

Allegato Tecnico

“Molecular Tumor Board Regionale: struttura, attività, responsabilità e indicatori”

Indice

1	PREMESSA	2
2	STRUTTURA DEL MOLECULAR TUMOR BOARD REGIONALE	2
2.1	COORDINAMENTO DEL MTB-R	4
2.2	ARTICOLAZIONI DEL MTB-R	5
2.3	GRUPPI ONCOLOGICI MULTIDISCIPLINARI (GOM)	5
3	COMPOSIZIONE, FUNZIONI E ATTIVITA' DEL COORDINAMENTO DEL MOLECULAR TUMOR BOARD REGIONALE (MTB-R).....	6
3.1	COMPOSIZIONE DEL COORDINAMENTO DEL MTB-R	6
3.1.1	<i>Criteri e modalità di nomina dei Componenti del Coordinamento del MTB-R.....</i>	<i>7</i>
3.2	FUNZIONAMENTO DEL COORDINAMENTO DEL MTB-R	8
3.3	INDICATORI	8
4	SELEZIONE, COMPOSIZIONE, FUNZIONI E ATTIVITÀ DELLE ARTICOLAZIONI CLINICO ASSISTENZIALI DEL MTB-R	8
4.1	CRITERI PER IDENTIFICARE E ISTITUIRE LE ARTICOLAZIONI DEL MTB-R	8
4.2	COMPETENZE MINIME GARANTITE NELLE ARTICOLAZIONI CLINICO ASSISTENZIALI DEL MTB-R (ARTICOLAZIONE DEL MTB-R).....	9
4.3	RESPONSABILITÀ DELLE STRUTTURE SANITARIE DI RICOVERO E CURA SEDE DI ARTICOLAZIONE CLINICO ASSISTENZIALE DEL MTB-R.....	10
4.4	ATTIVITÀ DELLE ARTICOLAZIONI CLINICO ASSISTENZIALI DEL MTB-R.....	10
4.4.1	<i>Modalità Operative dell'Articolazione del MTB</i>	<i>12</i>
4.4.2	<i>Criteri di appropriatezza accesso alla valutazione dell'Articolazione del MTB-R.....</i>	<i>12</i>
4.5	CRITERI DI ACCESSO AI FARMACI E PRIORITÀ DI SCELTA	14
4.6	REFERTO DELL'ARTICOLAZIONE DEL MTB-R.....	16
4.6.1	<i>Intestazione del referto.....</i>	<i>16</i>
4.6.2	<i>Corpo del referto.....</i>	<i>16</i>
4.7	INDICATORI	17
5	GRUPPI ONCOLOGICI MULTIDISCIPLINARI.....	17
5.1	INDICATORI	18
6	DEFINIZIONE DEI CRITERI PER L'INDIVIDUAZIONE DEI LABORATORI E DEI CENTRI DI RIFERIMENTO PER L'EFFETTUAZIONE DEI TEST MOLECOLARI DI I E II LIVELLO	18
7	INTEGRAZIONE DEL MOLECULAR TUMOR BOARD REGIONALE E DELLA RETE DI LABORATORI CLINICI SPECIALISTICI AUTORIZZATI ALL'EROGAZIONE DEI TEST GENOMICI DI II LIVELLO	19
7.1	ARTICOLAZIONE CLINICO ASSISTENZIALE MTB-R (ARTICOLAZIONI DEL MTB-R)	19
7.2	LABORATORI CLINICI SPECIALISTICI AUTORIZZATI ALL'EROGAZIONE DEI TEST GENOMICI DI II LIVELLO.....	20

1 PREMESSA

Richiamati i contenuti del Decreto del Ministero della Salute del 30/05/2023 (DM Salute del 30/05/2023) “Istituzione dei Molecular Tumor Board e individuazione dei centri specialistici per l'esecuzione dei test per la profilazione genomica estesa con sequenziamento massivo parallelo ovvero *Next Generation Sequencing* (NGS)”, il *Molecular Tumor Board* (MTB) è un gruppo multidisciplinare che verifica la disponibilità di un trattamento personalizzato (il più efficace tra i trattamenti on-label disponibili, off-label o nel contesto di uno studio clinico sperimentale) nei pazienti oncologici, sulla base dei dati molecolari derivanti dalla profilazione -omica, mediante l'utilizzo della metodica NGS con pannelli estesi.

Il MTB è uno strumento gestionale di *governance* per affrontare le sfide poste dall'emergere del nuovo modello mutazionale in oncologia ed in oncoematologia.

Il modello del MTB, strutturato all'interno delle Reti Oncologica (ROL) ed Ematologica (REL) di Regione Lombardia, si configura come modalità organizzativa adeguata a realizzare un uso appropriato, efficace ed equo delle tecnologie diagnostiche e terapeutiche collegate all'oncologia di precisione.

Considerata la complessità organizzativa e territoriale di Regionale Lombardia, nonché la numerosità della popolazione residente, al fine di garantire un accesso ai percorsi diagnostico assistenziali equo e in tempi congrui alle esigenze cliniche del malato, il *Molecular Tumor Board* Regionale (MTB-R), pur nella sua unicità, sarà articolato e diffuso nel territorio.

2 STRUTTURA DEL MOLECULAR TUMOR BOARD REGIONALE

Il MTB Regionale (MTB-R) è costituito da:

- Coordinamento del *Molecular Tumor Board* Regionale (Coordinamento del MTB-R);
- Articolazioni Clinico Assistenziali del *Molecular Tumor Board* Regionale (Articolazione del MTB-R);
- Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM).

Il macro-percorso clinico assistenziale del paziente oncologico per accedere alla valutazione del MTB-R è descritto in forma sintetica nel Diagramma di Flusso (figura1).

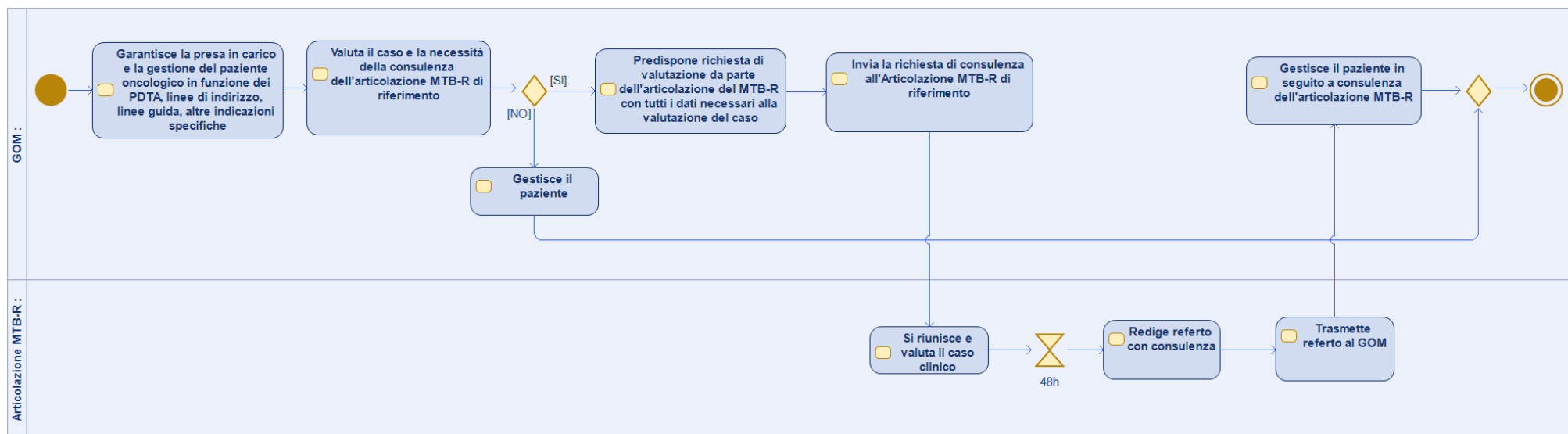


Figura 1 Macro-percorso clinico assistenziale del paziente oncologico per accedere alla valutazione del MTB-R

2.1 Coordinamento del MTB-R

Il Coordinamento del MTB-R ha l'obiettivo di garantire l'armonizzazione dell'attività delle Articolazioni MTB-R, così come il migliore e il più appropriato standard di diagnosi e cura del paziente oncologico. Il Coordinamento del MTB-R, pertanto, ha il compito di assicurare la necessaria definizione della *governance*, in riferimento: agli aspetti clinici e all'accesso agli schemi terapeutici secondo criteri di appropriatezza. Inoltre, attraverso le sue funzioni il Coordinamento del MTB-R sostiene il miglioramento della qualità di offerta clinico assistenziale, promuovendo l'omogeneità nelle procedure sul territorio regionale e definendo una organizzazione basata sull'equilibrio costo/efficacia, anche attraverso l'analisi dei dati raccolti in modo uniforme e prospettico.

Il Coordinamento del MTB-R ha un ruolo consultivo e di supporto per la funzionalità delle Articolazioni del MTB-R, ed è costituito da un gruppo di professionisti che garantiscono le competenze e la multidisciplinarietà prevista ai sensi del DM Salute del 30/05/2023, oltre che da almeno un Referente per ciascuna delle Articolazioni del MTB-R.

Di seguito l'elenco delle funzioni del Coordinamento del MTB-R:

- propone linee di indirizzo di sviluppo strategico per l'applicazione dei test genomici e la gestione terapeutica nell'ambito della medicina di precisione;
- propone gli indicatori di processo;
- propone e concorre all'armonizzazione delle regole operative delle Articolazioni del MTB-R;
- propone e promuove l'utilizzo della modulistica condivisa, come il consenso informato e il referto ecc.;
- propone i criteri di appropriatezza di accesso ai test genomici e alle terapie a target molecolare;
- promuove iniziative e percorsi formativi nell'ambito dell'oncologia di precisione;
- propone di concerto con il Comitato Regionale dei Servizi di Medicina di Laboratorio (CReSMeL), l'aggiornamento della classificazione dei test genomici di I (test genomici somatici con pannelli NGS fino a 60 geni) e di II livello (test genomici somatici con pannelli NGS > di 60 geni), e concorre all'individuazione dei Laboratori di II livello ai sensi del DM Salute del 30/05/2023 e del parere del Consiglio Superiore di Sanità del 15 febbraio 2022;
- propone i percorsi di accesso ai test di I e II livello identificati per i pazienti e relativi PDTA;
- concorre, in collaborazione con la Rete Oncologica e/o Ematologica Regionale, alla formulazione delle proposte e dei criteri per la definizione delle tariffe e/o della rimborsabilità delle prestazioni necessarie nel percorso di diagnosi cura dei pazienti oncologici da parte del Sistema Sanitario Regionale (SSR);

- programma, pianifica, organizza e gestisce audit tecnico-scientifici su modalità operative dell'Articolazione del MTB, inclusi i criteri di selezione e di formazione degli auditor coinvolti;
- effettua analisi e valutazione degli indicatori di processo ed *outcome* della popolazione suscettibile;
- monitora l'andamento degli indicatori e l'operatività delle Articolazioni del MTB-R;
- istruisce le reportistiche per i debiti informativi verso il Ministero della Salute, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (Agenas) e altri Enti/Istituzioni quando previsto.

2.2 Articolazioni del MTB-R

Le Articolazioni del MTB-R hanno un ruolo operativo, clinico assistenziale, nella valutazione dei singoli casi proposti dai GOM, con responsabilità consultiva in merito:

- alla prescrizione dei test genomici di II livello su tessuto e biopsia liquida per l'identificazione di biomarcatori predittivi, in accordo alle linee guida nazionali ed internazionali;
- alla proposta terapeutica a target molecolare a seguito dell'analisi degli esiti del test genomico di II livello o a seguito della rilevazione di alterazioni geniche non attese con i test di I livello;
- alla proposta di inclusione in studi clinici del paziente sottoposto alla valutazione;
- al *counseling* genetico e al percorso di validazione delle potenziali varianti germinali identificate con la profilazione molecolare estesa.

2.3 Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM)

Il *Team* Multidisciplinare è un gruppo coordinato di tutte le professioni mediche e sanitarie che si occupano di una specifica malattia, il cui approccio terapeutico è guidato dalla volontà di giungere a decisioni cliniche condivise basate sull'evidenza, e di coordinare l'esecuzione delle cure in ogni momento del processo terapeutico, incoraggiando i pazienti a essere parte attiva in questo percorso di cura (rif. Focus Agenas Oncologia, Unità multidisciplinari e dedicate, che fare? Documento di indirizzo del 14 maggio 2018).

I Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM) sono costituiti da clinici di diversa specializzazione e altri professionisti (*Team* Multidisciplinare), coinvolti in una specifica patologia oncologica per condividere le decisioni terapeutiche e fornire al paziente una presa in carico globale e coordinata lungo tutto il percorso di cura.

I GOM discutono le terapie da adottare per il singolo paziente a partire dal sospetto diagnostico e in tutti i successivi snodi decisionali, per tutto il percorso di cura oncologico, in modo da garantire e

definire il programma terapeutico più appropriato e quando necessario ed appropriato sottopongono il caso al parere consultivo dell'Articolazione del MTB-R.

Il GOM che ha proposto il caso all'Articolazione del MTB-R è coinvolto nella valutazione del caso e ha la responsabilità di rendere disponibili tutte le informazioni necessarie alla valutazione stessa.

La responsabilità della gestione del paziente e l'adozione del percorso diagnostico o terapeutico più appropriato è del GOM che ha sottoposto il paziente alla valutazione dell'Articolazione del MTB-R.

Il GOM gestisce i test diagnostici e le terapie con le caratteristiche di eleggibilità che rientrino nelle procedure di accesso al farmaco regolamentate da leggi e norme; pertanto, in questi casi la procedura di profilazione genomica della neoplasia e la successiva richiesta del farmaco sarà direttamente avviata dal GOM (vedi paragrafi 4.4 e 4.5).

3 COMPOSIZIONE, FUNZIONI E ATTIVITA' DEL COORDINAMENTO DEL MOLECULAR TUMOR BOARD REGIONALE (MTB-R)

3.1 Composizione del Coordinamento del MTB-R

Il Coordinamento del MTB-R è multiprofessionale e garantisce la presenza delle seguenti figure professionali:

- Oncologo medico;
- Oncoematologo;
- Anatomo-patologo;
- Specialista di Medicina di Laboratorio esperto di diagnostica molecolare oncologica;
- Genetista;
- Farmacologo clinico;
- Farmacista ospedaliero;
- Epidemiologo clinico;
- Infermiere esperto in oncologia;
- Infermiere di ricerca;
- Bioeticista;
- Radiologo;
- Radiologo interventista;
- Chirurgo;
- Bioinformatico;
- Psico-oncologo;

- Referente per ciascuna Articolazioni Clinico Assistenziale del MTB-R;
- Referente della Unità Organizzativa Polo Ospedaliero Direzione Generale Welfare (DG Welfare);
- Referente per la Medicina di Laboratorio il Coordinatore del CReSMEL.

Ulteriori Specialisti/Professionisti esperti possono essere convocati su specifica richiesta dei componenti del Coordinamento in funzione delle competenze richieste per specifiche problematiche oggetto di discussione.

Fra i componenti del Coordinamento MTB-R è individuato un Coordinatore, coadiuvato nella sua operatività da una segreteria tecnica-scientifica, che garantisce se necessario la presenza di un data manager, dedicata alle attività del MTB-R.

3.1.1 Criteri e modalità di nomina dei Componenti del Coordinamento del MTB-R

I Componenti ed il Coordinatore del Coordinamento MTB-R sono nominati con provvedimento della DG Welfare.

I Componenti saranno individuati tramite auto candidatura su bando di selezione della DG Welfare, ad eccezione del Referente per UO Polo Ospedaliero della DG Welfare e il Coordinatore del CReSMEL. Il soddisfacimento delle competenze richieste, ai sensi del DM Salute del 30/05/2023, sarà valutato con l'analisi dei *curriculum vitae* (CV) dei candidati dalla DG Welfare, con il supporto dei referenti della ROL, della REL e del CReSMEL ciascuno per gli ambiti di interesse.

I Componenti e il Coordinatore individuati e nominati restano in carica fino al compimento della legislatura vigente, salvo dimissioni o decadenza in caso di mancata partecipazione non giustificata a tre riunioni consecutive. I Componenti e il Coordinatore, al termine della legislatura, garantiranno comunque lo svolgimento delle proprie funzioni fino alla nomina dei nuovi membri del Coordinamento del MTB-R così da assicurare la continuità operative dell'organismo. I Componenti possono essere rinnovati e riconfermati per più mandati.

Il Coordinatore, supportato dai componenti del Coordinamento del MTB-R, ha la responsabilità:

- di convocare e gestire le riunioni del MTB-R;
- di garantire la tracciabilità e rintracciabilità delle attività svolte dal Coordinamento del MTB-R, in forma cartacea o su supporto digitale;
- di invitare ulteriori professionisti qualora sia stato richiesto o necessario;
- di relazionare alla DG Welfare sull'andamento delle attività (inclusi gli indicatori di cui paragrafo 3.3) e sulle proposte del MTB-R;
- di assicurare la disponibilità dei dati necessari per debito informativo di Regione verso il Ministero della Salute, Agenas e altri Enti/Organismi.

3.2 Funzionamento del Coordinamento del MTB-R

Il Coordinamento del MTB-R si riunisce con cadenza almeno trimestrale e comunque in funzione delle esigenze, su proposta del Coordinatore o su richiesta della maggioranza semplice dei componenti dello stesso organismo.

La convocazione e l'ordine del giorno degli incontri deve essere inviata almeno otto giorni prima della data prevista per l'incontro ed almeno 48 ore prima della data prevista per le convocazioni urgenti.

Gli incontri del Coordinamento del MTB-R possono svolgersi sia in presenza, presso la DG Welfare, che in modalità da remoto; per ciascun incontro deve essere redatto un verbale che dia evidenza dei componenti presenti, degli argomenti trattati e delle eventuali decisioni.

3.3 Indicatori

- Numero incontri/anno;
- Documenti linee di indirizzo prodotte / anno;
- Corsi di formazione/ convegni pianificati ed effettuati / anno.

4 SELEZIONE, COMPOSIZIONE, FUNZIONI E ATTIVITÀ DELLE ARTICOLAZIONI CLINICO ASSISTENZIALI DEL MTB-R

4.1 Criteri per identificare e istituire le Articolazioni del MTB-R

I criteri sono:

- bacino di utenza, almeno 1 milione di abitanti. Per l'area territoriale di afferenza dell'Agenzia di Tutela della Salute (ATS) Milano Città Metropolitana, in considerazione dell'attrattività per pazienti extra-regione, è identificato un bacino di utenza inferiore pari ad almeno 500.000 abitanti;
- logistico territoriale (se possibile, tendenzialmente, almeno una Articolazione del MTB-R per ATS);
- caratteristiche della Struttura Sanitaria di Ricovero e Cura (Strutture Sanitarie). Presenza delle seguenti Unità (documentate nel Sistema di Autorizzazione e Accreditamento delle Strutture Sanitarie (ASAN) e nel Piano di Organizzazione Aziendale Strategico – POAS - o nell'Organigramma, rispettivamente per le Strutture Sanitarie pubbliche e private):
 - ✓ Unità di Oncologia;

- ✓ Servizio di Anatomia Patologica con Area di Diagnostica Molecolare con due anni di documentata esperienza nella esecuzione dei test genomici a scopo diagnostico con NGS, anche mediante profilazione genomica estesa (*Comprehensive Genomic Profiling - CGP*), ad eccezione dei Servizi di Anatomia Patologica con Area di Diagnostica Molecolare in Strutture Sanitarie con “NGS Facility” ai sensi della DGR n. XI/6989/2022 e s.m.i., in questo caso, è richiesto almeno un anno di documentata esperienza nella esecuzione dei test genomici a scopo diagnostico con NGS;
- ✓ Unità di Genetica Medica;
- ✓ Unità di Farmacia.

Inoltre, è prevista:

- l’Unità di Ematologia con contestuale presenza dell’Area di Diagnostica Molecolare di Ematologia, afferente al Laboratorio Specialistico/Ultraspecialistico di Patologia Clinica e/o al Laboratorio Specialistico/Ultraspecialistico di Anatomia Patologica con Area di Diagnostica Molecolare, nel caso in cui, presso la Struttura Sanitaria, sia svolta attività clinico assistenziale in ambito oncoematologico;
- l’Unità di Pediatria nel caso in cui, presso la Struttura Sanitaria, sia svolta attività clinico assistenziale in ambito pediatrico oncologico.

Le Articolazioni del MTB-R individuate in fase di avvio del MTB-R sono elencate nel Sub Allegato 1 “Strutture Sanitarie di Ricovero e Cura sede di Articolazione Clinico Assistenziale del *Molecular Tumor Board Regionale*”.

4.2 Competenze minime garantite nelle Articolazioni Clinico Assistenziali del MTB-R (Articolazione del MTB-R)

Nel “*Core Team*” dell’Articolazione del MTB-R sono previsti almeno i seguenti professionisti:

- Oncologo;
- Anatomo-patologo con competenze riconosciute in Patologia Molecolare;
- Specialista di Medicina di Laboratorio esperto di diagnostica molecolare con tecnologie complesse, quali il sequenziamento massivo parallelo o altri metodi assimilabili;
- Specialista in Genetica Medica;
- Farmacista;
- Data manager;
- Bio-informatico.

Nelle Articolazioni del MTB-R con attività di Oncoematologia e/o di Oncologia Pediatrica è previsto anche il coinvolgimento rispettivamente dell'Ematologo e/o del Pediatra, quando necessario.

Le Strutture Sanitarie in funzione del contesto locale possono includere ulteriori Specialisti/Professionisti, oltre a quelli previsti di minima sopra indicati.

Inoltre, tra i componenti del “*Core Team*” deve essere formalmente identificato almeno un referente dell'Articolazione del MTB-R, con le seguenti responsabilità:

- pianificare, convocare e gestire le riunioni della Articolazione del MTB-R;
- garantire la tracciabilità e rintracciabilità delle attività svolte dall'Articolazione del MTB-R, possibilmente su supporto digitale;
- assicurare la disponibilità dei dati necessari e il monitoraggio degli indicatori;
- invitare ulteriori Professionisti/Specialisti qualora sia richiesto o sia necessario;
- attivare le richieste di parere al Coordinamento del MTB-R qualora necessario;
- partecipare alle attività del Coordinamento del MTB-R per quanto di competenza.

4.3 Responsabilità delle Strutture Sanitarie di Ricovero e Cura sede di Articolazione Clinico Assistenziale del MTB-R

Le Strutture Sanitarie individuate quali sede di Articolazione del MTB-R, devono assicurare il supporto necessario per garantire le regolari funzioni clinico assistenziali dell'Articolazione del MTB-R sia per i pazienti afferenti alla Struttura Sanitaria sede dell'Articolazione del MTB-R che per i pazienti del bacino di utenza afferente all'Articolazione stessa (Sub Allegato 1).

Inoltre, le Strutture Sanitarie, con proprio atto deliberativo, per ciascuna Articolazione del MTB-R, devono:

- individuare i componenti e il referente della Articolazione del MTB-R;
- individuare una figura dedicata alla attività di segreteria;
- predisporre un regolamento aziendale per la gestione dell'Articolazione del MTB-R;
- individuare un referente per i Sistemi Informativi a supporto delle attività di gestione dei dati.

4.4 Attività delle Articolazioni Clinico Assistenziali del MTB-R

L'Articolazione del MTB-R svolge la sua attività consultive sulla base delle richieste formulate dai Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM) della propria Struttura Sanitaria e delle Strutture Sanitarie afferenti (Sub Allegato 1), in accordo ai contenuti del presente documento, alle specifiche

declinate del DM Salute del 30/05/2023 e alle raccomandazioni delle Società Scientifiche di riferimento (es. AIOM/ESMO e SIAPEC). In particolare, l'Articolazione del MTB-R:

- valida l'accuratezza prescrittiva del test genomico (del pannello NGS) applicato in ciascun caso discusso confermando l'eleggibilità del paziente alla profilazione genomica di II livello;
- definisce, dove necessari, i test biomolecolari integrativi da eseguire;
- interpreta il profilo genomico del tumore ottenuto con i test di II livello e le varianti geniche non attese identificate con i test di I livello;
- suggerisce una terapia personalizzata sulla base del profilo genomico;
- suggerisce, quando indicato, il *counseling* genetico per i pazienti e le loro famiglie;
- produce un referto formale della consulenza, con i contenuti specificati al paragrafo “4.6 Referto dell'Articolazione del MTB-R”. I contenuti prevedono almeno le informazioni: anagrafiche, anamnestiche, relative al pannello di geni analizzati NGS utilizzato, al tipo e alla rilevanza clinica delle varianti identificate, alle indicazioni terapeutiche e di counseling genetico;
- popola prospetticamente il database dell'Articolazione del MTB-R con i principali dati clinico-patologici, genomici, relativi al trattamento e al decorso clinico dei pazienti (inclusi indicatori relativi all'allocazione al trattamento ed all'*outcome* del paziente).

Per il paziente non eleggibile in un trial clinico e per cui non sia possibile l'accesso alla terapia ai sensi del Decreto del Ministero della Salute del 07/09/2017 “Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica” (DM Salute del 07/09/ 2017), l'Articolazione del MTB-R, eventualmente con il supporto del Coordinamento del MTB-R, può verificare il ricorso ad altre modalità normative previste per l'accesso precoce alla terapia, così come specificato al paragrafo “4.5 Criteri di accesso ai farmaci e priorità di scelta”.

È auspicabile che l'impiego dei farmaci prescritti sulla base dei risultati della profilazione genomica per indicazioni diverse da quelle autorizzate o per le quali non esistano valide dimostrazioni di efficacia, sia gestito all'interno di sperimentazioni cliniche al fine di non disperdere informazioni e generare evidenze scientifiche a beneficio dei pazienti e del Sistema Sanitario Nazionale (SSN).

Le Articolazioni del MTB-R devono fornire ai GOM delle Strutture Sanitarie afferenti:

- i nominativi e i contatti di riferimento al fine di facilitare il percorso gestione del paziente oncologico;
- tutte le istruzioni necessarie per la richiesta di consulenza;
- il calendario delle valutazioni;
- i tempi di erogazione della valutazione;

- l'elenco di tutti i dati e le informazioni che sono necessarie per la valutazione di ciascun caso.

4.4.1 Modalità Operative dell'Articolazione del MTB

I casi possono essere sottoposti alla valutazione del MTB-R dai GOM presenti nella stessa Struttura Sanitaria sede di Articolazione del MTB-R o dai GOM delle Strutture Sanitarie afferenti (Sub Allegato 1).

Il caso per essere valutato deve essere corredato almeno dai seguenti dati:

- anagrafici;
- anamnestici;
- clinico-patologici (tipo di tumore, stadio della malattia, *performance status*);
- consenso informato al percorso clinico assistenziale proposto e al test genomico.

Nelle Articolazioni del MTB-R la valutazione dei casi è garantita almeno con una periodicità bisettimanale.

Nelle sedute di valutazioni dei singoli casi devono essere sempre coinvolti gli Specialisti o i Referenti del GOM che ha in carico il paziente e che ha richiesto la consulenza al MTB-R.

Gli incontri devono essere preventivamente calendarizzati e il programma degli incontri deve essere reso disponibile sia ai componenti dell'Articolazione del MTB-R sia ai GOM afferenti.

Il programma degli incontri ordinari deve prevedere almeno la pianificazione semestrale delle attività dell'Articolazione del MTB-R.

Le attività dell'Articolazione del MTB-R devono essere registrate in opportuna documentazione o su adeguati supporti digitalizzati garantendo la tracciabilità e rintracciabilità delle attività svolte, nel rispetto della normativa vigente sui dati sensibili e sulla privacy.

4.4.2 Criteri di appropriatezza accesso alla valutazione dell'Articolazione del MTB-R

L'Articolazione del MTB-R procede verificando le caratteristiche di effettiva eleggibilità alla profilazione genomica del caso proposto dal GOM, ai sensi del DM Salute del 30/05/2023 ed in funzione delle linee di indirizzo del Coordinamento del MTB-R.

Il test genomico di II livello può essere eseguito nei Laboratori Clinici autorizzati di cui all'elenco Sub Allegato 2 “Elenco dei Laboratori Clinici Specialistici ed Ultraspecialistici autorizzati all'esecuzione dei test genomici di II livello nell'ambito del Sistema Sanitario Regionale”, attivando eventualmente il percorso di “service” attraverso i propri Laboratori ai sensi della DGR n. XI/7044/2022 e s.m.i., qualora questi non siano autorizzati all'esecuzione del test genomico II livello.

L'utilità clinica del ricorso ai test genomici di II livello è subordinata alle condizioni generali del paziente, che lo rendano idoneo a ricevere l'eventuale trattamento identificato in base alla profilazione genomica della neoplasia, e alla volontà espressa dal paziente opportunamente informato sull'intero percorso diagnostico e clinico assistenziale.

Il GOM o lo Specialista deve informare adeguatamente il paziente che la profilazione molecolare può fornire informazioni su eventuali varianti germinali, indici di possibile trasmissione ereditaria della patologia e deve raccogliere il consenso informato al test genomico, che preveda la possibilità dell'attivazione di una consulenza genetica e di ulteriori test genomici germinali, eventualmente da estendere anche ad altri componenti della famiglia.

Il processo di selezione dei soggetti da profilare con test genomici di II livello con NGS deve tener conto dei seguenti aspetti:

1) *Caratteristiche del paziente con malattia oncologica in fase avanzata:*

- ✓ assenza di valide alternative terapeutiche autorizzate ed erogate dal SSN;
- ✓ aspettativa di vita non inferiore a 3 mesi;
- ✓ PS 0-2 che renda il paziente candidabile ad un trattamento;
- ✓ volontà del paziente.

2) *Disponibilità dei farmaci:*

- ✓ farmaci oggetto di sperimentazione clinica per il quale il paziente potrebbe essere potenzialmente eleggibile (in questo caso l'Articolazione del MTB-R propone uno o più protocolli di ricerca attivi a cui il paziente può essere eleggibile);
- ✓ farmaci disponibili attraverso il "c.d. uso compassionevole" ai sensi del DM Salute del 07/09/2017;
- ✓ farmaci per i quali siano disponibili evidenze cliniche che un trattamento mirato abbia efficacia terapeutica e che sono quelle previste per lo specifico tumore dai livelli I e II secondo ESCAT-ESMO.

Non è appropriata la richiesta di valutazione del caso al MTB-R quando siano disponibili farmaci autorizzati e rimborsati dal SSN per i quali l'accesso ai test necessari all'identificazione dei soggetti da trattare è prevista nel contesto dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) e considerata pratica clinica corrente.

Questo principio è applicabile anche a farmaci erogabili a carico del SSN ai sensi della Legge 23 dicembre 1996, n. 648 "Conversione in legge del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, recante misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno

1996” (L. 648/96) o nell'ambito dell'uso compassionevole o di altre modalità già previste da norme o leggi nazionali la cui prescrizione può essere effettuata dagli oncologi e dai GOM che hanno in cura il paziente senza prevedere la consulenza dell'Articolazione del MTB-R.

4.5 Criteri di accesso ai farmaci e priorità di scelta

In Italia l'accesso a terapia per utilizzi non previsti dal “*Riassunto della Caratteristiche del Prodotto*” (*off-label*) o ancora privi di “*Autorizzazione all'Immissione in Commercio*” (AIC) (*un-licensed*) è previsto da specifiche norme.

Il MTB-R verifica il livello di evidenza clinica per il trattamento con farmaci specifici per le mutazioni identificate con i criteri della “*ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Target*” (*ESCAT Scale*). In generale, la scala ESCAT guida le scelte terapeutiche stabilendo criteri applicabili in maniera coerente nel corso del tempo, rispetto allo sviluppo di nuove evidenze scientifiche. La priorità va concessa ad allocazione di farmaci su alterazioni con livello di “actionability I-II”, in un contesto dove l'approccio agnostico possa far ipotizzare un beneficio clinico.

Nel modello mutazionale, il MTB-R indica che per l'accesso al farmaco, identificato in base agli esiti della profilazione genomica, sia data priorità in prima istanza a:

- sperimentazione clinica;
- uso compassionevole ai sensi del DM Salute del 07/09/2017.

Se il paziente non è eleggibile al trial clinico o non sia possibile l'accesso ai sensi del DM Salute del 07/09/2017, in casi ben circoscritti il MTB-R verifica la possibilità di ricorrere ad altre modalità normative previste per l'accesso precoce.

Il ricorso al trattamento *off-label* ai sensi della Legge 8 aprile 1998, n. 94 “Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria” (L.98/94), è previsto esclusivamente in presenza di livelli di evidenza almeno di fase II o *study basket* internazionali multicentrici.

In sintesi, vengono descritte le possibili seguenti casistiche:

- 1) Presenza di mutazioni per le quali esistono uno o più farmaci di potenziale beneficio per il paziente, con AIC per altra indicazione:
 - a) sperimentazione clinica: inclusi protocolli di ricerca attivi;
 - b) attivazione dell'uso compassionevole ai sensi del DM Salute del 07/09/2017;

2) Paziente non eleggibile al trial clinico o per il quale non sia possibile l'accesso ai sensi del DM Salute del 07/09/2017:

- a) ricorso al trattamento *off-label* ai sensi della L. 94/98, in presenza di livelli di evidenza almeno di fase II, per l'indicazione oggetto di valutazione;
- b) ricorso a trattamento ai sensi della L. 648/96, per l'indicazione oggetto di valutazione;

3) Presenza di mutazioni per le quali esistono uno o più farmaci di potenziale beneficio per il paziente, privi di AIC, in sperimentazione per l'indicazione e la sede oggetto di valutazione:

- a) inclusione in protocolli di ricerca attivi;
- b) attivazione dell'uso compassionevole ai sensi del DM Salute del 07/09/2017;
- c) accesso alla L. 648/96;

4) Presenza di mutazioni per le quali esistono uno o più farmaci di potenziale beneficio per il paziente, privi di AIC, in sperimentazione per altre indicazioni e sedi.

Attivazione dell'uso compassionevole ai sensi del DM Salute del 07/09/2017 - attivazione dell'uso compassionevole (solo per tumori rari definiti nel DM Salute del 07/09/2017 come tumori con incidenza inferiore a 6/100,000/anno); la richiesta di medicinali, per i quali sono disponibili solo studi clinici sperimentali di fase I, è presentata dal medico che dirige il centro clinico individuato dalla regione per il trattamento delle malattie rare o il centro clinico appartenente alla Rete Nazionale dei Tumori Rari.

Nei casi in cui il trattamento con le caratteristiche di eleggibilità sulla base dei criteri di evidenza ESCAT rientri già in procedure di accesso al farmaco regolamentati da leggi e norme (uso compassionevole ai sensi del DM Salute del 07/09/2017, L. 648/96 e fondo Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) 5% Legge 24 novembre 2003, n. 326 “Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici” - L.326/2003), la procedura di profilazione e la successiva richiesta del farmaco sarà direttamente avviata senza preventiva valutazione del MTB-R.

Con riferimento al fondo 5% AIFA ai sensi della L. 326/2003, è di seguito indicata la precisazione di AIFA “...l'avvio del trattamento non necessita di alcuna autorizzazione preventiva da parte di AIFA, essendo tale autorizzazione relativa esclusivamente al rimborso del costo sostenuto dall'Azienda ospedaliera, secondo i limiti riportati nel preventivo approvato.

L'eventuale diniego di accesso al fondo non corrisponde a un divieto generale di uso del regime terapeutico proposto, bensì a un mancato rimborso da parte di AIFA, anche a causa della potenziale assenza dei requisiti regolatori necessari per accedere al rimborso in base alla normativa vigente.”

4.6 Referto dell'Articolazione del MTB-R

Gli esiti della valutazione dei singoli casi, effettuate nelle Articolazione del MTB-R, devono essere disponibili in un referto redatto entro 48 ore dalla riunione. Nel referto devono essere fornite le indicazioni terapeutiche derivanti dal profilo molecolare ed eventuali altre informazioni clinicamente rilevanti ai sensi di quanto previsto del DM Salute del 30/05/2023.

Il referto è organizzato in:

- intestazione, che comprende anche il piè di pagina, che deve essere presente in tutte le pagine che compongono il referto;
- corpo del referto, nel quale sono descritte le risultanze della valutazione dell'articolazione del MTB-R, accompagnati da tutte le evidenze utili alla gestione del paziente.

4.6.1 Intestazione del referto

Nell'intestazione devono essere riportate almeno le seguenti informazioni:

- anagrafica dell'assistito completa di: nome e cognome, data di nascita, codice fiscale (quando possibile);
- codice univoco di identificazione della richiesta;
- identificativo della provenienza: Unità Clinica o Ente o Struttura Sanitaria o Ambulatorio;
- Ente/Struttura Sanitaria erogante la prestazione;
- denominazione dell'Articolazione del MTB-R erogante la prestazione: nominativo del referente, recapiti di telefono ed indirizzo mail;
- data della richiesta della valutazione;
- data e ora di firma del referto;
- firma digitale o autografa dei componenti che hanno preso parte alla valutazione del caso;
- stato di revisione del referto (prima emissione o correzione);
- legenda delle abbreviazioni utilizzate;
- in ogni pagina deve essere presente il numero di pagina e il numero di pagine di cui è composto il referto.

4.6.2 Corpo del referto

Nel corpo del referto devono essere riportate almeno le seguenti informazioni:

- i dati clinico anamnestici del caso;
- il tipo di profilazione genomica richiesta ed eseguita;
- il risultato della profilazione genomica;

- l'eventuale strategia terapeutica ed indicatori relativi alla risposta al trattamento e durata del trattamento;
- i dati scientifici a supporto di una strategia terapeutica riguardanti la specifica condizione clinica e alterazione molecolare e la proposta terapeutica.

4.7 Indicatori

- Numero medio di riunioni Articolazioni del MTB-R/mese;
- Numero medio di casi gestiti/mese;
- Tempi medi di refertazione espressi in giorni lavorativi;
- % accesso a terapia farmacologica target/anno;
- Indicatori di *outcome* dopo trattamento;
- % pazienti inviati a studi sperimentali/anno.

5 GRUPPI ONCOLOGICI MULTIDISCIPLINARI

Il Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) deve essere formalmente nominato con atto deliberativo della Struttura Sanitaria, che ha la responsabilità anche di definire il regolamento operativo del GOM.

Inoltre, nell'atto deliberativo deve essere identificato il referente del GOM con almeno le seguenti responsabilità:

- convocare e gestire le riunioni GOM;
- garantire la tracciabilità e rintracciabilità delle attività svolte dal GOM, in forma cartacea o su supporto digitale;
- invitare ulteriori Professionisti/Specialisti qualora necessario;
- attivare le richieste di valutazione all'Articolazione del MTB-R nei casi in cui è appropriato;
- assicurare la disponibilità dei dati necessari e il monitoraggio degli indicatori.

Il GOM di norma:

- applica, quando disponibili, i PDTA regionali per patologia eventualmente adattati al contesto locale o, in assenza del PDTA regionale, provvede a predisporre il PDTA o altra documentazione per le patologie di competenza;
- garantisce la presa in carico e la gestione del paziente oncologico inclusa l'eventuale prescrizione dei test genomici di I e II livello in funzione dei criteri di appropriatezza definiti del DM Salute

del 30/05/2023, delle indicazioni del Coordinamento del MTB-R o altre norme regionali e/o nazionali;

- valuta la necessità di sottoporre il caso alla valutazione dell'Articolazione del MTB-R, in funzione dei criteri di appropriatezza sopra riportati. I soggetti sottoposti al test genomico di II livello devono essere sempre sottoposti alla valutazione dell'Articolazione del MTB-R che convalida l'appropriatezza del test genomici di II livello;
- garantisce la tracciabilità e rintracciabilità delle attività svolte su supporto cartaceo o digitale.

5.1 Indicatori

- Numero di casi valutati/anno;
- Numero di casi inviati alla valutazione dell'Articolazione MTB-R/anno;
- Indicatori di *outcome* dopo trattamento.

6 DEFINIZIONE DEI CRITERI PER L'INDIVIDUAZIONE DEI LABORATORI E DEI CENTRI DI RIFERIMENTO PER L'EFFETTUAZIONE DEI TEST MOLECOLARI DI I E II LIVELLO

I requisiti minimi specifici autorizzativi e di accreditamento dei Laboratori Clinici di Regione Lombardia in vigore con la DGR n. XI/7044/2022 e s.m.i., sono conformi agli standard tecnologici, strutturali ed organizzativi specificati nel DM Salute del 30/05/2023.

Pertanto, sono autorizzati all'esecuzione dei test genomici somatici di I livello tutti i Servizi di Anatomia Patologica con Area di Diagnostica Molecolare ai sensi della DGR n. XI/7044/2022 e s.m.i., e i Laboratori Specialistici ed Ultraspecialistici di Patologia Clinica e Genetica Medica con area di Genetica Molecolare per i test genomici somatici prevalentemente in ambito oncoematologico ai sensi della DGR n. XI/7044/2022 e s.m.i.

I criteri per l'individuazione dei Laboratori Clinici autorizzati all'esecuzione dei test genomici di II livello (test con pannelli NGS >60 geni o *Comprehensive Genomic Profiling* - CGP), sono i seguenti:

- Servizio di Anatomia Patologica con Area di Diagnostica Molecolare con almeno due anni di documentata attività nell'ambito dei test genomici somatici con NGS, ai sensi del DM Salute del 30/05/2023 e parere espresso dal CSS in data 15 febbraio 2022, e almeno un anno per i test genomici di II livello;

- Laboratorio Ultraspecialistico di Patologia Clinica ad indirizzo Ematologico/ di Patologia Clinica o di Genetica Medica con area di Genetica Molecolare, nei casi in cui sia prevista la valutazione oncoematologia, con almeno due anni di documentata esperienza in ambito del test genomici somatici con NGS, ai sensi del DM Salute del 30/05/2023 e parere espresso dal CSS in data 15 febbraio 2022, e almeno un anno per i test genomici di II livello.

L'esperienza richiesta si riduce ad un anno se i Laboratori Clinici sopraindicati sono afferenti alle "NGS Facility" riconosciute ai sensi della DGR n. XI/6989/2022 e s.m.i., ed infine, è sufficiente che almeno uno dei Laboratori Clinici afferente alla "NGS Facility" abbia documentata esperienza di un anno di attività per i test genomici di II livello.

Il Laboratorio Clinico che esegue i test genomici di I e/o di II livello a scopo diagnostico deve utilizzare materiale/kit diagnostici/test marcati CE-IVD o CE-IVDR o, in alternativa, deve effettuare e documentare la procedura di validazione interna del test per finalità di diagnosi clinica ai sensi del «REGOLAMENTO (UE) 2017/746 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 5 aprile 2017 relativo ai dispositivi medico-diagnostici in vitro e che abroga la direttiva 98/79/CE e la decisione 2010/227/UE della Commissione».

L'approvvigionamento del materiale/kit/test diagnostici deve avvenire in accordo a criteri di valutazione basati su evidenze scientifiche aggiornate e tecnologie validate per l'utilizzo clinico.

7 INTEGRAZIONE DEL MOLECULAR TUMOR BOARD REGIONALE E DELLA RETE DI LABORATORI CLINICI SPECIALISTICI AUTORIZZATI ALL'EROGAZIONE DEI TEST GENOMICI DI II LIVELLO

7.1 Articolazione Clinico Assistenziale MTB-R (Articolazioni del MTB-R)

Il numero di Articolazioni del MTB-R potrà essere eventualmente incrementato nel tempo in funzione dei fabbisogni e dell'acquisizione delle necessarie competenze. Le Strutture Sanitarie prive di Articolazioni del MTB-R possono candidarsi all'inclusione nel MTB-R con formale richiesta all'ATS di afferenza.

Nella richiesta di candidatura deve essere specificato quanto segue:

- bacino di utenza;
- criterio logistico territoriale;
- caratteristiche della Struttura Sanitaria. Presenza delle seguenti Unità (documentate nel "Sistema di Autorizzazione e Accreditamento delle Strutture Sanitarie" (ASAN) e nel Piano di

Organizzazione Aziendale Strategico – POAS - o nell'Organigramma rispettivamente per le Strutture Sanitarie pubbliche e private):

- ✓ Unità di Oncologia;
- ✓ Servizio di Anatomia Patologica con Area di Diagnostica Molecolare con due anni di documentata esperienza nella esecuzione dei test genomici a scopo diagnostico con NGS, anche mediante profilazione genomica estesa (*Comprehensive Genomic Profiling - CGP*);
- ✓ Unità di Genetica Medica;
- ✓ Unità di Farmacia;
- ✓ Unità di Ematologia con contestuale presenza dell'Area di Diagnostica Molecolare di Ematologia, afferente al Laboratorio Specialistico/Ultraspecialistico di Patologia Clinica e/o al Laboratorio Specialistico/Ultraspecialistico di Anatomia Patologica con Area di Diagnostica Molecolare, nel caso in cui, presso la Struttura Sanitaria, sia svolta attività clinico assistenziale in ambito oncoematologico;
- ✓ Unità di Pediatria nel caso sia svolta attività clinico assistenziale in ambito pediatrico oncologico.

L'ATS, esperite le necessarie verifiche sui requisiti previsti, trasmette la richiesta di autorizzazione della Struttura richiedente corredata di tutte le informazioni necessarie alla DG Welfare.

La DG Welfare provvede, previo parere del Coordinamento del MTB-R e valutazione del reale fabbisogno, all'autorizzazione della Struttura Sanitaria richiedente e contestualmente ad aggiornare e pubblicare nel sito di Regione Lombardia l'elenco delle Articolazioni del MTB-R.

7.2 Laboratori Clinici Specialistici Autorizzati all'erogazione dei Test Genomici di II livello

Il numero di Laboratori Clinici Specialistici Autorizzati all'erogazione dei test genomici di II livello potrà essere eventualmente incrementato nel tempo in funzione dei fabbisogni e dell'acquisizione delle necessarie competenze. La Struttura Sanitaria con formale richiesta alla ATS di afferenza, può candidare i propri Laboratori all'erogazione delle prestazioni test genomici di II livello.

Nella richiesta la Struttura Sanitaria deve specificare quanto segue:

- il possesso delle necessarie competenze, ossia la documentata esperienza di almeno due anni di esecuzione di test genomici con NGS a scopo diagnostico in ambito oncologico, documentando il/i tipo/i di test NGS eseguito/i e fornendo tutte le evidenze necessarie a supporto (fase pre-analitica, analitica e post-analitica);

- la dichiarazione dell'utilizzo di materiale/kit/test diagnostici genomici CE-IVD o CE-IVDR o, in alternativa, le evidenze del percorso validazione del test ai sensi del «REGOLAMENTO (UE) 2017/746 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 5 aprile 2017 relativo ai dispositivi medico-diagnostici in vitro e che abroga la direttiva 98/79/CE e la decisione 2010/227/UE della Commissione»;
- il nome del Referente per i test genomici con NGS e relativi recapiti telefonici;
- l'orario e i giorni di accettazione dei campioni;
- il tempo di refertazione, con l'impegno a fornire referto entro i tempi previsti da normativa vigente;
- la capacità analitica iniziale e a regime;
- la data di inizio dell'attività;
- la disponibilità di accettazione di campioni da analizzare da altre Strutture Sanitarie, nei limiti di quanto sopra specificato.

L'ATS, esperite le necessarie verifiche sui requisiti previsti, trasmette la richiesta di candidatura del laboratorio corredata di tutte le informazioni necessarie alla DG Welfare.

La DG Welfare, previo parere del Coordinamento del MTB-R e del CReSMEL, valuta il reale fabbisogno ed eventualmente procede con il nulla osta di autorizzazione del Laboratorio richiedente e ad aggiornare e pubblicare nel sito di Regione Lombardia l'elenco dei Laboratori Clinici autorizzati alla esecuzione del test genomici con NGS ai sensi del DM Salute del 30/05/2023.