

Percorso di implementazione della medicina personalizzata in oncologia

UNA RACCOMANDAZIONE CIVICA





La tutela della salute delle persone, la sicurezza e la qualità delle cure, l'accesso equo ed uniforme ai trattamenti, alle prestazioni e ai servizi sanitari nel rispetto delle esigenze cliniche, della personalizzazione delle cure, delle condizioni socio-economiche e del progetto di vita delle persone, sono alcuni dei principi che da anni Cittadinanzattiva cerca di affermare, attraverso l'impegno del Tribunale per i diritti del malato (TDM) e del Coordinamento nazionale delle Associazioni dei Malati Cronici (CnAMC), perché tali diritti non rimangano sulla carta ma siano realmente garantiti¹.

Perché una Raccomandazione civica

La Raccomandazione civica è una delle tecnologie di tutela di Cittadinanzattiva². Al pari delle Raccomandazioni così come sono intese nel diritto comunitario, le Raccomandazioni civiche sono documenti che intendono essere atti non vincolanti a disposizione di varie istituzioni e che solitamente contengono l'invito a conformarsi a un certo comportamento. L'obiettivo di una Raccomandazione è di individuare e raccomandare l'implementazione di azioni che vadano nella direzione della tutela dei cittadini e dei beni comuni nei diversi settori oggetto delle raccomandazioni, volte al superamento delle principali criticità evidenziate. Sono usualmente il frutto del confronto fra tutti gli attori coinvolti in una politica.

La redazione della presente Raccomandazione civica è finalizzata a guidare il percorso di implementazione del modello della medicina personalizzata individuando obiettivi e priorità. Abbiamo voluto, attraverso il dialogo con le Istituzioni ed i vari attori coinvolti, rafforzare le strategie individuate anche alla luce degli scenari in evoluzione e del grosso impegno della comunità scientifica sul tema e dare continuità a questo importante dibattito sul tema che ci ha visti già impegnati nei mesi scorsi nella realizzazione di un Manifesto per il diritto alla medicina personalizzata³.

Oggi 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.

1. [Cfr. Carta Europea per i diritti del malato](#)

2. Cfr. G. Moro, 1998

3. [Manifesto per il diritto alla medicina personalizzata per i pazienti oncologici](#)

Introduzione

La profilazione molecolare e la possibilità di accedere a terapie collegate ad alterazioni molecolari, che necessitano quindi di test in grado di individuarle, rappresentano una delle innovazioni più importanti in oncologia. Infatti, per i pazienti nei quali vengono individuate queste alterazioni, l'approccio terapeutico può cambiare in maniera sostanziale consentendo il ricorso a trattamenti mirati, più efficaci e anche meglio tollerati rispetto alle terapie tradizionali portando ad una miglior aderenza terapeutica al trattamento e ad una migliore qualità di vita.

I nuovi farmaci oncologici vengono studiati all'interno di studi clinici sempre più complessi facendo emergere un modello che basa la selezione del trattamento sulle alterazioni genetiche del tumore (mutazioni o amplificazioni) e non più sull'organo sede del tumore stesso.

Gli studi clinici nel contesto della medicina di precisione evidenziano come i pazienti che beneficiano dei farmaci a bersaglio molecolare sono quelli nei quali vengono identificate specifiche alterazioni molecolari espresse dal tumore. Oltre ai singoli test che ricercano le singole alterazioni geniche, si stanno rendendo disponibili sul mercato e nella pratica clinica oncologica, test effettuati con tecnologia Next Generation Sequencing (NGS) per la profilazione genomica su biopsia solida e biopsia liquida. La nuova tecnologia NGS è in grado di analizzare centinaia di mutazioni geniche in una singola analisi in tempi rapidi e con una elevata accuratezza dei risultati. La profilazione genomica estesa del tumore stesso contribuisce ad ottimizzare la diagnosi e il percorso terapeutico del paziente attraverso l'identificazione di tutti i potenziali bersagli farmacologici con un singolo esame. Una maggiore capacità di identificare i biomarcatori predittivi di potenziale efficacia terapeutica, consente di comprendere le dinamiche della progressione della malattia e della risposta al trattamento, permettendone un monitoraggio più ottimale.

La raccolta e l'analisi dei dati così prodotti e raccolti non sta solo sviluppando le conoscenze sull'approccio al trattamento iniziale, ma è utile anche per informare in che modo il tumore potrebbe evolvere o recidivare, aiutando a pianificare le future scelte terapeutiche. Tuttavia, queste innovative tecnologie diagnostiche, come quelle di NGS, non sono ancora diffusamente accessibili e quindi garantite in modo equo in ogni centro e regione, creando disuguaglianze di accesso ai cittadini non essendo inserite nei LEA.

Ad oggi si conoscono più di 200 tipi diversi di cancro, di cui quasi la metà rientra nelle categorie di quelli meno comuni o rari e per molti la crescita tumorale è guidata in parte dalle alterazioni genomiche. L'esigenza è dunque quella di avere e valutare sempre di più evidenze che caratterizzino il tumore dal punto di vista molecolare. I nuovi farmaci oncologici che sfruttano il modello mutazionale, possono avere un valore terapeutico aggiuntivo con particolare riferimento ai tumori rari e nei pazienti che hanno esaurito le linee di trattamento standard; per questo motivo, la diagnostica molecolare, anche tramite l'utilizzo di NGS, assumerà un ruolo sempre più determinante per identificare i pazienti affetti da tumori portatori di mutazioni suscettibili ai nuovi trattamenti. L'approccio a questo nuovo modello può anche aiutare le persone con forme tradizionalmente classificate come più comuni di cancro (cancro del polmone, il cancro al colon retto, alla mammella, il melanoma ecc..) ma che i recenti avanzamenti tecnologici hanno permesso di considerare come diversi gli uni dagli altri all'interno della medesima istologia a causa del riscontro di un diverso quadro mutazionale genetico in grado potenzialmente di condizionarne la risposta ai farmaci. Oltre che di condizionarne l'incidenza degli eventi avversi.

Ad oggi i principali criteri clinici a cui fare riferimento per l'accesso alla profilazione genomica mediante NGS, sono:

- fase avanzata della malattia oncologica (metastatica) da considerare come condizione ongoing e modificabile sulla base delle evoluzioni delle conoscenze;
- neoplasie orfane per cui non è disponibile un trattamento approvato;
- pazienti già testati per alterazioni molecolari e risultati negativi, a fallimento della terapia standard;
- pazienti che, pur in presenza di alterazioni molecolari predittive abbiano una malattia refrattaria a trattamenti di provata efficacia;

Oltre ai criteri e alle condizioni sopra definite, secondo le raccomandazioni ESMO⁴, ad oggi l'impiego dei test di profilazione genomica mediante NGS deve avvenire di routine per pazienti con forme metastatiche di:

- carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC);
- carcinoma della prostata;
- carcinoma dell'ovaio;
- colangiocarcinoma.

Per questi motivi, la complessità della gestione del modello mutazionale in oncologia richiede, in maniera imprescindibile, l'attivazione di gruppi interdisciplinari, in cui siano integrate specifiche competenze per poter governare i processi clinici e decisionali di appropriatezza. Uno dei punti chiave di una nuova governance correlata al modello mutazionale in oncologia ed ematologia si basa quindi sull'istituzione del Molecular Tumor Board (MTB), per gestire la complessità e la comprensione dei test di profilazione genomica e la scelta dei farmaci attivi.

Il MTB ha la finalità di definire i criteri di selezione dei pazienti oncologici, per i quali già non sussistano indicazioni definite a trattamenti target e/o a profilazione molecolare NGS, da sottoporre a profilazione estesa con l'obiettivo di valutare il significato e le potenziali indicazioni cliniche derivate dalle alterazioni molecolari identificate, e quindi intervenire sulla base della disponibilità di farmaci a target molecolare e delle conoscenze cliniche disponibili nella decisione in merito alla scelta di terapie target correlate.

I MTB per le funzioni che sono chiamati a svolgere richiedono necessariamente il coinvolgimento attivo di diverse figure professionali, secondo l'approccio multidisciplinare, che deve essere caratterizzato a livello delle differenti realtà regionali. La strutturazione dei MTB dovrebbe prevedere un core team con la presenza almeno di un: Oncologo medico, Anatomo-patologo, Biologo molecolare, Genetista, Farmacologo clinico, Farmacista ospedaliero, Bio-informatico, Epidemiologo clinico, Bioeticista, Rappresentante dei pazienti, Rappresentante dei cittadini (organizzazioni civiche), integrabile con ulteriori competenze specifiche se necessarie.

La scelta della terapia più idonea al paziente può ricadere su farmaci (o combinazioni di farmaci) che possono essere già disponibili e rimborsati, oppure disponibili ma non ancora registrati per la specifica indicazione o in fase di sperimentazione clinica. Appare pertanto opportuno, al fine di garantire l'accesso appropriato ai farmaci mirati, un'evoluzione degli aspetti regolatori e una modifica delle condizioni di accessibilità previsti dalle norme attuali.

Fino ad oggi infatti le procedure ed i criteri di accesso al farmaco (off label) hanno fatto riferimento a procedure che appaiono inadeguate a gestire questo modello: Legge 648/96, Legge 326/2003 art. 48 (fondo del 5%), Legge 94/98 (uso off label), DM 08/05/2003 (uso compassionevole), DM 07/09/2017 (uso terapeutico), Classe Cnn (farmaci fascia C, non negoziati)

Di fatto, nessuna delle modalità sopra indicate è stata pensata per governare l'impiego off label derivante dalla profilazione genomica e, in ogni caso, l'urgenza di accesso al farmaco sulla base delle decisioni dei MTB, non è compatibile con tali procedure nella normale pratica clinica. È quindi necessaria una specifica procedura regolatoria definita da AIFA per regolamentare l'accesso e la rimborsabilità a carico del SSN dei farmaci off label.

Il nostro Servizio sanitario nazionale (SSN) deve affrontare con tempestività le complesse questioni che si accompagnano a questa trasformazione, fra le quali è centrale la decisione terapeutica che deve divenire, specie per quei pazienti per i quali già non sussistono indicazioni definite a trattamenti target e/o a profilazione molecolare NGS, una decisione condivisa da team multidisciplinari di esperti (MTB) provenienti da centri accreditati secondo standard condivisi e messi tra di loro in stretto collegamento attraverso una rete di collaborazione e di continuo scambio di conoscenze.

Il principio fondamentale dell'istituzione dei MTB è quello di assicurare unitarietà di accesso in tutte le Regioni e PA, evitando la frammentazione dei MTB che dovranno essere limitati ad un numero essenziale e compatibile con le caratteristiche della Regione e la complessità della sua organizzazione, nell'ambito delle Reti Oncologiche Regionali. Al pari dei MTB anche l'individuazione dei centri di profilazione genomica dovrà essere fatta sulla base delle medesime considerazioni.

4. [www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)39971-3/fulltext](http://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)39971-3/fulltext)

Ulteriore elemento cruciale del governo della medicina personalizzata è la condivisione di dati genomici che potrà avvenire solo con la creazione di una Piattaforma Nazionale Genomica trasparente, che connetta i vari centri oncologici ai Molecular Tumor Board per permettere la registrazione di tutti i casi profilati, con un aggiornamento continuo dei dati clinici e dei relativi trattamenti effettuati. La piattaforma consentirebbe la produzione di nuove conoscenze e l'accesso dei pazienti a terapie innovative, garantendo al contempo la valutazione dell'efficacia e una governance dei costi e della sostenibilità economica dell'intero modello.

Alla luce di quanto esposto appare evidente che per offrire a tutti i pazienti le medesime opportunità di accesso, evitando discriminazioni geografiche o economiche, è necessario governare questo nuovo modello definendo azioni di implementazione precise.

Diventa ormai urgente e improcrastinabile individuare requisiti nazionali, declinabili poi sui singoli livelli organizzativi, per implementare il modello della medicina personalizzata, poiché la sua innovatività è strettamente connessa alla realizzazione di cambiamenti dell'intero processo organizzativo.

Percorso di implementazione della medicina personalizzata in oncologia: le Raccomandazioni civiche

1. Le reti oncologiche regionali

Data la complessità organizzativa del percorso di implementazione della medicina personalizzata, la rete oncologica è un prerequisito fondamentale per la sua realizzazione, rappresentando uno strumento di governo e di programmazione capace di garantire equità d'accesso, omogeneità dei percorsi, innovazione diagnostica e terapeutica, appropriatezza clinica, sostenibilità economica. La rete come organismo di coordinamento dell'intero sistema di cure, favorisce processi di uniformità nella programmazione in questo settore, dagli investimenti su nuove tecnologie all'individuazione dei centri di riferimento, dall'equilibrio tra ricerca e cura, al monitoraggio dell'efficacia e dell'efficienza dei percorsi di cura. Ad oggi 17 Regioni e Province autonome hanno dichiarato una formalizzazione di un organismo di governo della rete, mancano all'appello secondo l'Indagine di Agenas⁵ sullo stato di attuazione delle reti oncologiche Regionali: P.A di Trento, Abruzzo, Molise e Basilicata.

Si raccomanda di:

- 1.** Formalizzare in ogni Regione e P.A. l'istituzione della Rete Oncologica Regionale come strumento capace di garantire la necessaria omogeneità delle procedure e dei percorsi sul territorio regionale;
- 2.** Definire percorsi per l'accesso alla medicina personalizzata, anche in collaborazione con le Associazioni di pazienti e le Organizzazioni civiche all'interno di Percorsi diagnostico terapeutici assistenziali e riabilitativi (PDTAR);
- 3.** Realizzare nell'ambito di ogni Rete Oncologica Regionale, programmi innovativi per la gestione dei tumori, tramite l'accesso appropriato a profilazione molecolare e a nuove tecnologie attraverso:
 - 3.1** Realizzazione un piano regionale per la programmazione e definizione del numero e delle caratteristiche dei centri di diagnostica molecolare di riferimento, dei percorsi per la gestione dei campioni biologici e dei Molecular Tumor Board (MTB) (sulla base dei volumi di popolazione);
 - 3.2** Definizione dei percorsi per l'accesso e l'esecuzione dei test di profilazione genomica (sia su singoli geni sia mediante NGS);
 - 3.3** Individuazione di criteri per l'appropriatezza dell'utilizzo di test di profilazione genomica sui singoli geni e mediante Next Generation Sequencing (NGS).

5. www.agenas.gov.it

2. Istituzione dei MTB

Uno dei punti chiave di una nuova governance correlata al modello di medicina personalizzata in oncologia si basa sull'istituzione del Molecular Tumor Board (MTB), per gestire la complessità e la comprensione dei test di profilazione genomica e la scelta dei farmaci attivi (o delle combinazioni) disponibili ma non ancora registrati per la specifica indicazione o in fase di sperimentazione clinica. Per una razionalizzazione del sistema e per evitare inutili complessità, lungaggini e sovrapposizioni ai MTB non dovranno quindi essere discussi i casi di pazienti per i quali già sussiste un'indicazione e una rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) per un farmaco correlato a un test molecolare.

Il nostro (SSN) deve affrontare con tempestività le complesse questioni che si accompagnano a questa trasformazione, fra le quali è centrale la decisione terapeutica. Il compito principale del MTB è l'interpretazione del profilo genomico di un tumore e l'individuazione della terapia più appropriata per il paziente. Determinato il significato biologico delle alterazioni molecolari, il MTB procede all'identificazione di farmaci attivi o potenzialmente attivi, sulla base delle diverse opzioni terapeutiche approvate da AIFA o in fase di studio in sperimentazioni cliniche, così come farmaci per uso compassionevole, verificando il livello di evidenza clinica per il trattamento con farmaci specifici per le mutazioni identificate attraverso diversi criteri⁶. L'attività dei MTB una volta resa uno standard, consentirà non solo progressi scientifici, ma anche l'identificazione di modalità di trattamento oggi non note o disponibili per pazienti privi di valide alternative terapeutiche.

Ad oggi non è presente un atto formale di livello nazionale, dal valore vincolante, che preveda l'istituzione dei MTB e ne definisca in modo univoco funzioni, ruoli e competenze necessarie. Esistono piuttosto vari modelli organizzativi di MTB nati per lo più in modo spontaneo: alcuni istituiti in ambito regionale, altri per area vasta, altri ancora istituiti all'interno di singoli ospedali.

Si raccomanda di:

- 1. Definire le caratteristiche dei MTB con un unico atto istituzionale a livello nazionale**
- 2. Istituire, con atto formale approvato dalla Conferenza Stato Regioni, la creazione di MTB nell'ambito della Rete Oncologica Regionale, definendo in modo univoco: funzione, ruolo e competenze necessarie;**
- 3. Stabilire la distribuzione dei MTB** secondo volumi di attività individuati come i più appropriati, modalità organizzative che garantiscano omogeneità ed equità dei percorsi di accesso e criteri omogenei di accreditamento;
- 4. Identificare e pianificare l'attività dei MTB all'interno dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA)** nell'ambito della Rete Oncologica Regionale;
- 5. Identificare il core team essenziale del MTB**, integrabile se necessario, con le seguenti competenze:
 - Oncologo medico
 - Anatomo-patologo
 - Biologo molecolare
 - Genetista
 - Farmacologo clinico
 - Farmacista ospedaliero
 - Bio-informatico
 - Epidemiologo clinico
 - Bioeticista
 - Psicologo/Psiconcologo
 - Rappresentante dei pazienti
 - Rappresentante dei cittadini (organizzazioni civiche)
- 6. Prevedere che tutti i casi sottoposti al MTB debbano essere inseriti nella Piattaforma genomica unica** con le informazioni cliniche, patologiche, molecolari, eventuali terapie e esiti delle stesse;

6. Come ad esempio le classi individuate dalla Società Europea di Oncologia medica (ESMO) denominate ESCAT (ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets)

- 7. Prevedere la possibilità per i MTB di accedere all'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica di AIFA** per consentire di indirizzare i pazienti verso studi clinici di farmaci a bersaglio molecolare attivati;
- 8. Prevedere un collegamento diretto tra MTB e Comitati Etici** una volta definita l'area di competenza (per aree vaste o regionale);
- 9. Adeguare il tempo di risposta del MTB ai vari quesiti specifici**, affinché sia garantito il potenziale inizio della terapia mirata in un intervallo temporale utile e coerente con l'aspettativa di vita del paziente.

3. Centri di profilazione genomica

L'implementazione del modello della medicina personalizzata, anche in considerazione della crescente richiesta di profilazione molecolare dei tumori finalizzata alle scelte terapeutiche e della necessità di una razionalizzazione nell'impiego di tutte le risorse umane e tecnologiche, deve andare nella direzione di creare modelli organizzativi che vedano una centralizzazione dei laboratori di biologia molecolare per volumi di attività/popolazione collegati in rete e con una pianificazione della logistica per la movimentazione dei campioni. La necessità di una adeguata dotazione di spazi e personale, l'esigenza di una continua formazione del personale e di aggiornamento delle tecnologie unitamente alla necessità di effettuare costanti controlli di qualità, la considerazione che i costi dei test si riducono in maniera significativa in rapporto al volume delle analisi, rendono indispensabile la centralizzazione dei test di NGS.

L'obiettivo è strutturare un network laboratoristico regionale capace di garantire standard di qualità elevati ed efficienza del percorso.

Si raccomanda di:

- 1. Individuare in ogni regione i centri per la profilazione genomica nell'ambito della Rete Oncologica Regionale, così come per il MTB**, secondo criteri di equità di accesso, volumi di attività e criteri omogenei di accreditamento;
- 2. Favorire il riconoscimento di centri diagnostici di riferimento, in grado di investire in formazione e aggiornamento del personale** e in acquisizione di tecnologie adeguate, per la esecuzione di test biomolecolari complessi;
- 3. Costituire un network dei centri regionali accreditati** che dovranno essere collegati attraverso database regionali interoperabili e confluenti in una piattaforma nazionale unica per la gestione delle informazioni e bio-banca dei campioni biologici;
- 4. Individuare parametri e standard di riferimento dei centri di profilazione genomica** prendendo in considerazione i seguenti elementi:
 - La definizione delle fasi del percorso che permette il trasferimento dei campioni tra il centro di diagnostica ed il laboratorio di biologia molecolare;
 - Il rispetto del tempo di accesso medio dalle sedi afferenti;
 - La verifica dei volumi di attività che garantiscano l'utilizzo appropriato delle diverse tecnologie;
 - L'ottimizzazione delle professionalità e la verifica dell'idoneità delle risorse, umane e tecnologiche per garantire l'appropriatezza dei test di profilazione genomica dei pazienti.
- 5. Promuovere e assicurare percorsi di formazione di personale specializzato** necessario per il futuro sviluppo dei test NGS; per la refertazione, l'interpretazione dei risultati, la scelta terapeutica;

4. Inserimento NGS nei Livelli Essenziali di Assistenza

La profilazione genomica rappresenta una delle più importanti innovazioni per la personalizzazione delle terapie per i pazienti oncologici. Inizialmente la profilazione genomica era limitata all'individuazione di poche alterazioni rilevabili con test in grado di identificare un singolo biomarcatore per analisi. Questo approccio è stato a lungo sufficiente per fornire informazioni in merito alla sensibilità/resistenza ad un singolo farmaco e per una specifica sede tumorale. Grazie al progresso delle conoscenze e delle tecnologie, sono ora disponibili per diverse neoplasie numerosi bersagli molecolari e farmaci ad essi correlati,

ampliando pertanto la possibilità di una terapia personalizzata e di precisione. Tuttavia, le tecnologie tradizionali di analisi delle alterazioni genetiche non consentono la determinazione di molteplici biomarcatori con i tempi e le quantità di materiale biologico disponibili nella pratica clinica. Le tecniche di NGS permettono di ottenere un profilo genetico-molecolare complessivo della neoplasia e, quindi, di selezionare sempre più precisamente pazienti sensibili ad una terapia mirata. Con questa tecnologia è possibile il sequenziamento delle regioni specifiche del genoma con potenziali rilevanti implicazioni cliniche.

Utilizzando pannelli che possono comprendere da pochi a centinaia di geni, possono essere identificate alterazioni genetiche che consentono un intervento terapeutico o che comunque possono avere un ruolo per la definizione di scelte terapeutiche in oncologia.

Ad oggi i test NGS non sono previsti nell'elenco dei LEA e solo alcune Regioni garantiscono l'erogazione dei test NGS. Altre Regioni, non avendo previsto l'inserimento dei test nei LEA Regionali, sono portate a privilegiare l'utilizzo di metodiche di analisi molecolare tradizionali generando disparità di trattamento tra i pazienti.

Si raccomanda di:

- 1. Definire a livello nazionale i criteri di appropriatezza all'impiego di NGS**
- 2. Inserire i test NGS nella lista di aggiornamento dei LEA a tutt'oggi in fase di revisione al fine di favorire l'accesso all'innovazione ai pazienti che ne possono trarre benefici e garantire equità e pari diritti ai cittadini su tutto il territorio nazionale**
- 3. Considerare i test di profilazione genomica nell'ambito della gerarchia assistenziale diagnostica ed integrata dei PDTAR**

5. Criteri di accesso ai test NGS

Le tecniche di NGS nella pratica clinica devono essere applicate in neoplasie selezionate. L'elenco delle neoplasie in cui la tecnologia NGS è raccomandata, è tuttavia soggetto a continuo aggiornamento sulla base delle nuove conoscenze. Grazie al progresso nella ricerca il numero di pazienti affetti da neoplasie solide potenzialmente candidabili a valutazione del profilo molecolare è destinato ad aumentare negli anni, così come è aumentato e continua ad aumentare il numero di biomarcatori molecolari da testare in quanto potenziali bersagli terapeutici. Una governance rigorosa per l'accesso ai test di profilazione genomica risulta necessaria e imprescindibile affinché il sistema sia ben gestito.

Si raccomanda di:

- 1. Garantire in tutto il Paese equità di accesso per i pazienti oncologici ai test NGS di profilazione genomica dei tumori per i quali ne è riconosciuta utilità e appropriatezza** secondo le evidenze più recenti a disposizione, al fine di garantire il diritto alla più efficace terapia;
- 2. Garantire una raccolta strutturata e prospettica dei dati di profilazione genomica**, dei dati clinici e laboratoristici essenziali (istologia, diagnostica per immagini etc) al fine di generare conoscenze per i pazienti successivi e fornire indicazioni standard per la pratica clinica.
- 3. Definire il percorso di accesso del paziente alla profilazione genomica prevedendo che la richiesta sia avanzata dai Gruppi Oncologici Multidisciplinari** (o rappresentante del gruppo multidisciplinare), evitando richieste estemporanee di singoli specialisti (anche oncologi) o richieste dirette dei pazienti, anche qualora supportate da analisi mutazionali eseguite per proprio conto;

6. Piattaforma genomica nazionale

Un obiettivo propedeutico all'implementazione della medicina personalizzata è la condivisione di dati genomici uniformi mediante la creazione di una Piattaforma Nazionale Genomica accreditata da AIFA e correlata con i registri AIFA per i farmaci che richiedono specifici test. La piattaforma concepita come un sistema per coniugare assistenza e ricerca, consentirebbe la produzione di nuove conoscenze e l'accesso

dei pazienti a terapie innovative, garantendo al contempo la valutazione dell'efficacia e una governance dei costi e della sostenibilità economica dell'intero modello. La sua creazione e l'alimentazione della stessa, rappresenta un elemento essenziale per garantire l'equità di trattamento permettendo la registrazione di tutti casi profilati, con un aggiornamento continuo dei dati clinici e dei relativi trattamenti effettuati.

Si raccomanda di:

1. Istituire progressivamente una piattaforma genomica nazionale sulla base di caratteristiche e specifiche definite quali ad esempio: esperienza nei Big Data sanitari, carattere pubblico, l'interoperabilità, multilingue, sicurezza dei dati e rispetto della privacy, per evitare la frammentazione delle procedure regionali o locali ed ottenere omogeneità nel trattamento dei dati e opportunità di analisi.

7. Accesso ai farmaci e rimborsabilità

L'utilizzo di test di profilazione genomica potrebbe indicare farmaci attivi che possono essere già disponibili e rimborsati oppure disponibili ma non registrati per la specifica indicazione o in fase di sperimentazione clinica limitando o rallentando di fatto l'accessibilità alle terapie mirate. Ciò solleva questioni di carattere etico e impone di colmare il vuoto di carattere regolatorio ad oggi presente. Le procedure ed i criteri di accesso al farmaco (off label) fino ad ora utilizzate non sono nate per governare l'impiego off label derivante dalla profilazione genomica pertanto mal si adattano e, in ogni caso, l'urgenza di accesso al farmaco sulla base delle decisioni dei MTB, non è compatibile con tali procedure nella normale pratica clinica. Appare evidente che questo fenomeno necessita di una appropriata regolamentazione, che garantisca ai pazienti l'accesso ad una terapia potenzialmente attiva nell'ambito di un quadro normativo che consenta anche la generazione di conoscenza.

Si raccomanda di:

1. Definire una specifica procedura regolatoria per governare l'impiego off label dei farmaci oncologici derivante dalla profilazione genomica per regolamentare l'accesso e la rimborsabilità a carico del SSN.

2. Definire che la scelta del trattamento farmacologico per i pazienti, per i quali già non sussistano indicazioni definite a trattamenti target, sia effettuata a seguito di valutazione delle alternative terapeutiche e dell'interpretazione dei test NGS da parte del MTB;

3. Prevedere la costante registrazione di tutti i dati nell'ambito della piattaforma nazionale genomica, inclusi i farmaci impiegati sulla base dei target identificati e gli esiti clinici del trattamento (efficacia - tossicità), al fine di consentire rivalutazioni periodiche da parte dell'AIFA circa il valore terapeutico aggiuntivo del trattamento derivante dalla profilazione genomica, di definire le risorse da utilizzare e i processi di rimborsabilità.

8. Percorso del paziente

Ad oggi la valutazione del paziente affetto da neoplasie solide potenzialmente candidabile a valutazione del profilo molecolare richiede una governance rigorosa e risulta necessaria e imprescindibile affinché il sistema sia ben gestito. Nell'ambito del percorso di implementazione della medicina personalizzata e la corretta gestione dell'accesso alla profilazione genomica e alla consultazione del MTB da parte del paziente, è importante definire il percorso che dovrà essere seguito.

Inoltre il MTB oltre ad essere determinante nella definizione dell'iter terapeutico del paziente oncologico, fornisce preziose informazioni circa lo stato di geni coinvolti in sindromi eredo-familiari, con importanti ricadute nell'ambito del counseling genetico e nell'eventuale attuazione di strategie preventive e/o profilattiche.

Si raccomanda di:

1. Definire, nell'ambito della Rete Oncologica Regionale, il percorso di accesso del paziente candidato alla profilazione genomica e alla consultazione del MTB stabilendo che il flusso debba prevedere:

- Valutazione di idoneità alla profilazione genomica da parte del gruppo oncologico multidisciplinare che ha in carico il paziente e segnalazione del caso al MTB
- Profilazione genomica mediante NGS
- Elaborazione bioinformatica
- Interpretazione clinica e valutazione dei target trattabili
- Discussione MTB
- Restituzione al gruppo oncologico multidisciplinare di riferimento
- Comunicazione al paziente da parte dell'oncologo di riferimento

2. Definire i tempi di ogni fase del flusso per mantenere standard di efficienza. Utilizzare tutti gli strumenti possibili per contenere i tempi di refertazione molecolare, di discussione multidisciplinare, e di restituzione delle valutazioni effettuate dal MTB al paziente;

3. Avviare un costante monitoraggio dei tempi del flusso al fine di avviare azioni di miglioramento;

4. Gestire percorsi per mutazioni germinali prevedendo un percorso dedicato ai pazienti con sospetta predisposizione ereditaria ai tumori.

5. Rendere disponibile, costantemente aggiornato e facilmente accessibile per i pazienti l'elenco degli studi clinici che, per le diverse patologie neoplastiche, sono correlati a specifici test molecolari, con l'indicazione dei centri oncologici dove sono attivi

9. Comunicazione al paziente, aspettative, consenso e privacy

Nel percorso di implementazione della medicina personalizzata bisognerà occuparsi del paziente non solo dal punto di vista biologico, della malattia, ma anche da quello psicologico e relazionale. Il modo in cui il paziente ed i familiari vivono e percepiscono l'esperienza della malattia è influenzato da diversi fattori, oltre a quelli strettamente sanitari vi sono bisogni specifici e spesso elevate aspettative nelle cure. La consapevolezza di tutti gli attori rispetto a questi elementi, gioca un ruolo fondamentale, proattivo, nel perseguimento di elevati standard qualitativi delle cure e produce migliori esiti sullo stato di salute dei cittadini. Personalizzare le cure vuol dire non solo mirare ad una terapia personalizzata specifica per l'individuo ma significa anche una medicina basata sui bisogni, sulle necessità, sulle attitudini e sulla vita del singolo paziente.

L'informazione chiara, completa e fruibile garantisce maggiore adesione alle cure da parte dei pazienti, favorisce l'empowerment, mette in condizione quindi il paziente di partecipare attivamente alle cure e alla scelta delle opzioni terapeutiche. Al fine di garantire un approccio al paziente davvero "personalizzato", il ruolo dei medici è anche quello di orientare il paziente sulle tecniche diagnostiche e terapeutiche disponibili per la sua specifica condizione. Una comunicazione efficace ed empatica tra il medico e il paziente e i familiari è ritenuta ormai parte fondamentale e imprescindibile del percorso di cura della malattia e in grado di garantire la corretta comprensione e la gestione delle aspettative.

Altro fattore da tenere in considerazione deriva dall'enorme quantità di informazioni anche su malattie trasmissibili, che si produce attraverso il sequenziamento genico, utile anche ai clinici ai fini della ricerca scientifica, e che pone questioni rilevanti di carattere etico e di privacy che dovranno imprescindibilmente essere considerati nella comunicazione al paziente.

Si raccomanda di:

1. Prevedere l'inserimento, nel processo di informazione dei pazienti, di un **colloquio prima di procedere al test** per permettere al paziente e ai familiari di comprendere appieno il percorso e le prospettive di cure, prognosi e benefici attesi. Al contempo mettere al corrente il paziente che potrebbe essere portatore di malattie trasmissibili o poter sviluppare altre patologie oltre a quelle per cui si è richiesto l'esame;

2. Prevedere materiale informativo e un modello di consenso informato costituito da campi informativi essenziali che auspicabilmente devono essere comuni in tutto il territorio nazionale;

- 3. Prevedere l'inserimento**, nel processo di informazione dei pazienti, di un **colloquio dedicato alla restituzione dei risultati del test**;
- 4.** Prevedere, se necessario, l'**intervento di uno psico-oncologo, in presenza di difficoltà ricettive** di un risultato negativo da parte di un paziente con eccessive aspettative;
- 5. Favorire il pieno coinvolgimento del paziente** nel processo di cura, dalla diagnosi al follow up, al fine di migliorare gli esiti di salute e gestire le aspettative;
- 6. Favorire il benessere psicofisico non solo del paziente ma anche di coloro che lo assistono.** Si dovrà in tale ottica puntare sulla sinergia tra paziente/caregiver e operatore sanitario, implementando canali di comunicazione e confronto attraverso il maggior ricorso a strumenti come la telemedicina e il teleconsulto quando possibile nel contesto della terapia proposta;
- 7. Formare professionisti** non solo preparati tecnicamente e continuamente aggiornati sulle nuove conoscenze scientifiche, ma anche **in grado di sviluppare un rapporto medico-paziente** che permetta loro di raccogliere informazioni che influiscono sulla suscettibilità individuale alla malattia e che permetta di creare un miglior approccio empatico ed una migliore relazione di fiducia;
- 8.** Consolidare una cultura della privacy che contemperi le esigenze, particolarmente rilevanti in questo settore, di accumulare in modo sicuro valide informazioni a scopo scientifico e programmatico con il rispetto e il coinvolgimento della persona.

Hanno collaborato alla stesura delle Raccomandazioni

AIOM, Associazione italiana Oncologia medica

Bianchi Attilio, Direttore Generale Istituto nazionale tumori Napoli – Fondazione Pascale

Federsanità Anci

FICOG, Federation of Italian Cooperative Oncology Groups

FMP, Fondazione per la Medicina Personalizzata

Periplo, Associazione reti oncologiche

Pruneri Giancarlo, Direttore s.c. Anatomia Patologica – Istituto Nazionale Tumori di Milano

ReS, Fondazione Ricerca e Salute

SIAPEC, Società Italiana di Anatomia Patologica

SIFO, Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei servizi Farmaceutici delle Aziende

Sanitarie

SIMM, Società Italiana di leadership e Management in Medicina

WALCE, Women Against Lung Cancer in Europe



con il contributo non condizionante di

