento Massivo Parallelo per Carcinoma non a piccole cellule non squamoso (Adenocarcinoma) metastatico del Polmone cito/istologicamente diagnosticato" (Codice NTR 91.30.7) e "Analisi di sequenze geniche mediante sequenziamento massivo parallelo per colangiocarcinoma/ carcinoma delle vie biliari avanzato, cito/istologicamente diagnosticato, suscettibile di trattamento sistemico" (Codice NTR 91.30.8)
DGR n. XII/989 Lombardia – 25.09.2023 <i>Decreto del Ministero della Salute 6 marzo 2023: impegno di Regione Lombardia ad attivare le modalità organizzative per l'esecuzione dei test NGS ai pazienti affetti da colangiocarcinoma non operabile o recidivato</i>	
DGR n. 717 Abruzzo – 01.12.2022 <i>Legge 234/2021 Potenziamento dei test di NGS. Recepimento DM Salute 30.09.2022 GURI Serie Generale n. 253 del 28.10.2022 e determinazioni conseguenti</i>	Struttura deputata alla esecuzione dei test NGS ai sensi della Legge 234/2021 (adenocarcinoma polmonare)
Determinazione n. G16503 Lazio – 28.11.2023 <i>Approvazione del documento tecnico regionale inerente alla "Procedura per l'esecuzione dei test di NGS di profilazione genomica dei tumori dei quali sono riconosciute evidenza e appropriatezza", e adozione di tutti gli atti necessari in attuazione del Decreto 30.09.2022 del Ministero della Salute</i>	Laboratori di anatomia patologica che possono eseguire i test NGS, con esperienza consolidata superiore ai due anni, di profilazione genomica mediante NGS su campioni di tessuto e biopsia liquida e che identifichino almeno le seguenti alterazioni molecolari per le quali sono già accessibili farmaci: KRAS mutazione G12C, EGFR mutazioni, BRAF mutazioni, ALK riarrangiamenti ecc.
DGR n. 533 Campania – 22.09.2023 <i>Decreto Ministro Salute 6 marzo 2023 recante "Potenziamento dei test di NGS per la profilazione genomica del colangiocarcinoma – Indirizzi operativi"</i>	Laboratori di anatomia patologica/patologia molecolare per l'esecuzione dei test NGS per colangiocarcinoma inoperabile o recidivato cito/istologicamente diagnosticato

Tabella 2: Documenti istituzionali e relativi estratti relativamente ai centri regionali individuati per l'utilizzo di metodiche NGS

È quindi opportuno chiarire come quanto riportato nei successivi capitoli sia una fotografia di ciò che è emerso durante i tavoli regionali che riporta le **discrepanze** e le **eterogeneità normative** presenti ad oggi **tra le varie Regioni** analizzate a livello di definizione della **rete dei centri di diagnostica molecolare e profilazione genomica**.

3.1.2 Organizzazione della rete dei centri per l'esecuzione dei test NGS di I livello ESCAT nella pratica clinica e della profilazione tramite CGP da parte dei MTB o per la ricerca

Al fine di garantire una reale implementazione di una medicina di precisione in oncologia (e più in generale anche in altre aree terapeutiche), rappresenta un requisito imprescindibile la capacità di una Regione di organizzare una **rete di centri** in grado di soddisfare la domanda di accesso a questa diagnostica innovativa da parte dei pazienti. A livello normativo, i **criteri**, le **modalità** e le **procedure** per l'**individuazione dei centri specialistici** per l'**esecuzione dei test per la profilazione genomica estesa NGS** da parte di ciascuna Regione e Provincia Autonoma, e le modalità per la **raccolta dei dati**, sono stati definiti tramite il D.L. n. 233 del 29 dicembre 2021. Nello specifico, come riportato nel *paragrafo 1.2*, il D.M. del 30 maggio 2023 ha specificato i **criteri di selezione dei centri specialistici regionali per l'esecuzione dei test NGS**, sottolineando l'importanza di fare leva su una **rete organizzata di centri regionali qualificati**, che funzionino **in sinergia** nel contesto delle ROR. Inoltre, il documento sottolinea la necessità di considerare nella selezione dei centri l'**esperienza pluriennale** degli stessi e la loro **capacità di rispondere all'attuale e futura domanda diagnostica** che tenderà ad aumentare sempre di più in futuro.

Analizzando nell'insieme le **sei Regioni** coinvolte nel Progetto, si può notare come esse si siano mosse in maniera eterogenea dal punto di vista operativo nella definizione dell'organizzazione della rete dei centri. Mentre **Sicilia, Piemonte e Lombardia** hanno identificato rispettivamente **10, 8 e 12 centri unici** per la profilazione genomica di **adenocarcinoma polmonare e colangiocarcinoma**, le Regioni **Abruzzo e Lazio** hanno individuato nell'ordine **1 e 4 centri dedicati** alla profilazione solo dell'**adenocarcinoma polmonare**; mentre la **Campania** ha definito **2 centri dedicati** all'esclusiva profilazione del **colangiocarcinoma**.

Dato che le normative a livello regionale sono in molti casi precedenti al D.M. del 30 maggio 2023 che ha specificato i criteri per l'individuazione dei laboratori per la profilazione genomica estesa (vedi *tabella 2*), **sarebbe utile un aggiornamento delle delibere** per l'**identificazione dei centri autorizzati da parte dei MTB** a effettuare profilazione genomica estesa tramite CGP, oltre alla necessità di uniformare sul territorio nazionale il tipo di test da utilizzare (es. le caratteristiche dei pannelli NGS da utilizzare per la profilazione molecolare) nei vari centri tramite una **nomenclatura di codifica comune**.

In **Regione Sicilia** sono stati identificati **10 centri di diagnostica molecolare e profilazione genomica** che possono eseguire **indagini di genetica oncologica** con **metodologie NGS** (*figura 5*), iscritti al CRQ (Centro Regionale per l'implementazione, l'assicurazione ed il controllo della Qualità). La rete dei laboratori viene intesa come una **rete dinamica** poiché i laboratori individuati dovranno **confermare annualmente le certificazioni di qualità** e, se non dovessero superarle, potrebbero uscire dalla rete, così come potrebbero entrarne altri. A tal riferimento, per assicurare un accesso equo e ampio, la Regione prevede la possibilità di consentire alle **strutture pubbliche e private accreditate** che ritengono di possedere i requisiti previsti dal D.A. n. 147/2022, di avanzare formale richiesta di riconoscimento (D.A. n. 723/2023).

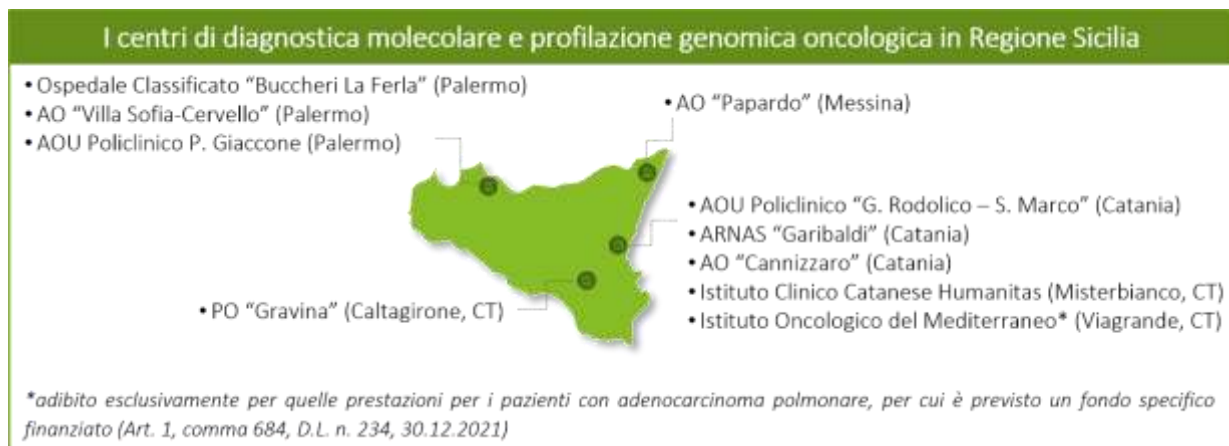


Figura 5: La distribuzione dei 10 centri di diagnostica molecolare e profilazione genomica oncologica, che rispettano i criteri stabiliti nel D.M. del 30.05.2023, sul territorio siciliano (3 laboratori a Palermo, 1 a Messina e 6 a Catania e provincia)

In Regione Sicilia la crescita della domanda di esecuzione dei test di profilazione genomica oncologica potrà essere supportata da laboratori privati accreditati

In Sicilia è previsto che **gli oncologi di qualsiasi struttura regionale possano prescrivere il test NGS per il tumore del polmone**. Il laboratorio più vicino potrà essere rimborsato dal centro richiedente, il quale a sua volta sarà rimborsato dalla Regione stessa. Questo meccanismo permetterà di evitare discriminazioni a livello regionale e di avere una **tempestività** nell'esecuzione del test, nella produzione del referto e successivamente nella risposta, che permetterà al paziente di poter iniziare la terapia in tempi celeri. Questa **universalità di possibilità di richiesta dei pannelli NGS** per la profilazione molecolare, inevitabilmente, porterà ad una crescita della domanda, che potrà essere supportata anche da **laboratori privati accreditati** che rispettino i criteri stabiliti nel D.M. del 30 maggio 2023 con valutazione a cura del MTB.

La Regione Piemonte ha identificato **8 strutture sanitarie** (figura 6) quali centri dove realizzare l'**infrastruttura NGS in forma di rete a livello regionale** (D.G.R. n. 17-6574/2023). I centri erogatori dei test di profilazione genomica sono stati definiti principalmente sulla base di **criteri di qualità e di adeguatezza strumentale**. A tal riferimento, i referenti della ROR hanno indicato come sia opportuno che la rete dei centri venga riorganizzata in modo da specificare – con una seconda **Delibera Regionale** – le **competenze e le specificità dei vari laboratori identificati** (i.e. tipologia di test e di tumori analizzati).

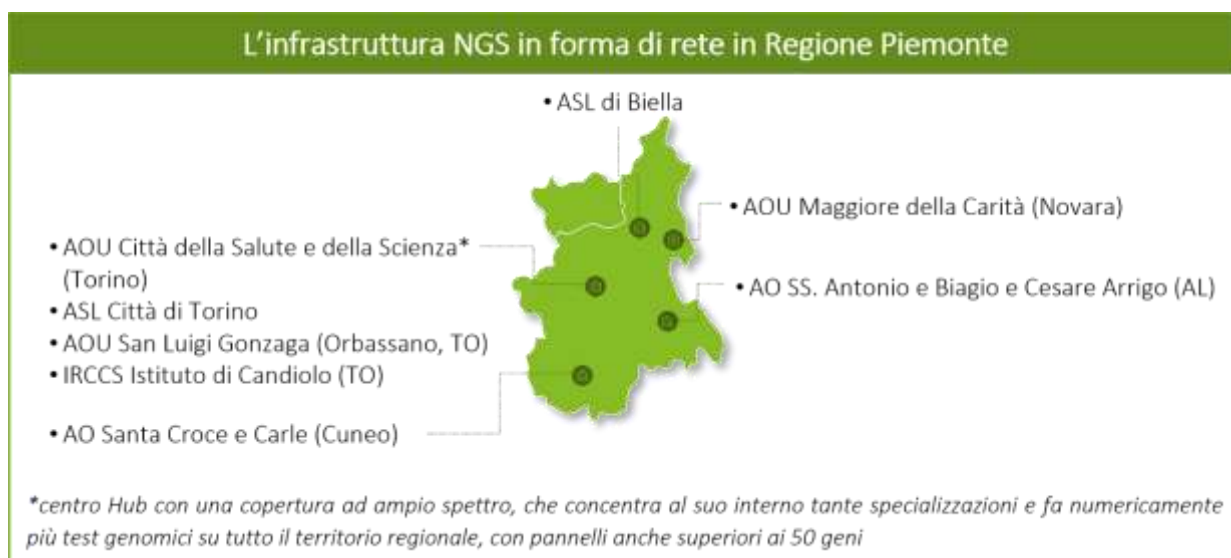


Figura 6: La distribuzione degli 8 centri di diagnostica molecolare e profilazione genomica sul territorio piemontese (4 laboratori a Torino, 1 a Cuneo, 1 a Biella, 1 a Novara e 1 ad Alessandria)

Nel dettaglio, gli esperti presenti al tavolo in **Piemonte** hanno sottolineato la necessità che:

- **tutti i centri** identificati per l'esecuzione dei test NGS possano profilare per l'**adenocarcinoma polmonare** (per garantire una copertura capillare sul territorio, essendo una patologia ad elevata incidenza);
- la profilazione per il **colangiocarcinoma** sia concentrata in **tre centri** (per esigenze di numeriche – pochi casi – e per rendere economicamente corretta la gestione dei campioni), ai sensi della D.G.R. n. 23-7519 del 9 ottobre 2023 che, per l'esecuzione dei test NGS per la profilazione genomica del colangiocarcinoma, individua le seguenti strutture: i) **AOU Città della Salute e della Scienza di Torino** (n. 6 casi/anno); ii) **ASL di Biella** (n. 4 casi/anno); iii) **Istituto di Candiolo** (n. 3 casi/anno);
- il percorso dell'HRD per l'ovaio sia gestito in **un solo laboratorio** (dato che richiede **strumentazioni a elevatissimo throughput** con alti costi di acquisizione e di mantenimento);
- almeno **uno/due laboratori** siano autorizzati a gestire anche la **profilazione genomica estesa** richiesta dal MTB.

La Regione Piemonte intende garantire i **test NGS per adenocarcinoma polmonare in tutti i centri** identificati e **centralizzare alcuni test diagnostici** (es. colangiocarcinoma) solo in pochi centri

Se da un lato la richiesta di **centralizzazione** è dettata dall'**alto costo delle strumentazioni** e dalla necessità di **garantire una risposta in tempi utili per il paziente**, dall'altro – in quest'ottica di centralizzazione in pochi centri – la Regione Valle d'Aosta ha sottolineato l'importanza della definizione di un'**efficace logistica a livello di Rete Oncologica** per garantire una tempestiva diagnostica a tutti i pazienti.

La **Regione Lombardia** si è impegnata ad attivare le **modalità organizzative per l'esecuzione dei test NGS** sui pazienti con **carcinoma metastatico del polmone** e con colangiocarcinoma anche in un'ottica di **aggiornamento del tariffario regionale** (D.G.R. n. XI/7431/2022). Nel dettaglio, se da un lato sono stati individuati **12 laboratori di anatomia patologica** autorizzati all'esecuzione dei test NGS per l'**adenocarcinoma polmonare**⁸ e il **colangiocarcinoma** (figura 7), dall'altro sono stati anche **definiti i codici regionali per le prestazioni** di sequenziamento massivo (i.e. **Codice NTR 91.30.7 "Analisi di Sequenze Geniche Mediante Sequenziamento Massivo Parallelo per Carcinoma non a piccole cellule non squamoso (Adenocarcinoma) metastatico del Polmone cito/istologicamente diagnosticato"** e **Codice NTR 91.30.8 "Analisi di sequenze geniche mediante sequenziamento massivo parallelo per colangiocarcinoma/ carcinoma delle vie biliari avanzato, cito/istologicamente diagnosticato, suscettibile di trattamento sistemico"**).

Considerando il rapporto tra centri identificati e numero di cittadini, la Regione Lombardia si colloca al momento al di sopra di quanto viene indicato a livello europeo come rapporto ideale (1 centro di profilazione molecolare / 1 milione di cittadini) (Pinto C. et al., Economia & Politica del Farmaco e delle Tecnologie sanitarie, 2022) con **1 centro ogni 800.000 cittadini**.



Figura 7: La distribuzione dei 12 laboratori di anatomia patologica autorizzati all'analisi di sequenze geniche mediante sequenziamento massivo parallelo per adenocarcinoma polmonare e colangiocarcinoma sul territorio lombardo (7 laboratori a Milano, 1 a Varese, 1 a Como, 1 a Monza, 1 a Brescia e 1 a Pavia)

La Regione Lombardia è aperta alla possibilità di sviluppare **partnership pubblico-privato**, con il contributo delle aziende farmaceutiche, mirate per i casi da sottoporre a **Comprehensive Genomic Profiling**

Al tavolo di lavoro in **Lombardia** è stata sottolineata la capacità della Regione di aver individuato **centri di alto valore**, di grande qualità, competenza ed esperienza. Dei 12 centri individuati, **3 sono privati accreditati**: per questa ragione non è stata riscontrata la necessità di sviluppare *partnership* con il settore privato, in quanto ci sarà una costante **implementazione dell'infrastruttura tecnologica, del know-how e del personale** di questi centri, tale da garantire una risposta efficace alla domanda di test diagnostici che tenderà ad aumentare sempre di più in futuro. È emersa la necessità di una **centralizzazione**, ovvero di andare ad ottimizzare sempre di più i 12 centri individuati al fine di rispettare gli standard di adeguatezza e poiché il SSR non dispone di ulteriori

risorse per delocalizzare questo tipo di diagnostica anche in altri laboratori. In tal senso è emerso che, per i **casi da sottoporre a CGP**, occorrono **strumentazioni ad alta produttività** che non sono presenti in tutti i 12 centri individuati sul territorio lombardo, ed è stata quindi colta l'opportunità di poter essere coadiuvati con alcune companies provviste di un'**innovazione tecnologica avanzata** e che dispongono di questa tipologia di test, tramite **partnership pubblico-privato**.

⁸ Revisione del 09.03.2023 della D.G.R. n. XI/7431/2022

La Regione Abruzzo ha individuato le **strutture regionali** per l'indicazione del test, la modalità di **prescrizione, esecuzione, utilizzo** e sistema di **monitoraggio del fondo stanziato per l'adenocarcinoma polmonare** (D.G.R. n.717/2022). Visto che l'Abruzzo ha peculiari caratteristiche in termini di popolazione totale rispetto alle altre Regioni considerate, con una popolazione non particolarmente estesa, non stupisce il fatto che la Regione ha deciso di identificare **un unico centro** di riferimento per l'**esecuzione dei test NGS di I livello ESCAT per l'adenocarcinoma del polmone e colangiocarcinoma**: il **laboratorio di Diagnostica Molecolare**, presso la UOC di Anatomia Patologica dell'**Ospedale Clinicizzato di Chieti** dell'Azienda USL Lanciano – Vasto – Chieti.

La Regione quindi, pensando in un'**ottica di centralizzazione e di coordinamento**, si è posta l'obiettivo dapprima di **potenziare ed ottimizzare** questo centro in modo tale che sia di riferimento per tutti i pazienti, nell'ambito di una rete funzionante, con lo scopo di **ottimizzare i tempi e aumentare la processività**.

La Regione Abruzzo, all'interno del Piano Oncologico Regionale, ha previsto di destinare il **laboratorio Hub di riferimento di Chieti** alla **profilazione genomica estesa** e di individuare altri **laboratori Spoke** sul territorio per l'esecuzione dei **test molecolari di I livello ESCAT**

Con la recente approvazione del **Piano operativo della Rete Oncologica Regionale** (D.G.R. n. 817/2023), tale laboratorio è stato individuato come il centro di riferimento regionale per la **profilazione genomica estesa**, in quanto unico rispondente ai criteri definiti dal Decreto del 30 maggio 2023. L'individuazione di un **centro Hub** è finalizzata a consentire il **potenziamento di risorse umane e strumentali**, il **miglioramento progressivo di analisi** e l'**agilità nell'introduzione di procedure diagnostiche innovative** nonché la realizzazione di **economie di scala**. Inoltre, al fine di sviluppare le iniziative di potenziamento della medicina di precisione, l'organizzazione della ROR prevede una progressiva articolazione dei laboratori di Diagnostica Molecolare in un unico centro **Hub** e altri centri **Spoke** per far fronte in maniera adeguata alle **progressive necessità di profilazione genomica di I livello ESCAT** che si renderanno necessarie. L'attività dei

centri **Spoke** sarà quindi finalizzata all'attività di profilazione genomica mediante NGS per l'individuazione di **alterazioni genomiche actionable di I livello ESCAT**, garantendo l'accesso a farmaci a rimborsabilità autorizzata dall'AIFA. Tale attività è considerata **pratica clinica corrente** che non necessita di valutazione specifica da parte del MTB.

La Regione Lazio ha identificato **4 laboratori di anatomia patologica** per l'esecuzione dei test NGS per l'adenocarcinoma polmonare presso le seguenti strutture di Roma: i) **Policlinico Umberto I**; ii) **IFO-IRCCS Istituto Nazionale Tumori Regina Elena**; iii) **AO Sant'Andrea**; iv) **Policlinico Tor Vergata** (D.D. n. G16503/2022). La **quota regionale** del fondo per l'adenocarcinoma polmonare è stata **ripartita tra i 4 centri in maniera uguale**, senza tener conto dei volumi di attività dei singoli centri. Inoltre, la lista ha incluso soltanto **ospedali pubblici, non privati-accreditati**, i quali contano però importanti volumi di attività di profilazione genomica con lo strumento NGS, oltre a possedere i requisiti richiesti dalla normativa (D.M., 30.05.2023).

Gli esperti al tavolo di lavoro in Lazio hanno fatto emergere il fatto che l'individuazione di soli quattro centri per l'esecuzione dei test NGS per l'adenocarcinoma polmonare potrebbe non essere del tutto funzionale a garantire un **accesso adeguato a questa tipologia di diagnostica per tutti i pazienti oncologici**: bisogna garantire la possibilità di ricevere test e cure nel centro di riferimento oncologico presso cui i pazienti hanno deciso di essere presi in carico, potenzialmente **allargando anche ai centri che di routine utilizzano la tecnologia NGS**.

La Regione Campania ha individuato **2 laboratori di anatomia patologica** presso l'**AOU Federico II** e l'**IRCCS Istituto Nazionale Tumori Fondazione G. Pascale di Napoli**, per l'esecuzione dei **test NGS** sui pazienti con **colangiocarcinoma inoperabile o recidivato cito/istologicamente diagnosticato**, ai sensi del D.M. del 6 marzo 2023 (D.G.R. n. 533/2023). La prescrizione dei test viene effettuata dai **GOM aziendali/interaziendali del CORP/CORPUS della Rete Oncologica Campana (ROC)** che hanno in carico i pazienti in seguito a valutazioni multidisciplinari e nel contesto dei PDTA. Per quanto riguarda l'**adenocarcinoma polmonare**, la Campania sta lavorando alla redazione del **documento** per l'identificazione della **rete dei laboratori esecutori del test** sul territorio regionale, che saranno verosimilmente **7** (5 a Napoli, 1 a Salerno e 1 ad Avellino).

Dallo spaccato regionale, è evidente come le **Regioni** si siano **mosse in maniera eterogenea** nella **definizione della rete dei centri di diagnostica molecolare e profilazione genomica**. Risulta indispensabile che le Regioni, alla luce del D.M. del 30 maggio 2023 che ha regolamentato a livello nazionale i **requisiti minimi dei centri per la profilazione genomica estesa**, deliberino quali tra i centri ad oggi identificati (o meno) possano eseguire anche test genomici con pannelli multigenici (es. >50-300 geni) o grandi piattaforme basate su NGS (i.e. CGP).

Un altro tema fondamentale e direttamente collegato alle differenti reti dei centri regionali, è la necessità di raggiungere un' **adeguatezza logistica**, ovvero l'implementazione infrastrutturale per la creazione di un **sistema laboratoristico in rete**. Risulta difatti necessario definire **processi operativi per la gestione e la tracciabilità dei campioni e dei dati generati** e **procedure per la movimentazione dei campioni** tra i centri delle Reti Oncologiche Regionali, con **tempi di accesso** medio compatibili con le necessità cliniche e con i TAT (*Turn-around-time*) regionali.

L'esperienza dell'AO Cannizzaro di Catania

L'AO Cannizzaro presenta un **portale informatico** che documenta l'**utilizzo dei test NGS per la profilazione di I livello ESCAT**, sia ai fini di un **monitoraggio dei costi** che di valutazione dell'**appropriatezza di somministrazione** dei test. Tale piattaforma potrebbe essere implementata per **guidare le spedizioni dei campioni, evitando spostamenti al paziente** ed abbattendo i costi sociali che gravano sulle famiglie in termini di dispendio di giornate di lavoro ecc. Altresì, potrebbe **mostrare i risultati dei test**, in modo tale da avere una diagnosi tempestiva che porti ad una terapia personalizzata il più rapidamente possibile.

Per venire incontro a questa esigenza organizzativa, sarebbe utile che **strumenti informatici** già esistenti nei centri siano migliorati (*vedi "L'esperienza dell'AO Cannizzaro di Catania"*), oppure che ne siano implementati di nuovi a livello regionale al fine di **guidare le spedizioni dei campioni** e velocizzare le **tempistiche di refertazione** e lo scambio di informazioni tra i centri di diagnostica molecolare e profilazione genomica della Rete. È necessario definire, a livello organizzativo, **come rendere disponibile il test al paziente** e **come assicurare lo spostamento del campione** secondo gli standard adeguati, in maniera sicura e in tempi stretti da una struttura ad un'altra, in modo tale che il paziente ne tragga un beneficio assoluto in termini di tempo, di erogazione di una prestazione di qualità e in termini di terapia personalizzata.

Un ulteriore scopo sarebbe quello di favorire una **interconnessione tra i patologi** di diverse realtà in Regione per le **valutazioni di adeguatezza del materiale per i test basati su metodologia NGS**. È fondamentale che venga istituito un processo logistico per cui il materiale giunga al centro di riferimento per l'esecuzione del test a prescindere dal luogo in cui risiede il paziente ed evitando spostamenti a quest'ultimo, assicurando un'**integrazione e coordinamento adeguato delle unità di anatomia patologica regionali** perché il campione di DNA o di tessuto arrivi senza alcun danno (l'esperienza della **Campania** prevede ad esempio che il **laboratorio di riferimento Hub** si faccia carico del **trasporto del campione** prelevato dal centro *Spoke*).

Considerando il fatto che in molte neoplasie gli **outcome clinici** sono strettamente associati alla **tempestività di diagnosi e trattamento**, la definizione ed implementazione di un **processo di gestione logistica** di prelievo, invio, stoccaggio ed analisi dei campioni porterebbe ad impatti molto importanti per i pazienti in termini di diagnostica personalizzata ed **equità di accesso** alla medicina di precisione. Per identificare eventuali problematiche legate anche alla logistica dei campioni, alcune Regioni hanno riportato l'attivazione di sistemi di monitoraggio: ad esempio in **Regione Sicilia** è prevista l'istituzione di un **flusso mensile di monitoraggio** per tenere sotto controllo quali strutture stanno eseguendo o meno i test basati su metodologia NGS e le motivazioni di una eventuale difficoltà ad erogare la prestazione (es. a causa di **difficoltà logistiche, informatiche, di laboratori ecc.**) al fine di rimuovere tutti quegli ostacoli che impediscono l'esecuzione del test, in modo da renderlo più agevole alle strutture preposte.

Durante i tavoli di lavoro regionali, oltre alla rilevanza delle strumentazioni, delle certificazioni e dei controlli di qualità, è emersa l'estrema **importanza delle risorse umane** all'interno dei centri diagnostici. È necessario che il personale abbia le adeguate competenze, non solo per **realizzare i test**, ma soprattutto per **interpretare i risultati di essi**. Per questa ragione, la transizione dal modello tradizionale a quello mutazionale dovrà essere affrontata tramite l'erogazione di **percorsi di formazione e di aggiornamento continuo** per un numero congruo di professionisti sanitari, tenendo conto della **sostenibilità economica**. Essendo i test di profilazione genomica NGS sempre più dettagliati e specifici, è auspicabile che la loro esecuzione sia concentrata in **poche sedi, con personale altamente formato**: un decentramento di questi esami potrebbe portare a risultati qualitativamente discreti, in quanto si tratta di esami che sono fortemente professionista-dipendenti. Sarà importante strutturare **sistemi laboratoristici in rete** che portino ad un confronto negli approcci per la **corretta refertazione** e che sia anche di **formazione continua** in modo che vi sia un'**appropriatezza prescrittiva** che dia **approcci diagnostici e di cura corretti** ai pazienti. Andrebbero istituiti fondi *ad hoc* per la formazione ed assunzione di ulteriore personale in funzione della sempre maggiore richiesta di profilazione genomica e potrebbero essere utili **corsi di formazione specialistica per gli anatomo-patologi delle strutture periferiche** che devono inviare il materiale (i.e. scelta del campione, conservazione del campione a seconda del test da effettuare).

Successivamente agli atti deliberativi, si dovranno fare delle **attività di Audit clinico-assistenziale** per valutare l'appropriatezza prescrittiva, secondo *best practice* virtuose (es. criteri di accesso), oltre che l'erogazione degli esami secondo criteri di qualità (es. tempi di refertazione che dovrebbero essere di 15 giorni lavorativi per adenocarcinoma polmonare e 15-21 per colangiocarcinoma ed HRD).

In conclusione, c'è ancora tanta strada da fare nell'individuazione, tramite Delibere Regionali, dei centri che possano accedere ai fondi stanziati per i test per adenocarcinoma polmonare e colangiocarcinoma. Ciò è condizione necessaria per **garantire la rendicontazione delle prestazioni** di profilazione genomica di I livello ESCAT **effettuate da parte dei centri**, in modo tale che le Regioni possano mandare la rendicontazione al Ministero della Salute per ottenere l'**accesso ai fondi** e che i centri successivamente abbiano il via libera ad **utilizzare il codice di rimborso**. Oggetto del prossimo paragrafo saranno proprio le fotografie regionali in termini di **accesso ai fondi stanziati a livello nazionale per i test per adenocarcinoma polmonare e colangiocarcinoma**, oltre alla **necessità di un aggiornamento del tariffario LEA per garantire l'accesso ai test diagnostici ai pazienti con altre tipologie di tumore**, i quali richiedono test di profilazione genomica per cui non sono previsti attualmente codici di rimborso.



PROPOSTE OPERATIVE A LIVELLO REGIONALE

Piemonte	<ul style="list-style-type: none"> Garantire la profilazione genomica per adenocarcinoma polmonare in tutti i centri che utilizzano metodiche NGS identificati sul territorio regionale e centralizzare alcuni test in pochi centri (es. colangiocarcinoma, HRD e profilazione genomica estesa)
Sicilia	<ul style="list-style-type: none"> Aprirsi alla possibilità di sviluppare partnership pubblico-privato per supportare la sempre maggiore crescita della domanda di test basati su metodologia NGS
Abruzzo	<ul style="list-style-type: none"> Destinare il laboratorio Hub di riferimento di Chieti alla profilazione genomica estesa e individuare altri centri Spoke sul territorio per l'esecuzione dei test molecolari di I livello ESCAT
Lombardia	<ul style="list-style-type: none"> Garantire la profilazione genomica standard in tutti i centri che utilizzano metodiche NGS identificati sul territorio regionale e aprirsi alla possibilità di sviluppare partnership pubblico-privato soltanto per i casi da sottoporre a profilazione genomica estesa
Lazio	<ul style="list-style-type: none"> Garantire a tutti i pazienti la possibilità di ricevere test e cure nel centro di riferimento oncologico presso cui sono presi in carico, allargando la disponibilità dei fondi ad altri centri che di routine utilizzano tecnologia NGS
Campania	<ul style="list-style-type: none"> Identificare la rete dei centri che utilizzano metodiche NGS per i casi di adenocarcinoma sul territorio regionale per avere accesso al fondo stanziato a livello nazionale
Tutte le Regioni	<ul style="list-style-type: none"> Definire una pianificazione logistica per assicurare la movimentazione dei campioni e dei referti e non del paziente in maniera sicura e in tempi celeri tra i centri delle reti laboratoristiche regionali, con una integrazione delle unità di anatomia patologica che permetta di far arrivare i campioni al centro di riferimento esecutore dei test in tempi rapidi ed efficaci e con una qualità ottimale per la corretta esecuzione del test
Tutte le Regioni	<ul style="list-style-type: none"> Erogare percorsi di formazione e aggiornamento per i clinici per l'interpretazione dei risultati dei test basati su metodologia NGS e per l'appropriatezza prescrittiva

3.1.3 Equità di accesso ai test basati su metodologia NGS

Affinché si cerchi di garantire un accesso equo ed efficace ai test basati su metodologia NGS su tutto il territorio italiano, oltre alla definizione dei centri che utilizzano metodiche NGS a livello regionale, sono necessari opportuni **finanziamenti per l'utilizzo dei test e l'inserimento nel tariffario LEA di codici specifici di rimborso dei test molecolari di I livello ESCAT** per i quali sono riconosciute evidenza e appropriatezza.

Come riportato nel *paragrafo 1.3*, è stato concesso un fondo nazionale per i test basati su metodologia NGS per due tipologie di tumore. Nel dettaglio, un fondo di **5 milioni di euro** per il biennio 2022-2023 è stato stanziato per la profilazione dell'**adenocarcinoma del polmone**, indicando un **costo di rimborso di 1.150 €** per un **pannello di almeno 9 geni** (D.M., 30.09.2022). Tuttavia, il fondo – con scadenza fissata per il 31 dicembre 2023 – permette di testare solo il **26% dei pazienti** indicati dal Decreto (*tabella 3*) e non considera il fatto che i pazienti affetti da adenocarcinoma polmonare hanno un'**alta probabilità di recidiva** e, in tal senso, potrebbero beneficiare anche di un secondo test che indaghi le mutazioni del campione recidivato.

Regioni	Ripartizione annuale fondi (€)	Casi trattabili in base ai fondi disponibili	Numero casi stimati di adenocarcinoma	% (casi trattabili/casi stimati)	Popolazione 2021
Sicilia	352.369	306	1.160	26,4%	4.833.705
Abruzzo	103.281	90	340	26,5%	1.281.012
Lombardia	893.074	777	2.940	26,4%	9.981.554
Campania	425.273	370	1.400	26,4%	5.624.260
Piemonte	419.198	365	1.380	26,4%	4.274.945
Lazio	504.253	438	1.660	26,4%	5.730.399

Tabella 3: Stima ripartizione fondo da 5 milioni di euro tra le Regioni incluse nel Progetto per il trattamento dei casi di adenocarcinoma polmonare (fonte: rapporto AIOM-AIRTUM “I numeri del cancro in Italia 2022” e dati ISTAT 2021)

Nel 2023 il fondo per i test basati su metodologia NGS è stato incrementato di **200.000 €** per i casi di **colangiocarcinoma inoperabile o recidivato**, per ciascuno degli anni **2023-2025**, prevedendo sempre un costo di **1.150 €** a pannello (D.M., 06.03.2023). Anche in questo caso, il fondo – con scadenza fissata per il 31 dicembre 2025 – non è sufficiente a soddisfare il fabbisogno previsto, con una stima di copertura che si attesta a solo il **10% dei pazienti** indicati dal Decreto (*tabella 4*).

Regioni	Ripartizione annuale fondi (€)	Casi trattabili in base ai fondi disponibili	Numero casi stimati di colangiocarcinoma inoperabili/recidivati	% (casi trattabili/casi stimati)	Popolazione 2021
Sicilia	16.100	14	141	9,9%	4.833.705
Abruzzo	4.600	4	37	10,8%	1.281.012
Lombardia	33.250	29	291	10,0%	9.981.554
Campania	19.500	17	164	10,4%	5.624.260
Piemonte	14.950	13	124	10,5%	4.274.945
Lazio	19.550	17	167	10,2%	5.730.399

Tabella 4: Stima ripartizione fondo da 200.000 € tra le Regioni incluse nel Progetto per il trattamento dei casi di colangiocarcinoma (fonte: rapporto AIOM-AIRTUM “I numeri del cancro in Italia 2022” e dati ISTAT 2021)

Al di là dei fondi stanziati a livello ministeriale, le patologie per cui le linee guida delle Società Scientifiche riportano che è necessario utilizzare la metodica NGS sono più numerose. La metodologia NGS non viene quindi applicata solo nel carcinoma polmonare e nel colangiocarcinoma, ma anche ad esempio nel tumore del colon, carcinoma ovarico, tumore della prostata ed altri. L'utilizzo della tecnologia NGS risulta prioritario in alcuni tumori poiché abilita la valutazione contemporanea di più alterazioni, per questa ragione **sarebbe opportuno definire una specifica tariffa di rimborso anche per le altre tipologie di tumore.**

All'interno del **Nomenclatore Nazionale delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale**, ad oggi, non sono presenti delle tariffe per singole alterazioni, ma solo per **prestazioni riconducibili alla profilazione genomica**, quali le analisi di mutazione del DNA, le analisi di segmenti di DNA ecc., le quali sono considerate in maniera diversa a livello regionale, creando così delle **forti variazioni tariffarie a livello nazionale**. È quindi necessario nella tariffazione della profilazione genomica in oncologia un approccio coordinato e razionale, con la presenza di **codici specifici per i diversi test basati su metodologia NGS**, al fine di quantificare la specifica spesa sostenuta dal SSN e di fornire una **rendicontazione**, all'interno di un portale condiviso, **delle richieste delle prestazioni**, e di conseguenza del relativo rimborso. Ciò permetterebbe di attivare delle **azioni operative per una corretta programmazione e pianificazione**.

Tuttavia, nel **Nuovo Nomenclatore LEA**, che entrerà in vigore il 1° gennaio 2024, **non sono previste codifiche per test NGS oncologici** (D.M., Definizione delle tariffe dell'assistenza specialistica ambulatoriale e protesica, 23.06.2023). Nello specifico, il Nuovo Nomenclatore Tariffario Nazionale prevede **codici relativi a prestazioni di genetica medica e a singole alterazioni oncologiche** (es. stato mutazionale EGFR, riarrangiamento ALK, ecc.). È quindi necessario un **aggiornamento del tariffario LEA a livello nazionale**, per garantire coperture dei costi dei **pannelli NGS di alterazioni oncologiche di I livello ESCAT**, con una **griglia di tariffe** a seconda della complessità della valutazione e dei geni refertati per la diagnosi per i setting di patologia oncologica che lo richiedano.

L'urgenza di tale azione è stata anche sottolineata in un recente studio che individua **oltre 31.000 pazienti oncologici che necessiteranno di test basati su metodologia NGS nel 2024** (Pinto C. et al., Economia & Politica del Farmaco e delle Tecnologie sanitarie, 2023). Il documento riporta che sarebbe necessario prevedere **un fondo di 30 milioni di euro per garantire la valutazione con NGS** per le neoplasie per le quali sono disponibili **farmaci autorizzati dal SSN (target molecolare con livello ESCAT I)**, a fronte degli oltre 26.000 pazienti stimati. In riferimento poi al recente Decreto di istituzione dei MTB, che ha tra gli obiettivi la valutazione tramite CGP dei pazienti non suscettibili di ulteriori terapie oncologiche efficaci, sarebbe poi utile un **ulteriore fondo di 10 milioni di euro**, a fronte dei 5.500 casi stimati.

Analizzando le **sei Regioni** coinvolte nel Progetto, si può notare come esse si siano mosse in maniera **autonoma ed eterogenea** in termini di accesso al **finanziamento messo a disposizione a livello nazionale** e di **tariffazione regionale dei test basati su metodologia NGS**. È molto importante un approccio coordinato a livello normativo che superi le forti disuguaglianze tra le Regioni, al fine di evitare che non vengano più erogate prestazioni basate su metodologia NGS ai pazienti oncologici (data la copertura fino al 31.12.2023 dallo specifico fondo del polmone) soprattutto nelle **Regioni in Piano di Rientro o commissariate**, le quali presentano **limitazioni/divieti di effettuare spese extra-LEA** (es. Sicilia, Abruzzo e Lazio). Una volta esaurito il fondo nazionale, la tempestività di accesso dipenderà dalla **disponibilità di fondi delle singole strutture regionali** in un panorama variegato.

La **Lombardia** è la prima Regione ad aver aderito perfettamente alle raccomandazioni presenti nel D.M. del 30 settembre 2022. I centri che utilizzano metodiche NGS identificati in Regione hanno accesso e stanno impiegando le risorse del fondo da 5 milioni di euro per i test NGS per l'adenocarcinoma polmonare. Inoltre, la Lombardia è andata ad **allocare un budget** messo a disposizione dei centri, in modo da favorire una copertura dei costi anche **per i pazienti che necessitano di test basati su metodologia NGS e che non sono coperti da tale fondo**.

La Regione Lombardia ha inserito nel NTR codici per test basati su metodologia NGS, andando a differenziare le tariffe a seconda del numero di geni refertati

Regione Lombardia ha disposto l'inserimento, nel **Nomenclatore Tariffario Regionale (NTR) della specialistica ambulatoriale**, della **prestazione 91.30.7 "Analisi di Sequenze Geniche Mediante Sequenziamento Massivo Parallelo per Carcinoma non a piccole cellule non squamoso (Adenocarcinoma) metastatico del Polmone cito/istologicamente diagnosticato"** (D.G.R. n. XI/7431/2022) e della **prestazione 91.30.8 "Analisi di sequenze geniche mediante sequenziamento massivo parallelo per colangiocarcinoma/ carcinoma delle vie biliari avanzato, cito/istologicamente diagnosticato, suscettibile di trattamento sistemico"** (DGR n. XII/989/2023) con una tariffa pari a **1.150 €**. Tali codici vengono ulteriormente suddivisi a seconda che l'analisi NGS venga fatta su tumore o metastasi (**91.30.7A e 91.30.8A**) o su biopsia liquida (**91.30.7B e 91.30.8B**). Nel NTR della specialistica ambulatoriale è inoltre

disponibile la **prestazione generica 91.29.7 "Analisi di sequenze geniche mediante NGS e tecniche assimilabili"**, la cui descrizione è stata ridefinita con l'introduzione di maggiori vincoli di appropriatezza ed è stata **rimodulata la tariffazione** attraverso una riduzione proporzionale con codici specifici (*tabella 5*).

Tipologia di test basati su metodologia NGS (Regione Lombardia)	Tariffa	Codice regionale*
NGS 1 gene	518 €	91.29.7
NGS 2-10 geni	1.036 €	91.29.7A
NGS – polmone 9 geni (alterazioni EGFR, ALK, ROS1, BRAF, NTRK, KRAS, RET, MET exon14 skipping, HER2 mutazioni)	1.150 €	91.30.7
NGS – colangiocarcinoma (FGFR2 riarrangiamenti, IDH1 mutazioni, NTRK riarrangiamenti, BRAF V600 mutazioni, MMR deficiency (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6), amplificazione/iperespressione di HER2)	1.150 €	91.30.8
NGS 11-50 geni	1.554 €	91.29.7B
NGS > 50 geni	2.072 €	91.29.7C

Tabella 5: Differenziazione delle tariffe a seconda del numero dei geni refertati in Regione Lombardia (D.G.R. n. XI/7431/2022 e D.G.R. n. XII/989/2023) * il codice indicato è applicabile solo se la somma dei rimborsi dei singoli codici dei diversi geni con qualunque metodo superi il rimborso del codice stesso

La **Regione Lazio**, in attuazione del D.M. del 30 settembre 2022, ha disposto l’inserimento nel NTR della specialistica ambulatoriale e nel Catalogo Unico Regionale (CUR) della prestazione **91.30.7**, con tariffa pari a **1.150 €** (D.D. n. 18971/2022), che però a partire dal 31 dicembre 2023 non potrà più essere erogata data la scadenza del fondo stanziato per i casi di adenocarcinoma polmonare.

Le Regioni **Piemonte, Sicilia e Campania** stanno procedendo ad introdurre nel NTR codici specifici per i test basati su metodologia NGS

In **Regione Piemonte** si sta procedendo con l’aggiornamento del NTR per i test basati su metodologia NGS, andando a definire, dal punto di vista dell'impostazione metodologica, sia le tariffe sia le modalità di rendicontazione e di pagamento da parte dei centri che utilizzano metodiche NGS, nell’ambito della **sostenibilità economica**, e considerando l’impatto sulle varie aziende sanitarie. Le strutture ospedaliere dovranno rendicontare tutto ciò che viene speso del fondo nazionale per i test NGS, mentre ciò che non sarà utilizzato durante l’anno corrente dovrà essere restituito e non potrà essere riutilizzato per gli altri anni in maniera retroattiva.

Ad oggi, la **Regione Sicilia** si sta muovendo nell’introdurre dei codici adeguati per i test basati su metodologia NGS, come è già stato fatto per i tumori della mammella, del polmone e del colangiocarcinoma, gli unici a presentare una rimborsabilità ormai ben codificata, ed ha inoltre in programma di avviare una **revisione di tutti i PDTA effettivi** (mammella, colon retto, polmone, prostata, ovaio, tiroide), prevedendone l’inserimento di tali test e la definizione della loro rimborsabilità.

Anche la **Regione Campania** non presenta **codici specifici per i test basati su metodologia NGS**. Il gruppo tecnico regionale NGS sta lavorando ad un documento che propone un **catalogo** che elenca le diverse prestazioni di **profilazione genomica**, caratterizzando ogni neoplasia, con una **tariffa** per ogni prestazione. Al momento in Regione non è possibile accedere al **fondo nazionale per i test NGS**, poiché non è ancora stato deliberato il documento in cui si identificano i centri esecutori dei test per l’adenocarcinoma polmonare. Una volta individuati, la Regione dovrà ricevere dal **Ministero della Salute** le **direttive** su come **distribuire tali risorse** tra i centri. I fondi potranno essere gestiti secondo due modalità: i) tramite la **remunerazione delle prestazione** – basata su tariffe fissate preventivamente – o ii) tramite il **rimborso diretto alle aziende** che eseguono il test, che sarà reso successivamente. Ad oggi, alcuni centri campani si avvalgono della facoltà di **destinare**, in maniera indipendente, i **propri fondi aziendali** per acquistare i pannelli NGS, al fine di applicare l’attività di profilazione genomica delle alterazioni di livello I ESCAT nella pratica clinica. Ciò succede anche in Lombardia e Lazio, con lo scopo di fornire i test non coperti dai fondi stanziati a livello nazionale.

In **Regione Abruzzo** è fortemente **richiesto** il **supporto delle Istituzioni Regionali** per **abilitare l'accesso al fondo NGS**

L'**equità di accesso ai test** basati su **metodologia NGS** è ancora da costruire oggi in **Abruzzo**. Al tal fine, è necessario che la **Regione offra il suo supporto** nei confronti del **laboratorio di Diagnostica Molecolare di Chieti**, unico centro di riferimento per l'**esecuzione dei test NGS di I livello ESCAT per l'adenocarcinoma del polmone e colangiocarcinoma**, che finora ha sempre usufruito di un'enorme quota di denaro proveniente dai **fondi universitari e aziendali** per le attività assistenziali (es. per l'acquisizione di strumentazioni innovative, reagenti ecc.), dovendo così superare vari **ostacoli rappresentati dalle Direzioni Aziendali**, che hanno poca contezza della forte esigenza del sequenziamento di nuova generazione per l'attività diagnostica. In Regione mancano informazioni relativamente alle **modalità di attivazione e di utilizzo del fondo nazionale**, stanziato e messo a

disposizione con il D.M. del 30 settembre 2022, per **rimborsare i costi dei test** effettuati dai pazienti con adenocarcinoma polmonare e **della relativa gestione logistica**. L'ideale sarebbe che la Regione si prenda in carico questa situazione, dando il via ad un'attività che assicuri l'accesso al fondo e cominciando a pensare **su scala regionale e non più provinciale**. Perché questo accada, i clinici dovrebbero riunirsi in maniera informale andando a creare una sorta di cronoprogramma, e successivamente presentarsi al tavolo delle trattative con un'idea già pronta. Bisognerebbe fare leva su un'**efficace comunicazione con le Istituzioni regionali**, con l'intento di ottenere un **supporto di risorse** adeguato, **abilitando l'accesso al fondo nazionale per i test NGS** già stanziato, ma non ancora accessibile.

A conclusione, durante i tavoli di lavoro regionali è emersa la necessità di **cessare/limitare la frammentazione delle voci di finanziamento per singole patologie**, affinché non si perda di vista l'obiettivo dell'**equità di accesso per i setting di patologia** per cui l'utilizzo di una profilazione genomica basata su metodica NGS rappresenti una procedura appropriata (in termini diagnostici e predittivi). Per questa ragione risulta importante identificare delle **fonti di finanziamento** che coprano i costi dei test basati su metodologia NGS e, successivamente, creare delle tabelle, da aggiornare periodicamente, che indichino chiaramente i setting di patologia in cui questi test debbano essere rimborsati.

Dal confronto tra gli esperti è emersa infine l'importanza di garantire in futuro che **all'approvazione di messa in commercio di un farmaco agnostico da parte di AIFA** sia anche **garantito l'inserimento automatico nei LEA del test molecolare di I livello ESCAT** per l'utilizzo del farmaco stesso.



PROPOSTE OPERATIVE A LIVELLO REGIONALE

Piemonte, Sicilia, Campania e Abruzzo	<ul style="list-style-type: none"> • Aggiornare i Nomenclatori Tariffari Regionali per i test NGS per la profilazione di alterazioni molecolari di I livello ESCAT e definire le modalità di rendicontazione e di pagamento per i centri che utilizzano metodiche NGS sui vari territori regionali, per l'accesso ai fondi stanziati a livello nazionale per adenocarcinoma polmonare e colangiocarcinoma
---------------------------------------	--



PROPOSTE OPERATIVE A LIVELLO NAZIONALE

Tutte le Regioni	<ul style="list-style-type: none"> • Avere un approccio coordinato a livello nazionale nella tariffazione della profilazione genomica in oncologia, con un aggiornamento del tariffario LEA che preveda codici specifici per identificare i test basati su metodologia NGS eseguiti e rimborsati, con una griglia di tariffe a seconda della complessità della valutazione e dei geni refertati per la diagnosi
Tutte le Regioni	<ul style="list-style-type: none"> • Prevedere per il 2024 un fondo per garantire la valutazione con NGS per le neoplasie per le quali sono disponibili farmaci autorizzati dal SSN e un fondo per i test di profilazione genomica estesa indicati dai MTB
Tutte le Regioni	<ul style="list-style-type: none"> • Far rientrare nei LEA i test NGS per la profilazione di alterazioni molecolari di I livello ESCAT per l'utilizzo di farmaci approvato da AIFA

3.2 Le Reti Oncologiche Regionali (ROR) e i Molecular Tumor Board (MTB)

Le Reti Cliniche Oncologiche rappresentano uno strumento utile per garantire un accesso più rapido alle terapie, comprese quelle più innovative, ai pazienti malati di tumore. Sono un luogo di governo clinico, uno strumento di crescita professionale che permette di ripensare e migliorare i processi organizzativi e l’allocazione delle risorse. All’interno di esse si vanno ad inserire i Molecular Tumor Board, team multi e interdisciplinari con una composizione predefinita, disegnati per gestire la complessità dell’oncologia mutazionale e delle terapie innovative basate sulla profilazione genomica estesa.

3.2.1 I modelli organizzativi delle ROR

La **medicina di precisione** è in grado di offrire **nuove opportunità di cura** per i pazienti oncologici, ma non può sostituirsi all’oncologia classica, piuttosto deve **integrarsi nei percorsi di cura già esistenti**. Per riuscire in questa integrazione, il **ruolo delle Reti Oncologiche** è fondamentale per la creazione di una **nuova governance** in grado di gestire con efficacia il cambiamento.

In seguito all’accordo Stato Regioni del 2019, le varie Regioni italiane hanno promosso un processo di revisione delle Reti Oncologiche formalizzate con un atto regionale. Come anticipato nel *paragrafo 1.2*, nonostante l’ultima revisione, vi è tutt’oggi una **disomogeneità lungo la penisola italiana** con la presenza di **Reti completamente operative** in alcune Regioni, mentre in altre esse sono state solamente **recepte e formalizzate ma non ancora attivate**. In aggiunta, i **modelli organizzativi e gestionali** che le varie Reti si sono date sono diversi tra loro. Di seguito è riportato un breve riassunto in merito allo stato dell’arte delle ROR delle sei Regioni coinvolte nel Progetto (*figura 8*).

Rete Oncologica Regionale (ROR)						
ARGOMENTO	SICILIA	ABRUZZO	LOMBARDIA	CAMPANIA	PIEMONTE E VDA	LAZIO
Operatività delle ROR	 operativa	 appena istituita	 istituita ma non operativa	 operativa	 operativa	 Programmata implementazione ma non ancora istituita
Delibere regionali di istituzione	D.A. n. 1902, novembre 2014	D.G.R. n. 224, aprile 2023	DGR n. VII/20889, febbraio 2005	Decreto n. 98, settembre 2016	D.G.R. n. 48-9824, giugno 2003	Nessuna delibera
Tipologia di modello ROR	CCCN	CCCN	CCCN	CCCN	H&S	CCCN

Figura 8: Lo stato dell’arte delle ROR in merito all’istituzione, operatività e modello di riferimento organizzativo e gestionale. CCCN: Comprehensive Cancer Care Network; H&S: Hub & Spoke

La **Rete Oncologica Siciliana (Re.O.S.)** è stata istituita nel 2014 con due obiettivi fondamentali: **costituzione dei Dipartimenti Oncologici e dei Gruppi oncologici Multidisciplinari (GOM)** – gruppi composti da specialisti che partecipano alla definizione e all’attuazione pratica del PDTA dei pazienti oncologici per singole patologie di organo o apparato – ed **avvio dei principali PDTA oncologici** (D.A. n. 1902/2014). Successivamente, sulla scorta del documento Stato Regioni del 2019, la Re.O.S. è stata revisionata e riproposta come espressione di un **Comprehensive Cancer Center Network (CCCN)**, con **Centri Specialistici/Hub (CS)** e **Centri Erogatori/Spoke (CE)** di prestazioni oncologiche, anche monospecialistiche. A fine 2022, la Re.O.S. è stata infine potenziata ampliando l’offerta di **nuovi percorsi terapeutici e maggiori servizi ai pazienti**, con l’obiettivo di garantire l’accesso alle cure migliori su tutto il territorio regionale in modo uniforme ed equo e di ridurre il fenomeno della migrazione sanitaria.

La **Regione Campania** nel 2016 ha istituito la **Rete Oncologica Campana (ROC)** (Decreto n. 98/2016). Essa è stata implementata nel 2020, con la **costituzione del MTB regionale** e la **realizzazione della Rete della Medicina di Precisione in Oncologia** nell’ambito della ROC (D.D. n. 167/2020). Questo provvedimento ha rappresentato un passo significativo nell’evoluzione della medicina di precisione in Campania, con l’obiettivo primario di assicurare ai pazienti sul territorio regionale l’**accesso alle terapie più innovative** nel contesto della pratica clinica e della ricerca clinica, con potenziali effetti positivi sulla sopravvivenza dei pazienti e sulla mobilità extraregionale.

Nel 2003 la Rete Oncologica del Piemonte, nata nel 1998, diventa **Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta**. Nel 2021 viene fatta una **revisione delle linee guida organizzative e delle raccomandazioni** per la Rete Oncologica e approvato un **nuovo modello organizzativo e funzionale** (D.G.R. n. 11-3586/2021).

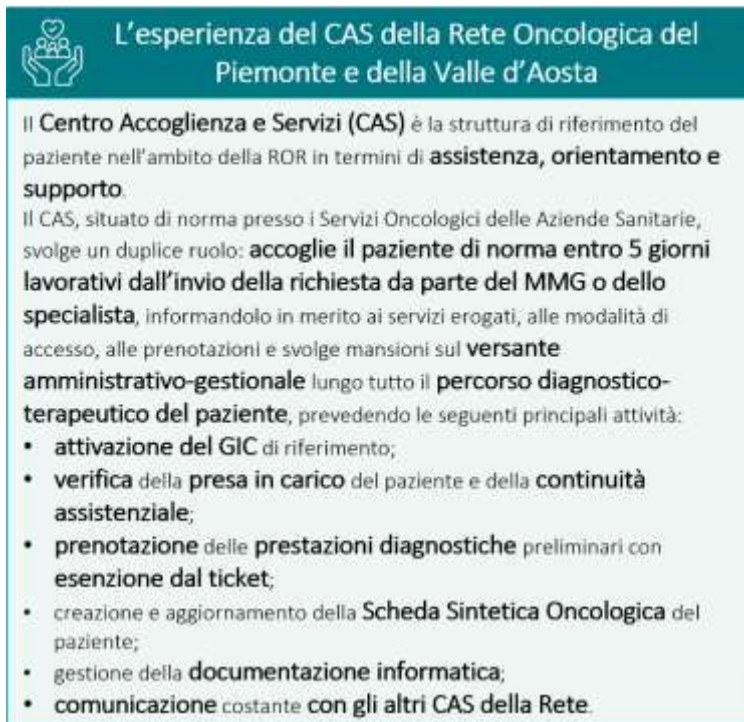
Nell'ambito dei Poli Oncologici della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta, sono attivi il **Centro Accoglienza e Servizi (CAS)**, struttura di riferimento per il paziente, ed i **Gruppi Interdisciplinari Cure (GIC)**, i quali, grazie all'**interdisciplinarietà dell'approccio clinico**, stabiliscono i percorsi di cura più appropriati.

La **Regione Lombardia**, con la **Rete Oncologica Lombarda (ROL)**, ha attivato da anni un approccio globale, integrato e multidisciplinare alla malattia oncologica, con l'obiettivo di garantire un'offerta di cura di qualità, appropriata e orientata ai più efficienti modelli organizzativi, attraverso diversi provvedimenti normativi dal 2005 ad oggi. Nel 2022 è stata rinnovata la *governance* della ROL, secondo il modello definito dalla DGR n. XI/1694/2019, con l'individuazione dei componenti dell'**Organismo di Coordinamento della Rete**, tra cui **rappresentanti di Associazioni Pazienti** (D.G. Welfare n. 14505/2022).

Per quanto riguarda il modello organizzativo della ROL, la Lombardia ad oggi si trova in una fase di transizione, con momenti di riorganizzazione. In un momento storico in cui si sta andando verso una **progressiva centralizzazione in capo ad AGENAS** in qualità di componente del **Centro di Coordinamento Nazionale Unico dei MTB** (D.M., 30.05.2023), il modello della ROL si pone come obiettivo quello di **definire bene quali sono i centri Hub e quali sono i centri Spoke della Rete in Regione**, chiarire le missioni e le specifiche funzioni dei nodi della Rete, in modo tale da evitare la creazione di lunghe **liste d'attesa** che andrebbero a danneggiare inevitabilmente il Sistema.

La ROL ha intenzione di prendere come **modello di riferimento il CAS piemontese** in modo tale che **l'accesso del paziente alla Rete sia ben organizzato, coordinato, sistematico e pianificato** in seguito alla richiesta di sospetto tumore che viene effettuata dal medico di base. In Regione sono presenti tanti **centri provinciali** che potrebbero fungere da recettori per **l'accesso ai servizi** e che potrebbero essere messi a rete con questa tipologia di servizio. In tali centri **le Associazioni Pazienti potrebbero dare un supporto nella comunicazione, accoglienza e assistenza**, in modo tale da garantire a qualunque paziente di avere la stessa possibilità di accesso ai servizi, in una Regione come la Lombardia che conta circa il 70% dei pazienti extra-Regione.

Nel 2010 la **Regione Lazio** ha deliberato le linee guida per definire un modello organizzativo Hub & Spoke della ROR (D.C.A. n. U00059/2010), la cui implementazione ha tuttavia presentato importanti criticità. A febbraio 2023, la Regione ha approvato le linee di indirizzo organizzative per la ROR ai sensi dell'Accordo Stato Regioni del 2019 (Determinazione n. G01829/2023) con un modello di *Comprehensive Cancer Care Network* (CCCN). Tale modello viene considerato quello più idoneo al contesto regionale ed ha l'obiettivo di **rendere omogenee le modalità di accesso e i percorsi assistenziali** e creare le condizioni per una **risposta unitaria ed efficace**. Si prevede che il CCCN sia dotato di un **coordinamento operativo** a livello regionale, con un *network* fondato sull'istituzione di **Reti di patologia** e degli specifici **PDTA** in cui saranno individuati i centri di riferimento e descritti gli strumenti per la gestione del percorso e della continuità assistenziale. Il Piano di Rete Oncologica inoltre prevede l'attivazione del **Punto oncologico di accesso e di continuità di cura (PACO)**, il quale rappresenta, come per il CAS piemontese, la **sede per l'orientamento e l'accesso nella Rete del paziente** – dal sospetto diagnostico alle diverse fasi della malattia – e per la facilitazione del collegamento fra i nodi della Rete. Un aspetto chiave riguarda l'istituzione nel PACO della figura professionale del **Care Manager**, per coordinare l'attività e come figura di collegamento con il gruppo multiprofessionale e multidisciplinare (GOM).



L'esperienza del CAS della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta

Il **Centro Accoglienza e Servizi (CAS)** è la struttura di riferimento del paziente nell'ambito della ROR in termini di **assistenza, orientamento e supporto**.

Il CAS, situato di norma presso i Servizi Oncologici delle Aziende Sanitarie, svolge un duplice ruolo: **accoglie il paziente di norma entro 5 giorni lavorativi dall'invio della richiesta da parte del MMG o dello specialista**, informandolo in merito ai servizi erogati, alle modalità di accesso, alle prenotazioni e svolge mansioni sul **versante amministrativo-gestionale** lungo tutto il **percorso diagnostico-terapeutico del paziente**, prevedendo le seguenti principali attività:

- attivazione del GIC di riferimento;
- verifica della **presa in carico** del paziente e della **continuità assistenziale**;
- **prenotazione delle prestazioni diagnostiche** preliminari con **esenzione dal ticket**;
- creazione e aggiornamento della **Scheda Sintetica Oncologica** del paziente;
- gestione della **documentazione informatica**;
- **comunicazione costante con gli altri CAS della Rete**.

In Regione Abruzzo il 14.04.2023 è stato approvato il documento tecnico di **definizione del modello di Rete Oncologica Regionale**, individuando quale assetto organizzativo e di governo della ROR il **modello CCCN**, in quanto considerato come il modello più adeguato a garantire la maggiore uniformità possibile in termini di accesso, di gestione clinica, di *governance* e di monitoraggio dei dati sia ai fini clinici che di ricerca. Il documento prevede che l'articolazione della ROR sia composta dai seguenti nodi: **Comitato di Coordinamento Regionale della Rete Oncologica**, **MTB**, **Poli Oncologici Aziendali** e **Centri di Indirizzo al Percorso Clinico (CIP)**. All'interno del Piano di Rete Oncologica, inoltre, la Regione Abruzzo va a riconoscere e a formalizzare un importante contributo al settore del volontariato nell'ambito della relazione di aiuto e supporto alle diverse aree di intervento presenti nella Rete Oncologica e **programma di rafforzare il ruolo delle Associazioni Pazienti in campo oncologico** all'interno delle decisioni di politica sanitaria, prevedendone:

- la possibilità di un coinvolgimento nel **Comitato di Coordinamento Regionale** ad integrazione del livello tecnico-scientifico;
- il **contributo attivo nell'elaborazione dei PDTA regionali** in campo oncologico;
- la **collaborazione con le figure professionali dei CIP** nel garantire al paziente il primo accesso alla visita oncologica, assicurandone la presa in carico, indirizzare il paziente ai successivi approfondimenti diagnostici, e definire il percorso clinico più specifico per il paziente.

3.2.2 L'implementazione di piattaforme informatiche regionali nell'ambito delle ROR

Nell'ambito dell'oncologia mutazionale, un obiettivo fondamentale è quello di costruire ed implementare una **piattaforma genomica nazionale** che incorpori tutte le esperienze e le piattaforme più o meno allargate che si stanno costruendo nel Paese, con la prospettiva di far **confluire in un'unica piattaforma nazionale tutti i dati derivanti da test basati su metodologia NGS** di centinaia di migliaia di pazienti, i dati di radiomica, di *imaging* delle terapie ecc. Lo scopo finale è quello di **interpretare la complessità dell'oncologia mutazionale**, di avere **nuove prospettive** sulle resistenze, sulle basi biologiche delle patologie, e quindi fare un passo in avanti nella conoscenza dell'oncologia e produrre ipotesi di ricerca che guidino lo sviluppo dell'oncologia del futuro.

È fondamentale che vi sia una **connessione tra i MTB delle varie Regioni** affinché si possa avere una **raccolta dei dati su scala nazionale**. A tal fine, è importante avere uno strumento informatico che permetta la **condivisione dei dati tra i MTB regionali** e l'attuazione da parte dei MTB del **monitoraggio della popolazione sottoposta al test**, il **relativo iter diagnostico-terapeutico** e l'**outcome dei pazienti**, nella prospettiva di non disperdere informazioni, **generare evidenze scientifiche** a beneficio dei pazienti e del SSN, e avere la possibilità di utilizzare i farmaci attraverso una **compartecipazione del mondo privato del farmaco**. Ciò potrà essere possibile tramite l'**attivazione di piattaforme informatiche regionali** che confluiscono in un centro unico a livello nazionale. Dai tavoli di lavoro regionali sono emerse le grandi problematiche che le Regioni hanno riscontrato nell'implementazione di piattaforme digitali regionali e che ne hanno ad oggi ostacolato l'operatività.

La Regione Piemonte si pone l'obiettivo di avere **un unico DPO di riferimento regionale**, al fine di superare la criticità operativa rispetto alla creazione di una **piattaforma informatica regionale conforme alla privacy** definita dal garante

La Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta – inserita funzionalmente in Azienda Zero a maggio 2023 – sta lavorando, insieme ad Azienda Zero, all'implementazione di una **piattaforma di medicina telematica regionale**, di un sistema informativo per la **condivisione dei dati clinici**, utile per l'attività dei GIC e del MTB regionale. Dal confronto tra gli esperti al tavolo di lavoro regionale è emerso che la messa in opera della piattaforma informatica è stata ed è tutt'oggi bloccata da **problematiche di privacy e garante della privacy** a causa della **normativa GDPR (Regolamento generale sulla protezione dei dati)**, che risulta essere frammentata sul territorio nazionale. Una soluzione proposta da Azienda Zero per superare questo tipo di ostacolo è quella di fare una gara regionale per avere **un DPO (Data Protection**

Officer) di riferimento per tutta la Regione, che vada a regolamentare i DPO che lavorano nelle varie aziende in maniera frammentata, cercando di dare un'univoca interpretazione. Nel breve periodo è prevista la concretizzazione dell'**operatività di un sistema digitale istituzionalizzato** a prova di garante della *privacy*, che possa favorire **discussioni collegiali di casi clinici** non soltanto all'interno del MTB regionale, ma anche di più alto livello (es. nel contesto dei GIC, tra i MTB di Regioni diverse).

Anche in **Regione Lazio** si sta lavorando all'**implementazione di una piattaforma informatica regionale**, ovvero ad un **sistema di condivisione dei dati clinici** per fare in modo che le informazioni non viaggino più in silos da una struttura all'altra, ma possano essere messe in rete e qualsiasi professionista vi possa accedere. Anche in questo caso sarà necessario recepire la futura normativa in merito al **regolamento GDPR**, per l'integrazione dei dati clinici tra i diversi Istituti regionali, garantendo la **privacy del paziente**. Dal tavolo di lavoro regionale è emerso che sarebbe utile inserire all'interno del sistema informatico regionale il **Virtual Consultation System (VCS)**, **piattaforma genomica istituita presso il Polo Oncologico dell'Università La Sapienza di Roma**, per il consulto terapeutico con collegamento online e teleconferenza delle strutture oncologiche afferenti al MTB aziendale.



Inoltre da alcuni anni l'attività congiunta dei MTB del **Polo Oncologico della Sapienza** e dell'**IFO-IRE** ha previsto la realizzazione, configurazione e gestione di un **sistema informatico (piattaforma mutazionale)** per la **discussione collegiale dei casi clinici di particolare complessità**, sulla base della profilazione genomica, costituendo un **repository** di grande rilevanza sulla epidemiologia delle mutazioni e della ricerca oncologica non solo all'interno di studi clinici (non sempre rappresentativi delle complesse situazioni cliniche dei pazienti), ma anche nell'attività clinica quotidiana (*Real World Evidence*).

Attualmente la **Rete Oncologica Siciliana** e il MTB regionale stanno lavorando all'**implementazione di una piattaforma regionale di raccolta dati** per l'analisi dei casi clinici. Una volta chiusa questa operazione, il **MTB regionale** prevede di organizzarsi con riunioni a cadenza quindicinale, mensile o di emergenza-urgenza in modo tale da poter svolgere efficacemente la sua attività. Questa piattaforma regionale si inserisce inoltre all'interno di un **Progetto nazionale** più ampio di **raccolta dati centralizzata** (a cui hanno aderito in totale undici Regioni italiane). Questo è un aspetto estremamente importante dal punto di vista organizzativo, in termini di facilitazione del percorso del paziente, in quanto si spera che, una volta chiuso il Progetto, lo Stato faccia sua questa progettualità, andando così a uniformare tale raccolta lungo tutto il territorio italiano.

La **Regione Campania** presenta un **sistema informatico** deputato alla **comunicazione tra medici**. Questo permette alcune attività, quali ad esempio il fatto di mettere a fattor comune le informazioni sanitarie a partire dai Medici di Medicina Generale (MMG) o di fare richiesta per l'esecuzione di un esame diagnostico in una struttura piuttosto che in un'altra. Si sta lavorando in Regione affinché questo sistema informatico venga destinato anche alla **raccolta dati**, con l'obiettivo di **registrare, consultare e monitorare le informazioni cliniche**. Questa strategia potrà far diminuire il fenomeno della migrazione sanitaria extra-regionale e favorire la **consultazione tra gli esperti dei diversi MTB aziendali** in tempi celeri, migliorando la presa in carico del paziente e gli **outcome** terapeutici.

In **Regione Lombardia** è emersa la necessità di **implementare una piattaforma regionale per la raccolta e la elaborazione dei dati** derivanti da test basati su metodologia NGS, dei referti laboratoristici e di diagnostica strumentale, che sia **unica e condivisa tra i vari MTB aziendali** e **in cui poter caricare i report** generati dall'analisi dei casi clinici, sia ai fini di monitoraggio dei risultati sia per supportare il lavoro dei MTB. Inoltre, la Rete Oncologica Lombarda vorrebbe **mettere a rete i clinical trial** in modo da permettere ai professionisti di **conoscere approfonditamente i protocolli di studio** e quali sono i **criteri di inclusione ed esclusione** dei pazienti eleggibili alla profilazione genomica estesa.

L'**Abruzzo**, dal canto suo, sta rinnovando la propria organizzazione di Rete Clinica in ambito oncologico andando a dotarsi di strumenti che mettano in contatto la Rete, che non sia solo una **Rete** di carattere **assistenziale**, ma anche una **Rete informativa, procedurale** e di trasferimento e gestione a distanza delle informazioni. La Regione sta allestendo un **Piano di Sanità Digitale**, un **Piano di Rete Territoriale** recependo il DM77, ed un **Piano di Rete Ospedaliera** strettamente connesso a quello territoriale, avviando varie procedure (es. sistema di gestione unitaria delle informazioni cliniche attraverso la cartella clinica regionale, sistema di acquisizione immagini ecc.). Attualmente, grazie al supporto della Regione, ed in particolare del **Servizio Flussi Informativi e Sanità Digitale**, si sta lavorando ad un **archivio digitalizzato ad alta definizione** che sarà messo **a disposizione di tutti i professionisti** che concorreranno alla cura del paziente. Un esempio riguarda la **digitalizzazione dei processi e delle immagini di anatomia patologica**, utile a favorire una comunicazione efficace tra i patologi che risulta essere essenziale per il supporto delle decisioni cliniche (sistema regionale di *digital pathology*).

Durante il tavolo in Abruzzo sono emerse varie **criticità logistiche** in merito alle **modalità di richiesta dei test molecolari di I livello ESCAT**: è necessario che venga formalizzata una **piattaforma informatica che consenta di fare la richiesta dei test per il tumore del polmone** da parte delle UOC di Oncologia in qualità di centri prescrittori dei test verso il centro esecutore (D.G.R. n.717/2022), tramite l'implementazione del sistema operativo locale che attualmente non viene utilizzato a questo scopo. Ciò permetterà di avere una **tempestività nell'esecuzione del test**, nella **produzione del referto** e successivamente nella **risposta**, che permetterà al paziente di poter iniziare la terapia in tempi celeri. L'attivazione e l'implementazione di una piattaforma digitale regionale sarà sicuramente utile anche per la **raccolta** ed il **monitoraggio dei dati**, per regolare e documentare l'inserimento e l'utilizzo dei test, sia ai fini di un **monitoraggio dei costi** che di valutazione dell'**appropriatezza di esecuzione dei test stessi**. Tale piattaforma potrebbe **guidare le spedizioni dei campioni**, ottimizzando i tempi di arrivo del materiale. Altresì, potrebbe **mostrare e condividere i risultati dei test**, in modo tale che ciascun paziente abbia il suo "pacchetto digitale" che possa essere consultato per una diagnosi tempestiva che porti ad una terapia personalizzata il più rapidamente possibile. Durante il confronto, è emerso il bisogno di sfruttare la **possibilità del terzo settore**, il quale potrebbe essere potenzialmente un **partner fondamentale per la sanità pubblica** nel **mettere a disposizione una piattaforma digitale** per caricare e condividere i dati dei casi clinici.



PROPOSTE OPERATIVE A LIVELLO REGIONALE

Lombardia, Lazio, Abruzzo	<ul style="list-style-type: none"> Istituire nell'ambito delle Reti Oncologiche Regionali centri accoglienza e servizi, punti oncologici di accesso e di continuità di cura per i pazienti
Lombardia, Lazio, Abruzzo	<ul style="list-style-type: none"> Garantire un accesso sistematico e organizzato del paziente alle ROR tramite l'inserimento nelle Reti di centri provinciali che possano fungere da servizi di accesso, con una presenza chiave delle Associazioni Pazienti che, all'interno di questo nucleo di assistenza e servizi, possano fungere da facilitatori ed essere di grande supporto nella comunicazione, accoglienza e assistenza
Tutte le Regioni	<ul style="list-style-type: none"> Implementare e rendere operative piattaforme regionali di raccolta dati, che permettano una formalizzazione della richiesta dei test basati su metodologia NGS da parte degli oncologi, e che consentano di fare le valutazioni necessarie e di elaborare raccomandazioni in tempi rapidi da parte dei MTB. L'obiettivo è quello di accelerare e migliorare i tempi di consultazione tra i diversi esperti per l'esecuzione e la refertazione dei test, di collegare in maniera efficace i vari professionisti provenienti da diverse aree del territorio regionale, ma anche di monitorare indicatori di processo e di esito clinico



PROPOSTE OPERATIVE A LIVELLO NAZIONALE

Tutte le Regioni	<ul style="list-style-type: none"> Far confluire le piattaforme informatiche regionali su una piattaforma unica nazionale che permetta la registrazione centralizzata e la condivisione di tutti i casi profilati, con un aggiornamento continuo dei dati clinici e dei relativi trattamenti effettuati
------------------	--

3.2.3 L'importanza strategica e il ruolo dei MTB

L'importanza strategica dei MTB è dovuta all'**aumento esponenziale**, in questi ultimi anni, delle **opportunità terapeutiche per i pazienti oncologici con malattia avanzata**. I MTB sono organismi creati per valutare ed interpretare i risultati di test molecolari complessi, identificando **alterazioni molecolari actionable** sensibili a specifiche **terapie a bersaglio molecolare**, non ancora rimborsate e disponibili sul territorio italiano, in quanto **l'efficacia e la tollerabilità di questi trattamenti "individualizzati" non è ancora adeguatamente dimostrata**.

In Italia a livello normativo, i **criteri**, le **modalità** e le **procedure** per l'istituzione dei MTB nell'ambito delle ROR ed i **compiti** e le **regole di funzionamento** dei MTB, da parte di ciascuna Regione e Provincia Autonoma, sono stati definiti tramite il D.L. n. 233 del 29.12.2021. Successivamente, il D.M. del 30.05.2023 ha specificato i criteri di istituzione e di regolamentazione dei MTB. Nello specifico, esso deve svolgere la sua attività sulla base delle richieste formulate dai **GOM**, stabilendo **l'eleggibilità del paziente alla profilazione genomica, alla definizione dei test biomolecolari** da eseguire, **all'interpretazione del profilo genomico del tumore e alla raccomandazione terapeutica**.

Il MTB è un **gruppo multidisciplinare** che non intende essere una sovra struttura di *replacement* dei gruppi multidisciplinari già esistenti nei centri oncologici (GOM) che sono di per sé **garanzia di appropriatezza**. I gruppi multidisciplinari tradizionali (es. *Breast Unit, Lung Unit* ecc.) richiedono, interpretano e gestiscono un **test molecolare di I livello ESCAT**. In particolare, **il test per il tumore del polmone**, che identifica nove biomarcatori, **non ha alcun bisogno di essere gestito da un MTB**, fatta eccezione nel caso in cui il GOM lo richieda. Tramite la richiesta dei MTB, invece, vengono eseguite **profilazioni di Comprehensive Genomic Profiling (CGP)**, per le quali è molto più problematica la valutazione delle varianti molecolari e si ha dunque necessità di professionisti che siano in grado di valutare i dati, discuterli e dare un'indicazione. Nella **strutturazione del MTB**, i professionisti che lo costituiscono dovrebbero comprendere alcune figure fisse (es. oncologo medico, anatomopatologo, biologo molecolare, genetista, bioinformatico ecc.), con la possibilità di decidere se prevedere una segreteria tecnico dedicata con un **data manager**.

Recentemente sono stati pubblicati nel nostro Paese i **dati di outcome di due MTB**: gli studi di due tra i più importanti Comprehensive Cancer Center (IRCCS Istituto Europeo di Oncologia e Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori) hanno chiaramente dimostrato un **impatto del MTB sul decorso clinico dei pazienti** (Repetto M. et al., Eur J Cancer, 2023 e Vingiani A. et al., JCO Precis Oncol, 2023). Uno dei **vantaggi dell'implementazione del MTB** è che il paziente, guidato da un gruppo multidisciplinare, ha una **prospettiva di vita maggiore**. Il regime terapeutico raccomandato dal MTB ha un **beneficio clinico rilevante** sia in termini di *Progression-Free Survival* che di *Overall Survival*. Più casi saranno discussi nei MTB, più ne sarà dimostrata l'efficacia: ciò sarà fondamentale per fare in modo che la profilazione genomica estesa risulti sempre più *appealing* nei confronti delle aziende farmaceutiche in modo tale da creare l'opportunità nello **stabilire un aggancio con i farmaci innovativi** e nel **garantire l'accesso ai nuovi farmaci**.

Il D.M. prevede per ogni Regione italiana un **unico MTB regionale centralizzato** e non vari MTB decentrati sul territorio regionale. Alla luce di ciò, in seguito ai tavoli di lavoro regionali, è emersa la grande consapevolezza dell'estrema importanza dei MTB e la volontà da parte di ciascuna Regione di impegnarsi nell'aderire alle regole stabilite dal Decreto. Ad oggi, mentre alcune Regioni presentano un **modello di MTB regionale centralizzato** operativo o in fase di attivazione (es. Sicilia e Piemonte), vi sono Regioni che hanno istituito diversi **MTB delocalizzati o decentrati**, distribuiti per macroaree (es. Lombardia e Campania), così come Regioni ancora in mancanza di un MTB (es. Abruzzo) (*figura 9*).

Molecular Tumor Board (MTB)













ARGOMENTO	SICILIA	ABRUZZO	LOMBARDIA	CAMPANIA	PIEMONTE E VDA	LAZIO
Stato attuale dei MTB regionali	 MTB Regionale operativo		 MTB regionale in fase di attivazione	 MTB regionale in fase di attivazione	 MTB Regionale operativo	
Delibere regionali di istituzione	D.A. n. 404, maggio 2021	Nessuna delibera	Nessuna delibera	DD n. 167, giugno 2020	D.G.R. n. 12-3587, febbraio 2021	Nessuna delibera
MTB aziendali			 6 MTB aziendali operativi	 6 MTB aziendali non tutti formalizzati		 4 MTB aziendali operativi

Figura 9: Lo stato dell'arte dei MTB regionali – istituzione, operatività e presenza di eventuali MTB aziendali delocalizzati sui territori regionali

Le Regioni Sicilia e Piemonte non si sono fatte trovare impreparate nell'affrontare le sfide poste dall'emergere del **nuovo modello mutazionale in oncologia**. In data 11 maggio 2021, l'Assessorato della Salute della Regione Sicilia ha **istituito il MTB regionale** (D.A. n. 404/2021), inserito e coordinato nell'ambito della **Re.O.S.**; il 23 luglio 2021 il Piemonte ha approvato l'**istituzione del Gruppo Regionale Multidisciplinare MTB**, inserito e coordinato nell'ambito della **Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta** (D.G.R. n. 12-3587/2021). Entrambi i MTB regionali sono risultati operativi successivamente all'uscita del D.M. in GU il 16 agosto 2023.

In Regione Sicilia è prevista l'istituzione di **figure di collegamento tra il GOM da cui parte la richiesta e il MTB per velocizzare le tempistiche del percorso del paziente**

Dal tavolo di lavoro in Sicilia è emerso che l'attivazione dei MTB da parte dei GOM potrebbe essere migliorata tramite l'**istituzione di figure di riferimento e di collegamento** che, in seguito alla richiesta formulata dal GOM, garantiscano una **comunicazione rapida dei casi clinici al MTB**. Il fatto che la richiesta di esecuzione del test di profilazione genomica estesa debba necessariamente partire da un GOM potrebbe rappresentare un **appesantimento del percorso diagnostico-terapeutico**, il quale potrebbe partire dalla richiesta effettuata dall'oncologo che ha in cura il paziente, così da ridurre la frammentazione del percorso caratterizzato da diversi passaggi *time consuming* (tra cui la Delibera da parte del GOM che può richiedere anche una settimana).

Inoltre, durante il dibattito, è emerso il bisogno di **comunicare correttamente** a tutti gli attori coinvolti, quali il GOM, gli oncologi ecc., che il MTB svolge un **ruolo di supporto e non di controllo**. È necessario informare su come sia possibile accedere al MTB in modo semplice ed immediato per richiedere un parere, laddove ci sia effettivamente la necessità, in modo tale da assicurare che il risultato si traduca in una **terapia accessibile e mirata per il paziente**. Molto spesso questo tipo di informazione non arriva correttamente agli specialisti: per questa ragione, potrebbe essere opportuno **distribuire e rendere disponibile una sorta di vademecum** in cui sono specificate le modalità di attivazione della richiesta per il MTB. Tutto ciò necessita di una regolamentazione per garantire **uniformità di accesso al parere del MTB** ed andranno migliorate le informazioni a tutte le strutture oncologiche sul ruolo chiave del MTB regionale nel dare linee di indirizzo, valutare i casi clinici e l'accesso ai farmaci *off-label*.

Il Piemonte, così come la Sicilia, ha nominato i **componenti core del MTB Regionale** (D.D. n. 1304/A1400A/2021), il quale, sulla base del D.M. sopracitato, sarà aggiornato con figure ancillari (es. *data manager* per un supporto nella condivisione dei dati), con l'ausilio del **fondo messo a disposizione della ROR**.

Durante la discussione al tavolo di lavoro in Piemonte è emersa la possibilità di considerare le riunioni dei gruppi multidisciplinari anche come una **palestra di formazione per i clinici** e non solo come un'attività clinica. È fondamentale che i clinici, nel contesto dei Gruppi Interdisciplinari Cure (GIC) e dei MTB, abbiano le adeguate competenze per **interpretare i risultati dei test basati su metodologia NGS, i dati molecolari riportati sul referto**. I **biologi molecolari** traducono il contenuto di queste indagini altamente tecnologiche in una chiara **interpretazione del dato per l'oncologo** (ovvero quali possibilità terapeutiche si aprono grazie alla presenza di una certa alterazione molecolare). L'**oncologo**, che ha in mano i dati clinici del paziente, dà poi la sua **interpretazione clinica del dato molecolare** e si esprime sulla **prescrivibilità o meno di un certo farmaco** per quel paziente in quel contesto. Per questa ragione, la transizione dal modello tradizionale a quello mutazionale deve essere affrontata tramite la creazione di **corsi di formazione e di aggiornamento continuo per i clinici**, per una adeguata formazione di coloro che partecipano nei MTB in merito agli aspetti clinici e farmacologici, normativi e di Legge, regolatori e di rimborsabilità, organizzativi e tecnici.

La **target population del MTB regionale del Piemonte** non corrisponde ai criteri di inclusione dei pazienti eleggibili riportati a livello normativo. A questo proposito, la **Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta, insieme con le ROR di Veneto, ER e Toscana** andrà a **presentare un'istanza al Ministero della Salute**

Il MTB del Piemonte si è riunito recentemente andando a discutere le **modalità operative del MTB**, approvando le regole di ingaggio, ovvero i **criteri di inclusione dei pazienti eleggibili**, che però non corrispondono alle indicazioni del D.M. del 30 maggio 2023. Infatti, nel D.M. è indicato che la **richiesta di profilazione genomica estesa da parte del MTB** deve prevedere la **ricerca dell'alterazione dei geni** per i quali vi sono **evidenze cliniche che un trattamento mirato abbia efficacia terapeutica**, che sono quelle previste dai **livelli di actionability I e II** e **il secondo ESCAT-ESMO** (Mosele F. et al., Ann Oncol, 2020). Ciò sembra essere in contraddizione con la denominazione MTB, il quale può fare ricorso al **trattamento off-label**, raccomandazione terapeutica che non corrisponde ai **livelli di evidenza I e II ESCAT**, i quali **fanno parte della pratica clinica**. Dunque, alla luce di ciò, la ROR del Piemonte e della Valle d'Aosta, con i rappresentanti delle **Reti Oncologiche**

strutturate di **Veneto, Emilia-Romagna e Toscana**, ha intenzione di **presentare una istanza al Ministero** per correggere queste inesattezze e contraddizioni che potrebbero creare confusione tra i clinici.

Come anticipato nel *paragrafo 1.2*, il D.M. stabilisce inoltre che, nel **processo di selezione dei soggetti da profilare tramite CGP**, i MTB devono considerare le seguenti **caratteristiche del paziente**: malattia oncologica in fase avanzata, assenza di alternative terapeutiche autorizzate ed erogate dal SSN, aspettativa di vita non inferiore a 3 mesi, PS⁹ 0-2 che renda il paziente candidabile ad un trattamento. Secondo gli esperti seduti al tavolo in Regione Piemonte, la **target population ottimale del MTB** dovrebbe invece comprendere pazienti con una **prognosi di almeno sei mesi**, oltre che pazienti affetti da **tumori rari**. Nel caso ad esempio dei **sarcomi**, la maggior parte delle volte si parla di pazienti con dei **PS ottimali**, con una **prognosi favorevole entro sei mesi** e con **una/massimo due linee di trattamento**. Nel caso in cui non vi sia risposta al trattamento, in alcuni contesti dei sarcomi ci sarebbero possibilità terapeutiche individuate dalla **profilazione genomica estesa**.

Nella **target population** del MTB bisognerebbe includere inoltre sia i **pazienti che abbiano esaurito le linee terapeutiche convenzionali** sia i **casi oncogene addicted** – dove la sopravvivenza della cellula tumorale dipende fortemente dall'attività di un solo gene definito *driver*¹⁰ – **che non rispondono al trattamento** o che vanno **in progressione** e che quindi vanno rivalutati con una seconda profilazione con metodologia NGS, in quanto la terapia fallita sarebbe l'unica prospettiva terapeutica. Come già anticipato, infine, l'NGS corrispondente ai livelli I e II ESCAT andrebbe rimossa – rientrando nella pratica clinica – e ciò porterebbe a una grande **riduzione della numerica dei casi che il MTB dovrebbe intercettare**.

All'interno della **Rete della Medicina di Precisione in Oncologia della Campania** è stato **istituito il MTB regionale**, il quale rappresenta l'organo tecnico della ROC, e ne sono stati nominati i componenti con due rappresentanti di ogni CORPUS¹¹ e due rappresentanti di ogni CORP¹² (D.D. n. 167/2020 e D.D. n. 388/2021). In Regione Campania sono presenti anche **sei MTB aziendali a livello dei singoli CORP/CORPUS**. Il **MTB regionale, non ancora effettivamente operativo**, avrà il compito di definire la composizione e le modalità di funzionamento dei MTB dei CORP/CORPUS e la loro interazione con i GOM, di verificare e monitorare le loro attività, di analizzare l'andamento e i risultati dei test a livello regionale in funzione dei dati epidemiologici e di utilizzo dei farmaci biologici ecc.

⁹ Performance Status: misura del benessere psicofisico di un soggetto

¹⁰ mutazione genetica che svolge un ruolo fondamentale nello sviluppo del tumore poiché conferisce alle cellule malate un vantaggio di crescita

¹¹ Centri Oncologici di Riferimento Polispecialistici Universitari o a carattere Scientifico

¹² Centri Oncologici di Riferimento Polispecialistici

1 6 MTB aziendali in Regione Lombardia



Nonostante a livello normativo si preveda per ogni Regione Italiana **un unico MTB regionale centralizzato** e non vari MTB decentrati sul territorio regionale, la **Regione Lombardia** non ha ancora redatto una Delibera per l'istituzione di un unico MTB regionale, poiché, essendo una Regione molto ampia, che conta 10 mln di abitanti, un unico MTB non sarebbe sufficiente e quindi sono stati **istituiti da tempo sei MTB delocalizzati**, afferenti a 4 IRCCS, all'ASST Niguarda di Milano e all'ASST Sette Laghi di Varese.

Da un excursus sul **modello organizzativo del MTB di IEO** è emerso il fatto che esso ha una **valenza consultiva**, di produzione di un referto firmato di cui l'oncologo che ha in cura il paziente può tenere conto o meno. **Il MTB prende in carico quei pazienti che presentano una grande complessità** (che deriva dalla storia clinica del malato, dal fallimento di precedenti linee terapeutiche per la comparsa di linee di resistenza, e soprattutto dalla comparsa di varianti¹³) e il suo compito è trasformarla in una **nuova opportunità di cura**.

Ad oggi la Regione è al lavoro per l'**attivazione** in tempi rapidi **di un MTB regionale**, come strumento di *governance* clinico-organizzativa per un approccio sempre più personalizzato all'oncologia, e con un **ruolo di monitoraggio** (es. fornendo indicatori, riunendosi una volta ogni tre mesi ecc.) e di **coordinamento dei MTB aziendali** già implementati sul territorio, che sarebbe opportuno mantenere in ottica di Rete.

In **Regione Lazio** sono operativi **quattro MTB aziendali**, afferenti alle seguenti strutture di Roma: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IFO-IRCCS Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, IDI-IRCCS Istituto Dermopatico dell'Immacolata e Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico. Tra questi, il Policlinico Gemelli e l'IFO rappresentano i **centri di riferimento oncologico sul territorio laziale**, proponendo un volume importante di **studi clinici** e di proposte di **protocolli innovativi**, dal punto di vista diagnostico, terapeutico e chirurgico. In particolare, il **Policlinico Gemelli** sta partecipando ad un **Progetto Europeo** dal nome **CCI4EU** (*Comprehensive Cancer Infrastructures 4 Europe*), coordinato da **OEI** (*Organisation of European Cancer Institutes*), il cui obiettivo è quello di chiarire la **struttura organizzativa dei Cancer Center**, le **modalità organizzative** ed i relativi **MTB**. Anche a livello europeo emergono **perplexità sul modello da adottare** e in merito al MTB, se questo debba essere locale, regionale o nazionale.

Alla luce della normativa nazionale, la Regione Lazio dovrà lavorare per **istituire un MTB regionale**. Durante la discussione al tavolo di lavoro in Lazio è emersa l'**incertezza circa il ruolo che si vuole dare al MTB regionale**, in quanto si pensa che questa struttura dovrà sovrintendere le attività dei diversi MTB aziendali ed intervenire per comunicare le **autorizzazioni di tipo amministrativo** (es. per eseguire un test di profilazione genomica estesa o per indicare in terapia un farmaco *off-label*, per l'inserimento di un paziente in studi clinici, ecc.). La perplessità nasce nel momento in cui queste autorizzazioni potranno rallentare i processi di presa in carico del paziente e la distribuzione delle terapie oncologiche. Nonostante ci siano delle valide idee su come procedere per istituzionalizzare il MTB regionale, non è del tutto chiaro quale sarà il futuro della sua organizzazione e in Regione dovranno lavorare per definirlo.

Anche nel caso dell'**oncologia pediatrica** è importante che ci sia un MTB che dia indicazioni su aspetti chiave. È emerso che sarebbe auspicabile, nel caso di **patologie oncologiche pediatriche**, che il MTB fosse quanto più **centralizzato possibile** a livello nazionale, in quanto non avendo gli stessi numeri rispetto ai casi oncologici degli adulti, sarebbe meglio **concentrare la numerosità delle casistiche**.

¹³ Varianti o fusioni non ESCAT I, che possono meritare una valutazione per un farmaco *off-label* o l'inserimento in un *trial* clinico, possono emergere anche da pannelli fino a 50 geni

La **Regione Abruzzo** si impegna a **fare leva sulle best practice** già implementate nelle Regioni in cui la **ROR ed il MTB sono una realtà consolidata ed operativa**, per un accesso alle cure personalizzato, equo e tempestivo

Infine, la **Regione Abruzzo** non presenta alcun MTB: un contesto storico in cui sono attivi vari **MTB** – regionali e aziendali – più o meno funzionanti e con una distribuzione non omogenea lungo il territorio nazionale potrebbe rappresentare un’opportunità per la Regione Abruzzo nel **fare leva sulle best practice e sulle criticità** che altre Regioni hanno incontrato precedentemente per rendere questo strumento effettivamente operativo. Durante la discussione è emersa una grande voglia di lavorare insieme, di essere propositivi e di riunirsi, ancora prima dell’istituzione del MTB all’interno della Rete, in un **working group multidisciplinare**, in modo tale da cominciare a costruire e articolare il percorso del paziente con adenocarcinoma polmonare, andando a definire un programma di lavoro, un protocollo clinico organizzativo, un registro comune regionale,

per essere pronti con la rendicontazione di ciò che è stato fatto tramite il **monitoraggio degli indicatori di processo e di esito**. La Regione Abruzzo, con la recente approvazione del **Piano operativo della Rete Oncologica Regionale** (D.G.R. n. 817/2023), si impegna ad istituire il **gruppo di lavoro regionale interdisciplinare del MTB**. Esso sarà **coordinato dal Referente Clinico della ROR** e i vari esperti si incontreranno con la finalità di discutere su opzioni di terapie mirate basate su informazioni derivanti da *Comprehensive Genomic Profiling* sul DNA tumorale ottenuto da biopsie di pazienti con **tumori in stato localmente avanzato o metastatici, resistenti a pregresse terapie** ecc.



PROPOSTE OPERATIVE A LIVELLO REGIONALE

Sicilia	<ul style="list-style-type: none"> Istituire una/due figure di collegamento tra il GOM e il MTB che permettano una comunicazione rapida dei casi clinici al MTB. Codificare una procedura di attivazione del MTB da parte dei singoli oncologi in modo da velocizzare l’analisi del caso clinico quando non sia richiesta una valutazione da parte del GOM
Tutte le Regioni	<ul style="list-style-type: none"> Migliorare la comunicazione e l’informazione rispetto al ruolo e l’attività del MTB con i singoli centri ospedalieri, i GOM e gli oncologi, per dare visibilità a tutti gli attori rilevanti del supporto offerto, al fine di garantire un accesso alle cure personalizzato, equo e tempestivo, anche attraverso la distribuzione di un vademecum su come attivare la richiesta di accesso al MTB
Tutte le Regioni	<ul style="list-style-type: none"> Declinare le riunioni del MTB come attività di formazione, al di là dell’attività a supporto della clinica, potenziando la capacità della Rete di indirizzare i pazienti verso i percorsi più idonei attraverso una formazione dei componenti del gruppo multidisciplinare



PROPOSTE OPERATIVE A LIVELLO NAZIONALE

Tutte le Regioni	<ul style="list-style-type: none"> Istituire un unico MTB centralizzato regionale, come previsto nel D.M. del 30.05.2023, per far sì che siano effettuate le valutazioni necessarie e siano elaborate raccomandazioni in tempi rapidi da parte del MTB, che abbia una funzione di governance, coordinamento e monitoraggio dei MTB aziendali ove presenti
Piemonte	<ul style="list-style-type: none"> Definire le regole di ingaggio del MTB, ovvero la target population per i casi clinici di competenza del MTB e rivedere alcuni punti in merito ai criteri di inclusione dei pazienti eleggibili riportati nel D.M. del 30.05.2023 – tramite un’istanza da presentare al Ministero della Salute, congiuntamente con le ROR di Veneto, Emilia-Romagna e Toscana

3.2.4 L'equità di accesso ai farmaci off-label

In alcuni casi, in Italia è consentito l'accesso gratuito ad una terapia farmacologica prima che l'AIFA ne autorizzi la commercializzazione, per farmaci già autorizzati, per indicazioni diverse da quelle per le quali il medicinale è stato autorizzato in Italia (uso off-label). I percorsi per l'accesso precoce a un farmaco sono L. 648/1996, uso compassionevole, fondo nazionale AIFA (L. 326/2003 – fondo 5%) e uso non ripetitivo di terapie avanzate.

Il MTB rappresenta l'organismo istituzionale deputato ad esprimersi in merito a **prescrizioni di farmaci off-label**, la cui indicazione è derivata dagli esiti dei test di profilazione genomica estesa. Come definito nel D.M. del 30 maggio 2023, il MTB interviene, **sulla base della disponibilità di farmaci a bersaglio molecolare e delle condizioni generali del paziente**, nella decisione in merito alla scelta di terapie *target* correlate. Se sono identificate mutazioni per le quali esista uno o più **farmaci di potenziale beneficio**, il MTB esprime la sua indicazione nel referto. Qualora siano identificate una o più opzioni terapeutiche, il MTB verifica la possibilità di avviare il paziente ad una **sperimentazione clinica** o all'**uso compassionevole**.

Per il paziente che **non sia eleggibile al trial clinico** e per cui **non sia possibile l'accesso** – ai sensi del D.M. del 07 settembre 2017 recante “*Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica*” – **ai farmaci ad uso compassionevole**, il MTB può verificare il ricorso alle altre modalità normative previste per l'**accesso precoce**. In tale eventualità – pochi casi non gestibili diversamente e in presenza di livelli di evidenza almeno di fase 2 – con specifico riguardo al ricorso al **trattamento off-label** ai sensi della L. 94/1998 art. 3, comma 2, è opportuno prevedere a livello regionale dei **meccanismi** per i quali, **a fronte dell'indicazione del MTB**, sia **autorizzato l'acquisto del farmaco off-label**, al fine di garantire un'equità di accesso, in quanto ad oggi **la terapia è a carico del paziente o dell'azienda sanitaria in caso di ricovero**.

Affinché avvenga questo percorso di autorizzazione, sarebbe opportuno ad esempio **incrementare il fondo nazionale AIFA 5%**, che attualmente non basta per soddisfare il volume di richieste, come anche prevedere una **semplificazione delle procedure burocratiche** – le quali prevedono una grande quantità di documenti per l'autorizzazione – attraverso l'implementazione di **piattaforme online**, che possano facilitare la procedura, e con il coinvolgimento delle **farmacie ospedaliere**. A tal proposito, è auspicabile che il **farmacista ospedaliero**, che è una delle figure professionali che fa parte del MTB, possa interagire con le aziende farmaceutiche e con le Autorità Regolatorie, per **favorire l'accesso in tempi rapidi e congrui alle terapie**.

È necessario definire una procedura condivisa a livello nazionale di **regolamentazione dell'accesso ai farmaci off-label**, in modo da evitare disparità regionali nel recupero dei farmaci raccomandati. Una proposta emersa dai tavoli di confronto regionali è stata quella di riunire in un **tavolo trasparente a livello ministeriale i MTB regionali** – strutturati e inseriti nell'ambito delle ROR – che si accordino nel richiedere alle aziende farmaceutiche di **mettere a disposizione i farmaci actionable** sulla base delle mutazioni individuate, andando quindi a prevedere una **collaborazione tra pubblico e privato nella gestione dei dati clinici**.

In **Regione Lombardia** il **costo dei farmaci off-label grava sulla struttura ospedaliera**, Regione e azienda farmaceutica. Dato che attualmente le terapie proposte dai MTB sono abbastanza limitate, è possibile supportare il processo terapeutico dal punto di vista economico. Nel momento in cui vi sarà un ampliamento del numero di interventi anche nelle altre Regioni, sarà necessario il **supporto delle aziende farmaceutiche tramite partnership pubblico-privato**.

Attualmente la **Regione Sicilia** ha recepito la normativa nazionale per l'accesso ai farmaci *off-label*: nel caso in cui un clinico ritenga di sottoporre un paziente ad un farmaco al di fuori delle indicazioni, deve fare richiesta al **comitato etico aziendale**. **I costi graveranno sulla struttura che ne fa richiesta** e la Sicilia, essendo in **Piano di Rientro**, non può fare diversamente né può dedicare fondi *ad hoc* per questa esigenza.

Nelle Regioni italiane (es. Lombardia, Sicilia e Campania), in attesa di una procedura regolatoria nazionale, i **costi delle terapie off-label gravano sulle strutture ospedaliere**

In **Regione Campania**, alcune strutture sono in grado di **coprire i costi dei farmaci off-label** tramite risorse aziendali, ma solo per un numero esiguo di casistiche. Nel momento in cui il numero dei pazienti investigati con tecnica NGS aumenterà, **ci sarà bisogno di un fondo ad hoc**, che non potrà dipendere da fondi aziendali o regionali. Inoltre, sarebbe ottimale se il fondo coprisse **il costo del test insieme al farmaco off-label**, garantendo così l'**appropriatezza prescrittiva del test e di conseguenza del farmaco**. Quindi, alla luce della necessità di questo fondo *ad hoc* per i farmaci *off-label* in relazione al proprio test predittivo genomico, la Campania propone lo stanziamento di **due differenti fondi**: il primo allocato a quei pazienti positivi ad una mutazione, alla quale corrisponde un **farmaco off-label** e il secondo destinato ai **farmaci agnostici**.

In attesa dell'attuazione di una soluzione di regolamentazione a livello nazionale, in **Regione Piemonte** si è parlato di muoversi secondo **regole regionali comuni per l'off-label**. È fondamentale stabilire dei **criteri comuni per l'accesso ai farmaci off-label dal punto di vista regionale**, con una **regolamentazione sistematica**, come già avviene presso **AOU Città della Salute e della Scienza (PO Molinette)** di Torino.

In **Regione Lazio** è in sperimentazione una procedura regolatoria, definita *sub iudice*, per un **accesso dei farmaci off-label a costi economicamente sostenibili**

In **Regione Lazio**, la **Fondazione per la Medicina Personalizzata, Alleanza Contro il Cancro (ACC)** e oltre **75 centri oncologici italiani** avvieranno una **sperimentazione clinica sul modello mutazionale**, che proporrà l'impiego della procedura *sub iudice* (Marchetti P. et al., Eur J Cancer, 2023) – descritta nel *paragrafo 1.3* – che prevede la **cessione del farmaco** ancora in fase di sperimentazione clinica **a titolo gratuito, da parte dell'azienda farmaceutica al SSN, per un gruppo limitato di pazienti e per un periodo di tempo concordato** nel quale si osserva la risposta della terapia. L'assunzione del farmaco può evolversi in due scenari: i) il trattamento con il farmaco ha un **esito negativo** e quindi il SSN non è tenuto a rimborsare l'azienda farmaceutica, ii) il trattamento con il farmaco ha un **esito positivo** e in questo caso

l'Azienda può decidere di acquisire i dati relativi, in aderenza ai decreti attuativi della Legge sulla ricerca indipendente, per definire con gli Enti regolatori il valore del trattamento in quel sottogruppo di pazienti e stabilire l'entità del rimborso. Da un lato questa proposta operativa potrebbe identificare nuovi percorsi terapeutici consentendo **l'inserimento dei pazienti italiani in protocolli innovativi**, dall'altro potrebbe rappresentare una **opportunità di sostenibilità economica del farmaco per il SSN**.

Le varie Regioni si sono mostrate aperte nel creare **connessioni con gruppi cooperativi europei**, che discutono nell'ambito di patologie specifiche e rare per favorire una gestione ottimale dei pazienti (es. FICOG (*Federation of Italian Cooperative Oncology Groups*) o il MITO – gruppo di ricerca in Ginecologia Oncologica). Ciò potrebbe portare ad una rapidità di risoluzione del caso clinico da parte del MTB, e nello stesso tempo anche all'accesso al farmaco stesso, dato l'eventuale percorso che potrebbe essere già attivato in Regione da questi gruppi.



PROPOSTE OPERATIVE A LIVELLO REGIONALE

Piemonte

- Dare delle **regole comuni a livello regionale** sulla gestione dell'accesso ai farmaci off-label, per avere una **regolamentazione sistematica** e una maggiore offerta di terapie innovative



PROPOSTE OPERATIVE A LIVELLO NAZIONALE

Tutte le Regioni

- Istituire una **procedura a livello nazionale** per la **regolamentazione dell'accesso ai farmaci off-label**, al fine di non vanificare tutti gli sforzi fatti in termini di profilazione genomica estesa dei pazienti, prevenendo l'incremento del fondo nazionale AIFA 5% e una **semplificazione delle procedure amministrative**, eventualmente anche attraverso **soluzioni digitali**, coinvolgendo le **farmacie ospedaliere**

Tutte le Regioni

- Identificare nuovi protocolli e percorsi terapeutici con AIFA e creare modalità alternative per l'ottenimento dei **farmaci off-label a costi sostenuti per il SSN** (es. modelli di **risk sharing** sull'outcome dei pazienti)

Tutte le Regioni

- Aprire alla possibilità di **sviluppare partnership pubblico-privato strutturate**, con la compartecipazione e il supporto delle aziende farmaceutiche per l'accesso ai farmaci off-label

3.3 Le iniziative delle Associazioni Pazienti per l'ottimizzazione del percorso del paziente oncologico

Il ruolo del paziente oncologico sta evolvendo: vi è una maggiore consapevolezza nel voler intraprendere un percorso di cura preciso e personalizzato e conoscere le opportunità offerte dalla medicina personalizzata.

La Lampada di Aladino ETS si sta dedicando ad attuare sia su scala regionale che su scala nazionale **azioni di sensibilizzazione e di informazione** non solo per gli operatori e i politici, ma anche in generale per la popolazione, i pazienti ed i caregiver

Oggi giorno i pazienti risultano essere molto attenti ed informati riguardo i possibili percorsi di cura e richiedono sempre di più un approccio personalizzato. Per questo motivo, è fondamentale che la **comunicazione tra medico e paziente sia efficace e concreta**, in modo tale che il paziente sia altamente informato e diventi sempre di più il **protagonista del proprio percorso**. Questo si traduce nella necessità di rendere il **linguaggio tecnico dello specialista più semplice** per il paziente e la sua famiglia, che sappia **spiegare al paziente** in modo chiaro ed inequivocabile **ciò di cui realmente ha bisogno**. È fondamentale, inoltre, che si potenzi la **comunicazione medico-medico**, che non si limiti solo alle ordinarie riunioni di GOM. Tali aspetti sicuramente richiederanno del tempo ed uno sforzo che dovrebbe partire fin dalla **formazione**

universitaria delle nuove generazioni di clinici.

In un ambito così delicato e complesso, è importante che **tutti i medici**, che siano anatomopatologi, genetisti o oncologi, **si assumano la propria responsabilità**. È emersa quindi l'apertura ad una **logica di mini-counseling**, per cui qualunque professionista in questo ambito possa contribuire nella comunicazione ed informazione al paziente con assunzione di responsabilità.

È stato riportato che il **tempo** per effettuare una visita è molto **limitato** – per tale motivo è difficile creare questa consapevolezza nei pazienti – e che purtroppo è necessario **dosare le informazioni** (es. notizie sulla patologia, l'eventuale prognosi, l'aspettativa di vita eventuale, la profilazione genomica ecc.), cercando anche di non creare troppe aspettative data la **bassa incidenza dei positivi ai test basati su metodologia NGS**. È inoltre fondamentale portare attenzione all'informazione scorretta e guidare il paziente nella **lettura di fonti vere e convalidate**.

Salute Donna ODV si impegna, sia a livello locale che nazionale, a **valorizzare la comunicazione in oncologia**, andando ad attivare iniziative tra cui l'istituzione di **corsi sulla comunicazione medico-paziente** nei centri oncologici per un sempre maggiore coinvolgimento dei pazienti

Durante i tavoli di confronto regionali sono emerse varie problematiche che gli oncologi, con il **supporto delle Associazioni Pazienti**, dovrebbero esplicitare ai pazienti, tra cui:

- informarlo eticamente delle **basse probabilità** che i pazienti hanno, quando vengono profilati tramite **CGP**, di poter **accedere ad un farmaco innovativo**;
- comunicargli che la maggior parte delle volte l'oncologo richiede un **test basato su metodologia NGS per individuare mutazioni tissutali**, le quali in una patologia oncologica possono **cambiare nel tempo**, quindi, fare una profilazione molto precoce di una malattia oncologica potrebbe non essere efficace, mentre invece una mutazione nella recidiva di una malattia potrebbe tornare eventualmente utile per un trattamento;
- informarlo adeguatamente sul fatto che i test molecolari basati su tecnologia NGS possono fornire altresì **informazioni su eventuali mutazioni germinali, indici di possibile trasmissione ereditaria della patologia**. Ciò può suggerire la necessità di un *counseling* genetico e di **ulteriori test germinali**, eventualmente da estendere ad altri componenti della famiglia, percorso che ad oggi nelle varie Regioni italiane non risulta essere ancora ben organizzato. Sarebbe opportuno costruire un **network strutturato che dal somatico passasse al germinale**. In questo ambito, le **attività di prevenzione** promosse dalle **Associazioni Pazienti** potrebbero giocare un ruolo fondamentale, poiché si potrebbero individuare dei soggetti sani, ma a rischio di sviluppare neoplasie, che, se monitorati tempestivamente, potrebbero intraprendere un percorso di presa in carico personalizzato che porta dei benefici in termini di costo per il Sistema Salute.

In merito a questo ultimo punto durante il **tavolo di lavoro in Abruzzo** è emersa la criticità della mancanza di un **consenso informato** da far firmare ai pazienti in merito alla richiesta del pannello NGS, soprattutto per le implicazioni ed i risvolti eredo-familiari sul trattamento. Sarebbe utile dal punto di vista organizzativo, ad esempio, avere **due ordini di consenso**, uno per le **determinazioni molecolari** ed il secondo per le **determinazioni germinali**.

Europa Uomo Italia Onlus si impegna a non far sentire spaesato il paziente nella gestione del proprio percorso tramite **iniziative di comunicazione**, indirizzando il paziente verso una struttura piuttosto che un'altra a seconda della tipologia/gravità della patologia

Le **Associazioni Pazienti** ricoprono un ruolo molto importante durante il percorso di cura, fornendo un **sostegno al paziente nel fornire le basi per una efficace discussione con l'oncologo**, nella **comprensione di alcune terminologie complesse** che, sia durante la diagnosi che durante la formulazione del percorso terapeutico, potrebbero non essere chiare a primo impatto al paziente stesso. Tale aspetto richiederà l'organizzazione di **percorsi di formazione per i volontari delle Associazioni Pazienti**, le quali dovranno essere parte integrante dei centri di oncologia, in modo tale da poter collaborare con i gruppi multidisciplinari e condividere in tavoli tecnici regionali non solo l'esperienza ma anche la competenza.

Grazie alla maturità ed al livello di preparazione tecnica raggiunti, le Associazioni Pazienti attive in ambito oncologico sono oggi in grado di individuare, intercettare e carpire per prime i **bisogni ancora inespressi dei pazienti**, trasformandoli in istanze idonee, anche dal punto di vista formale, ad essere esaminate da parte delle autorità competenti; in particolare la stretta contiguità con i malati, con le loro famiglie e con i caregiver, consente alle Associazioni Pazienti in oncologia di **monitorare e valutare direttamente sul campo l'efficacia complessiva dell'assistenza**, in ogni sua dimensione, anche attraverso parametri non clinici, ma relativi alla qualità della vita intesa nella sua accezione più completa.

Associazione PaLiNUro si occupa di tumore alla vescica ed è un'Associazione in cui **pochi pazienti rispecchiano i criteri di eleggibilità alla profilazione genomica estesa**. Questa Associazione ha fatto emergere la concreta difficoltà che ha nello spiegare ai pazienti il motivo per cui, nella maggior parte dei casi, non si possa rientrare subito nei criteri di inclusione del MTB

Le Associazioni Pazienti inoltre stanno sempre di più ricoprendo un **ruolo decisionale nel disegno dei PDTA regionali**, nella caratterizzazione dei percorsi migliorativi per i pazienti e nella **regolamentazione di procedure uniformi**. Tale coinvolgimento dovrebbe "essere la regola", ma in realtà è ancora un'eccezione. All'interno delle linee guida delle **Reti Oncologiche Regionali** è in programma di **rafforzare il ruolo delle Associazioni Pazienti in campo oncologico** all'interno delle decisioni di politica sanitaria.

Europa Donna Italia è stata coinvolta nei tavoli istituzionali dando un contributo attivo nell'**elaborazione dei PDTA regionali in campo oncologico**

Europa Donna Italia, ad esempio, è stata coinvolta nei tavoli istituzionali in **Regione Sicilia** per la **redazione del percorso del PDTA regionale per il tumore al seno**, si è posta in prima linea a livello nazionale e regionale (in particolare in Sicilia in cui c'è sempre stato un confronto costante e costruttivo) per l'**ottenimento di fondi dedicati per i test genomici per il tumore ormono-responsivo alla mammella** ed è stata inserita all'interno del **comitato onco-ematologico di AIFA** a rappresentanza delle Associazioni Pazienti, con lo scopo di **accelerare il processo di accesso e di disponibilità dei farmaci innovativi**.

La **delegazione Sicilia della Rete di Europa Donna Italia**, inoltre, tra le sue attività va a contestualizzare a livello regionale ciò che avviene a livello nazionale, andando a colmare le carenze nelle tempistiche di recepimento dei Decreti Ministeriali a livello regionale, e quindi le attese dei pazienti che desiderano essere allo stesso livello di altre Regioni dove c'è una migliore pianificazione.

Anche l'**associazione nazionale Acto Italia ETS**, insieme con le sue **sette affiliate regionali** (Acto Piemonte, Acto Lombardia, Acto Triveneto, Acto Toscana, Acto Campania, Acto Puglia, Acto Sicilia), si impegna fortemente nel promuovere **progetti di informazione** per le pazienti affette da tumore ovarico per garantire il **diritto di accesso ai test diagnostici di ultima generazione, alle terapie innovative e ai percorsi di cura personalizzati**. Tra le varie iniziative, pubblica e distribuisce guide pratiche per le donne con predisposizione ereditaria al tumore in **partnership** con la rete Europea dei Gruppi di Advocacy sui tumori Ginecologici (ENGAGE) e ha partecipato con propri rappresentanti all'**elaborazione dei PDTA per il tumore ovarico** nelle Regioni Piemonte, Puglia, Campania e Sicilia.

Acto Italia ETS promuove **campagne informative** per aumentare la conoscenza del carcinoma ovarico e l'importanza della **diagnosi tempestiva** attraverso l'**accesso ai test molecolari predittivi** e fornisce alle **pazienti affette da tumore ovarico servizi di supporto** al miglioramento della qualità di vita durante il percorso di malattia

Walce Onlus, con il **Progetto EPROPA** (*European Program for ROutine testing of Patients with Advanced lung cancer*) offre sia **test genomico gratuito** che, in caso di alterazioni *actionable* per le quali sia attivo uno studio clinico, il **supporto logistico gratuito** per paziente e caregiver per **partecipare alla sperimentazione clinica** sia intra che extraregionale

Il Presidente AIOM Francesco Perrone sta supportando a livello nazionale la visione del *patient journey* dalla **diagnosi precoce all'accessibilità ad una profilazione genomica**. F.A.V.O. – **Federazione delle Associazioni di Volontariato in Oncologia** sta spingendo molto in questo senso a livello nazionale, per fare in modo che le ROR costruiscano una struttura organizzativa che consenta la presa in carico globale del paziente in ogni suo aspetto, che non consideri soltanto l'offerta della migliore terapia, ma anche l'accesso ai servizi (es. supporto psicosociale ecc.), in modo da evitare una interruzione del *patient journey* nel caso in cui il farmaco a bersaglio molecolare non sia tollerato o sia gravato da tossicità, con l'obiettivo di portare ad un aumento dell'aspettativa di vita.

È necessario che tutti i pazienti siano a conoscenza delle possibilità riguardo la profilazione genomica basata su metodologia NGS, non solo quelli che presentano una patologia per cui sono disponibili i test NGS, come il tumore polmonare. Per questo motivo è importante evitare la "settorializzazione" dei pazienti, con l'obiettivo di presentare una **profilazione integrale per tutte le categorie di pazienti la cui patologia ricada nell'ambito di un PDTA che declini come appropriato il test**; ciò esiterebbe in un risparmio per il Sistema Salute e non in un costo aggiuntivo.

È necessario, infine, un cambiamento culturale poiché il **ruolo da protagonista rivestito dalle Associazioni Pazienti** permetterà di generare valore per il paziente, ponendolo in primo piano.



PROPOSTE OPERATIVE A LIVELLO REGIONALE

Tutte le Regioni	<ul style="list-style-type: none"> Migliorare la comunicazione medico-medico e medico-paziente affinché risulti efficace e concreta, in modo tale che il paziente sia altamente informato e diventi sempre più il protagonista del proprio percorso. Questo si traduce nella necessità di avere un linguaggio del professionista più semplice per il paziente: per questa ragione è necessario prevedere una maggiore attenzione fin dalla formazione universitaria delle nuove generazioni di clinici
Tutte le Regioni	<ul style="list-style-type: none"> Rendere le Associazioni Pazienti sempre più protagoniste lungo il percorso di presa in carico del paziente: per questo motivo è importante prevedere il loro coinvolgimento nei processi decisionali, quali la definizione di PDTA, la creazione di percorsi migliorativi e lo stanziamento dei fondi per i test basati su metodologia NGS, e in attività a supporto del paziente, informandolo su temi etici, su eventuali mutazioni germinali che potrebbero essere indici di possibile trasmissione ereditaria della patologia ecc.
Tutte le Regioni	<ul style="list-style-type: none"> Garantire la presenza delle Associazioni Pazienti e dare voce alle esperienze dei pazienti dove c'è la governance, dove ci sono possibilità e momenti di riorganizzazione, non nelle riunioni tecniche dei MTB
Abruzzo	<ul style="list-style-type: none"> Rendere disponibile un consenso informato per la profilazione genomica, al fine di rendere consapevoli i pazienti delle implicazioni a livello di predisposizione genetica
Tutte le Regioni	<ul style="list-style-type: none"> Attuare programmi di sensibilizzazione a livello regionale e nazionale, perché il paziente sia sempre di più informato in merito al proprio percorso diagnostico-terapeutico e alle modalità di accesso alle cure migliori sul proprio territorio

4 I Messaggi Chiave di APMP & Regioni

La **medicina di precisione in oncologia** rappresenta un **approccio innovativo** che consente di indirizzare il paziente, sin dalla diagnosi, verso **percorsi terapeutici mirati**, che portano ad un **aumento della sopravvivenza e della qualità di vita** del paziente, **limitano gli effetti collaterali** e **riducono i costi per il Sistema** in un'ottica di dispendio di giornate di lavoro, evitando trattamenti inefficaci o dannosi. L'oncologia di precisione ha rivoluzionato l'approccio alla cura dei tumori, aprendo nuove possibilità di trattamento personalizzato, efficace e mirato. Questa rivoluzione è avvenuta grazie all'**utilizzo delle tecnologie NGS**, che sono in grado di identificare specifiche **alterazioni molecolari** del tumore con un unico test, a cui si può rispondere con **farmaci mirati a bersaglio molecolare**.

Nonostante i notevoli progressi ottenuti grazie alla medicina di precisione in oncologia, questo campo è ancora in continua evoluzione: è necessario che l'oncologia mutazionale sia implementata in maniera strutturata a livello di Sistema, tramite lo **sviluppo di nuovi modelli di governance clinico-organizzativi** che assicurino **equità di accesso** per tutti i pazienti. Ciò richiede l'**implementazione** di tutta una serie di **"strumenti operativi della medicina di precisione"** sia a livello nazionale che regionale, tra cui l'istituzione di una efficiente **rete di laboratori per l'esecuzione dei test basati su metodologia NGS**, l'**attivazione dei MTB nell'ambito delle ROR** ed il relativo **accesso ai farmaci oncologici innovativi**.

In questo contesto, il **Progetto "APMP & Regioni"**, tramite un percorso di **tavoli di confronto in sei Regioni Italiane**, si è posto l'obiettivo di fornire una **fotografia dello stato dell'arte della medicina di precisione in oncologia** e di costruire, sulla base delle varie esperienze, delle proposte **operative concrete**, avvalendosi del contributo dei **principali esperti in questo ambito** e del supporto delle **Associazioni Pazienti del Gruppo APMP**.

Sulla base delle evidenze emerse durante il percorso, il Progetto "APMP & Regioni" ha promosso **quattro messaggi chiave (figura 10)** al fine di **identificare le azioni concrete** per colmare i divari presenti nell'ambito della medicina personalizzata in oncologia sul territorio italiano e per garantire una efficace gestione del paziente in grado di **superare le disuguaglianze di accesso ai test diagnostici e alle terapie innovative**.

In questo senso, un messaggio chiave che è emerso riguarda una vera e propria **disomogeneità** riscontrata **tra le Regioni italiane** nella definizione e organizzazione della **rete dei centri specialistici regionali per l'esecuzione dei test NGS per la profilazione di alterazioni di I livello ESCAT e per la profilazione genomica estesa**, sulla base di determinati criteri stabiliti a livello normativo. Una volta selezionati i centri, è fondamentale che le Regioni definiscano le **competenze** e le **specificità** delle strutture identificate a livello di **tipologia di test e di tumori analizzati**, con un **adeguamento logistico** che permetta di rispondere alla **crescente domanda dei pazienti** che necessitano di un percorso di presa in carico e cura personalizzato. Inoltre, dal momento che in alcune Regioni si prospetta una possibilità di **apertura a centri privati**, è emersa la necessità di **uniformare la qualità dei test NGS offerti ai pazienti** su scala nazionale.

È stata riscontrata una **eterogeneità tra le Regioni** relativamente all'istituzione e all'**effettiva operatività dei MTB**. È necessario **implementare ed eventualmente perfezionare il D.M. (GU del 16.08.2023)** per un concreto **monitoraggio e coordinamento dei MTB**, che acceleri e supporti il processo di **istituzione** (nelle Regioni ove non presenti) e della relativa **operatività** di quelli già esistenti nell'ambito delle ROR. Ad oggi, mentre alcune Regioni presentano un modello di **MTB regionale centralizzato** operativo o in fase di attivazione, vi sono invece Regioni che hanno istituito diversi **MTB delocalizzati** e stanno cercando di creare una **sovrastuttura regionale** per rispondere al Decreto, così come Regioni ancora in mancanza di un MTB. Per un'efficace implementazione dell'oncologia di precisione, è essenziale che siano stabilite **regole chiare ed uniformi** sul territorio nazionale di attivazione dei MTB, fornendo una **indicazione chiara** relativa alla tipologia di **pazienti da analizzare (target population)** e ai **compiti** del MTB.

Un altro aspetto fondamentale riguarda l'implementazione di **piattaforme informatiche regionali** – che confluiscono poi in una piattaforma unica nazionale – per la **condivisione dei dati tra i diversi MTB**. Solamente una implementazione coordinata di tali strumenti tecnologici permetterà di rendere accessibile il numero di informazioni sempre crescente generato dai MTB e fornirà, in ultima istanza, uno dei mezzi chiave per la **"messa in rete" dell'offerta di medicina personalizzata in oncologia a livello nazionale**.

Un **altro fattore imprescindibile** emerso durante i tavoli di confronto regionali è sicuramente quello della **formazione**. Nel dettaglio, è fondamentale che la **classe medica**, così come **tutti gli altri professionisti attuali e futuri** nel nostro Sistema Salute siano **formati** da un lato sulle possibilità offerte da queste innovazioni tecnologiche e per una corretta **interpretazione dei dati molecolari complessi**, dall'altro sulla loro **capacità di comunicare** queste nuove opzioni ai **pazienti**, garantendo la massima trasparenza e comprensione da parte del paziente non solo delle opportunità ma anche dei limiti nell'intraprendere un percorso di cura personalizzato.

Dal punto di vista normativo, affinché vi sia una maggiore omogeneità e uniformità tra le Regioni, è necessario che sia stabilita una adeguata regolamentazione dal punto di vista della **rimborsabilità dei test e delle terapie**. In tal senso, se l'**aggiornamento del Nuovo Nomenclatore Tariffario LEA** dopo 7 anni (che entrerà in vigore il 1° gennaio 2024) poteva rappresentare un'importante opportunità per fornire delle indicazioni chiare a livello di rimborsabilità dei test NGS oncologici per la profilazione delle alterazioni di I livello ESCAT, il **mancato inserimento delle prestazioni per le alterazioni genetiche somatiche** per quei **setting di patologia** per cui ne è prevista l'indicazione è un passo indietro che richiede un'**immediata rettifica ed inserimento** al fine di non vanificare gli sforzi che si stanno portando avanti a livello regionale. Sarebbe utile **specificare con maggiore precisione la differenza tra una metodica di laboratorio** (il sequenziamento mediante apparecchiature di NGS) e l'**esame di laboratorio** (profilazione genomica somatica con piccoli pannelli, volta alla identificazione delle sole mutazioni suscettibili di trattamento con farmaci già autorizzati da AIFA o comunque disponibili in programmi di accesso non a carico del SSN, rispetto ad una profilazione genomica somatica estesa, che in questo momento trova applicazioni reali solo in un contesto di ricerca clinica o in modelli innovativi di assistenza, ancora non perfettamente codificati).

In un'ottica di **stanziamenti di risorse**, da parte di tutte le Regioni, è emersa la ben nota criticità legata al **fondo nazionale stanziato per i test NGS per adenocarcinoma polmonare e colangiocarcinoma**, ossia l'inadeguatezza dello stesso a coprire il costo di tutti i casi stimati, nonché i ritardi riscontrati per l'**accesso al fondo** in varie Regioni. Per questo, è necessario prevedere la creazione di un **fondo** per garantire la **valutazione con NGS** per le neoplasie per le quali sono disponibili **farmaci autorizzati dal SSN** (*target* molecolare con **livello ESCAT I**) e di un **fondo** per la **profilazione genomica estesa dei pazienti** non suscettibili di ulteriori terapie oncologiche efficaci ed **analizzati dai MTB**. Infine, per non vanificare tutti gli sforzi fatti per consentire un adeguato ed equo accesso a questa diagnostica innovativa, è essenziale prevedere lo stanziamento anche di un **fondo** a livello nazionale **per i farmaci off-label** raccomandati dai MTB, oppure regolamentare la rimborsabilità di questi farmaci nelle varie Regioni – tramite lo sviluppo di **partnership pubblico-privato** con le aziende farmaceutiche – per una sempre maggiore **equità di accesso anche alle terapie**. È indispensabile definire modalità certe, rapide e costo-efficaci per consentire l'accessibilità ai farmaci necessari a perseguire le alterazioni genetiche rilevate nei test NGS.

Al fine di evitare che non vengano più erogate prestazioni di **profilazione genomica NGS** per i pazienti oncologici, vista anche la scadenza del fondo per l'adenocarcinoma polmonare, è necessario inserire nel **tariffario LEA** codici di rimborso per pannelli NGS per la profilazione delle alterazioni molecolari di I livello ESCAT. In aggiunta, sarebbe opportuno prevedere anche lo stanziamento di un fondo **per i test di profilazione genomica estesa indicati dai MTB**, così come da D.M. del 30 maggio 2023.

Durante i tavoli di confronto, al di là dell'importante e concreta discussione legata agli strumenti regionali e nazionali necessari per l'implementazione di un'oncologia di precisione, il tema dell'**equità di accesso** è stato il **filo conduttore di tutto il percorso** che ha visto le **Associazioni Pazienti come protagoniste**: la loro presenza ed i loro importanti contributi hanno aumentato la consapevolezza tra gli esperti, portando ai tavoli i **bisogni espressi dai pazienti**. In aggiunta, il confronto aperto con clinici, Reti, MTB e Istituzioni Regionali ha permesso alle Associazioni Pazienti stesse di maturare una **maggiore coscienza in merito alle sfide e prospettive della medicina di precisione** per i pazienti e caregiver, che potranno essere utili per lo **sviluppo di percorsi** di informazione, accompagnamento ed accesso sempre più **chiari, condivisi ed equi**. In tal senso, in tutti i tavoli è stato sottolineato l'enorme **valore aggiunto** che un sempre maggiore **coinvolgimento delle Associazioni Pazienti nelle scelte di politica sanitaria** nei vari tavoli decisionali porti per riconoscere e fornire risposta ai bisogni ancora insoddisfatti dei pazienti.

In conclusione, c'è ancora tanta strada da fare per garantire una **corretta implementazione della medicina di precisione nei territori italiani**. Grazie ad una continua **condivisione delle esperienze regionali** e ad una **governance a livello nazionale** potrà essere offerto sempre di più ai pazienti un accesso equo e tempestivo ai percorsi di presa in carico e cura personalizzati.

I Messaggi Chiave di “APMP & Regioni”



LA RETE DEI CENTRI CHE UTILIZZANO METODICHE NGS

È necessario che le Regioni completino l'**identificazione dei centri** adibiti all'**esecuzione di test NGS per la profilazione di alterazioni molecolari di I livello ESCAT**, così come in ottica futura perfezionino l'identificazione dei centri altresì dedicati a una **profilazione genomica estesa (CGP)** per rispondere alla crescente domanda dei pazienti.



L'OPERATIVITA' DEI MTB

È cruciale implementare e rendere concreto il **Decreto Ministeriale (GU del 16.08.2023)** che delinea una **governance nazionale di coordinamento dei MTB**, al fine di **supportare le ROR** nel processo di istituzione dei MTB regionali e per **monitorare l'operatività degli stessi**.



L'ACCESSO AI TEST NGS E CGP E ALLE TERAPIE

Al fine di evitare che non vengano più erogate prestazioni di **profilazione genomica NGS** per i pazienti oncologici, vista anche la scadenza del fondo per l'**adenocarcinoma polmonare**, è necessario inserire nel **tariffario LEA** codici di rimborso per pannelli NGS oncologici. In aggiunta, sarebbe opportuno prevedere anche lo stanziamento di un **fondo per i test di profilazione genomica estesa indicati dai MTB**, nonché la definizione di un percorso chiaro per l'**accesso ai farmaci off-label**.



IL RUOLO DELLE ASSOCIAZIONI PAZIENTI

È essenziale prevedere un sempre maggiore **coinvolgimento delle Associazioni Pazienti** nelle scelte di **politica sanitaria** per portare la voce del paziente nei tavoli decisionali e per passare dall'**ascolto alla partecipazione attiva dei cittadini**.

Figura 10: Una sintesi dei quattro Messaggi Chiave del Progetto “APMP & Regioni” per una corretta implementazione dell'oncologia mutazionale su scala nazionale

Bibliografia e sitografia

Accordo Stato Regioni Rep. Atti n. 59/CSR del 17.04.2019; *Revisione delle Linee guida organizzative e delle raccomandazioni per la Rete Oncologica che integra l'attività ospedaliera per acuti e post acuti con l'attività territoriale*; 2019

AGENAS; *Quinta Indagine Nazionale sullo stato di attuazione delle Reti Oncologiche Regionali*; Rapporto 2023

AIOM, AIRTUM, Fondazione AIOM, Osservatorio Nazionale Screening (ONS), PASSI e PASSI d'Argento, SIAPeC-IAP; *I numeri del cancro in Italia 2023*; 2023

APMP: <https://apmp.info/>

APMP – Associazioni Pazienti, *Insieme per il diritto alla Medicina Personalizzata in oncologia*; *Libro bianco della medicina personalizzata in oncologia*; 2021

Azienda Zero: <https://www.aziendazero.piemonte.it/>

GU n. 256 del 02.11.2017, DM del 07.09.2017; *Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica*; 2017

GU n. 265 del 06.11.2021, art. 8, commi 1-bis-1-quater del DL n. 152 del 06.11.2021, convertito con modificazioni dalla L. n. 233 del 29.12.2021; *Istituzione dei MTB e dei Centri NGS da parte delle Regioni - Disposizioni urgenti per l'attuazione del Piano nazionale di ripresa e resilienza (PNRR) e per la prevenzione delle infiltrazioni mafiose*; 2021

GU n. 310 del 31.12.2021, art. 1, comma 684 del DL n. 234 del 30.12.2021; *Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2022 e bilancio pluriennale per il triennio 2022-2024*; 2021

GU n. 303 del 29.12.2022, art.1, comma 539 del DL n. 197 del 29.12.2022; *Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2023 e bilancio pluriennale per il triennio 2023-2025*; 2022

GU n. 42 del 19.02.2022, DM del 30.11.2021; *Misure volte a facilitare e sostenere la realizzazione degli studi clinici di medicinali senza scopo di lucro e degli studi osservazionali e a disciplinare la cessione di dati e risultati di sperimentazioni senza scopo di lucro a fini registrativi*; 2021

GU n. 253 del 28.10.2022, DM del 30.09.2022; *Riparto del fondo per il potenziamento dei test di Next-Generation Sequencing di profilazione genomica dei tumori dei quali sono riconosciute evidenza e appropriatezza*; 2022

GU n. 80 del 04.04.2023, DM del 06.03.2023; *Potenziamento dei test di Next-Generation Sequencing per la profilazione genomica del colangiocarcinoma*; 2023

GU n. 181 del 04.08.2023, DM del 23.06.2023; *Definizione delle tariffe dell'assistenza specialistica ambulatoriale e protesica*; 2023

GU n. 190 del 16.08.2023, DM del 30.05.2023; *Istituzione dei Molecular Tumor Board e individuazione dei centri specialistici per l'esecuzione dei test per la profilazione genomica estesa Next Generation Sequencing (NGS)*; 2023

GU n. 278 del 28.11.2023, DM del 08.11.2023; *Criteri e modalita' di riparto tra le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano del Fondo per l'implementazione del Piano oncologico nazionale 2023-2027*; 2023

IQN Path, ECPC ed EFPIA; *Improving cancer care through broader access to quality biomarker testing. Policy recommendations*; 2021

Marchetti P., Curigliano G., Calabria S., Piccinni C., Botticelli A., Martini N.; *Do more targets allow more cancer treatments, or not?*, Eur J Cancer; 2023

Ministero della Salute; *Piano Oncologico Nazionale: documento di pianificazione e indirizzo per la pianificazione e il contrasto del cancro 2023-2027*; 2023

Mosele F., Remon J., Mateo J., Westphalen CB., Barlesi F., Lolkema MP., Normanno N., Scarpa A., Robson M., Meric-Bernstam F., Wagle N., Stenzinger A., Bonastre J., Bayle A., Michiels S., Bièche I., Rouleau E., Jezdic S., Douillard J-Y., Reis-Filho JS., Dienstmann R., André F.; *Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group*, Ann Oncol; 2020

Pinto C., Normanno N., Jommi C., Altini M., Ravasio G.; *Profilazione genomica del NSCLC: confronto costi tra metodiche standard e test NGS*, Economia & Politica del Farmaco e delle Tecnologie sanitarie; 2021

Pinto C., Normanno N., Jommi C., Pruneri G., Ravasio G.; *Incremento del Fondo Test NGS nell'ambito di un uso razionale delle risorse nell'Oncologia di Precisione*, Economia & Politica del Farmaco e delle Tecnologie sanitarie; 2022

Pinto C., Normanno N., Jommi C., Pruneri G., Ravasio G.; *Nomenclatore LEA: risparmio di 27 milioni di euro con l'inserimento di tariffe per TEST NGS oncologici coerenti con i costi di produzione*, Economia & Politica del Farmaco e delle Tecnologie sanitarie; 2023

Pinto C., Normanno N., Martini N., Jommi C., Pruneri G., Ravasio G.; *Oltre 31.000 pazienti oncologici in attesa di TEST NGS: necessari Fondi 2024 aspettando Tariffe LEA, per rendere effettivi i risparmi per SSN e garantire diagnosi e terapie appropriate*, Economia & Politica del Farmaco e delle Tecnologie sanitarie; 2023

Portale Istituzionale Sanità Regione Abruzzo: <https://sanita.regione.abruzzo.it/>

Portale Istituzionale Regione Campania: <http://www.regione.campania.it/>

Portale Istituzionale Regione Lazio: <https://www.regione.lazio.it/>

Portale Istituzionale Regione Lombardia – Direzione Generale Welfare: <https://www.regione.lombardia.it/wps/portal/istituzionale/HP/istituzione/direzioni-general/direzione-generale-welfare>

Portale Istituzionale Regione Piemonte: <https://www.regione.piemonte.it/web/>

Portale istituzionale Regione Siciliana: <https://www.regione.sicilia.it/>

Portale Ministero della Salute: <https://www.salute.gov.it/portale/home.html>

Pruneri G., De Braud F., Sapino A., Aglietta M., Vecchione A., Giusti R., Marchiò C., Scarpino S., Baggi A., Bonetti G., Franzini JM., Volpe M., Jommi C.; *Next-Generation Sequencing in Clinical Practice: Is It a Cost-Saving Alternative to a Single-Gene Testing Approach?*, Pharmacocon Open; 2021

Regione Abruzzo, DGR n. 717 del 01.12.2022; *Legge 234/2021 Potenziamento dei test di Next Generation Sequencing (NGS). Recepimento DM Salute 30/09/2022 GURI Serie Generale n. 253 del 28 ottobre 2022 e determinazioni conseguenti*; 2022

Regione Abruzzo, DGR n. 817 del 28.11.2023; *Recepimento del piano oncologico nazionale. Presa d'atto e approvazione del piano oncologico della Regione Abruzzo, individuazione delle linee strategiche di piano e programmazione operativa quinquennale*; 2023

Regione Campania, Decreto n. 98 del 20.09.2016; *Istituzione della Rete Oncologica Campana*; 2016

Regione Campania, DD n.167 del 08.06.2020; *Costituzione del Molecular Tumor Board Regionale e Realizzazione delle Rete della Medicina di Precisione in Oncologia nell'ambito della Rete Oncologica della Regione Campania*; 2020

Regione Campania, DD n. 388 del 25.10.2021; *Modifica DD n. 274 del 22/07/2021 di modifica del DD n. 248 del 13.07.2021 ad oggetto "Istituzione del Molecular Tumor Board della Regione Campania - Adempimenti Decreto Dirigenziale n. 167 del 8 giugno 2020"*; 2021

Regione Campania, DGR n. 533 del 22.09.2023; *Decreto Ministro Salute 6 marzo 2023 recante "Potenziamento dei test di Next-Generation Sequencing per la profilazione genomica del colangiocarcinoma – Indirizzi operativi"*; 2023

Regione Lazio, DCA n. U00059 del 13.07.2010; *Rete Oncologica*; 2010

Regione Lazio, Determinazione n. G16503 del 28.11.2022; *Approvazione del documento tecnico regionale inerente alla "Procedura per l'esecuzione dei test di Next-Generation Sequencing di profilazione genomica dei tumori dei quali sono riconosciute evidenza e appropriatezza", e adozione di tutti gli atti necessari in attuazione del Decreto 30 settembre 2022 del Ministero della Salute*; 2022

Regione Lazio, DD n. 18971 del 29.12.2022; *Disposizioni in attuazione del Decreto del Ministero della Salute del 18 Maggio 2021 in relazione ai test genomici per il carcinoma mammario ormono-responsivo in stadio precoce e del Decreto del Ministero della Salute del 30 settembre 2022 in relazione ai test di Next-Generation Sequencing di profilazione genomica dei tumori. Aggiornamento "Allegato A" del Nomenclatore Tariffario Regionale per Prestazioni di Assistenza Specialistica Ambulatoriale e del Catalogo Unico Regionale (CUR) delle prestazioni specialistiche prescrivibili*; 2022

Regione Lazio, Determinazione n. G01829 del 14.02.2023; *Approvazione del documento tecnico denominato "Linee di indirizzo organizzative per la Rete oncologica regionale ai sensi dell'Accordo Stato Regioni n.59/CSR del 17 aprile 2019"*; 2023

Regione Lombardia; DGR n. XI/1694 del 03.06.2019; *Reti sociosanitarie: ulteriore evoluzione del modello per l'attivazione e implementazione delle nuove Reti clinico-assistenziali e organizzative*; 2019

Regione Lombardia; Decreto DG Welfare n. 14505 del 11.10.2022; *Reti clinico assistenziali ed organizzative – riorganizzazione della Rete Oncologica di Regione Lombardia (ROL) e nomina dei componenti dell'organismo di coordinamento della Rete*; 2022

Regione Lombardia; DGR n. XI/7431 del 30.11.2022; *Decreto Ministero della Salute 30 settembre 2022: impegno di Regione Lombardia ad attivare le modalità organizzative per l'esecuzione dei test Next Generation Sequencing (NGS) ai pazienti con carcinoma metastatico del polmone*; 2022

Regione Lombardia; DGR n. XII/989 del 25.09.2023; *Decreto del Ministero della Salute 6 marzo 2023: impegno di Regione Lombardia ad attivare le modalità organizzative per l'esecuzione dei test Next Generation Sequencing (NGS) ai pazienti affetti da colangiocarcinoma non operabile o recidivato*; 2023

Regione Piemonte; DGR n. 12-2887 del 19.02.2021; *Istituzione del Gruppo Regionale Multidisciplinare Molecular Tumor Board (MTB), nell'ambito della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta*; 2021

Regione Piemonte; DGR n. 11-3586 del 23.07.2021; *Approvazione del nuovo modello organizzativo-funzionale della Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta e dello schema di convenzione tra la Regione Piemonte e la Regione Autonoma Valle d'Aosta per lo svolgimento delle attività*; 2021

Regione Piemonte; DGR n. 12-3587 del 23.07.2021; *Revoca della DGR n. 12-2887 del 19.02.2023 Istituzione del Gruppo Regionale Multidisciplinare Molecular Tumor Board (MTB), nell'ambito della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta, secondo il nuovo modello di cui alla DGR n. 11-3586 del 23 luglio 2021*; 2021

Regione Piemonte; DD n. 1304/A1400A del 14.09.2021; *Nomina dei componenti del Gruppo Regionale Multidisciplinare Molecular Tumor Board (MTB), nell'ambito della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta, ai sensi della D.G.R. n. 12-3587 del 23.07.2021*; 2021

Regione Piemonte; DGR n. 35-6381 del 28.12.2022; *Riorganizzazione della Rete regionale dei Servizi di medicina di laboratorio e di implementazione della metodica NGS*; 2022

Regione Piemonte; DGR n. 17-6574 del 06.03.2023; *Modifica della DGR n. 35-6381 del 28.12.2022 Riorganizzazione della Rete regionale dei Servizi di medicina di laboratorio e di implementazione della metodica NGS, ai sensi del D.M. 30.12.2021 "Ripartizione dell'incentivo al processo di riorganizzazione della rete dei Laboratori del Servizio Sanitario Nazionale"*; 2023

Regione Piemonte; DGR n. 23-7519 del 09.10.2023; *Recepimento delle disposizioni dell'allegato 2 del Decreto del Ministro della Salute 6 marzo 2023 per la profilazione genomica del colangiocarcinoma e assegnazione del contributo alle Strutture erogatrici. Prime indicazioni in attuazione dell'art. 2, comma 3 del D.M. 6 marzo 2023*; 2023

Regione Sicilia; DA n. 1902 del 11.11.2014; *Organizzazione della Rete Oncologica Siciliana Re.O.S.*; 2014

Regione Sicilia; DA n. 404 del 11.05.2021; *Istituzione del Molecular Tumor Board regionale*; 2021

Regione Sicilia; DA n. 147; *Approvazione linee di indirizzo sui requisiti minimi strutturali, operativi e qualitativi volti al riconoscimento dei centri di diagnostica molecolare e profilazione genomica oncologica nella Regione Siciliana*; 2022

Regione Sicilia; DA n. 723 del 13.07.2023; *Individuazione dei centri di diagnostica molecolare e profilazione genomica oncologica nella Regione Siciliana*; 2023

Repetto M., Crimini E., Boscolo Bielo L., Guerini-Rocco E., Ascione L., Bonfanti A., Zanzottera C., Mazzarella L., Ranghiero A., Belli C., Criscitiello C., Esposito A., Barberis MCP., Curigliano G.; *Molecular tumour board at European Institute of Oncology: Report of the first three year activity of an Italian precision oncology experience*, Eur J Cancer; 2023

Rete Oncologica Campania: <https://www.reteoncologicacampana.it/>

Rete Oncologica Lombardia (ROL):

<https://www.regione.lombardia.it/wps/portal/istituzionale/HP/DettaglioServizio/servizi-e-informazioni/Enti-e-Operatori/sistema-welfare/Reti-di-patologia-e-di-servizi/ser-rete-oncologica-lombarda-rol-sal/rete-oncologica-lombarda-rol>

Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta: <http://www.reteoncologica.it/>

SIAPeC: <https://www.siapec.it/>

Vingiani A., Agnelli L., Duca M., Lorenzini D., Damian S., Proto C., Niger M., Nichetti F., Tamborini E., Perrone F., Piccolo A., Manoukian S., Azzollini J., Brambilla M., Colombo E., Lopez S., Vernieri C., Marra F., Conca E., Busico A., Capone I., Bozzi F., Angelini M., Devecchi A., Salvatori R., De Micheli V., Baggi A., Pasini S., Jommi C., Ladisa V., Apolone G., De Braud F., Pruneri G.; *Molecular Tumor Board as a Clinical Tool for Converting Molecular Data Into Real-World Patient Care*, JCO Precis Oncol; 2023

Il Gruppo APMP



Fondata nel 2010 e presente con una Rete di affiliate in 7 Regioni, **Acto Italia – Alleanza contro il Tumore Ovarico ETS** è la Rete nazionale di Associazioni Pazienti impegnata nella lotta contro il tumore ovarico e i tumori ginecologici. Ha come missione di promuovere la conoscenza delle neoplasie ginecologiche, promuovere la prevenzione, la diagnosi tempestiva e l'accesso a cure di qualità, sostenere la ricerca scientifica e tutelare i diritti delle pazienti e dei loro familiari. www.acto-italia.org/it



F.A.V.O. – Federazione Italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia è costituita da oltre 550 Associazioni e ha come obiettivo quello di affermare nuovi diritti a fronte dei nuovi bisogni dei malati di cancro e delle loro famiglie. Sostiene il riconoscimento del ruolo centrale dei malati nei processi decisionali, tutelandone i diritti, e agisce come rete di informazione per facilitare l'accesso ai servizi. www.favo.it



Supportare a 360° le persone che vivono l'esperienza del cancro è la finalità de **La Lampada di Aladino ETS**, tramite i servizi offerti in sede dal Centro P.A.R.O.L.A. (Prevenzione Assistenza Riabilitazione Oncologica Lampada Aladino). È stata fondata nel 2000 da un gruppo di ex malati di cancro con la finalità di supportare i malati oncologici e i loro familiari durante la fase acuta e post-acuta di malattia. www.lampada-aladino.it/



Fondazione Unipancreas ETS opera per aiutare pazienti affetti da tumore al pancreas e loro familiari e caregiver. Svolge azioni di sensibilizzazione e fornisce assistenza gratuita con il PRONTO PANCREAS, un numero dedicato cui risponde personale qualificato (0454858022). Porta avanti il progetto Uniwebpancreas in *partnership* con il CNR con l'obiettivo di realizzare una piattaforma web per la telemedicina. www.unipancreas.org



Europa Donna Italia è il movimento per la prevenzione e cura del tumore al seno che ha a cuore i diritti delle donne e si batte per loro attraverso le 166 Associazioni di Volontariato che lavorano per facilitare la prevenzione e la cura, non solo per sconfiggere il tumore, ma per una migliore qualità di vita. Si batte affinché l'accesso all'informazione e alle cure nel nostro Paese seguano gli standard d'eccellenza europei. www.europadonna.it



Fondazione Incontra Donna ETS si occupa di prevenzione del tumore al seno ma con attenzione alla salute di tutti. Nasce innanzitutto per rispondere ai bisogni delle donne, con l'intento di fornire strumenti per affrontare sì il percorso di diagnosi e cura, ma soprattutto per non sentirsi abbandonate nel "dopo", supportando la comunicazione e promuovendo una cultura della prevenzione. In Italia ci sono attualmente sei Comitati regionali della Fondazione. www.incontradonna.it



APS Associazione PaLiNuro – Pazienti Liberi dalle Neoplasie Uroteliali è l'unica in Italia che si occupa dal 2014 di persone affette da carcinoma uroteliale, il più frequente dei quali è il tumore alla vescica. È composta da pazienti e loro familiari, ex pazienti che sono sopravvissuti alla medesima patologia, da volontari e dalla comunità medico scientifica nel settore specifico dell'Urologia Oncologica. Si adopera per non fare mai sentire SOLA la persona che riceve una diagnosi di tumore alla vescica, desidera essere una comunità di persone che si confronta e condivide le proprie esperienze di malattia, fornisce informazioni e orientamento, offre ascolto, sostegno e conforto. www.associazionepalinuro.com



Women Against Lung Cancer in Europe (WALCE) Onlus è un'organizzazione "a respiro europeo", dedicata alle persone affette da tumore del polmone e alle loro famiglie. È attiva nella prevenzione primaria nelle diverse fasce di età della popolazione e nelle iniziative di informazione, educazione e supporto ai pazienti, e in quelle volte a ridurre le disparità in termini di accesso a test molecolari, farmaci innovativi e studi clinici. www.womenagainstlungcancer.org



Europa Uomo Italia Onlus – Associazione per i diritti alla prevenzione e alla cura del tumore alla prostata promuove l'informazione e la consapevolezza sulla patologia, l'accesso alla diagnosi precoce e la diffusione dei centri di cura multidisciplinari. Svolge attività di advocacy per portare all'attenzione dell'agenda politica le priorità sulle tematiche relative al tumore della prostata, sostiene la ricerca e offre supporto ai pazienti e alle loro famiglie. www.europauomo.it



IPOP Onlus, Associazione Insieme per i pazienti di Oncologia Polmonare, costituita a luglio 2018, ha come mission "Il miglioramento delle condizioni di vita e delle prospettive di sopravvivenza delle persone affette da patologie oncologiche polmonari. Operando affinché le cure innovative, sempre più mirate, efficaci e con ridotti effetti collaterali siano rese disponibili, in tempi rapidi, al maggior numero possibile di pazienti". www.associazione-ipop.org



L'Associazione **Salute Donna ODV** è nata nel 1994 all'Istituto dei Tumori di Milano a seguito dell'esperienza della sua fondatrice Annamaria Mancuso, colpita da un tumore al seno all'età di 32 anni. Dal 2005 è membro del Comitato Etico della Fondazione IRCCS - Istituto Nazionale dei Tumori di Milano e si occupa di prevenzione dei tumori femminili; nel 2016 avvia la sezione maschile **Salute Uomo**. È presente in 7 Regioni grazie al supporto di quasi 350 volontari, oltre 50 medici e moltissimi altri sostenitori. www.salutedonnaonlus.it



Ringraziamenti

Hanno contribuito alla realizzazione del Report “APMP & Regioni” alcuni tra i maggiori esperti lungo la penisola italiana nell’ambito della medicina di precisione in oncologia, il cui contributo è stato di estremo valore.

Dott. **Giovanni Butturini**, Presidente Fondazione UniPancreas ETS – Gruppo APMP

Dott.ssa **Elena Castagnetti**, Membro Consiglio Direttivo IPOP onlus – Gruppo APMP

Dott.ssa **Donata Castelli**, Consigliere La Lampada di Aladino ETS – Gruppo APMP

Dott.ssa **Nicoletta Cerana**, Presidente Acto Italia – Gruppo APMP

Dott.ssa **Sara Di Bella**, Membro Comitato Scientifico La Lampada di Aladino ETS – Gruppo APMP

Dott.ssa **Antonella Iadanza**, Membro CDA Fondazione IncontraDonna ETS – Gruppo APMP

Dott. **Roberto Mazza**, Componente Comitato Scientifico Salute Donna ODV – Gruppo APMP

Dott.ssa **Loredana Pau**, Vicepresidente e Coordinatrice Rete Associativa Europa Donna Italia – Gruppo APMP

Dott. **Davide Petruzzelli**, Presidente La Lampada di Aladino ETS e Membro Esecutivo Nazionale F.A.V.O. – Gruppo APMP

Dott.ssa **Anna Raffaele**, Direttore Generale La Lampada di Aladino ETS – Gruppo APMP

Dott. **Claudio Talmelli**, Consigliere Europa Uomo Italia Onlus – Gruppo APMP

Dott.ssa **Stefania Vallone**, Segretario Associazione WALCE Onlus – Gruppo APMP

Dott.ssa **Rita Vetere**, Vicepresidente e Tesoriere Salute Donna ODV – Gruppo APMP

Prof. **Vincenzo Adamo**, Coordinatore della Rete Oncologica Siciliana e del Molecular Tumor Board regionale

Prof. **Massimo Aglietta**, Coordinatore responsabile degli indirizzi strategici, Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta

Dott. **Mario Airoidi**, Coordinatore Area Ospedaliera e MTB, Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta e Direttore SC Oncologia Medica, AOU Città della Salute e della Scienza (PO Molinette), Torino

Prof.ssa **Rita Alaggio**, Direttore UOC Anatomia Patologica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Dott.ssa **Carmela Amato**, Delegata Regione Sicilia per Europa Donna Italia

Dott. **Luigi Atripaldi**, Coordinatore gruppo NGS regionale ed esperto regionale per la revisione del DCA 55/2010, già Direttore Dipartimento Servizi Diagnostici, AO Ospedali dei Colli, Napoli

Dott. **Massimo Barberis**, Senior Consultant in Patologia Molecolare, Diagnostica Molecolare Avanzata, Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano

Dott. **Giordano Beretta**, Direttore UOC Oncologia Medica, ASL 3 Pescara – PO Pescara e Past President Fondazione AIOM

Dott. **Paolo Bironzo**, Referente per l’Associazione WALCE Onlus Piemonte

Dott. **Roberto Bordonaro**, Direttore del Dipartimento Oncologico, ARNAS Garibaldi Catania

Prof. **Andrea Botticelli**, Coordinatore Breast Unit, AOU Policlinico Umberto I, Roma

Prof.ssa **Fiamma Buttitta**, Responsabile UOS Diagnostica Molecolare e Tecniche Speciali in Anatomia Patologica, UOC Anatomia Patologica, ASL 2 Abruzzo, PO SS. Annunziata, Chieti e Coordinatore POET Intergruppo Patologie Oncologiche Ereditariamente Trasmesse, SIAPeC

Dott. **Corrado Caiazzo**, Referente regionale Fondazione IncontraDonna Campania

Dott. **Stefano Campo**, Funzionario Direttivo della Programmazione Ospedaliera, Assessorato della Salute Regione Siciliana

Dott.ssa **Katia Cannita**, Direttore UOC Oncologia Medica, ASL 4 Abruzzo, Ospedale G. Mazzini, Teramo e coordinatore CIPOMO Abruzzo – Molise

Prof. **Gennaro Ciliberto**, Direttore Scientifico, IRCCS Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma

Dott. **Alessandro Comandone**, Coordinatore Area Territoriale, Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta

Prof. **Diego Luigi Cortinovis**, Professore Associato di Oncologia, Università degli Studi di Milano-Bicocca e Direttore SC Oncologia Medica, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza

Dott. **Adriano Cristinziano**, Direttore UOC Farmacia, Ospedale Monaldi, AO Ospedali dei Colli, Napoli

Prof. **Giuseppe Curigliano**, Professore Ordinario di Oncologia Medica, Università La Statale di Milano e Direttore Divisione di Sviluppo Nuovi Farmaci per Terapie Innovative, IRCCS Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Dott. **Bruno Daniele**, Direttore UOC Oncologia, Ospedale del Mare, ASL Napoli 1 Centro

Dott. **Jacopo De Robbio**, Dirigente Medico di Direzione Sanitaria, AOU L. Vanvitelli, Napoli

Prof. **Claudio Di Cristofano**, Professore Associato di Anatomia Patologica; Presidente del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia "E" della Sapienza Università di Roma e Segretario regionale SIAPEC-IAP Lazio

Dott. **Pasquale Di Girolamo Faraone**, Direttore Sanitario, AOU L. Vanvitelli, Napoli

Dott. **Roberto Freilone**, Direttore SC Ematologia, AOU Città della Salute e della Scienza (PO Molinette), Torino

Dott.ssa **Anna Lisa Gentile**, Dirigente medico UOC Oncologia, ASL 2 Abruzzo, PO San Pio da Pietrelcina, Vasto e PO F. Renzetti, Lanciano

Dott. **Giovanni Gerosolima**, Presidente Consiglio Direttivo Acto Campania

Prof. **Francesco Grossi**, Professore Ordinario di Oncologia Medica, Università degli Studi dell'Insubria e Direttore SC Oncologia Medica, Ospedale di Circolo, ASST dei Sette Laghi, Varese

Dott. **Antonio Lugini**, Dirigente medico UOC Oncologia Medica, AO San Giovanni Addolorata, Roma

Dott.ssa **Piera Maiolino**, Direttore SC Farmacia Ospedaliera, IRCCS Istituto Nazionale Tumori Fondazione G. Pascale, Napoli

Prof. **Umberto Malapelle**, Responsabile Laboratorio di Patologia Molecolare Predittiva, Dipartimento di Sanità Pubblica, AOU Federico II, Napoli

Prof. **Antonio Marchetti**, Direttore UOC Anatomia Patologica, ASL 2 Abruzzo, PO SS. Annunziata, Chieti e Coordinatore PMMP Patologia Molecolare e Medicina Predittiva, SIAPeC

Prof. **Paolo Marchetti**, Direttore Scientifico IDI-IRCCS, Presidente della Fondazione per la Medicina Personalizzata

Dott. **Alessandro Morabito**, Direttore SC Oncologia Clinica Sperimentale Toraco-Polmonare, IRCCS Istituto Nazionale Tumori Fondazione G. Pascale, Napoli

Prof. **Luciano Mutti**, Direttore UOC Oncologia a Direzione Universitaria. DISCAB – ASL1 Abruzzo, PO San Salvatore, L'Aquila

Dott. **Carlo Nicora**, Direttore Generale, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

Ing. **Camillo Odio**, Responsabile Servizio Flussi Informativi e Sanità Digitale, Regione Abruzzo

Prof. **Stefano Pepe**, Professore Associato di Oncologia, Università degli Studi di Salerno e Direttore UOC Oncologia, AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno

Prof. **Giuseppe Perrone**, Direttore UOC Anatomia Patologica e Professore Ordinario di Anatomia Patologica, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma

Dott. **Sandro Pignata**, Responsabile Scientifico della Rete Oncologica Campana e Direttore UOC Oncologia Medica Uro-Ginecologica, IRCCS Istituto Nazionale Tumori Fondazione G. Pascale, Napoli

Dott. **Ferdinando Riccardi**, Direttore UOC Oncologia, AORN Ospedale Cardarelli, Napoli e Responsabile Aziendale della Rete Oncologica Campania

Prof. **Enrico Ricevuto**, Responsabile UOSD Assistenza Oncologica Territoriale – ASL 1 Abruzzo, PO San Salvatore, L'Aquila

Prof. **Antonio Russo**, Direttore UOC Oncologia Medica, AOUP P. Giaccone, Palermo, Coordinatore Comitato Regionale Fondazione IncontraDonna e Componente Advisory Board Salute Donna ODV

Prof. **Daniele Santini**, Direttore UOC Oncologia Medica, Policlinico Umberto I, La Sapienza Università di Roma

Prof.ssa **Anna Sapino**, Direttore Scientifico e Direttore di Anatomia Patologica, Istituto di Candiolo Fondazione del Piemonte per l'Oncologia (FPO - IRCCS), Candiolo

Dott.ssa **Giuseppina Scandurra**, Direttore UOC Oncologia Medica, AO Cannizzaro, Catania e Socio Fondatore e Consigliere Acto Sicilia

Dott.ssa **Maria Scatolini**, Direttore Laboratorio Oncologia Molecolare, Fondazione Edo ed Elvo Tempia Onlus, Ospedale degli Infermi, Ponderano (BI)

Dott.ssa **Roberta Somale**, Referente regionale Fondazione UniPancreas ETS Piemonte

Prof. **Luigi Terracciano**, Professore Ordinario di Anatomia Patologica e Responsabile Divisione Anatomia Patologica, Humanitas University Hospital, Milano

Prof. **Giampaolo Tortora**, Direttore UOC Oncologia Medica, IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma

Dott.ssa **Paola Varese**, Direttore SC Medicina a indirizzo oncologico, Ospedale Civile di Ovada, ASL AL e Presidente Comitato Scientifico F.A.V.O.

Prof. **Andrea Vecchione**, Professore Ordinario di Anatomia Patologica e Direttore UOC Anatomia Patologica Morfologica e Molecolare, AOU Sant'Andrea, Roma

Prof. **Paolo Vigneri**, Professore Ordinario di Oncologia Medica e Responsabile UOC Oncologia Universitaria, Humanitas Istituto Clinico Catanese

Glossario

Termine	Definizione
Actionable	Termine usato per indicare mutazioni di proteine che non sono trattabili direttamente ma fanno parte di <i>pathway</i> che, una volta alterati, possono essere bersaglio di trattamenti specifici
Biopsia liquida	Analisi su materiale di origine tumorale (cellule, proteine, DNA oppure RNA) che può essere ottenuto da un liquido corporeo (generalmente si tratta di un prelievo di sangue). La biopsia liquida può essere utilizzata per la identificazione di marcatori prognostici o predittivi
Biopsia solida (o tissutale)	Analisi che consiste nel prelievo di cellule o di tessuto da una sospetta area tumorale presente in un organo solido. Il campione prelevato viene poi analizzato dal patologo che effettua l'esame citologico (se il campione è costituito da cellule) o l'esame istologico (se il campione è costituito da un frammento di tessuto). Tali esami consentono di formulare la diagnosi di tumore e di identificarne il tipo molecolare
Centro Accoglienza e Servizi (CAS)	Struttura di riferimento del paziente nell'ambito della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta in termini di assistenza, orientamento e supporto
Centri di Indirizzo al Percorso clinico (CIP)	Strutture che rappresentano il punto di accesso iniziale del paziente volte a definire il percorso clinico più specifico per il paziente, anche in linea con le linee guida e i PDTA regionali in Regione Abruzzo
Comprehensive Genomic Profiling (CGP)	Approccio di sequenziamento di nuova generazione (NGS) che utilizza un singolo test per valutare centinaia di geni, inclusi biomarcatori tumorali rilevanti, come stabilito nelle linee guida e negli studi clinici, per avere maggiori e più precise indicazioni circa la terapia
CORP/CORPUS	Strutture che garantiscono la presa in carico della persona affetta da patologia oncologica: i CORP sono i Centri Oncologici di Riferimento Polispecialistici con funzioni diagnostico, terapeutiche e <i>follow-up</i> oncologico, mentre i CORPUS sono i Centri Oncologici di Riferimento Polispecialistici Universitari o a carattere Scientifico, che oltre alle funzioni dei CORP, svolgono attività peculiari (ricerca, formazione, sviluppo di metodi e strumenti di <i>screening</i> , terapia del dolore)
Counseling genetico	Processo di comunicazione attraverso il quale vengono fornite informazioni sulle conoscenze relative alla possibile natura genetica di una data malattia, sul suo rischio di trasmissione ereditaria, sulla sua storia naturale e sugli eventuali interventi medici disponibili per prevenirla e curarla, con lo scopo di aiutare la specifica persona a comprendere la propria storia familiare di malattia
Data Protection Officer (DPO)	Figura professionale con particolari competenze in campo informatico, giuridico, di valutazione del rischio e di analisi dei processi. Il compito principale del DPO è l'osservazione, la valutazione e la gestione del trattamento dei dati personali allo scopo di far rispettare le normative europee e nazionali in materia di <i>privacy</i>
Driver	Termine usato per indicare una mutazione genetica che svolge un ruolo fondamentale nello sviluppo del tumore poiché conferisce alle cellule malate un vantaggio di crescita
Druggable	Termine usato per indicare mutazioni di proteine che possono essere direttamente colpite dal farmaco
Empowerment/Engagement del paziente	Processo attraverso il quale il paziente può acquisire un maggiore controllo sulle decisioni e sulle azioni che riguardano la sua salute; è il potenziamento della sua consapevolezza riguardo la propria malattia ed il coinvolgimento attivo del paziente e del suo caregiver in tutto ciò che riguarda il suo percorso di cura
ESCAT	I criteri ESCAT rappresentano un framework potenzialmente idoneo a guidare le scelte cliniche e di politica sanitaria stabilendo criteri applicabili in maniera coerente nel corso del tempo rispetto allo sviluppo di nuove evidenze scientifiche
Farmaci on-label	Farmaci che vengono prescritti rispettando e seguendo le indicazioni riportate sulla scheda tecnica del prodotto, approvata dalle autorità competenti
Farmaci off-label	Farmaci che hanno già ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio sul territorio italiano, il cui impiego nella pratica clinica è non conforme (per patologia, popolazione o posologia) a quanto previsto dal riassunto delle caratteristiche del prodotto autorizzato, e perciò vengono usati per impieghi diversi da quelli per cui sono autorizzati. Letteralmente significa "farmaci fuori etichetta"

Termine	Definizione
Gruppi Interdisciplinari Cure (GIC)	Gruppi clinici operativi, presenti in Piemonte, composti da medici di differente specializzazione (oncologi, radioterapisti, chirurghi, specialisti d'organo, ecc.) appartenenti alle varie unità operative che in tempi diversi durante l'iter della malattia, prendono in carico il paziente e lo sottopongono al trattamento terapeutico più appropriato, deciso collegialmente con un approccio multidisciplinare
Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM)	Gruppi di lavoro multidisciplinari composti dagli specialisti che partecipano alla definizione e alla attuazione pratica del percorso diagnostico, terapeutico e riabilitativo dei pazienti oncologici per singole patologie di organo o apparato
Livelli Essenziali di Assistenza (LEA)	L'insieme di tutte le prestazioni, servizi e attività che i cittadini hanno diritto ad ottenere dal Servizio Sanitario Nazionale, allo scopo di garantire condizioni di uniformità a tutti e su tutto il territorio nazionale
Medicina di precisione	Approccio assistenziale che identifica quali interventi possono essere più vantaggiosi per un paziente in base alle caratteristiche del tumore – molecolari e cellulari – con riferimento alla medicina delle 5 P (Personalizzata, Predittiva, Preventiva, Partecipativa e Psico-cognitiva). La medicina di precisione permette al paziente di essere affiancato, durante tutto il suo percorso terapeutico, da diverse figure professionali (es. chirurgo, genetista, psicologo) e di ricevere un'assistenza a tutto tondo
Medicina personalizzata	Approccio terapeutico che si basa sulla capacità di intendere la persona e quindi il paziente non solo da punto di vista genetico e molecolare, ma considerando sia le caratteristiche genotipiche (caratteristiche genetiche) che quelle fenotipiche (caratteristiche morfologiche e funzionali di un individuo), scegliendo un trattamento su misura e differenziato
Molecular Tumor Board (MTB)	Gruppo multidisciplinare di professionisti sanitari in grado di effettuare test genomico-molecolari complessi e di interpretarne l'esito, al fine di identificare, nei tumori dei pazienti o in biopsie liquide, alterazioni molecolari di vario tipo. Questo gruppo di esperti si riunisce periodicamente per condividere le proprie conoscenze e fornire una corretta interpretazione e gestione del dato molecolare ricavato da pazienti con neoplasie, con l'obiettivo di facilitare, ottimizzare ed uniformare l'accesso e le cure sul tutto il territorio nazionale
Next Generation Sequencing (NGS)	Sequenziamento in parallelo, cioè una serie di tecnologie che permettono di sequenziare grandi genomi in un tempo ristretto. Si parla di analisi molecolare includendo l'insieme delle tecniche di biologia molecolare che consentono di analizzare alcuni componenti cellulari (acidi nucleici, proteine e metaboliti), grazie alle quali è possibile effettuare indagini di interesse diagnostico in vari campi della biologia e della medicina
Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA)	Strumento di gestione clinica per la definizione del migliore processo assistenziale e del miglior percorso di cura adattato al paziente, finalizzato a rispondere a specifici bisogni di salute, sulla base delle evidenze scientifiche disponibili sull'argomento, adattate al contesto locale, tenute presenti le risorse disponibili
Performance Status (PS)	Misura del benessere psicofisico di un soggetto. Il PS viene ottenuto mediante diversi sistemi a punteggio che valutano variabili come per esempio le attività personali, la capacità lavorativa, la cura personale. La valutazione del PS viene generalmente eseguita in pazienti affetti da malattie neoplastiche ed è utile per determinare la capacità di tollerare terapie antitumorali, valutare la risposta alla terapia, o stratificare la prognosi
Piano di Rientro (PdR)	Accordo tra Stato e Regioni finalizzato a verificare la qualità delle prestazioni sanitarie della Regione in un determinato periodo di tempo ed a raggiungere il riequilibrio dei conti dei Servizi Sanitari Regionali (SSR). In caso di squilibrio, la Regione elabora un "programma operativo" di riorganizzazione, riqualificazione o potenziamento del SSR per un determinato periodo di tempo, durante il quale vi è il divieto di effettuare spese extra-LEA
Punto oncologico di accesso e di continuità di cura (PACO)	Sede per l'orientamento e l'accesso nella Rete del paziente – dal sospetto diagnostico alle diverse fasi della malattia – e per la facilitazione del collegamento fra i nodi della Rete
Profilazione genomica	Mappatura dei geni di una persona o di un tipo di cellula specifico, grazie alla quale si ottengono informazioni sul modo in cui i geni interagiscono fra loro e con l'ambiente. Lo studio genomico di ogni paziente permette di identificare le giuste cure terapeutiche e adottare una strategia medica più mirata ed efficace
Real World Evidence (RWE)	Raccolta di evidenze scientifiche, le quali derivano dall'analisi di dati raccolti di routine e/o durante la normale pratica clinica. I dati di RWE contribuiscono a realizzare un utilizzo più appropriato delle tecnologie sanitarie, per generare migliori esiti di salute e qualità di vita per i pazienti

Termine	Definizione
Rete Oncologica Regionale (ROR)	Modello organizzativo che assicura la presa in carico del paziente mettendo in relazione, con modalità formalizzate e coordinate, professionisti, strutture e servizi che erogano interventi sanitari e sociosanitari di tipologia e livelli diversi, nel rispetto della continuità assistenziale, dell'appropriatezza clinica e organizzativa e della sostenibilità delle cure. A tale fine la Rete: i) individua le competenze cliniche, le condizioni operative e i volumi critici dei nodi; ii) sostiene le connessioni tra i nodi, definendone le regole di funzionamento e le modalità di condivisione tra i professionisti degli standard attesi e di quelli conseguiti; iii) definisce i requisiti di qualità e di sicurezza dei processi e dei percorsi di cura; iv) attiva un sistema di monitoraggio periodico; v) individua le modalità di coinvolgimento dei cittadini
Studio prospettico	Modello di studio che valuta gli effetti di un intervento seguendo le persone coinvolte a partire dall'inizio dello studio e fino alla sua conclusione, per osservare gli esiti dell'intervento stesso
TAT (Turn-around-time)	Indicatore di qualità per valutare le prestazioni dei laboratori ed è il tempo di risposta per la refertazione dei risultati degli esami effettuati
Virtual Consultation System (VCS)	Sistema sviluppato da Cineca per la consulenza via <i>web</i> tra i presidi delle Reti di eccellenza per le malattie rare o oncologiche attraverso lo scambio di dati e immagini diagnostiche in alta qualità

Deloitte.

Deloitte refers to one or more of Deloitte Touche Tohmatsu Limited (“DTTL”), its global network of member firms, and their related entities (collectively, the “Deloitte organization”). DTTL (also referred to as “Deloitte Global”) and each of its member firms and related entities are legally separate and independent entities, which cannot obligate or bind each other in respect of third parties. DTTL and each DTTL member firm and related entity is liable only for its own acts and omissions, and not those of each other. DTTL does not provide services to clients. Please see www.deloitte.com/about to learn more.

©2023 Deloitte Consulting S.r.l. S.B.