

IHPB

ITALIAN HEALTH POLICY BRIEF

OPINIONI E CONFRONTI PER UNA SANITÀ SOSTENIBILE

MOLECULAR TUMOR BOARD UNA NUOVA GOVERNANCE IN ONCOLOGIA IN LOMBARDIA

Di: **Stefano Del Missier**; Direttore Editoriale IHPB

INTRODUZIONE

La medicina personalizzata e la medicina di precisione costituiscono un nuovo approccio per il trattamento e la prevenzione delle patologie, tenendo in considerazione le differenze genetiche, l'ambiente e lo stile di vita dei pazienti. In ambito oncologico, la profilazione genetica e molecolare costituisce un approccio sempre più diffuso per ottenere informazioni clinicamente rilevanti e per fornire un trattamento personalizzato.

Tuttavia, nonostante gli enormi progressi, ad oggi l'impatto dell'oncologia di precisione sulle politiche sanitarie rimane limitato e questo richiede una maggiore attenzione, da parte dei decisori, nelle scelte per integrare l'avanzamento scientifico e tecnologico con le pratiche correnti di sanità pubblica.

Le tecnologie genomiche di next-generation sequencing (NGS), per esempio, permettono maggiormente di identificare le alterazioni molecolari nei tumori, fornendo nuovi strumenti per la profilazione genomica estesa del tumore e del trattamento.

Questo significa che, per una corretta implementazione di tali test nella diagnostica, al fine di garantire l'equità di accesso alle cure, è necessario sviluppare nuovi modelli di governance clinico-organizzativi che tengano conto della frammentazione della sanità sul territorio italiano.

IHPB ha voluto approfondire l'argomento in un forum tra

esperti in Regione Lombardia, ovvero una regione che, pur essendo stata la prima ad istituire la rete oncologica e disponendo della maggiore concentrazione di IRCCS e strutture ospedaliere con elevati tassi di eccellenza nella ricerca e nel trattamento dei tumori, non ha ancora legiferato per adeguare il proprio sistema sanitario alle indicazioni che, sia in sede legislativa che in sede di ricerca scientifica, sono state fornite per implementare nuovi modelli di governance clinica e organizzativa.

ONCOLOGIA DI PRECISIONE: STRUMENTO VIRTUOSO PER IL SSR¹

L'oncologia sta attraversando un periodo di profondo cambiamento. Grazie alla ricerca di base e traslazionale oggi siamo arrivati a capire che le informazioni utili alla definizione di una terapia personalizzata sono da ricercare "all'interno" di ciascun tumore e questo permette di individualizzare il trattamento più adeguato a ogni singolo paziente. L'oncologia di precisione, infatti, è in grado di personalizzare i trattamenti in base alle caratteristiche specifiche del tumore di ciascun paziente, avendo come target alterazioni molecolari nelle sequenze genetiche (DNA), nel RNA o nelle proteine del tumore, comprende quindi l'insieme di strategie di trattamento che tengano conto della variabilità individuale e che permettano di superare il classico approccio "one size fits all" per arrivare alla classificazione basata sul profilo molecolare, quello

1. Capitolo a cura di Franco Nolè; Direttore Divisione Oncologia Medica Urogenitale e Cervicofacciale, Istituto Europeo di Oncologia, Coordinatore Direttivo AIOM Sezione Lombardia

che oggi viene definito “modello mutazionale”, rispetto al modello istologico.

Oggi, quindi, “precisione” è la parola chiave in oncologia. Il modello istologico, che ha finora governato la pratica oncologica, la ricerca clinica e le decisioni per la registrazione e il rimborso dei farmaci, si basa su localizzazione e tipizzazione istologica del tumore, oltre che sull’eventuale presenza di biomarcatori.

In questo modello i farmaci vengono testati per un determinato tipo di tumore, nelle diverse fasi di studio e nei vari stadi di malattia.

Il modello mutazionale, invece, si basa sull’individuazione nei tumori o nelle biopsie liquide di specifiche alterazioni molecolari che consentono l’impiego di terapie mirate: un farmaco viene quindi approvato e immesso sul mercato perché risulta attivo su una certa mutazione driver e viene autorizzato indipendentemente dal tipo di tumore, dall’età e dal genere del paziente (agnostic approval). Esempi di farmaci agnostici oggi rimborsati dal SSN sono Larotrectinib e Entrectinib, indicati per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici affetti da neoplasie in fase avanzata che presentano l’anomalia genetica denominata fusione dei geni del recettore tirosin-chinasico neurotrofico (NTRK1,2,3). Il trattamento del cancro si sta trasformando quindi da una “cura ad ampio spettro” a delle “terapie sviluppate sulla base dell’individuazione delle singolarità genetiche ed epigenetiche” dei diversi tipi di tumore e della scoperta di farmaci che “blocchino” i meccanismi che concorrono al loro sviluppo. Il risultato di questa trasformazione porterà allo sviluppo di nuovi farmaci in grado di aggredire i meccanismi la cui “disregolazione” è causa della malattia. Nel percorso della precisione, **la diagnosi** ha un ruolo decisivo: solo sulla base di una precisa individuazione delle caratteristiche genetiche e molecolari del tumore è infatti possibile stabilire l’iter terapeutico o il farmaco migliore. La pratica della medicina di precisione necessita quindi di una diagnosi ad hoc e la NGS (Next Generation Sequencing), una tecnologia avanzata impiegata per determinare l’ordine delle basi nucleotidiche in una molecola di DNA o RNA, permette di individuare le alterazioni molecolari potenzialmente target di farmaci mirati. Per la gestione della complessità del modello mutazionale è inoltre fondamentale unire le competenze. Si rende necessaria quindi,

l’attivazione di gruppi interdisciplinari (quali i Molecular Tumor Board) in cui siano integrate varie competenze (oncologia, ematologia, biologia molecolare, bioinformatica, anatomia patologica, farmacologia ospedaliera, psico-oncologia, infermieristica, radiologia, genetica medica e normative sulla privacy) per poter governare i processi clinici e decisionali di appropriatezza.

È altrettanto importante “**disegnare reti**” che siano in grado di diffondere le conoscenze.

La definizione della rete oncologica, secondo il piano oncologico nazionale, è: “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 di tipologia e livelli diversi nel rispetto della continuità assistenziale e dell’appropriatezza clinica e organizzativa”.

Il ruolo della comunità professionale è quindi centrale in ogni fase della formazione ed espansione della rete ed è altrettanto importante il coinvolgimento dei pazienti, attraverso un costante ed attento rapporto con le loro associazioni, le aziende sanitarie e le istituzioni presenti sul territorio. Uno degli obiettivi della **Fondazione AIOM**, è quello di informare i pazienti con diagnosi di malattia neoplastica e i loro familiari sull’importanza della ricerca, dello sviluppo di nuove tecnologie e della disponibilità di terapie innovative per la cura dei tumori. La rete oncologica ha anche il compito di costruire **network sostenibili** che permettano di razionalizzare le risorse attraverso la centralizzazione, la diffusione dei dati e delle informazioni sanitarie generate, nonché di portare a una gestione della Sanità più efficiente, favorendo la distribuzione dei pazienti sul territorio in modo da ridurre le liste d’attesa per esami diagnostici e trattamenti.

La Rete, inoltre, potrebbe essere un interlocutore con le aziende per la negoziazione dei prezzi dei farmaci.

Sulla base di queste evidenze, l’oncologia di precisione, attraverso una migliore performance dei farmaci e dei test diagnostici, può quindi diventare uno strumento virtuoso perché può ridurre altre voci di spesa.

Ad esempio, la maggior efficacia dei trattamenti a bersaglio molecolare, se impiegati nelle fasi precoci della malattia (in fase neoadiuvante o adiuvante), può ridurre il

numero di pazienti che sviluppa una malattia metastatica. condizione, questa, che richiede trattamenti continuativi, di lunga durata e con un maggior impatto economico sul SSR. La terapia a bersaglio molecolare può inoltre ridurre le voci di spesa della terapia di supporto per trattare la tossicità dei farmaci chemioterapici o i ricoveri ospedalieri per eventi avversi e ad essi legati, spesso inefficaci con scarso effetto sulla malattia.

La maggior precisione dei test diagnostici, invece, permette un'anticipazione della diagnosi, con conseguente aumento della possibilità di guarigione dei pazienti e quindi un minor numero di pazienti con conseguente minor impatto sulla spesa SSR.

Già oggi, grazie all'anticipazione diagnostica e alla miglior performance dei trattamenti oncologici, abbiamo circa 3,6 milioni persone, con una pregressa diagnosi di malattia oncologica, liberi da malattia (e quindi guariti) contro i 2,5 milioni nel 2006 e di questi, circa 1 milione, sono liberi da malattia da circa 10 anni.

In conclusione, quindi, per far sì che i numerosi progressi scientifici e tecnologici trovino applicazione in ambito clinico, è necessario che le risorse economiche impiegate riescano a supportare i costi legati all'utilizzo dei nuovi farmaci e delle metodiche diagnostiche sempre più sofisticate. Uno scenario, questo, che avrà come potenziale conseguenza, specie se riuscisse a guarire un numero elevato di pazienti, la riduzione dei costi legati all'utilizzo di farmaci in maniera cronica.

L'ATTUALE CONTESTO NORMATIVO NAZIONALE E REGIONALE

Per poter sfruttare e recepire al meglio le innovazioni e i progressi scientifici e tecnologici a disposizione, il legislatore ha individuato nel Molecular Tumor Board (MTB) un organismo capace di valutare ed interpretare l'esito di test molecolari complessi volti all'identificazione, nei tumori dei pazienti o in biopsie, di alterazioni molecolari che permettano di predire l'aderenza a terapie bersaglio moleco-

lare. Come definito in modo particolarmente esemplare e chiaro dal Ministero della Salute², il MTB consiste in un team multidisciplinare di esperti con il compito di fornire risposte ed indirizzi a supporto del servizio sanitario regionale ed in particolare della rete oncologica regionale. Ogni Regione è chiamata ad istituire il proprio MTB nell'ambito delle reti oncologiche regionali e ad individuare i centri specialistici per l'esecuzione dei test per la profilazione genomica estesa *Next Generation Sequency* (NGS). A tale mandato hanno risposto 7 Regioni, che hanno istituito il proprio Molecular Tumor Board con gli atti come di seguito specificato:

- Regione Liguria, Delibera n. 71 del 4/3/2020
- Regione Toscana, DGR n. 689 del 3/6/2020
- Regione Campania, Decreto n. 167 8/6/2020
- Regione Sicilia, DA n. 404 del 11/5/2021
- Regione Veneto, DGR n. 926 del 5/7/2021
- Regione Piemonte e Val d'Aosta, DGR n. 12-3587 del 23/7/2021
- Regione Puglia, DGR n. 213 del 21/2/2022.

Si aggiunga che, con il documento del 10 Maggio 2023, la Conferenza delle Regioni ha sancito l'intesa sullo schema proposto nel Decreto del Ministero della Salute.

La Regione Lombardia non ha ancora istituito il proprio MTB regionale, anche se attualmente - è un dato di fatto - esistono sul territorio lombardo due MTB (presso l'Istituto Nazionale dei Tumori e l'Istituto Europeo di Oncologia) che potrebbero utilmente servire come esperienze di riferimento per sviluppare un analogo organismo di livello regionale e, nel caso, altri MTB locali con lo stesso approccio multidisciplinare.

La complessità del sistema regionale, la necessità di rispondere agli indirizzi di policy sanitaria del livello nazionale e la ricchissima esperienza delle strutture sanitarie aderenti alla rete oncologica regionale sono gli elementi da cui è necessario partire per dare attuazione alla do-

2. Si veda l'allegato tecnico del Decreto 30 maggio 2023, "Istituzione dei Molecular Tumor Board e individuazione dei centri specialistici per l'esecuzione dei test per la profilazione genomica estesa Next Generation Sequency (NGS)", pubblicato in Gu n.190 del 16.08.2023)

manda di ammodernamento che l'innovazione tecnologica e la ricerca pongono ai decisori istituzionali.

IL FORUM DI CONFRONTO TRA ISTITUZIONI ED ESPERTI

Il tema è stato affrontato all'interno un Forum in Regione Lombardia con il chiaro obiettivo che, attraverso il confronto tra Istituzioni Regionali, Centri Oncologici di Riferimento, Società scientifiche ed Associazioni Pazienti, si potesse giungere alla stesura ed approvazione di decreti regionali per l'istituzione del MTB in Regione Lombardia. Diversi sono stati gli argomenti di discussione che hanno ruotato attorno ai seguenti temi di riferimento:

- la medicina personalizzata e l'oncologia di precisione come strumento di razionalizzazione della spesa in ambito regionale;
- il documento tecnico "Istituzione dei Molecular Tumor Board e individuazione dei centri specialistici per l'esecuzione dei test per la profilazione genomica Next Generation Sequencing (NGS)", approvato dal Ministero della Salute;
- le esperienze dell'istituzione e delle attività dei 3 MTB in Regione Lombardia, da parte dell'Istituto Nazionale dei Tumori, dell'Istituto Europeo di Oncologia e dell'Istituto Clinico Humanitas;
- gli elementi necessari per l'istituzione del MTB Regionale.

I partecipanti hanno condiviso la necessità di creare un percorso anche di carattere tecnico-scientifico in grado di guidare la Regione verso l'applicazione del modello di Molecular Tumor Board (MTB) che valorizzi la rete oncologica lombarda (ROL), tra le prime in Italia a essere istituita, a cui partecipano centri di eccellenza di rilevanza nazionale, e spesso internazionale, avviando un percorso che definisca temi di governance e centri della rete con una visione nazionale.

La recente riforma degli IRCCS, già intrapresa dal governo precedente, ha rappresentato un orientamento importante nell'individuazione di una strategia di investimenti e di collaborazione tra Regione e governo centrale nell'inte-

resse della salute dei cittadini.

Si è preso atto che la medicina di precisione a livello globale purtroppo produce ineguaglianza e rappresenta quindi uno dei maggiori problemi etici a livello medico; e questo si riflette sia a livello nazionale che regionale. Si ricorda che, quando Regione Lombardia ha compiuto un grande passo in avanti nel garantire l'accesso a sequenziamenti massivi, si è verificato un notevole afflusso di pazienti da altre aree del paese alla ricerca di tecnologia rapidamente erogabile (in altre Regioni, alcune indagini richiedono mesi e spesso l'accesso è solo in regime di solvenza).

Anche per questo si rende necessaria l'attivazione di gruppi interdisciplinari, quali il MTB, in cui siano integrate varie competenze (oncologia, ematologia, biologia molecolare, bioinformatica, anatomia patologica, farmacologia ospedaliera, psico-oncologia, infermieristica, radiologia, genetica medica, normative sulla privacy) per poter governare i processi clinici e decisionali di appropriatezza; così come è altrettanto importante disegnare reti che diffondano le conoscenze a tutti i livelli.

Per il funzionamento della rete è importante non solo il ruolo della comunità professionale, ma anche il coinvolgimento dei pazienti, attraverso un costante e attento rapporto con le loro associazioni, le aziende sanitarie e le istituzioni presenti sul territorio.

La rete oncologica ha il compito di costruire network sostenibili, razionalizzare le risorse attraverso la centralizzazione e la diffusione dei dati e delle informazioni sanitarie generate, nonché di portare a una gestione della sanità più efficiente, favorendo la distribuzione dei pazienti sul territorio in modo da ridurre le liste d'attesa per esami diagnostici e trattamenti.

Questo non vale per tutte le Regioni e per tutte le aree all'interno delle stesse.

L'oncologia di precisione può quindi diventare uno strumento virtuoso perché può ridurre altre voci di spesa: la maggior efficacia dei trattamenti a bersaglio molecolare, se impiegati nelle fasi precoci della malattia, può ridurre il numero di pazienti con ripresa della malattia e la spesa per terapie di supporto, mentre la maggior precisione dei test diagnostici determina un'anticipazione della diagnosi, con aumento conseguente della possibilità di guarigione

e minore impatto sul SSR: oggi sono circa 3,6 milioni i pazienti liberi da malattia contro i 2,5 milioni nel 2006.

Nell'esperienza del MTB dell'Istituto Nazionale dei Tumori, si è evidenziato come l'oncologia di precisione può avvalersi di due strategie principali: un pannello tradizionale NGS, che è realizzabile in quasi tutti gli ospedali, che esamina fino a 50 geni, ed è utile nelle situazioni in cui sono già stati definiti farmaci rimborsati dal SSN e potenzialmente utilizzabili.

I pannelli grandi servono ad integrare le informazioni rilevanti ai fini della terapia con farmaci innovativi (ne sono stati sviluppati 360 negli ultimi 5 anni, tra agenti target e immunoterapici).

La maggioranza dei laboratori italiani utilizza pannelli piccoli, mentre l'INT, da almeno 4 anni, effettua una serie di indagini NGS su molti pazienti ritenuti utili per l'analisi, acquisendo un grande patrimonio di informazioni con la possibilità di traslare i dati anche a beneficio di altri studi clinici per i quali i pazienti non erano stati screenati, ottenendo così elementi importanti di orientamento verso la biopsia liquida.

Il MTB dell'INT è, quindi, un punto dove si costruisce anche un processo di strategia e di selezione della tecnologia e si compone di un'équipe di circa 30 professionisti tra medici oncologi, biologi molecolari, oncologi medici di tutte le patologie, farmacisti, genetisti e bioinformatici, che analizzano casi selezionati.

L'INT ha uno scambio di dati con tutti gli ospedali di Milano e nel suo board hanno deciso di investire per un pannello con più di 500 geni (analisi integrata di DNA, RNA, riarrangiamenti, amplificazioni) che stanno allargando alla biopsia liquida, scegliendo le tecnologie migliori.

Va sottolineato che i pannelli quanto più sono grandi tanto più richiedono tempo (il percorso si allunga di qualche giorno): questo è sì un problema per la crescita dei costi, ma la vera criticità risiede nella raccolta delle informazioni. In altri termini, per un MTB serve una struttura informatica di raccolta dei dati (personale specializzato, spazio per server). Finora abbiamo valutato più di 5mila casi, che

abbiamo classificato in base alle indicazioni ESCAT (sono cioè target approvati con rilevanza clinica applicabile), dei quali una grande percentuale delle informazioni riguarda geni che possono essere targettabili ma non necessariamente hanno farmaci rimborsati o possono essere oggetto di studi clinici.

Un dettaglio importante da evidenziare, frutto di un lavoro INT recentemente pubblicato, è che dei 1996 pazienti dello studio il 76% era portatore di mutazioni patogenetiche, il 57% era actionable, il 35% era eleggibile al trattamento ma solo il 10% lo ha ricevuto.

Sono dati in linea con quelli di due studi precedenti che avevano indicato un range rispettivamente del 2,5-15% e del 6%. Da qui necessità di collegare questi processi all'informatizzazione: a seconda della mutazione è importante vedere la correlazione con i criteri ESCAT e si può effettuare un'analisi di outcome approfondita con i bioinformatici. Se confrontiamo i dati di un pannello piccolo rispetto ad uno grande di pazienti con tumori polmonari, non rileviamo differenze sostanziali, essendo già approfondita la conoscenza dei target, che invece emergono per i tumori pancreatici: nelle situazioni in cui il test standard ha scarsa copertura, occorre fare ricorso a una tecnologia più approfondita.

Allo IEO³ l'esperienza del MTB è iniziata nel 2019 con l'obiettivo di generare conoscenza, istituzionalizzando un percorso interno, ormai diventato realtà, caratterizzato da incontri settimanali mirati alla discussione di 10-15 casi che richiedono un know how specifico per l'allocazione del paziente a un trattamento.

Anche il MTB presso l'Istituto Clinico Humanitas, ultimo riconosciuto da Regione Lombardia, conferma le attività di ricerca e di discussione multidisciplinare che, pur essendo l'esperienza ancora limitata rispetto agli altri due MTB, sono alla base del successo di queste strutture organizzative.

In tutti gli MTB è emersa la grande necessità di un'elevata capacità di calcolo e di conservazione dei dati, ragion per cui si dovrebbe creare una piattaforma che metta tutti i

3. Si veda Appendice: Curigliano, "Il MTB dell'Istituto Europeo di Oncologia".

FIGURA 2 – MTB LOMBARDIA: CALL TO ACTION

- Il sistema sanitario è in difficoltà – emblematici sono la carenza di medici e la scarsa remunerazione del personale sanitario – ma è necessario sottolineare che un paziente che si cura e sta bene è in grado di riprendere una vita normale e produttiva, e non rappresenta un costo per la società. Esattamente come la ricerca: è un investimento.
- In questa prospettiva vanno ridisegnate la strategia e le priorità. La spesa per la diagnostica può solo portare a miglioramenti della possibilità di guarigione e va considerato che i costi delle nuove tecnologie tendono a ridursi nel tempo.
- È importante la *cost-effective analysis* (mai effettuata in passato), per differenziare gli ambiti in cui una strategia è efficace oppure no e, soprattutto per le terapie più avanzate e costose, è importante individuare opportune aree e margini di risparmio: a tale scopo sono fondamentali i dati di real world. Mancano dati circa il possibile impatto delle liste d'attesa sull'outcome (valutato in termini di sopravvivenza e non di numero di complicanze, indicatore attualmente utilizzato da Agenas).
- Un ambito sul quale intervenire per razionalizzare la spesa è l'overtreatment e la prescrizione di indagini inutili nel *follow-up* (medicina difensiva). La ROL dovrebbe assumere un atteggiamento più incisivo nel promuovere cultura nei clinici e linee di orientamento per un follow-up cost-effective.
- Fare rete aiuta ad attrarre investimenti e ricerca e a migliorare l'accesso ai farmaci. Occorre però la massima trasparenza nei rapporti con l'industria, che potrebbe per esempio contribuire ai costi delle analisi (NGS o comprehensive genomic profile), come già avvenuto in Catalogna (in Italia un tentativo simile non ha avuto seguito).
- È in corso un cambiamento culturale che per i clinici non è facile da accettare e che dovrebbe portare a rielaborare le linee guida, da definire non più per patologia ma per mutazioni patogenetiche, rivedendo le strategie di trattamento.
- Fondamentale è il contributo delle Associazioni di pazienti.

centri in rete, armonizzando la modalità di raccolta. Infatti, un MTB non deve essere mirato a rispondere alle esigenze di un singolo centro, ma deve generare big data da condividere con tutti i soggetti della rete (per esempio, i dati di profili genomici dei pazienti prima e dopo il trattamento per individuare meccanismi di resistenza ai farmaci). Va segnalato che il trend in Lombardia dei test genomici con NGS, negli ultimi anni, ha registrato una rapida crescita (quest'anno circa 60mila test, comprensivi di HLA, test oncologici e di genetica costituzionale): la Regione ha identificato circa 10 centri come laboratori hub e altri in fase di avvio.

È quindi opportuna una riflessione sull'appropriatezza e sulla rete di questi siti produttivi, oltre che sulle modalità

con le quali vengono utilizzati i dati.

Ad esempio: intraprendendo una nuova esperienza istituendo il test genomico per il carcinoma polmonare metastatico, periodicamente, i laboratori dovrebbero venir convocati per la discussione dei dati.

Un altro aspetto da evidenziare è la valutazione della qualità dei test genomici: è in divenire un percorso mirato a stabilire la sicurezza di questi test e ad orientare l'impiego appropriato delle risorse con diversi professionisti.

Dal 2013 Regione Lombardia ha previsto i test genomici, ma il nuovo nomenclatore tariffario presenta alcune criticità (sono stati ridotti i rimborsi), cui sarà necessario dare un riallineamento.

La medicina di precisione ha dunque l'obiettivo primario

di creare una piattaforma che integra dati genomici e proteomici con i dati clinici: a tale riguardo la Lombardia ha un potere unico di analisi bioinformatica, avendo la più alta concentrazione di istituti di ricerca in Italia. In questa prospettiva, viene ribadita l'importanza dell'armonizzazione della raccolta dei dati, che dovrebbe essere possibilmente centralizzata in un unico dataset.

In altri termini: un MTB regionale va senz'altro integrato con tutta la realtà lombarda ma anche con quella nazionale, attraverso la condivisione dei dati.

CONCLUSIONI

Diverse le osservazioni generali che sono emerse dalla discussione (si veda **Figura 2** – MTB LOMBARDIA: CALL TO ACTION): nella sostanza, il MTB in Regione Lombardia è una necessità di efficacia e di funzionamento del sistema sanitario, più che un obbligo legislativo cui adempiere.

Tuttavia, tale decisione deve avere alla sua base una visione di ampio respiro, per non incorrere non solo nel mancato risultato atteso, ma anche nel rischio di vedere impoverite (se non danneggiate) le esperienze esistenti.

Sono stati identificati tre temi attorno ai quali ruotare l'agenda politica:

1. l'approccio multidisciplinare, ormai avviato nel board degli istituti oncologici principali (se pure con forme differenti si è creata un'organizzazione a valle che risulta produttiva e stimolante);
2. al di là degli aspetti normativi, bisogna cogliere l'opportunità di lavoro nella raccolta e nell'elaborazione dei dati (potrebbe diventare un grande progetto della "Fondazione, Innovazione, Sviluppo e Trasferimento Tecnologico", che ha coinvolto 4 IRCSS pubblici con l'obiettivo di sviluppare nuove tecnologie, nuovi device e nuovi farmaci per la cura delle persone, valorizzando così i risultati della ricerca e generando attrattività per gli investitori, grandi aziende e piccole e medie imprese che desiderano sviluppare nuovi prodotti e servizi: l'opportunità è di coniugare l'innovazione scientifica con l'analisi informatica dei

biomarcatori, che diventa strumento di supporto al clinico nella cura e nella ricerca);

3. va capito – questo non è un elemento secondario come queste progettualità potranno trovare spazio nel sistema di finanziamento alla spesa pubblica nel comparto della sanità e come assicurare l'accesso alle cure.

Il MTB, dunque, rappresenta, al tempo stesso, una grande opportunità di risparmio nell'appropriatezza delle cure e una criticità nell'utilizzo dei dati da parte dell'industria per orientare il proprio business.

Per questo motivo, oltre che alla ricerca, è opportuno prestare attenzione ai risvolti etici, con particolare riguardo ai seguenti aspetti:

- la fornitura di dati clinici alle aziende farmaceutiche (al riguardo sono in atto lavori per la definizione di una proposta di legge);
- consentire a tutti i pazienti l'accesso alle cure e promuovere la mentalità della condivisione nel mettere in rete i dati;
- mettere a sistema un unico contenitore con capacità informatica, pubblico e/o privato che sia;
- sul piano istituzionale, Agenas è un interlocutore da coinvolgere e la ROL deve svolgere un ruolo nel contesto di una strategia di policy, che preveda criticità, possibilità e percorsi.

La Lombardia, pur non avendo ancora determinato le proprie scelte sull'istituzione del MTB regionale, ha una base solida di ragionamento e di dialogo da proporre al Ministero della Salute, attraverso un tavolo economico forte e strutturato, che dia vita ad una programmazione sanitaria molto più ampia, portando al tavolo delle decisioni la visione per cui le risorse destinate alla sanità sono un investimento e non una spesa.

APPENDICE A:**“IL MTB DELL’ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA”.**

A cura di: **Giuseppe Curigliano**; *Istituto Europeo di Oncologia*

1. GENERALITÀ

I progressi nell’ambito della genomica hanno un impatto sulla salute pubblica, tali conoscenze permettono infatti di identificare le basi genetiche delle malattie, ed in particolare di alcune neoplasie solide ed ematologiche, ed offrono l’opportunità di differenziare, all’interno delle popolazioni, individui e gruppi maggiormente suscettibili di sviluppare determinate condizioni patologiche. Allo stesso tempo hanno la capacità di identificare alterazioni molecolari che rappresentano bersagli per farmaci altamente selettivi.

Nonostante la genomica abbia visto uno sviluppo notevole nell’ultimo decennio, ed un progresso ancora più rapido sia atteso nel prossimo futuro, fino ad oggi il suo impatto sulle politiche sanitarie è stato limitato. Si pone la necessità di integrare la sempre maggiore disponibilità degli strumenti tecnologici nel settore delle scienze genomiche con le pratiche correnti di sanità pubblica.

La genomica si dovrà innestare nel Servizio Sanitario Nazionale (SSN) negli ambiti della prevenzione, diagnosi e cura, in un’ottica di efficacia (*evidence-based*) e di sostenibilità (*cost-effectiveness*) del SSN ai fini del miglioramento della salute dell’individuo e della popolazione. L’avanzamento tecnologico, la riduzione dei costi e l’aumento del numero delle terapie mirate, ha portato nella pratica clinica tecnologie di sequenziamento di tipo *whole-exome* (WES), *whole-genome sequencing* (WGS) o *targeted sequencing*. I clinici dovranno confrontarsi sempre di più con informazioni genetiche complesse e dovranno scegliere quale piattaforma multigene testing utilizzare nella loro pratica clinica. La profilazione molecolare (molecular profiling) di campioni tumorali e l’espansione esponenziale dei data set di “*big data*” genomici renderanno sempre più complessa l’interpretazione dei dati da parte dei clinici. Di conseguenza abbiamo un divario tra la conoscenza clinica e le implicazioni della genomica nella cura del cancro. Il Molecular Tumor Board multidisciplinari (MTB) ovvero un tavolo di discus-

sione volto all’individuazione di profili terapeutici personalizzati per il trattamento di pazienti oncologici sulla base di una caratterizzazione molecolare, nascono per colmare questo divario e per condividere esperienze quando le evidenze di letteratura sono limitate o quando non si hanno linee guida o definiti criteri di qualità.

2. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

La medicina di precisione costituisce indubbiamente un nuovo approccio per il trattamento del tumore, che tenga conto delle differenze genetiche, sull’ambiente e dello stile di vita di ogni persona, portando infine all’indicazione di approcci terapeutici costruiti in modo unico per ogni singolo individuo. La creazione del MTB in IEO consente all’Istituto di allinearsi con i più avanzati centri di ricerca sul cancro a livello internazionale, mentre rappresenta attualmente un unicum nel panorama nazionale.

Tale organizzazione dà la possibilità di integrare le informazioni cliniche del singolo paziente col profilo molecolare della sua stessa neoplasia e con la disponibilità di studi clinici. Ciò consentirà di garantire un rapido progresso nella applicazione della medicina di precisione ai pazienti oncologici. Scopo del documento è quello di stabilire le finalità, la composizione, l’organizzazione ed il funzionamento del MTB di IEO. Il MTB svolge una funzione consultiva e scientificamente propositiva al fine di erogare una valutazione collegiale delle analisi svolte e del loro potenziale impatto terapeutico, considerando centrali le caratteristiche psico-fisiche e cliniche del paziente.

L’opzione terapeutica finale resta a carico dell’oncologo curante (presente al *board*).

3. MODALITÀ OPERATIVE

Il MTB rappresenta un’organizzazione funzionale comprendente tutte le strutture clinico-sperimentali e più in generale tutte le unità coinvolte nelle sperimentazioni cliniche, capace di garantire un opportuno coordinamento di queste attività ed un adeguato arruolamento dei pazienti in studi rivolti sia allo sviluppo di nuovi farmaci che al miglioramento delle condizioni dell’assistenza. Nonostante non vi siano ancora inequivocabili evidenze scientifiche che dimo-

strino come e quanto un approccio “di precisione” offra dei vantaggi significativi in sopravvivenza globale nei pazienti oncologici, la tendenza sempre più diffusa ad una profilazione genomica “estesa” appare oggi inevitabile. Ciò, naturalmente, implica un cambiamento radicale nell’approccio alla cura del singolo paziente, che richiede nuovi modelli di algoritmo decisionale. Lo scopo dell’istituzione di un MTB nasce pertanto dal riconoscimento che sia necessaria l’implementazione di approcci di medicina di precisione per i pazienti oncologici in cura presso IEO. L’impiego di test multigenici specifici per patologia, basati sulle tecnologie di next generation sequencing, sta rappresentando un importante modello di efficienza in termini di valutazione costo/efficacia, che permette di identificare mutazioni “*druggable*”, consentendo di seguire la malattia e la sua evoluzione. Questo approccio rappresenta un potenziale informativo d’importanza straordinaria per il futuro della medicina di precisione in quanto permetterà di rimodulare le terapie in funzione dell’evoluzione cronica o recidivante della malattia. Il MTB si occupa dell’interpretazione dei diversi test genomici provenienti da differenti laboratori. Uno dei valori aggiunti del MTB consiste nel raccogliere sistematicamente non solo i dati genomici del singolo paziente, ma anche le caratteristiche cliniche e i trattamenti precedentemente ricevuti. Questo aiuta a contestualizzare i risultati, aumentando l’utilità clinica di un simile strumento, anticipando quali possano essere i trattamenti successivi. Ciò consente un miglior arruolamento nei trial clinici oppure l’identificazione di un farmaco *off label*.

Sono poche le alterazioni genomiche frequenti, c’è un’enorme varietà di multiple alterazioni solo in un’esigua quota di pazienti. Questo rende difficile la conduzione di studi clinici, che possono invece essere ottimizzati attraverso un disegno “*basket*” in cui le terapie vengono selezionate sulla base dell’alterazione molecolare. Avere a disposizione un numero cospicuo di tumori profilati consente un più facile e veloce arruolamento di pazienti in trial clinici. Un MTB istituzionale offre inoltre la possibilità di una formazione continua per chi partecipa, aumentando la confidenza dei clinici nei vantaggi e limiti delle tecnologie di sequencing. Raccogliendo informazioni su dati di laboratorio, software di analisi, sfide nella interpretazione ed utilizzo di dati genetici. L’analisi di tumori con ampi pannelli di targeted next

generation sequencing può essere sostenuta rispettando i criteri di accesso coerenti con gli scopi prefissi. non può diventare metodica generalizzata, ma usata secondo i criteri sopra esposti. Sarà cura della Unità di Diagnostica Molecolare monitorare i costi attraverso valutazioni da parte del Controllo di Gestione IEO.

3. MODALITÀ OPERATIVE

3.1 *Composizione*

Il MTB è un team multidisciplinare di cui fanno parte figure fisse che rappresentano le specialità rilevanti: oncologo, ematologo, clinical scientist, patologo e patologo molecolare, biologo molecolare, genetista, bioinformatico, chirurgo, farmacista ospedaliero, data manager e segretario. Un training adeguato deve essere dimostrato per i componenti clinici del MTB in genetica, in tecnologie di sequencing e in oncologia clinica. Il medico di riferimento del paziente che viene discusso dovrebbe sempre partecipare al MTB. In base al caso oggetto della discussione possono essere convocate “on demand” ulteriori figure quali: radiologo, counselor genetico, scienziati di base, eticista, referente di finanza sanitaria ospedaliero, rappresentante dei pazienti.

3.2 *Finalità*

Analizzare e discutere i casi di pazienti i cui tumori siano stati, o si ritiene debbano essere, sottoposti ad analisi molecolari che esulano dallo standard attuale di valutazione diagnostica, prognostica e predittiva. Lo scopo dell’attività del MTB è quello di tradurre le più recenti acquisizioni della ricerca scientifica in indicazioni terapeutiche personalizzate per il trattamento dei singoli pazienti discussi in questo ambito. Allo stato attuale, in mancanza di legislazione specifica, il MTB svolge funzione consultiva e scientificamente propositiva al fine di erogare una valutazione collegiale delle analisi svolte e del loro potenziale impatto terapeutico, considerando centrali le caratteristiche psico-fisiche e cliniche del paziente. L’opzione terapeutica finale resta a carico dell’oncologo curante (presente al board).

3.3 *Organizzazione e funzionamento*

Le riunioni del MTB saranno programmate ogni 2 settimane possono essere eventualmente programmate riunioni

straordinarie riguardanti casi urgenti. Occorre creare una segreteria del MTB che riceva la richiesta di discussione del caso dal singolo medico di riferimento, attraverso un indirizzo e-mail dedicato, almeno una settimana prima della successiva riunione programmata.

La richiesta deve essere accompagnata da una breve descrizione del caso e del quesito che si intende porre al MTB. Ove possibile, la richiesta dev'essere accompagnata dai referti degli esami molecolari già eseguiti. Una settimana prima della discussione, la segreteria comunica ai membri fissi del MTB l'ODG dei casi da discutere nella successiva riunione (allegando anche la documentazione pervenuta) e convoca i membri "on demand", se necessario.

In sede di riunione, il singolo medico richiedente descrive brevemente il caso ed il quesito che viene posto al MTB. La discussione del caso può esitare in due possibili "outcomes":

- produzione di una indicazione formale ("report", vedi oltre);
- richiesta di ulteriori approfondimenti, test diagnostici, ricerche bibliografiche/su *database* pubblici, con rinvio della discussione finale alla riunione successiva.

Entro la settimana successiva alla discussione del caso, il MTB emette un report, a firma di tutti i membri fissi, che viene consegnato in copia al medico di riferimento e, su richiesta, al paziente.

Il report, salvo specifici casi che richiedano variazioni del template standard, sarà così strutturato:

- Breve descrizione del caso
- Tipo e qualità del campione utilizzato in termini percentuale minima di cellule tumorali e quantità di DNA e dettagli sulla validità del campione per l'indagine specifica
- Tipo di pannello NGS utilizzato, piattaforma, sensibilità e specificità della metodica
- Sommario dei "findings" molecolari ritenuti più rilevanti
- Opzioni terapeutiche "standard"
- Trials clinici eventualmente disponibili (in Italia o all'estero)
- Possibili opzioni terapeutiche "off label" o nell'ambito di programmi di uso allargato/nominale
- Indicazione clinica finale e programma diagnostico/terapeutico proposto

- Bibliografia rilevante

Il "report" ufficiale del MTB potrà poi essere utilizzato dal clinico responsabile della gestione del paziente per supportare la richiesta di uso "off label" o accesso allargato.

È essenziale avere un feedback sugli outcomes delle indicazioni terapeutiche: **1)** Indicazione terapeutica non implementata per accesso limitato al farmaco; **2)** Indicazione terapeutica implementata senza beneficio per il paziente; **3)** Indicazione terapeutica implementata con beneficio clinico per il paziente.

3.4 Casistica

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

1. pazienti oncologici che presentano una storia clinica inusuale e per i quali si ritiene che l'esecuzione di un profilo molecolare esteso possa avere implicazioni terapeutiche;
2. pazienti oncologici che abbiano eseguito, per qualsiasi ragione, un profilo molecolare e in cui siano state identificate alterazioni non implicanti e un'ovvia opzione terapeutica;
3. pazienti oncologici con specifiche caratteristiche o signature molecolari, per i quali potrebbero essere proposti approcci terapeutici non convenzionali o trials clinici no profit disegnati ad hoc.

È prevista la discussione di almeno 100 pazienti/anno. I casi da discutere sono quelli dove il processo decisionale può risultare più complesso.

3.5 Gestione dei dati

È necessario l'allestimento di un database specifico che raccolga le informazioni cliniche, patologiche e molecolari del paziente al momento dell'analisi e le informazioni relative all'accesso e risposta a terapie mirate e agli outcomes clinici. Tale database richiede il coinvolgimento attivo del personale dei servizi informativi sanitari e del personale dei data management. Serve inoltre accesso a tutte le librerie e tecnologie bioinformatiche e ai cancer genome databases. Si deve disporre di supporto logistico per videoconferenze e sistemi di reporting che devono essere registrati e conservati con adeguato back up.

3.6 *Acquisizione del consenso informato*

Il paziente sarà informato dal proprio oncologo di riferimento attraverso un apposito documento informativo in merito al tipo di pannello usato, al potenziale reperimento di varianti germinali, alle potenzialità e limitazioni che le tecniche di analisi molecolare hanno nella selezione e scelta del trattamento medico.

Una volta comprese le informazioni ricevute il paziente firmerà il consenso informato che l'oncologo di riferimento provvederà ad inviare via mail e a mezzo posta interna alla segreteria del MTB.

3.7 *Definizione di una Policy per la gestione di risultati indesiderati e legati a potenziali mutazioni germinali*

Il large-scale tumor DNA sequencing può comportare l'identificazione di mutazioni germinali con importanti implicazioni sulla gestione del paziente e dei suoi familiari. Sebbene rari (<1%), il MTB predefinisce la possibilità e la gestione di questi risultati inattesi al paziente attraverso l'informativa del consenso informato e da avvio alle normali procedure istituzionali per la presa in carico dei pazienti e dei suoi familiari (vedi ad esempio l'analisi tumorale di BRCA1/BRCA2).

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

4. ESPERIENZA IN IEO NEGLI ULTIMI ANNI

È stata eseguita una valutazione retrospettiva dei dati clinico-patologici e genomici raccolti di routine dai pazienti discussi presso l'MTB dell'Istituto Europeo di Oncologia (IEO). L'anamnesi del paziente e i dati genomici sono stati estratti da una cartella clinica elettronica strutturata completamente MTB appositamente costruita e aggiornata in modo prospettico.

Il periodo di analisi è stato fissato tra giugno 2019, quando è stato istituito lo IEO MTB, e giugno 2022. L'accessibilità

del trattamento e le informazioni sui risultati sono state raccolte durante il follow-up dei pazienti con cut-off dei dati al 30 settembre 2022. Questo studio è approvato dal Comitato Etico dello IEO con il numero di riferimento UID 3572. Abbiamo identificato 251 pazienti discussi allo IEO MTB tra giugno 2019 e giugno 2022.

I pazienti erano relativamente giovani (età media 54 anni), più spesso donne (60,2%) e con un buon PS ECOG (94% 0-1). Il numero totale dei diversi tipi di cancro primario era 26, di cui un quarto dei casi discussi era rappresentato dal cancro al seno (25,5%). Il numero mediano di trattamenti precedenti per la malattia avanzata era 2, con il 66,1% che aveva ricevuto meno di 3 linee di terapia.

4.1 *Risultati genomici, prove di fattibilità e indicazioni MTB*

La frequenza complessiva e la co-occorrenza delle alterazioni genomiche dei pazienti discussi allo IEO MTB sono riportate nella *figura 1*. I geni alterati più frequenti sono stati TP53 (n=113), seguito da PIK3CA (n=51), KRAS (n=41), CDKN2A e BRCA2 (32 ciascuno).

Tra i pazienti trattati con MMT, il gene attivabile più comune è stato BRCA2 (19 pazienti), seguito da RET (10), BRCA1 (9) e PIK3CA (4).

I pazienti con alterazioni BRCA1 e BRCA2 hanno ricevuto inibitori di PARP, mentre i pazienti con tumore RET e PIK3CA alterato hanno ricevuto inibitori selettivi di RET e PIK3CA, rispettivamente. Inoltre, 8 pazienti hanno ricevuto inibitori del checkpoint immunitario (ICI) per uno stato di elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H) e 4 per un elevato carico mutazionale del tumore (TMB).

La grande maggioranza dei pazienti nMMT (67) ha ricevuto chemioterapia, ma 4 di loro hanno ricevuto immunoterapia, 3 di loro inibitori antiangiogenici della tirosin-chinasi, 1 di loro terapia ormonale e 1 di loro un coniugato anticorpo-farmaco.

Durante la discussione sul MTB, il livello di evidenza secondo ESCAT e OncoKB Level of Evidence è stato valutato e assegnato a ciascuna indicazione terapeutica. Complessivamente, 68 (36,2%) su 188 pazienti con alterazioni molecolari utilizzabili sono stati classificati nel livello ESCAT I, 12 (6,4%) nel livello II, 91 (48,4%) nel livello III, 11 (5,9%) nel livello IV, 2 (1%) nel livello V e 4 (2%) nel livello X.

I livelli di evidenza sono stati assegnati al momento della discussione e non sono stati ricalcolati sulla base delle conoscenze attuali. Tra i 76 pazienti che hanno potuto ricevere MMT, 45 (59,2%) di loro avevano un bersaglio molecolare nell'ESCAT livello I, 7 (9,2%) nel livello II, 22 (28,9%) nel livello III, 1 (1,3%) nel livello V e 1 (1,3%) nel livello X. Nella **Figura 1** sono rappresentate alterazioni genomiche e co-occorrenza, il grafico a barre impilate circolari esterne, il numero cumulativo di alterazioni genomiche osservate nei pazienti discussi allo IEO MTB in base al gene e al tipo di alterazione.

I colori all'interno delle barre rappresentano i diversi tipi di alterazioni riportate nella legenda della figura. I geni sono raggruppati in base all'ontologia del gene del cancro cosmico. Sono rappresentati solo i geni presenti in almeno 3

campioni.

Nel grafico bipartito interno si dà rappresentazione grafica della co-occorrenza tra diverse alterazioni genomiche nei pazienti. L'unione dell'arco alfa è direttamente proporzionale alla frequenza complessiva degli eventi osservati. Sono rappresentate solo le alterazioni genomiche osservate ricorrenti in almeno tre campioni diversi.

Dei 251 pazienti, 57 sono stati esclusi dalle analisi successive a causa dell'assenza di informazioni dopo la discussione sulla MTB e quindi considerati persi al follow-up. 152 pazienti (60,6%) hanno iniziato un nuovo trattamento dopo aver discusso la MTB, 76 (30,3%) una terapia secondo le indicazioni della MTB (MMT) e 76 (30,3%) un trattamento non secondo le indicazioni della MTB (nMMT).

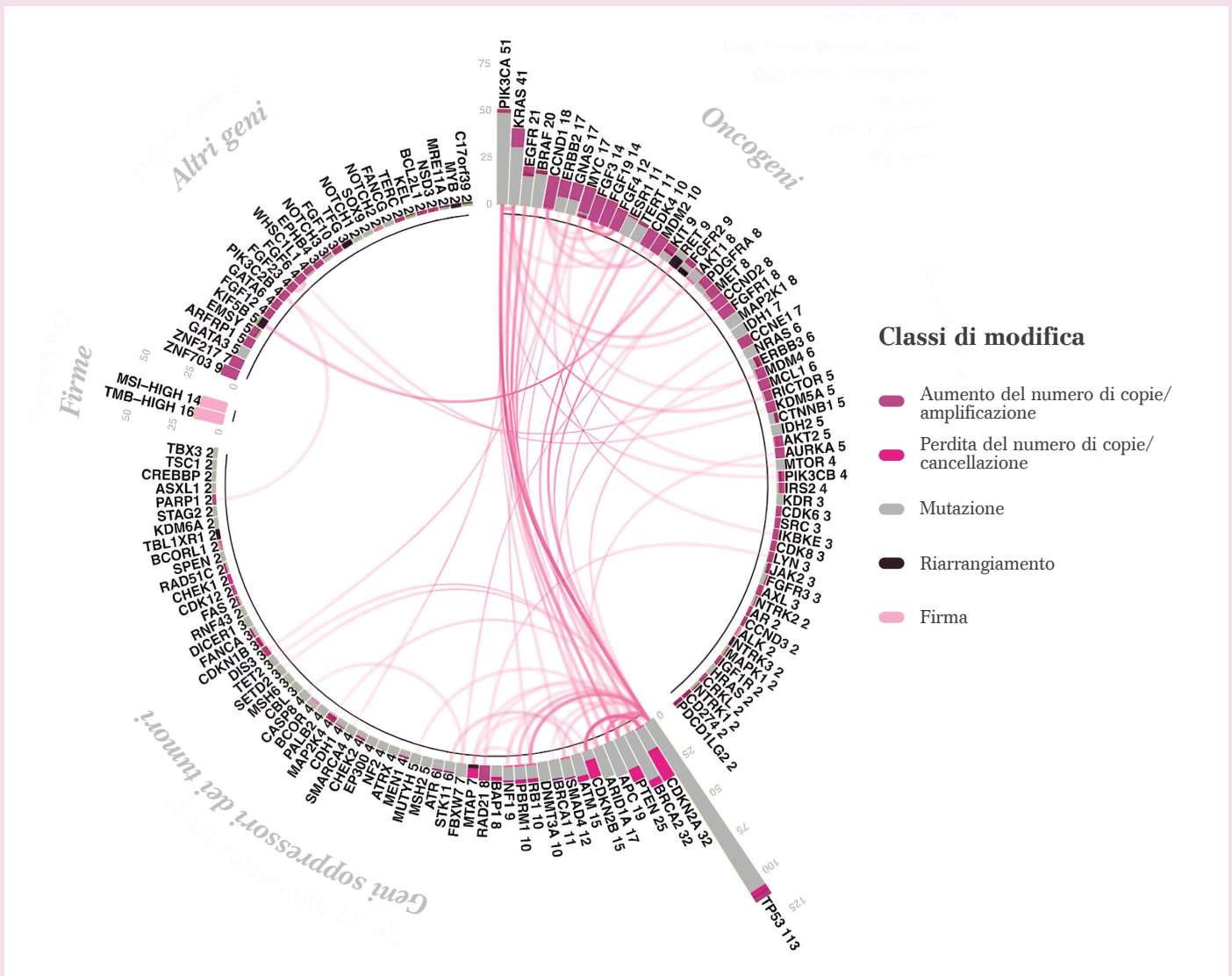


Figura 1. Alterazioni genomiche e co-occorrenza

ACCOMPAGNAMENTO

Diagramma di flusso

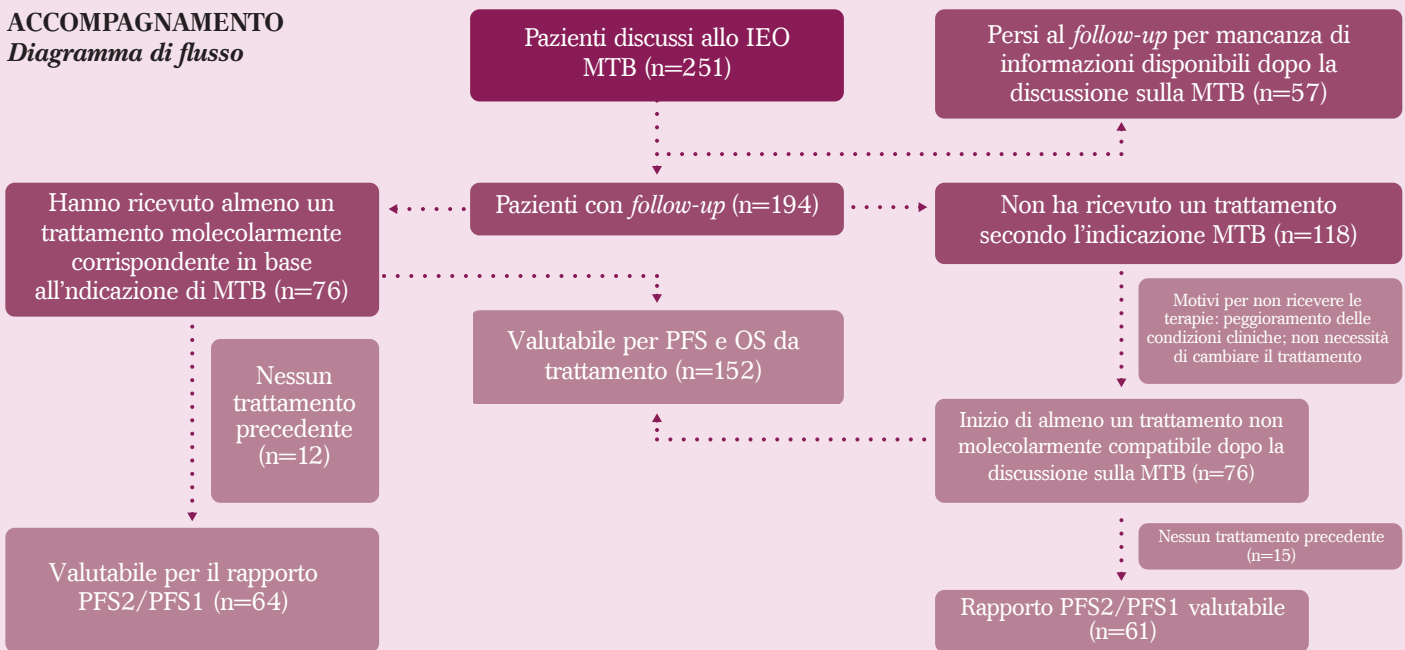


Figura 2. Diagramma di flusso dello studio. IEO: Istituto Europeo di Oncologia; MTB: scheda dei tumori molecolari; PFS: sopravvivenza libera da progressione; OS: sopravvivenza globale.

Questi pazienti erano valutabili per la prima terapia dopo MTB OS e PFS. 64 pazienti che hanno ricevuto MMT avevano precedentemente ricevuto almeno un'altra linea di trattamento per la malattia avanzata ed erano quindi valutabili per il rapporto PFS2/PFS1. La **Figura 2.** mostra le caratteristiche dei pazienti che hanno ricevuto un trattamento dopo la discussione sulla MTB. Non sono state osservate differenze significative ad eccezione del tipo di tumore primario poiché i pazienti con cancro al seno erano più numerosi nel gruppo MMT.

Complessivamente, 188 pazienti (74,9%) hanno ricevuto un'indicazione terapeutica molecolarmente compatibile da MTB e sono stati quindi definiti come aventi almeno un'alterazione attuabile; 76 (40,4%) di questi pazienti alla fine hanno ricevuto MMT. L'accesso al trattamento è uno dei maggiori problemi nell'applicazione delle indicazioni MTB, quindi abbiamo valutato anche il modo in cui i pazienti hanno ricevuto MMT. 56 pazienti hanno ricevuto il trattamento nell'ambito di uno studio clinico, 13 come indicazione off-label, di cui 5 nell'ambito di un programma di accesso anticipato (EAP), 1 a carico del paziente, 1 a carico del cosiddetto fondo AIFA 5% e i restanti 7 come terapie rimborsate dal Sistema Sanitario Nazionale.

Per quanto riguarda le ulteriori indicazioni diagnostiche

suggerite dalla MTB, 45 pazienti sono stati indirizzati alla consulenza genetica per sospette alterazioni genomiche della linea germinale. A causa di problemi di privacy non possiamo riportare in questo studio i risultati dei test sulla linea germinale.

5. RISULTATI CLINICI

Tra i 76 pazienti MMT uno ha ottenuto una risposta completa (CR), 24 una risposta parziale (PR), 17 una malattia stabile (SD), 3 hanno avuto un controllo della malattia (DC), ma i dati sulla risposta non erano disponibili, 22 una malattia progressiva (PD) come migliore risposta e 4 trattamenti interrotti per tossicità prima del primo esame radiologico senza dati disponibili sull'efficacia del trattamento.

5 pazienti hanno iniziato il trattamento meno di 3 mesi prima dei dati cut-off di follow-up e non erano valutabili per la risposta. L'ORR per i pazienti trattati con MMT è stato del 37,3% (25 su 67 valutabili per la risposta), mentre il tasso di controllo della malattia (DCR) è stato del 67,2%. Settanta pazienti che hanno ricevuto nMMT erano valutabili per la risposta. Un paziente ha ottenuto CR, 8 PR, 6 SD, 9 DC altrimenti non specificate e 46 PD. L'ORR è stato del 12,9%, con un DCR del 34,3%.

La differenza ORR tra i pazienti MMT e nMMT è risultata statisticamente significativa ($p < 0,001$). Considerando i bersagli molecolari più frequenti nel nostro studio, abbiamo scoperto che 7 pazienti su 10 con alterazioni RET avevano PR, 2 SD e 1 PD come migliore risposta. È interessante notare che 7 pazienti su 8 con fusioni RET avevano PR (ORR 87,5%), mentre i 2 pazienti con mutazioni RET avevano SD e PD come migliori risposte.

Tra i 19 pazienti il cui tumore presentava alterazioni BRCA2, 7 avevano PR (ORR 36,8%), 9 SD o DC altrimenti non specificate (DCR 84,2%) e 3 PD. Risposte inferiori agli inibitori di PARP sono state osservate nei 9 pazienti il cui tumore presentava alterazioni BRCA1, poiché solo 2 pazienti hanno ottenuto una PR (22,2% ORR) e 4 SD (66,7% DCR). L'analisi di PFS e OS per la prima linea di trattamento è iniziata dopo che la discussione sull'MTB per MMT (76 pazienti) e nMMT (76 pazienti) ha prodotto i risultati mostrati nella **figura 3**.

La PFS mediana stimata (mPFS) era più lunga per i pazienti MMT ($n = 76$; 5,8 mesi, intervallo di confidenza al 95% (CI) 4,1 – 7,5) rispetto a nMMT ($n = 76$; 3,6 mesi, CI 95% 2,5 – 4,8, $p = 0,041$, rapporto di rischio (HR)

0,679, IC al 95% 0,467 – 0,987). Di conseguenza, l'OS mediana stimata (mOS) è stata significativamente più lunga per i pazienti che hanno ricevuto MMT (35,1 mesi, IC al 95% non valutabile) rispetto a nMMT (8,5 mesi, IC al 95% 3,8 – 13,2 mesi) (HR 0,431, IC al 95% 0,250 – 0,744, $p = 0,002$). Abbiamo valutato anche PFS e OS secondo i macro-livelli ESCAT (figura 3). Nel complesso, è stata rilevata una differenza significativa nell'OS ma non nella PFS considerando i livelli ESCAT dell'indicazione MMT ($p = 0,03$ e $p = 0,25$, rispettivamente; **figura 3**). I pazienti che hanno ricevuto MMT nel livello ESCAT I hanno avuto un'OS migliore rispetto ai pazienti che non hanno ricevuto TT ($p = 0,001$, figura 4c).

Questi pazienti avevano un vantaggio numericamente, ma non statisticamente, significativo in termini di PFS ($p = 0,49$, figura 4d). Nessuna differenza in OS e PFS è stata osservata per i pazienti ESCAT III rispetto a nMMT e per tutti i pazienti trattati MMT esclusi i pazienti ESCAT I rispetto a nMMT. Il beneficio in termini di OS e PFS è stato mantenuto anche all'analisi multivariata dopo aggiustamento per età (< 60 o ≥ 60), sesso, tipo di tumore primario (seno, polmone o altro), numero di precedenti linee di terapia (< 3 o ≥ 3) ed

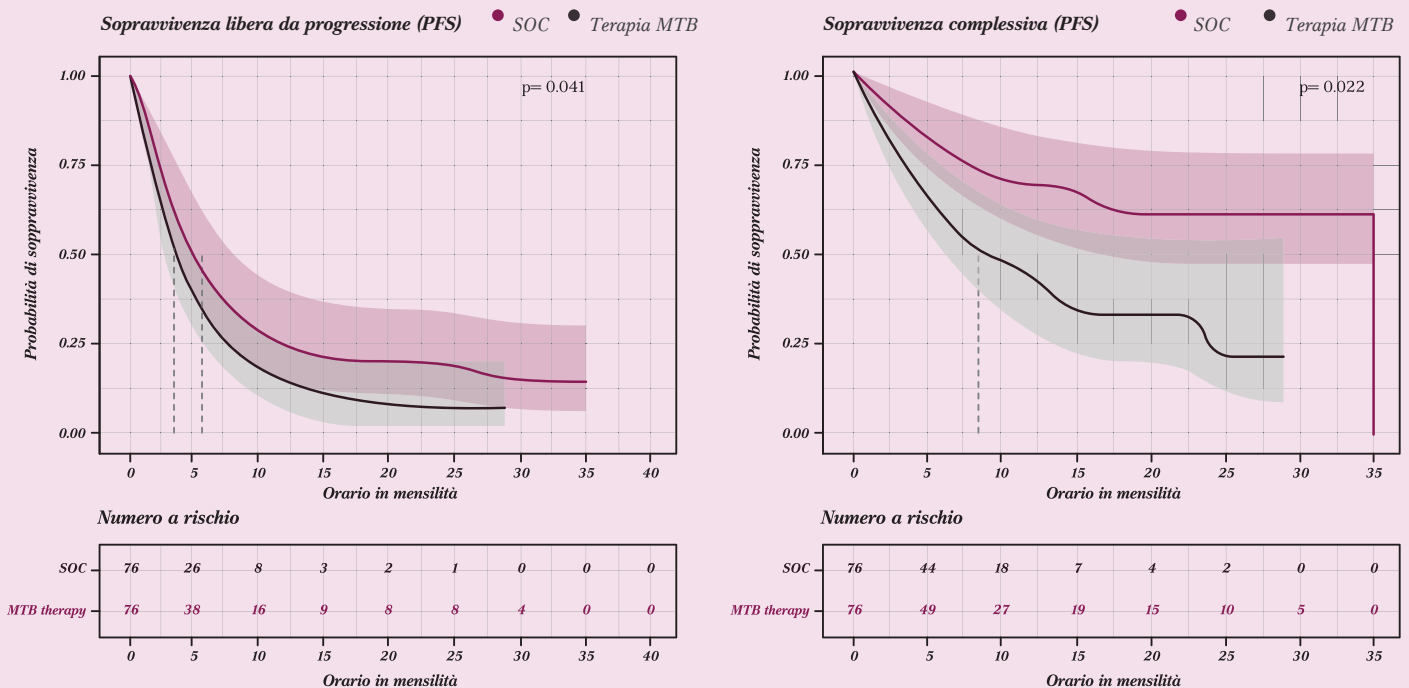


Figura 3. Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale. PFS: sopravvivenza libera da progressione; OS: sopravvivenza globale; SOC: standard di cura.

ECOG PS. La **Figura 3** contiene i forest plot relativi a PFS e OS. Variabili diverse dal trattamento ricevuto non hanno avuto un impatto significativo sui risultati, incluso il tipo di cancro primario.

Pertanto, è lecito ritenere che il numero più elevato di pazienti con cancro al seno nel gruppo MMT non abbia influenzato in modo significativo i nostri risultati. Dei settantasei pazienti che hanno ricevuto MMT dopo la discussione sulla MTB, 64 avevano ricevuto una terapia precedente ed erano quindi valutabili per il rapporto PFS2/PFS1. Considerando il cut-off predefinito di 1,3 punti per la superiorità, il 37,5% dei pazienti aveva un rapporto PFS2/PFS1 \geq 1,3, mostrando quindi una PFS superiore per MTT rispetto a quella della terapia di linea precedente al cut-off dei dati.

6. CONCLUSIONI

Riportiamo i dati reali della prima esperienza italiana di applicazione della MTB nella pratica clinica.

I nostri risultati suggeriscono che avere un MTB istituzionale e applicarne le raccomandazioni terapeutiche può migliorare gli esiti dei pazienti con tumori avanzati sia in termini di PFS che di OS. Una corretta definizione dei livelli di utilizzabilità secondo la scala ESCAT è cruciale per identificare i pazienti che potrebbero trarre maggiori benefici dal trattamento molecolare. È ancora necessario uno sforzo enorme per garantire l'accesso ai farmaci innovativi per malati di cancro.

7. BIBLIOGRAFIA

- 1) Garraway LA. Genomics-driven oncology: framework for an emerging paradigm. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1806–1814.
- 2) MacConaill LE. Existing and emerging technologies for tumor genomic profiling. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1815–1824.
- 3) Gray SW, Cronin A, Bair E et al. Marketing of personalized cancer care on the web: an analysis of internet websites. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107. doi: 10.1093/jnci/djv030.
- 4) National Human Genome Research Institute. The Cost of Sequencing a Human Genome. 2016. <https://www.genome.gov/27565109/the-cost-of-sequencing-a-human-genome/>
- 5) Erdmann J. All aboard: Will molecular tumor boards help cancer patients? *Nat Med* 2015; 21: 655–656.

- 6) Schwaederle M, Parker BA, Schwab RB et al. Molecular tumor board: the University of California-San Diego Moores Cancer Center experience. *Oncologist* 2014; 19: 631–636.
- 7) Laskin J, Jones S, Aparicio S et al. Lessons learned from the application of whole-genome analysis to the treatment of patients with advanced cancers. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 2015; 1: a000570.
- 8) Gray SW, Hicks-Courant K, Cronin A et al. Physicians' attitudes about multiplex tumor genomic testing. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1317–1323.
- 9) Bins S, Cirkel GA, Gadellaa-Van Hooijdonk CG et al. Implementation of a multicenter biobanking collaboration for next-generation sequencing-based biomarker discovery based on fresh frozen pretreatment tumor tissue biopsies. *Oncologist* 2017; 22: 33
- 10) Kaderbhai CG, Boidot R, Beltjens F et al. Use of dedicated gene panel sequencing using next generation sequencing to improve the personalized care of lung cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 24860–24870.
- 11) Ortiz MV, Kobos R, Walsh M et al. Integrating genomics into clinical pediatric oncology using the Molecular Tumor Board at the Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63: 1368–1374.
- 12) Vis DJ, Lewin J, Liao RG et al. Towards a Global Cancer Knowledge Network: dissecting the current international cancer genomic sequencing landscape. *Ann Oncol* 2017; 28: 1145–1151.
- 13) Hirshfield KM, Tolkunov D, Zhong H et al. Clinical actionability of comprehensive genomic profiling for management of rare or refractory cancers. *Oncologist* 2016; 21: 1315–1325.
- 14) Siu LL, Lawler M, Haussler D et al. Facilitating a culture of responsible and effective sharing of cancer genome data. 2016; 22: 464–471.
- 15) Chan B, Facio FM, Eidem H et al. Genomic inheritances: disclosing individual research results from whole-exome sequencing to deceased participants' relatives.
- 16) Lolkema MP, Gadellaa-van Hooijdonk CG, Bredenoord AL et al. Ethical, legal, and counseling challenges surrounding the return of genetic results in oncology. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1842–1848.
- 17) Merry D, Schickhardt C, Mehlis K, Winkler EC. Trust and responsibility in molecular tumour boards. *Bioethics*. 2018 Sep;32(7):464-472. doi: 10.1111/bioe.12464. Epub 2018 Jul 16.
- 18) DL van der Velden et. Molecular Tumor Boards: current practice and future needs. *Ann Oncol*. 2017 Dec 1;28(12):3070-3075

Italian Health Policy Brief

Anno XIII
Speciale 2023

Direttore Responsabile
Walter Gatti

Direttore Editoriale
Stefano Del Missier

Direttore Progetti Istituzionali
Marcello Portesi

Editore



ALTIS Omnia Pharma Service S.r.l.

Segreteria di Redazione
Ivana Marcon

Tel. +39 02 49538300

info@altis-ops.it
www.altis-ops.it

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. **Nota dell'Editore:** nonostante l'impegno messo nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa. Ogni prodotto citato deve essere utilizzato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RPC) fornito dalle Case produttrici. L'eventuale uso dei nomi commerciali ha solamente l'obiettivo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Aut. Trib. Milano 457/2012 - Numero di iscrizione al RoC 26499

Con il contributo non condizionante di Merck