

OSSERVATORIO CIVICO

sulla medicina personalizzata in oncologia

NGS e MTB: *lo stato dell'arte regionale*

INSTANT BOOK



OSSERVATORIO CIVICO

sulla medicina personalizzata in oncologia

NGS e MTB: *lo stato dell'arte regionale*



Sessioni di lavoro

18 dicembre 2023 e 12 febbraio 2024

Indice

Premessa

- L'Osservatorio civico: il board
- L'obiettivo: il diritto all'accesso
- Attività e strumenti di lavoro
- Il documento di posizionamento finale

L'Instant book

- Il modello mutazionale in oncologia
- Il Molecular Tumor Board
- Analisi delle Delibere regionali sul MTB
- Accesso ai test di NGS: diritto esigibile?
- Fondi per il potenziamento dei test di NGS
- Riflessioni emerse dagli incontri

Premessa

Negli ultimi anni stiamo assistendo a un cambiamento significativo anzi epocale nella cura delle patologie oncologiche. 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.

In questo scenario in continua evoluzione, Cittadinanzattiva^[1] ha lanciato un programma di azioni per garantire l'implementazione della medicina di precisione in oncologia.

In linea con questo impegno promuove quest'anno un **“Osservatorio civico sulla medicina personalizzata in oncologia. NGS e MTB: lo stato dell'arte regionale”**. Nell'iniziativa sono stati coinvolti diversi professionisti ed esperti del settore, compresi clinici, rappresentanti di Società scientifiche ed Associazioni di pazienti oncologici nonché i Coordinatori di alcune Reti Oncologiche Regionali.

L'iniziativa riflette la *mission* di Cittadinanzattiva incentrata sulla promozione del fondamentale diritto alla salute dei cittadini, dell'accesso alle prestazioni e ai servizi sanitari, alle cure personalizzate e innovative, nel rispetto dei 14 principi proclamati nella Carta Europea dei diritti del malato. A tal fine, l'Osservatorio civico si pone l'obiettivo di promuovere azioni per contribuire a rendere realmente esigibili tali diritti.

The infographic is a blue graphic with white and yellow text, listing 14 principles of patient rights. The principles are numbered 1 through 14 and are arranged in two columns. The background features abstract white and yellow shapes.

- 1 Diritto a misure preventive**
Ogni individuo ha diritto a servizi appropriati per prevenire la malattia.
- 2 Diritto all'accesso**
Ogni individuo ha il diritto di accedere ai servizi sanitari che il suo stato di salute richiede. I servizi sanitari devono garantire eguale accesso a ognuno, senza discriminazioni sulla base delle risorse finanziarie, del luogo di residenza, del tipo di malattia o del momento di accesso al servizio.
- 3 Diritto all'informazione**
Ogni individuo ha il diritto di accedere a tutte le informazioni che riguardano il suo stato di salute, i servizi sanitari e il modo in cui utilizzarli, nonché a tutte quelle informazioni che la ricerca scientifica e l'innovazione tecnologica rendono disponibili.
- 4 Diritto al consenso**
Ogni individuo ha il diritto di accedere a tutte le informazioni che possono metterlo in grado di partecipare attivamente alle decisioni che riguardano la sua salute. Queste informazioni sono un prerequisito per ogni procedura e trattamento, ivi compresa la partecipazione alle sperimentazioni.
- 5 Diritto alla libera scelta**
Ogni individuo ha il diritto di scegliere liberamente tra differenti procedure ed erogatori di trattamenti sanitari sulla base di informazioni adeguate.
- 6 Diritto alla privacy e alla confidenzialità**
Ogni individuo ha il diritto alla confidenzialità delle informazioni di carattere personale, incluse quelle che riguardano il suo stato di salute e le possibili procedure diagnostiche o terapeutiche, così come ha diritto alla protezione della sua privacy durante l'attuazione di esami diagnostici, visite specialistiche e trattamenti medico-chirurgici in generale.
- 7 Diritto al rispetto del tempo dei pazienti**
Ogni individuo ha diritto a ricevere i necessari trattamenti sanitari in tempi brevi e predeterminati. Questo diritto si applica a ogni fase del trattamento.
- 8 Diritto al rispetto di standard di qualità**
Ogni individuo ha il diritto di accedere a servizi sanitari di alta qualità, sulla base della definizione e del rispetto di standard ben precisi.
- 9 Diritto alla sicurezza**
Ogni individuo ha il diritto di non subire danni derivanti dal cattivo funzionamento dei servizi sanitari o da errori medici e ha il diritto di accedere a servizi e trattamenti sanitari che garantiscano elevati standard di sicurezza.
- 10 Diritto all'innovazione**
Ogni individuo ha il diritto di accedere a procedure innovative, incluse quelle diagnostiche, in linea con gli standard internazionali e indipendentemente da considerazioni economiche o finanziarie.
- 11 Diritto a evitare le sofferenze e il dolore non necessari**
Ogni individuo ha il diritto di evitare quanta più sofferenza possibile, in ogni fase della sua malattia.
- 12 Diritto a un trattamento personalizzato**
Ogni individuo ha il diritto a programmi diagnostici o terapeutici il più possibile adatti alle sue esigenze personali.
- 13 Diritto al reclamo**
Ogni individuo ha il diritto di reclamare ogni qualvolta abbia subito un danno e di ricevere una risposta.
- 14 Diritto al risarcimento**
Ogni individuo ha il diritto di ricevere un risarcimento adeguato, in tempi ragionevolmente brevi, ogni qualvolta abbia subito un danno fisico, morale o psicologico causato dai servizi sanitari.

Fonte: Carta Europea dei diritti del malato

Oggi la sfida è garantire che i progressi scientifici siano trasferiti nella **pratica clinica** e che i pazienti oncologici possano avvalersi delle **opportunità** di cura offerte dalla medicina di

precisione ed abbiano quindi, nei casi di eleggibilità sulla base a valutazioni di idoneità e appropriatezza clinica, la possibilità di sottoporsi a test di profilazione genomica di ultima generazione (Next Generation Sequencing), beneficiando di terapie mirate a bersaglio molecolare.

L'Osservatorio civico: il board

L'Osservatorio civico si configura come un **gruppo di lavoro** rappresentato da una pluralità di esperienze e competenze. L'approccio **multistakeholder** si traduce nella collaborazione sinergica tra i diversi componenti.

Sono stati coinvolti **esperti** della comunità scientifica e delle professioni sanitarie, i referenti di alcune **Reti Oncologiche Regionali** e Molecular Tumor Board regionali, rappresentanti di **Associazioni di pazienti oncologici**, così da costruire un panel più completo e inclusivo. La pluralità di esperienze, all'interno dell'Osservatorio, consente di affrontare le sfide legate all'oncologia del prossimo futuro, integrando competenze cliniche e sensibilità civica per rispondere alle prospettive che sin da ora si intravedono e ai bisogni dei pazienti.

I componenti si incontreranno periodicamente e gli stati di avanzamento dei lavori saranno consultabili sul sito di Cittadinanzattiva^[2]. A conclusione della prima fase di attività^[3], verrà realizzato un **documento di posizionamento** (cfr. paragrafi successivi) che conterrà le proposte formulate dal board.

Il board

- **Alberto Bortolami**, Coordinamento per le attività oncologiche (CRAO) - Regione Veneto
- **Angelo Paolo Dei Tos** Coordinatore Scientifico Molecular Tumor Board - Regione Veneto
- **Antonella Carbone**, Agenzia regionale strategica per la salute e il sociale – AreSS Puglia
- **Antonella Galeone**, referente di Fondazione IncontraDonna
- **Antonio Marchetti**, Coordinatore del Gruppo Patologia Molecolare e Medicina Predittiva (PMMP) della SIAPeC
- **Carmine Pinto**, Direttore di Struttura Complessa Oncologia Medica Provinciale AUSL-IRCCS di Reggio Emilia
- **Domenica Lorusso**, Responsabile UOC Ginecologia Oncologica Medica Humanitas San Pio X Milano
- **Filippo Fraggetta**, Presidente della Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica (SIAPeC)
- **Ettore Attolini**, Direttore Area Innovazione di Sistema e Qualità - Agenzia regionale strategica per la salute e il sociale – AreSS Puglia
- **Francesco Schittulli**, Presidente di LILT
- **Giancarlo Pruneri**, Direttore s.c. Anatomia Patologica Istituto Nazionale Tumori di Milano

- **Gianni Amunni**, Presidente di Periplo
- **Loredana Pau**, Vice Presidente di Europa Donna
- **Luisa Fioretto**, Presidente del Collegio Italiano dei Primari Oncologi Medici Ospedalieri (CIPOMO)
- **Maria Franca Mulas**, Dirigente medico di Direzione Generale Policlinico Tor Vergata
- **Maria Lucia Reale**, Consigliere del Direttivo Walce - Women Against Lung Cancer in Europa
- **Nello Martini**, Presidente di Fondazione ReS
- **Carlo Piccinni**, Fondazione ReS
- **Immacolata Esposito**, Fondazione ReS
- **Giulia Ronconi**, Fondazione ReS
- **Nicola Normanno**, Past President della Società Italiana di Cancerologia - Italian Cancer Society (SIC)
- **Nicola Silvestris**, Segretario Nazionale dell'Associazione italiana Oncologia medica (AIOM)
- **Paolo Pronzato**, Coordinatore DIAR Oncoematologico
- **Rossana Berardi**, Prof. Ordinario di Oncologia all'Università Politecnica delle Marche e Direttrice della Clinica Oncologica all'Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche
- **Rosanna D'Antona**, Presidente di Europa Donna
- **Ruggero De Maria**, Presidente di Alleanza Contro il Cancro (ACC)
- **Sandro Pignata**, Istituto Nazionale Tumori IRCCS Napoli - Fondazione Pascale
- **Stefania Gori**, Presidente di Associazione Gruppi Oncologici Multidisciplinari-AIGOM, Presidente della Rete Oncologia Pazienti Italia - ROPI e Direttore Dipartimento Oncologico IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella
- **Stefania Tommasi**, Responsabile SSD di Diagnostica Molecolare e Farmacogenetica IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II, Bari
- **Stefania Vallone**, Segretaria di Walce

L'obiettivo: il diritto all'accesso

L'Osservatorio civico vuole essere uno strumento ulteriore di supporto ai vari livelli nazionale e regionale, a fianco delle Istituzioni, per raggiungere un obiettivo comune: favorire l'**accesso equo** alle cure nel nostro Paese, abbattendo eventuali situazioni di disuguaglianza, laddove esistenti.

Attività e strumenti di lavoro

Nel corso dei primi due incontri, sono state condivise le priorità di intervento dell'Osservatorio civico, le modalità e gli strumenti di lavoro. L'Osservatorio civico si propone di fotografare “lo stato dell'arte” all'interno delle Regioni e di **osservarne nel tempo i mutamenti e le evoluzioni**.

È importante evidenziare che la Legge n.233/2021[4] ha istituito i Molecular Tumor Board e, più di recente, il Decreto del Ministero della Salute del 30 maggio 2023 (GU n.190 del 16-8-2023)[5] ha previsto che le Regioni entro 90 giorni dalla pubblicazione provvedessero con apposito atto deliberativo alla:

- identificazione dei **Centri specialistici** che eseguono test di NGS di profilazione genomica
- istituzione del **Molecular Tumor Board regionale**.

A livello nazionale, si prevede l'istituzione di un **Coordinamento Nazionale Unico dei MTB** costituito dal Ministero della salute, AGENAS, AIFA e rappresentanti delle Regioni.

- Il Coordinamento Nazionale Unico dei MTB provvederà all'aggiornamento semestrale dell'elenco delle alterazioni genetiche da includere e dei farmaci oncologici o combinazioni "druggable".
- Condivisione da parte dei MTB regionali dei dati con il Centro di Coordinamento Nazionale Unico, per l'eventuale definizione di un programma di ricerca e innovazione in oncologia e aggiornamento delle indicazioni sui farmaci impiegati sulla base delle evidenze di *real world*.
- Censimento e armonizzazione dei MTB istituiti dalle regioni sulla base della legislazione vigente.
- Indicazioni su adeguamento funzionale e strutturale dei MTB e dei centri NGS.
- Indicazioni sul potenziamento delle infrastrutture digitali e tecnologiche a supporto.
- Indicazione sullo sviluppo di un programma di formazione per la ricerca e l'innovazione in oncologia, nei suoi diversi ambiti, al fine di ottimizzare conoscenze professionali e tecnologiche.
- Definizione, da parte del Centro di Coordinamento Nazionale Unico, di una **piattaforma nazionale** per gli studi clinici (esiste già' una piattaforma europea che in base a Reg (CE) 536/2014 raccoglie tutte le informazioni cliniche in corso negli Stati membri EU <https://euclinicaltrials.eu/home>).

Fonte: DM 30 maggio 2023 (GU n.190 del 16-8-2023) – Allegato tecnico

Il predetto Decreto prevede inoltre *i criteri, le modalità e le procedure per l'istituzione dei MTB nell'ambito delle ROR, nonché le competenze e le regole e di indicare criteri, modalità e procedure per l'individuazione dei centri di profilazione genomica (CPG)*.

Per ricostruire un quadro puntuale dell'esistente, e cogliere eventuali disallineamenti rispetto alla normativa nazionale e ai criteri prefissati dal DM 30 maggio 2023, è essenziale partire da una analisi delle delibere e degli atti di indirizzo regionali; dei dati prodotti da studi e da indagini realizzati da gruppi di esperti e Società scientifiche, tenendo sempre come riferimento la documentazione di livello nazionale (ad esempio il Monitoraggio delle Reti Oncologiche Regionali - Osservatorio AGENAS).

L'attività di studio e di analisi civica della documentazione esistente sarà utile per ricostruire una prima mappatura regionalizzata dei Centri che eseguono test di NGS e dei Molecular Tumor Board regionali.

Per raccogliere ulteriori informazioni e dati sempre più aggiornati, l'Osservatorio civico promuove la diffusione di una **survey**, indirizzata agli Assessorati alla salute regionali, ai Coordinatori regionali delle Società scientifiche (ACC, AIOM, CIPOMO e SIAPEC) e al coordinamento reti/agenzie regionali salute. L'**obiettivo** della rilevazione è acquisire informazioni sull'utilizzo dei test di NGS di profilazione genomica e sul reale funzionamento ed operatività dei MTB ("quando", "come" e in che "tempi" si riunisce per la discussione/valutazione del paziente ed esiti della valutazione ai fini della erogazione delle terapie mirate) e cogliere eventuali criticità di accesso alle terapie mirate, ancor più se disponibili ed autorizzate dall'AIFA.

Il documento di posizionamento

In uno scenario in cui l'evoluzione dell'Oncologia di precisione nel nostro Paese non è ancora adeguatamente orientata da criteri e regole di appropriatezza ben definiti che generano ad oggi disuguaglianze nell'accesso dei pazienti ai test di profilazione molecolare e alle terapie mirate, l'Osservatorio civico si pone l'obiettivo di aprire un dialogo con i decisori istituzionali per affrontare questa sfida e lavorare in sinergia per eliminare le eventuali disparità esistenti.

A tal fine, a conclusione dei lavori di questa prima fase di attività e al termine degli incontri periodici del board, verrà elaborato il **documento di posizionamento** che conterrà le proposte del board formulate alla luce dell'analisi effettuata e dei dati raccolti dalla survey. Queste proposte saranno presentate pubblicamente (in un evento) alle Istituzioni nazionali e regionali, con l'obiettivo di favorire l'attuazione di azioni e di provvedimenti che siano orientate all'*equo accesso alla medicina di precisione e personalizzata in oncologia*.

L'Instant Book

Questo documento è il **risultato dei primi due incontri del board** che si è riunito in videoconferenza il **18 dicembre 2023** e il **12 febbraio 2024**. In particolare, durante il primo incontro è stato condiviso l'impianto del progetto, i suoi obiettivi e finalità, le attività e la metodologia di lavoro, avendo come "driver" il tema dell'*equo accesso alla medicina personalizzata in oncologia*. Nel secondo incontro sono stati individuati gli indicatori della survey.

In questo documento si intende illustrare e restituire lo stato di avanzamento delle attività dell'Osservatorio civico, a partire da una prima analisi della documentazione normativa di livello regionale. Durante le sessioni di lavoro sono anche emerse interessanti riflessioni che costituiranno la base per enunciare e definire le proposte che confluiranno nel posizionamento che verrà presentato alle Istituzioni.

Il Modello mutazionale in oncologia

La profilazione genomica fornisce informazioni ampie sulle alterazioni molecolari coinvolte nello sviluppo delle neoplasie, permettendo di tracciare il profilo genetico-molecolare delle varie forme tumorali, al fine di trattare i pazienti con terapie personalizzate[6].

Con la progressiva disponibilità sul mercato e nella pratica clinica oncologica della metodica di sequenziamento Next Generation Sequencing (NGS), attraverso la quale è possibile individuare nelle persone la presenza di eventuali alterazioni genetiche, l'oncologia può iniziare a fare riferimento al modello mutazionale, destinato nel prossimo futuro a integrarsi con il modello istologico e il modello agnostico, già esistenti[7]. L'approccio terapeutico tradizionale si basa sulla localizzazione del tumore (sede primaria del tumore) ed il suo istotipo.

Three different models in Precision Oncology

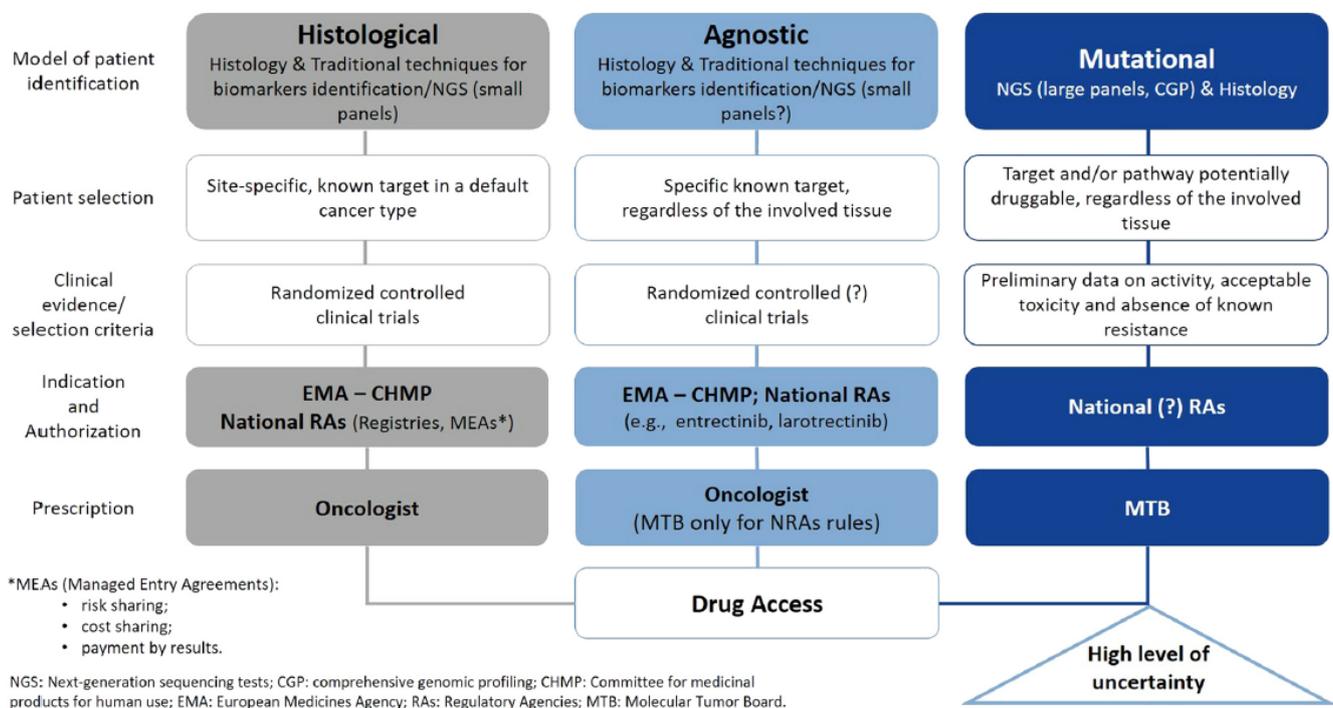


Fig. 1. The main differences between histological, agnostic and mutational models in oncology.

Negli ultimi tempi, si è registrato un cambiamento significativo anzi epocale nella cura delle patologie oncologiche. A differenza dell'approccio istologico, il **modello mutazionale** si fonda

sul ruolo delle **alterazioni molecolari** nello sviluppo delle neoplasie; queste alterazioni se “intercettate” possono diventare bersaglio di interventi terapeutici, indipendentemente dalla sede del tumore.

La **profilazione genomica** fornisce ampie informazioni sulle alterazioni molecolari coinvolte nello sviluppo delle neoplasie, permettendo di tracciare il profilo genetico-molecolare delle varie forme tumorali, al fine di trattare i pazienti con terapie personalizzate[8].

Attualmente il numero di biomarcatori da valutare nella pratica clinica in oncologia per i trattamenti a bersaglio molecolare sta progressivamente aumentando. Questa evoluzione dell’Oncologia di precisione richiede una attenta scelta delle tecnologie di analisi per garantire che esse vengano eseguite secondo criteri di appropriatezza (in considerazione dell’impatto epidemiologico e dei livelli di evidenza clinica dei target molecolari)[9], in tempi adeguati alle necessità cliniche e con le quantità spesso limitate di materiale biologico a disposizione.

A tale riguardo, l’introduzione nella diagnostica molecolare di tecnologie di sequenziamento parallelo massivo, meglio conosciute come **Next Generation Sequencing** (NGS), rappresenta un importante contributo tecnologico per far fronte a queste nuove esigenze cliniche. Le tecnologie diagnostiche di NGS permettono di analizzare in parallelo il genoma o porzioni di esso con grande precisione, riducendo sia i costi che le tempistiche relativamente ai risultati.

Le tecniche di NGS nella pratica clinica devono essere applicate in neoplasie selezionate in fase avanzata, in funzione del numero di target molecolari da rilevare, della loro complessità e della percentuale di pazienti con biomarcatori approvati dagli enti regolatori e da linee guida nazionali ed internazionali e richiesti sulla base di farmaci disponibili per la pratica clinica.

Pertanto un test di NGS effettuato per l’identificazione di biomarcatori approvati nella pratica clinica rientra nelle normali procedure diagnostiche quando appropriati e validati per scelta terapeutica[10]. L’adenocarcinoma del polmone sulla base dei criteri ESMO/ESCAT è la principale neoplasia che richiede analisi di NGS, criterio peraltro condiviso dalla comunità scientifica italiana[11].

Il Molecolar Tumor Board

La **Legge n° 233/2021**[12] fornisce i criteri, le modalità e le procedure per *l’istituzione dei Molecolar Tumor Board (MTB) nell’ambito delle Reti Oncologiche Regionali e per l’individuazione dei Centri specialistici per l’esecuzione dei test per la profilazione genomica estesa Next Generation Sequencing (NGS), da parte di ciascuna regione e provincia autonoma.*

Tuttavia, è con il Decreto del Ministero della Salute del 30 maggio 2023^[13] (pubblicato in GU il 16 agosto 2013) che vengono chiariti in maniera più puntuale i criteri e i requisiti dei MTB e dei Centri specialistici *per l'esecuzione dei test per la profilazione genomica estesa Next Generation Sequencing (NGS), da parte di ciascuna regione e provincia autonoma.*

Nel predetto Decreto si specifica, infatti, che il Molecular Tumor Board (MTB) è un gruppo multidisciplinare da strutturare all'interno della Rete Oncologica Regionale (ROR) e in cui operano in maniera integrata figure professionali con diverse competenze specialistiche^[14]. In particolare, il carattere multidisciplinare del MTB e la sua composizione sono riportati in maniera specifica nell'allegato tecnico del Decreto 30 Maggio 2023.

Il MTB, attraverso le informazioni ottenute mediante analisi di NGS sul DNA tumorale, ha dunque il compito di discutere i risultati dei test NGS e sulle opzioni terapeutiche da adottare per i pazienti con tumore in fase avanzata per i quali non ci sono opzioni terapeutiche disponibili, con aspettativa di vita >3 mesi e un ECOG PS 0-2.

Non è richiesta l'attivazione del MTB per quei pazienti a cui è prescrivibile, sulla base di test genomici eseguiti su pannelli piccoli (LEA-related), una terapia ritenuta efficace, approvata e già autorizzata. Tuttavia, il Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) potrebbe richiedere una valutazione al MTB, nei casi in cui durante il trattamento possano riscontrarsi "alterazioni molecolari emergenti" e tali da rappresentare un bersaglio per terapie non disponibili; e anche qualora non sia possibile procedere al prelievo di un campione tumorale mediante biopsia tissutale o biopsia liquida, necessario per procedere all'indagine molecolare.

È importante precisare che nella pratica clinica oncologica vengono utilizzati pannelli che comprendono le mutazioni per le quali esiste un trattamento autorizzato (**ad oggi di ampiezza fino a 64 geni ma di fatto in continua evoluzione**). Quando il paziente ha esaurito tutte le terapie autorizzate e disponibili si ricorre ai test di NGS con pannelli **estesi** e alla valutazione del MTB. Il MTB valuta l'eleggibilità del paziente all'analisi molecolare nonché interviene *nell'interpretazione dei risultati* ottenuti con particolare riferimento ai casi dubbi^[15] ai fini dell'indicazione della terapia.

Tra le possibili terapie sulle quali il MTB è chiamato ad esprimersi rientrano:

- I farmaci off-label (es. farmaco già registrato ed utilizzato per altre indicazioni)
- le terapie ancora oggetto di sperimentazione clinica
- le multiple alterazioni geniche per le quali non è identificabile uno specifico e univoco driver terapeutico.

Una ulteriore possibilità è rappresentata dalle terapie "**agnostic approval**"^[16] (farmaci agnostici attivi per target molecolari indipendente dalla sede tumorale). L'AIFA (Determina 30 agosto 2021) ha autorizzato il rimborso di due farmaci, riconoscendo loro l'innovatività^[17]. In tal caso non si rende necessario il passaggio al MTB, essendo tali terapie in regime di rimborsabilità e disponibili.

REGIONI	PROVVEDIMENTO REGIONALE	Entrectinib e Larotrectinib
ABRUZZO		
BASILICATA		
CALABRIA	DCA n. 134 del 28.12.2021	Entrectinib e Larotrectinib Individuazione Centri specialistici
CAMPANIA	DGR. Prot. 2021 n. 0559015 del 11/11/2021	Entrectinib Individuazione Centri specialistici
EMILIA ROMAGNA	DGR n. 1334 del 26/01/2022	Larotrectinib e Entrectinib Individuazione Centri specialistici
FRIULI VENEZIA GIULIA	Aggiornamento del prontuario terapeutico aziendale	Larotrectinib e entrectinib Individuazione Centri specialistici
LAZIO	1050022 del 17/12/2021	Entrectinib Individuazione dei Centri specialistici
LIGURIA	Deliberazione del Direttore Generale A.Li.Sa. n. 455 del 14.12.2021 e n. 147 del 04.05.2022	Larotrectinib e Entrectinib Individuazione Centri specialistici
LOMBARDIA	Circolare Regionale 24.11.2021 Circolare Regionale 23.12.2021 Circolare Regionale 11.02.2022	Larotrectinib e Entrectinib Individuazione e aggiornamento dei Centri specialistici
MARCHE	Circolare Regionale 22.09.2021 Circolare Regionale 03.02.2022 Circolare Regionale 22/09/2021	Entrectinib e Larotrectinib Individuazione dei Centri specialistici
MOLISE		
PIEMONTE	Elenco Farmaci con limitazione di prescrizione	Entrectinib e Larotrectinib Individuazione dei Centri specialistici
PUGLIA	Circolare Regionale 13.10.2021 Circolari regionali del 5/11/2021, 10.11.2021, 02.12.2021 e 21.12.2021	Entrectinib e Larotrectinib Individuazione e aggiornamento dei Centri specialistici
SARDEGNA	DETERMINAZIONE n. 0000946 Protocollo n. 0025821 del 08/10/2021	Entrectinib e Larotrectinib Individuazione dei Centri specialistici

	DETERMINAZIONE n. 0001287 Protocollo n. 0030838 del 07/12/2021	
SICILIA	Assessorato della Salute Prot. N. 41534 del 21/09/2021	Entrectinib e Larotrectinib Individuazione dei Centri specialistici
TOSCANA	DELIBERAZIONE n. 289 del 14 marzo 2022	Entrectinib Individuazione dei Centri specialistici
TRENTINO ALTO ADIGE	P.A. di Bolzano - Supplemento n. 2 al B.U. n. 27/Sez. gen. del 07/07/2022	Larotrectinib e Entrectinib Individuazione dei Centri specialistici
UMBRIA	Determinazione Dirigenziale N. 7959 DEL 24/07/2023	Larotrectinib e Entrectinib Individuazione dei Centri specialistici
VALLE D'AOSTA	Registri Farmaci sottoposti a monitoraggio AIFA - Abilitazioni	Larotrectinib e Entrectinib Individuazione dei Centri specialistici
VENETO	Decreto Dirigenziale 05.10.2021, n. 106 Decreto Dirigenziale 09.11.2021, n. 122	Larotrectinib e Entrectinib Individuazione dei Centri specialistici

Provvedimenti regionali: Individuazione dei Centri specialistici (Entrectinib e Larotrectinib)

Analisi delle delibere regionali sul MTB

Da una prima analisi delle delibere regionali emerge una notevole eterogeneità. Le Regioni si stanno muovendo a “diverse velocità” e anche a livello nazionale, si è in attesa dell’Istituzione del Coordinamento Nazionale Unico dei MTB.

È prioritario sottolineare che lo scenario rappresentato in questo documento è aggiornato a febbraio 2024. Alcune Regioni, al momento in cui si scrive, avevano già istituito il MTB prima del Decreto Ministeriale del 30 maggio 2023 e hanno provveduto ad aggiornare la delibera, sulla base delle indicazioni e criteri dell’ultimo Decreto. Tuttavia, è importante evidenziare che la semplice esistenza di una documentazione ufficiale non è sempre stata correlata a un effettivo avvio del MTB. In alcune Regioni, infatti, è stata emanata la delibera regionale ma l’organismo non risulta ancora effettivamente operativo. Al contrario, in altre Regioni come la Lombardia, tali organismi sono stati istituiti all’interno di alcune strutture quali l’Istituto Oncologico Europeo (IEO)[\[18\]](#), uno dei primi centri in Italia, e l’Istituto Nazionale Tumori che hanno invece funzionato da board regionali.

REGIONI	MTB	
	ANTE DM 30 MAGGIO 2023	POST DM 30 MAGGIO 2023
ABRUZZO		DGR n.224 del 14/02/2023 DGR n. 817 del 28/11/2023D
BASILICATA		
CALABRIA	Delibera regionale n. 36 del 10/02/2023	
CAMPANIA	Decreto Dirigenziale n. 167 del 08/06/2020	
EMILIA ROMAGNA		Delibera Regionale n. 2140 del 12/12/2023
FRIULI VENEZIA GIULIA		Decreto del Direttore Generale n. n. 185 del 06/10/2023
LAZIO		
LIGURIA	DGR n. 689 del 3/06/2020 Alisa -Deliberazione n. 71 del 04/03/2020	
MARCHE		
MOLISE		
PIEMONTE/VALLE D'AOSTA	Deliberazione della Giunta Regionale n. 12-2887 del 9/02/2021	
PUGLIA	DGR n. 213 del 21/02/2022 Approvazione della deliberazione del Direttore Generale A.Re.S.S. n. 84/2021, recante "Rete Oncologica Pugliese (R.O.P.). Approvazione proposta del documento Istituzione del Tavolo Tecnico Regionale Molecolar Tumor Board"	
SARDEGNA		Deliberazione n. 38/49 del 17.11.2023

SICILIA	Decreto Assessoriale n.0404 del 11/05/2021	
TOSCANA	DGR n. 271 del 02/03/2020 e n. 689 del 03/06/2020 DGR n. 1568 del 14/12/2020	
TRENTINO ALTO ADIGE		
UMBRIA		
VENETO	DGR n. .67 del 08/07/2019 e n. 926 del 05/07/2021 Istituzione e funzionamento del Molecular Tumor Board della Regione del Veneto	DGR n. 1544 del 12/12/2023 Aggiornamento del Molecular Tumor Board della Regione del Veneto. Decreto del Ministero della Salute del 30 maggio 2023

Delibere regionali di istituzione del MTB nelle Regioni

Per quanto riguarda i **Centri che eseguono test di NGS**, l'esame delle delibere (e della documentazione di livello regionale) sarà integrato da ulteriori dati forniti da studi e da indagini che serviranno a ricostruire un quadro nazionale in grado di offrire informazioni relative alla diffusione/ubicazione dei centri di profilazione genomica, alle caratteristiche e attività, al rispetto e all'idoneità a standard di accreditamento richiesti. Questa mappatura dei Centri verrà "restituita" in un documento successivo.

Conoscere le realtà delle Anatomie Patologiche sul territorio nazionale è essenziale per capire se i cittadini possano realmente usufruire di queste opportunità diagnostiche e se i centri che eseguono test di NGS di profilazione molecolare, a normativa vigente e con le risorse economiche attualmente disponibili, siano in grado di far fronte ai bisogni di salute dei cittadini attuali e futuri.

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

 Strutture che hanno oggi una consolidata esperienza (>2 anni) nell'esecuzione di test di NGS ad alta processività	 Adeguatezza strumentale: disponibilità di strumentazione automatizzata	 Conservazione secondo le norme e leggi esistenti del materiale residuo
 Adeguatezza strutturale: disponibilità di ambienti dedicati con locali strutturalmente idonei	 Adeguatezza di risorse umane	 Verifiche periodiche , almeno una volta l'anno sui volumi di attività, sulle disponibilità delle risorse tecnologiche e umane
	 Adeguatezza logistica	

Fonte: DM 30 maggio 2023 (GU. n. 190 del 16-8-2023)

Accesso ai Test di NGS: diritto esigibile?

L'Oncologia di precisione rappresenta uno dei processi innovativi tra i più rilevanti nella storia della moderna Oncologia e si sta sviluppando nel nostro Paese senza averne definito le regole ed i criteri di appropriatezza, e con disuguaglianze nell'accesso dei pazienti ai test molecolari e alle possibili terapie target.

Ai fini dell'accesso è indispensabile quindi distinguere **diversi scenari**:

- **Accesso ai test di NGS (LEA-related)**, in grado di identificare eventuali bersagli molecolari per i quali esistono farmaci approvati e rimborsati che vanno a "colpire" le alterazioni individuate attraverso la diagnostica di profilazione genomica.
- **Accesso ai test NGS estesa**, in grado di identificare eventuali bersagli molecolari per i quali non esistono farmaci approvati e rimborsati.

SCENARIO 1	SCENARIO 2
<ul style="list-style-type: none"> ● Farmaci registrati e rimborsati dal SSN (o disponibili con altre modalità di accesso) sulla base di target molecolari (Livello ESCAT 1) ● Setting: pratica clinica ● Farmaco: in label ● Test: richiesto dall'oncologo medico che ha in cura il paziente ● Valutazione MTB per il farmaco: non richiesta ● Laboratorio di biologia molecolare: volumi, tecnologie, risorse professionali, controlli di qualità e timing per il livello di test richiesti 	<ul style="list-style-type: none"> ● Farmaci registrati e rimborsati dal SSN (o disponibili con altre modalità di accesso) per altra sede tumorale/indicazione sulla base di un target molecolare (Livello ESCAT 2-3) ● Setting: pratica clinica che richiede autorizzazione; inserimento in trial clinico ● Farmaco: off-label ● Test: richiesto dal GOM che ha in carico il paziente ● Valutazione MTB per il farmaco: richiesta per il farmaco off-label ● Laboratorio di biologia molecolare: volumi, tecnologie, risorse professionali, controlli di qualità e timing per il livello di test richiesti

Fonte: Carmine Pinto, Direttore di Struttura Complessa Oncologia Medica Provinciale - Azienda Usl di Reggio Emilia - IRCCS

Diverse normative delineano gli aspetti regolatori per l'accesso al farmaco. Tuttavia, è importante precisare che tali procedure, riportate in tabella, non sono nate per la prescrizione di farmaci oncologici off-label derivanti dai test NGS e indicati dal MTB. Inoltre hanno tempi di esecutività e di accesso al farmaco non compatibili con l'urgenza del trattamento e con la stessa aspettativa di vita del paziente.

Una possibile soluzione per l'accesso ai farmaci nell'ambito del modello mutazionale può essere derivata dal Dm 30 novembre 2021, in cui si prevede che i dati e i risultati di sperimentazioni senza scopo di lucro e di studi osservazionali, possono essere ceduti alle Aziende Farmaceutiche ai fini registrativi, secondo una procedura definita "sub iudice".[\[19\]](#)

	FARMACI	PROVE A SUPPORTO	CONSENSO INFORMATO	COSTI A CARICO
DM 7 SETTEMBRE 2017 USO COMPASSIONE VOLE	Farmaco sperimentale per: 1. pz. con malattie gravi o rare che si trovano in pericolo di vita; 2. Pz. in assenza di valide alternative terapeutiche; 3. Pz. già trattati con beneficio clinico nell'ambito di una sperimentazione clinica.	Fase III (in corso o conclusa) o fase II conclusa	Si	Azienda farmaceutica
LEGGE 648/96	In assenza di alternativa terapeutica: 1. per farmaci innovativi autorizzati in Paesi diversi dall'Italia 2. per farmaci non ancora autorizzati ma per i quali è in corso di sperimentazione clinica; 3. per farmaci da impiegare per una diversa indicazione terapeutica da quella autorizzata; 4. uso consolidato per una o più indicazioni terapeutiche diverse da quelle autorizzate, supportato da prove di efficacia	Fase II	Si	SSN
LEGGE 326/2003 (Fondo AIFA 5%)	Farmaci orfani per il trattamento delle malattie rare e farmaci che rappresentano una speranza di terapia, in attesa della commercializzazione per particolari e gravi patologie	Fase II	Non definito	AIFA con contributo dell'azienda farmaceutica (50% del fondo)
LEGGE 94/98 (Off-label/Di Bella)	1. Assenza di alternativa terapeutica; 2. Farmaci utilizzati per una indicazione/via di somministrazione/modalità di somministrazione/utilizzazione diversa da quella autorizzata o inserita nell'elenco della 648/96	Fase II	Si	Paziente tranne in caso di ricovero ospedaliero
USO NON RIPETITIVO	Assenza di alternativa terapeutica	Non definito	Si	Non definito

Aspetti regolatori per l'accesso al farmaco

Fondi per il potenziamento dei Test di NGS

Con la **LEGGE 30 dicembre 2021, n. 234** (Art.1 Comma 684)[\[20\]](#) viene istituito nello stato di previsione del Ministero della salute un fondo denominato *Fondo per i test di Next Generation Sequencing, con una dotazione pari a 5 milioni di euro per ciascuno degli anni 2022 e 2023.*

All'istituzione di tale Fondo è poi successivamente seguito il **Decreto del Ministero della Salute del 30 settembre 2022**[\[21\]](#) di riparto del Fondo per il potenziamento dei Test di Next Generation Sequencing di profilazione genomica dei tumori in considerazione dei livelli di evidenza clinica e di appropriatezza.

Sulla base di tali indicazioni e delle Raccomandazioni della European Society For Medical Oncology (ESMO) per l'impiego della tecnologia NGS nei pazienti con tumori metastatici è individuato il carcinoma non a piccole cellule non squamoso (adenocarcinoma) metastatico del polmone come neoplasia per la quale ci si può avvalere di Test di NGS di profilazione genomica ai fini della prescrizione delle terapie.

La **LEGGE 29 dicembre 2022, n. 197** (Art.1 Comma 539)[\[22\]](#) ha stabilito *lo stanziamento del Fondo per i test di Next Generation Sequencing, istituito ai sensi dell'articolo 1, comma 684, della legge 30 dicembre 2021, n. 234, pari a 200.000 euro per ciascuno degli anni 2023, 2024 e 2025, destinati al potenziamento dei test di Next Generation Sequencing di profilazione genomica del colangiocarcinoma.*

Con **Decreto del Ministro della salute 6 marzo 2023**[\[23\]](#), rubricato *Potenziamento dei test di Next Generation Sequencing per la profilazione genomica del colangiocarcinoma*, sono stati successivamente stabiliti i criteri e le modalità per il riparto delle risorse per il monitoraggio dell'impiego delle risorse medesime.

FOCUS SU ADENOCARCINOMA METASTATICO DEL POLMONE

In considerazione delle risorse stanziare nel Fondo di 5 ml (*ex art. 1 co. 684 della LEGGE 30 dicembre 2021, n. 234*) per il potenziamento dei test di Next Generation Sequencing e ripartite secondo i criteri di cui al **DECRETO 30 settembre 2022**, la stima dei pazienti eleggibili che può avere accesso al test di NGS di profilazione genomica è pari al 40-44% dei pazienti sul totale del fabbisogno (stima: circa 4.348 su 9.876 pazienti). La quota di finanziamento stanziata fino al 2023 è risultata inferiore e assolutamente insufficiente a coprire i bisogni della popolazione eleggibile alla diagnostica molecolare.

FOCUS SU COLANGIOCARCINOMA

In considerazione delle risorse stanziare (Fondo di € 200.000, *ex art. 1 co. 539 LEGGE 29 dicembre 2022, n. 197*) per il potenziamento dei test di Next Generation Sequencing e successivamente ripartite con il **DECRETO 6 marzo 2023** solo al 10% della popolazione eleggibile con tale patologia è possibile garantire l'accesso al test di NGS di profilazione genomica (stima: circa 174 su 1.695 pazienti).

REGIONI	Riparto del Fondo - DM 30/09/22 ADENOCARCINOMA METASTATICO DEL POLMONE	Riparto del Fondo - DM 6/03/2023 COLANGIOCARCINOMA
ABRUZZO	DGR n. 717 del 01/12/2022	DGR n.442 del 31/07/2023
BASILICATA	Deliberazione n. 202200784 del 23/11/22	DGR n.351 del 16/06/23
CALABRIA		Decreto del Commissario ad Acta n. 308 del 14/12/2023
CAMPANIA	DGR n. 585 del 16/11/2022	DGR n. 533 del 22/09/2023
EMILIA ROMAGNA	DGR n. 2087 del 28/11/2022	DGR n.1618 del 25/09/2023
FRIULI VENEZIA GIULIA	Delibera n. 1866 del 02/12/2022	
LAZIO		Determinazione Dirigenziale n. 13208 del 06/10/2023
LIGURIA	DGR n. 1077-2022 del 02/11/22 DGR n. 3773 del 18/11/2022	DGR n. 970 del 06/10/2023
LOMBARDIA	Deliberazione n. XI / 7431 del 30/11/2022	Deliberazione N° XII / 989 del 25/09/2023
MARCHE	DGR n. 1512 del 21/11/2022	DGR n. 1098 del 24/07/2023
MOLISE	Decreto Commissario ad Acta n. 6 del 15/02/23	Decreto del Commissario ad Acta n.50 del 08/11/2023
PIEMONTE	DGR n. 4-5924 del 11/11/2022	
PUGLIA	DGR n. 1696 del 2022	DGR n. 1333 del 28/09/2023
SARDEGNA	Deliberazione n. 36/55 del 30/11/22	DGR n. 33-8 del 13/10/2023
SICILIA	D.D.G. n. 1021 del 03/11/22 Circolare n. 2 del 14/02/23 (modalità e requisiti di accesso)	Circolare n. 03 del 27/09/2023
TOSCANA	DGR n. 1307 del 21/11/22	DGR n. 1091 del 18/09/23

TRENTINO ALTO ADIGE		P.A. di BOLZANO D.G.P. n. 715 del 29/08/2023
UMBRIA		
VALLE D'AOSTA	DGR n. 1438 del 21/11/2022	D.G.R. n. 1019 del 12/09/2023
VENETO	DGR n. 1513 del 29/11/2022	DGR n. 1120 del 19/09/2023

Delibere di recepimento dei Decreti di Riparto dei Fondi (adenocarcinoma del polmone e colangiocarcinoma)

Con l'entrata in vigore della **Legge 30 dicembre 2023, n. 213**^[24], è stato istituito presso il Ministero della Salute un Fondo per i test Next Generation Sequencing con una dotazione di 1 milione di euro per il 2024, per il potenziamento dei test di profilazione genomica come indagine di prima scelta o approfondimento diagnostico nelle malattie rare per le quali sono riconosciute evidenza e appropriatezza, o nei casi sospetti di malattia rara non identificata.

Inoltre, nelle more dell'aggiornamento dei Lea il Fondo istituito con la manovra 2022 viene rifinanziato con 1 milione di euro per l'anno 2024 per consentire il potenziamento e l'accesso ai test di Next Generation Sequencing di profilazione genomica dei tumori per i quali sono **disponibili** farmaci prescrivibili con significativi livelli di evidenza e appropriatezza.

Non è ancora chiaro come verrà utilizzato il Fondo e questo stato di incertezza potrebbe determinare ripercussioni in termini di tempestività di accesso ai test di NGS e alle terapie mirate, correlate ad alterazioni individuate con la diagnostica, autorizzate e rimborsate dal SSN e disponibili per essere prescritte per il paziente.

Fintanto che non si preveda un inserimento nei livelli essenziali di assistenza (LEA) dei test di NGS, il rischio è che l'accesso a tali opportunità diagnostiche sia del tutto compromesso. In altre parole, ciò significa che molti pazienti potrebbero non beneficiare dei farmaci mirati già disponibili e autorizzati. E si tratta della fascia di popolazione più ampia. La comunità scientifica ha stimato^[25] che, solo nel 2024, siano tra i **26.000 ed i 28.000** i pazienti affetti da neoplasie che necessitano di profilazione genomica. Per garantire l'accesso ai test di NGS a tutti i pazienti eleggibili, servirebbero solo nel 2024 circa 30 milioni di euro per NGS per farmaci con indicazioni rimborsate con il test. Si stima inoltre che nel 2024 circa 5.500 pazienti oncologici, non suscettibili di ulteriori terapie oncologiche, siano da valutare con NGS estesa autorizzata nell'ambito dei MTB. È importante tenere presente che il 10% di chi fa il test tra questi pazienti potrebbero riscontrare una alterazione molecolare da "bersagliare" con farmaci "off label"

Allo stato attuale, bisognerà capire se e come Regioni saranno in grado di garantire i test di NGS di profilazione molecolare per i quali sono già disponibili e approvati dei farmaci. In assenza di finanziamenti adeguati il rischio è di vedere aumentata la forbice delle

disuguaglianze tra le Regioni, soprattutto in quelle realtà che hanno significative difficoltà economiche e si trovano in piano di rientro. Al contempo, potrebbe essere utile verificare se le quote di riparto dei Fondi già stanziati per i pazienti con adenocarcinoma metastatico del polmone (fino al 2023) e con colangiocarcinoma (fino al 2025) siano state interamente spese e utilizzate dalle Regioni per far fronte ai fabbisogni dei pazienti. È plausibile ipotizzare che alcune Regioni potrebbero ancora attingere a risorse del riparto non ancora pienamente impiegate. Il primo obiettivo sarà quindi garantire ai pazienti l'accesso ai test di NGS per i quali sono disponibili farmaci con le indicazioni rimborsate. Non possiamo attendere i tempi per l'attuazione della riforma dei LEA (l'inserimento all'interno dei Lea dei Test NGS), perché il rischio è di non riuscire a curare i pazienti e a erogare i farmaci di cui potrebbero avere bisogno.

Riflessioni emerse dagli incontri

L'Osservatorio civico nasce con l'obiettivo di proporre soluzioni volte a migliorare l'accesso per i cittadini e pazienti alle opportunità offerte dalla profilazione genomica e alle terapie mirate a bersaglio molecolare. A tal fine si propone di focalizzare l'attenzione su alcune questioni che ritiene prioritarie.

- Indicazione di profilazione molecolare estesa (Test di NGS con pannelli ampi), anche se ad oggi difficilmente perseguibile, sin dalla diagnosi nel caso di neoplasie diagnosticate in stadio avanzato/metastatico. Infatti, quando vengono diagnosticate neoplasie in stadio avanzato in selezionate popolazioni oncologiche (ad esempio, tumore all'ovaio) ci si può trovare nella condizione di dover ricevere un pannello piccolo nell'immediato per la scelta della terapia a bersaglio molecolare (es HRD in prima linea). Tuttavia, vista la certezza di recidiva, la stessa paziente dopo 2 anni potrebbe essere candidata **successivamente** a pannello esteso per accedere a studi clinici o farmaci off label. La spesa per il SSN per queste pazienti raddoppia. In questi casi, prevedere già il pannello allargato alla diagnosi potrebbe comportare un vantaggio in termini di costo efficacia.
- Modalità e tempi di accesso ai farmaci, fondi e risorse disponibili in considerazione dei bisogni dei pazienti.
- Identificazione dei laboratori che eseguono NGS di profilazione genomica di primo e secondo livello, dei requisiti e delle competenze.
- Stato di attuazioni delle Reti Oncologiche Regionali.
- Infrastruttura dei Molecular Tumour Board all'interno delle ROR.
- Regolamentazione e normative per l'accesso ai farmaci (focus su autorizzazione del farmaco con test annesso).

Note e bibliografia

[1] Percorso di implementazione della medicina personalizzata in oncologia. Una Raccomandazione civiva, Cittadinanzattiva 2021, [disponibile qui](#)

[2] Pagina progetto [disponibile qui](#)

[3] Il board si è riunito in video conferenza in data 18 dicembre 2023 e 12 febbraio 2024. Sono previsti ulteriori sessioni di lavoro che verranno calendarizzate entro maggio 2024.

[4] Legge 29 dicembre 2021, n. 233. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 6 novembre 2021, n. 152, recante disposizioni urgenti per l'attuazione del Piano nazionale di ripresa e resilienza (PNRR) e per la prevenzione delle infiltrazioni mafiose. Gazzetta Ufficiale n. 310 del 31 dicembre 2021 - Serie generale [disponibile qui](#)

[5] Ministero della Salute 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 Sequencing (NGS). (23A04587) (GU n.190 del 16-8-2023) [disponibile qui](#)

[6] Pinto C., Normanno N., Jommi C. et al., Profilazione genomica del NSCLC: confronto tra metodiche standard e test NGS. 2021

[7] Marchetti P, Curigliano G, Calabria S, Piccinni C, Martini N. Do more targets allow more cancer treatments, or not? Eur J Cancer 2023;187:99-104

[8] Pinto C., Normanno N., Jommi C. et al., Profilazione genomica del NSCLC: confronto tra metodiche standard e test NGS. 2021

[9] European Society of Medical Oncology (ESMO) Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets (ESCAT) (Mateo et al, Ann Oncol 2018) e le Raccomandazioni dell'ESMO per l'impiego della NGS per pazienti con tumori metastatici (Mosele et al, Ann Oncol 2020)

[10] Pinto C., et al, Future Oncol 2021

[11] Pinto C., et al, Future Oncol 2021

[12] cfr. nota 4

[13] Decreto 30/05/23, pubblicato in GU n.190 del 16-08-2023, [disponibile qui](#)

[14] AIOM, Raccomandazioni sul "Tumor Board Molecolare". 2020 *"L'obiettivo del MTB è quello di colmare e superare il gap di comunicazione di conoscenza fra le diverse figure professionali, legato per esempio alla differente formazione dei clinici, che spesso hanno conoscenze limitate riguardo alla interpretazione dei dati delle tecnologie di biologia"*

molecolare, e, viceversa, dei biologi molecolari, che spesso hanno scarsa contezza delle problematiche di gestione clinica dei pazienti”.

[15] Ibidem

[16] Gli agnostici sono farmaci capaci di aggredire i tipi di tumore che condividono la stessa alterazione genica, indipendentemente dalle caratteristiche istologiche o di organo)

[17] L'AIFA (Determina 30 agosto 2021)) il 7 settembre ha approvato larotrectinib ed intrectinib per il trattamento delle neoplasie caratterizzate da fusione dei geni NTRK, indipendentemente dall'organo colpito dalla malattia: ha autorizzato il rimborso di due farmaci riconoscendo loro l'innovatività.

[18] Vingiani et. al JCO Precis Oncol. 2023 Jul;7:e2300067. doi: 10.1200/PO.23.00067.
Repetto et al Eur J Cancer. 2023 Apr;183:79-89

[19] Martini N, Esposito I, Piccini C. Serve un “Progetto Paese”. Panorama della Sanità, 06 novembre 2023

[20] Legge 30 dicembre 2021, n. 234, *Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2022 e bilancio pluriennale per il triennio 2022-2024.* (21G00256) ([GU Serie Generale n.310 del 31-12-2021 - Suppl. Ordinario n. 49](#)), [disponibile qui](#)

[21] Decreto 30 settembre 2022, *Riparto del fondo per il potenziamento dei test di Next-Generation Sequencing di profilazione genomica dei tumori dei quali sono riconosciute evidenza e appropriatezza.* (22A06125) ([GU Serie Generale n.253 del 28-10-2022](#)), [disponibile qui](#)

[22] Legge 29 dicembre 2022, n. 197, *Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2023 e bilancio pluriennale per il triennio 2023-2025.* (22G00211) ([GU Serie Generale n.303 del 29-12-2022 - Suppl. Ordinario n. 43](#)), [disponibile qui](#)

[23] Decreto 6 marzo 2023, *Potenziamento dei test di Next-Generation Sequencing per la profilazione genomica del colangiocarcinoma.* (23A02089) ([GU Serie Generale n.80 del 04-04-2023](#)), [disponibile qui](#)

[24] Legge 30 dicembre 2023, n. 213, Ripubblicazione del testo della legge 30 dicembre 2023, n. 213, recante: «*Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2024 e bilancio pluriennale per il triennio 2024-2026*», corredato delle relative note. (Legge pubblicata nel Supplemento ordinario n. 40/L alla Gazzetta Ufficiale - Serie generale - n. 303 del 30 dicembre 2023). (24A00001) ([GU Serie Generale n.14 del 18-01-2024 - Suppl. Ordinario n. 4](#)), [disponibile qui](#)

[25] Pinto C, Normanno N, Martini N, Jommi C, Pruneri G, Ravasio G. | Sole 24 Ore Sanità, 25 ottobre 2023



www.cittadinanzattiva.it

con il contributo non condizionante di:

