



ISPRO

Istituto per lo studio, la prevenzione
e la rete oncologica

DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE

(Nominato con D.P.G.R.T. n. 72 del 29/04/2022)

N° 129 del 15/06/2022

Oggetto: Costituzione tre gruppi di lavoro multidisciplinari "Board di area vasta per i farmaci agnostici" e adozione "Proposta per la standardizzazione del percorso diagnostico NTRK e l'accesso ai farmaci anti-NTRK nei tumori solidi (entrectinib e larotrectinib)" ex DGRT n. 289 del 14/03/2022	
Struttura Proponente	S.S. Personale
	S.S. Programmazione e Gestione Risorse Economiche
Responsabile del procedimento	Dott. Barbara Mengoni
Estensore	Dott. Barbara Mengoni
Allegati n.	

IMMEDIATAMENTE ESEGUIBILE

Conti Economici			
Spesa	Descrizione Conto	Codice Conto	Anno Bilancio

Eseguita a norma di Legge dal 15 GIU. 2022

Pubblicata a norma di Legge il 15 GIU. 2022

Inviata al Collegio Sindacale il 15 GIU. 2022

IL DIRETTORE GENERALE

di questo Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica, con sede in Via Cosimo il Vecchio 2 - 50139 Firenze, in forza del Decreto del Presidente della Giunta Regionale Toscana n. 72 del 29.04.2022

Visti:

- il Decreto Legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 e successive modifiche ed integrazioni;
- la Legge Regionale Toscana 24 febbraio 2005, n. 40 di disciplina del Servizio Sanitario Regionale e successive modifiche ed integrazioni;
- la Legge Regionale Toscana 14 dicembre 2017, n. 74 che stabilisce che, a seguito dell'assorbimento delle funzioni dell'Istituto toscano tumori (ITT), l'Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica assume la denominazione di Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica (ISPRO);
- la Delibera GRT n. 490 del 7 maggio 2018 di parere favorevole sullo statuto e regolamento dell'ISPRO;
- la Deliberazione DG ISPRO n. 150 del 31 maggio 2018 di presa atto della delibera GRT n. 490 del 7 maggio 2018 sopra menzionata;
- la Deliberazione DG ISPRO n. 11 del 13 gennaio 2020 con la quale è stato modificato/integrato il Regolamento di organizzazione e l'organigramma adottato con Deliberazione DG n. 150 del 31 maggio 2018;

Vista altresì la DGRT n. 289 del 14/03/2022 avente ad oggetto "Farmaci oncologici innovativi – Approvazione percorso diagnostico per l'accesso ai farmaci agnostici", che demanda all'ISPRO: "... la definizione delle modalità applicative del percorso diagnostico di NTRK per l'accesso ai farmaci anti-NTRK; la costituzione formale, con proprio atto amministrativo, dei tre gruppi di lavoro multidisciplinari board di area vasta per i farmaci agnostici, per la valutazione delle alternative terapeutiche e l'interpretazione dei test diagnostici, nella cui composizione minima devono essere comprese le seguenti figure professionali: oncologo medico con esperienza in terapie a bersaglio molecolare, un anatomopatologo esperto in diagnostica molecolare, un chirurgo, un radiologo, un radioterapista e un farmacista ospedaliero, un palliativista. Il gruppo di lavoro può essere integrato con un esperto in bioinformatica, un biologo molecolare o farmacologo clinico...";

Considerata pertanto la necessità di procedere alla adozione, a titolo esemplificativo e con possibilità di futuri aggiornamenti, del documento tecnico "Proposta per la standardizzazione del percorso diagnostico NTRK e l'accesso ai farmaci anti-NTRK nei tumori solidi (entrectinib e larotrectinib)", di cui all'allegato "A" del presente atto;

Ritenuto di procedere alla costituzione dei tre "Board di area vasta per i farmaci agnostici" in conformità alla sopra citata DGRT n. 289/2022, secondo la seguente composizione, come concordata nell'ambito del Coordinamento dei Dipartimenti Oncologici:

I) Board di Area Vasta Centro:

per l'Azienda USL Toscana Centro:

- Oncologo medico: Dr. Mauro Iannopollo
- Radioterapista: Dr.ssa Silvia Scoccianti
- Anatomopatologo : Dr. Mauro Biancalani
- Radiologo: Dr. Roberto Carpi
- Farmacista: Dr.ssa M. Chiara Burla
- Chirurgo: Dr. Alessandro Anastasi
- Palliativista: Dr. Andrea Messeri

per la AOU Careggi:

- Oncologo medico: Prof. Lorenzo Antonuzzo
- Radioterapista: Prof. Lorenzo Livi
- Anatomopatologo : Dr.ssa Francesca Castiglione
- Radiologo: Dr. Vittorio Miele
- Farmacista: Dr. Michele Cecchi
- Chirurgo: Dr. Fabio Cianchi

- Palliativista: Dr. Rocco Domenico Mediatì
- per la Regione Toscana:
- Farmacista: Dr. Francesco Attanasio

II) Board di Area Vasta Nord Ovest:
per l'Azienda USL Toscana Nord Ovest:

- Oncologo medico: Dr. Giacomo Allegrini
- Radioterapista: Dr. Marcello Mignogna
- Anatomopatologo : Dr. Andrea Cavazzana
- Radiologo: Dr. Michele Malventi
- Farmacista: Dr.ssa Francesca Vivaldi
- Chirurgo: Dr. Andrea Carobbi
- Palliativista: Dr.ssa Costanza Galli

per la AOU Pisana:

- Oncologo Medico: Prof.ssa Chiara Cremolini
- Radioterapista: Prof.ssa Fabiola Paiar
- Anatomopatologo: Prof.ssa Gabriella Fontanini
- Radiologo: Dr.ssa Claudia Giaconi
- Farmacista: Dr.ssa Ielizza Desideri
- Chirurgo: Prof. Luca Morelli
- Palliativista: Dr. Andrea Antonuzzo

per la Regione Toscana:

- Farmacista: Dr. Francesco Attanasio

III) Board di Area Vasta Sud Est:

per l'Azienda USL Toscana Sud Est:

- Oncologi Medici: Dr. Carmelo Bengala, Dr. Carlo Milandri
- Anatomia Patologica: Dr. Andrea Carnevali
- Chirurgia: Dr. Francesco Guerra
- Radiologia: Dr. Enrico Saloni
- Farmacista Ospedaliero: Dr. Gianluca Lacerenza
- Radioterapista: Dr. Corrado Ceccarelli
- Palliativista: Dr.ssa Anna Paola Pecci

per la AOU Senese:

- Oncologo Medico: Dr.ssa Giulia Rossi
- Radioterapista: Dr. Giovanni Rubino
- Farmacista: Dr.ssa Maria Teresa Bianco
- Palliativista: Dr. Stefano Lippi
- Radiologo: Prof.ssa Maria Antonietta Mazzei
- Anatomopatologo: Prof. Lorenzo Leoncini
- Chirurgo: Prof. Franco Roviello

per la Regione Toscana:

- Farmacista: Dr. Francesco Attanasio

Evidenziato che l'attività svolta dai componenti dei tre "Board di area vasta per i farmaci agnostici" è compresa nell'ambito dei compiti di ufficio, con rimborso delle eventuali spese sostenute posto a carico degli enti di provenienza;

Rilevata la legittimità e la congruenza dell'atto con le finalità istituzionali di questo Ente, stante l'istruttoria effettuata;

Con la sottoscrizione del Direttore Amministrativo e del Direttore Sanitario f.f., ciascuno per quanto di competenza, ai sensi dell'art. 3 del Decreto Legislativo n. 502/1992 e ss.mm.ii.;

DELIBERA

Per quanto esposto in narrativa, che espressamente si richiama:

1. **di adottare** il documento tecnico “Proposta per la standardizzazione del percorso diagnostico NTRK e l'accesso ai farmaci anti-NTRK nei tumori solidi (entrectinib e larotrectinib)”, di cui all'allegato “A” del presente atto;
2. **di costituire** i tre “Board di area vasta per i farmaci agnostici” così composti:

I) Board di Area Vasta Centro:

per l'Azienda USL Toscana Centro:

- Oncologo medico: Dr. Mauro Iannopollo
- Radioterapista: Dr.ssa Silvia Scoccianti
- Anatomopatologo : Dr. Mauro Biancalani
- Radiologo: Dr. Roberto Carpi
- Farmacista: Dr.ssa M. Chiara Burla
- Chirurgo: Dr. Alessandro Anastasi
- Palliativista: Dr. Andrea Messeri

per la AOU Careggi:

- Oncologo medico: Prof. Lorenzo Antonuzzo
- Radioterapista: Prof. Lorenzo Livi
- Anatomopatologo : Dr.ssa Francesca Castiglione
- Radiologo: Dr. Vittorio Miele
- Farmacista: Dr. Michele Cecchi
- Chirurgo: Dr. Fabio Cianchi
- Palliativista: Dr. Rocco Domenico Mediatì

per la Regione Toscana:

- Farmacista: Dr. Francesco Attanasio

II) Board di Area Vasta Nord Ovest:

per l'Azienda USL Toscana Nord Ovest:

- Oncologo medico: Dr. Giacomo Allegrini
- Radioterapista: Dr. Marcello Mignogna
- Anatomopatologo : Dr. Andrea Cavazzana
- Radiologo: Dr. Michele Malventi
- Farmacista: Dr.ssa Francesca Vivaldi
- Chirurgo: Dr. Andrea Carobbi
- Palliativista: Dr.ssa Costanza Galli

per la AOU Pisana:

- Oncologo Medico: Prof.ssa Chiara Cremolini
- Radioterapista: Prof.ssa Fabiola Paiar
- Anatomopatologo: Prof.ssa Gabriella Fontanini
- Radiologo: Dr.ssa Claudia Giaconi
- Farmacista: Dr.ssa Ielizza Desideri
- Chirurgo: Prof. Luca Morelli

- Palliativista: Dr. Andrea Antonuzzo
- per la Regione Toscana:
- Farmacista: Dr. Francesco Attanasio

III) Board di Area Vasta Sud Est:
per l'Azienda USL Toscana Sud Est:

- Oncologi Medici: Dr. Carmelo Bengala, Dr. Carlo Milandri
- Anatomia Patologica: Dr. Andrea Carnevali
- Chirurgia: Dr. Francesco Guerra
- Radiologia: Dr. Enrico Saloni
- Farmacista Ospedaliero: Dr. Gianluca Lacerenza
- Radioterapista: Dr. Corrado Ceccarelli
- Palliativista: Dr.ssa Anna Paola Pecci

per la AOU Senese:

- Oncologo Medico: Dr.ssa Giulia Rossi
- Radioterapista: Dr. Giovanni Rubino
- Farmacista: Dr.ssa Maria Teresa Bianco
- Palliativista: Dr. Stefano Lippi
- Radiologo: Prof.ssa Maria Antonietta Mazzei
- Anatomopatologo: Prof. Lorenzo Leoncini
- Chirurgo: Prof. Franco Roviello

per la Regione Toscana:

- Farmacista: Dr. Francesco Attanasio

3. **di dichiarare** il presente atto immediatamente eseguibile, ai sensi dell' art. 42 comma 4) della L.R. 40/2005, così da rendere operativi i tre "Board di area vasta per i farmaci agnostici";
4. **di trasmettere** il presente atto, ai sensi dell' art. 42 comma 2) della L.R.T. 40/2005 al Collegio Sindacale.

IL DIRETTORE SANITARIO f.f.
(Dott.  Domenico Palli)

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO
(Dott.  Mario Piccoli Mazzini)

IL DIRETTORE GENERALE

(Avv. Katia Belvedere)



Elenco degli Allegati

Allegato "A" "Proposta per la standardizzazione del percorso diagnostico NTRK e l'accesso ai farmaci anti-NTRK nei tumori solidi (entrectinib e larotrectinib)" **pagg. 3**

15 GIU. 2022

STRUTTURE AZIENDALI DA PARTECIPARE:

- Direttori S.C. e Responsabili S.S. ISPRO;
- Direttore Direzione Sanità, Welfare e Coesione Sociale, Regione Toscana;
- Coordinamento Dipartimenti Oncologici.

15 GIU. 2022

Proposta per la standardizzazione del percorso diagnostico di NTRK e l'accesso ai farmaci anti-NTRK nei tumori solidi (entrectinib e larotrectinib)

Prof. Gianluca Masi, Prof.ssa Chiara Cremolini, Prof.ssa Gabriella Fontanini, AOUP

Dr. Giacomo Allegrini, Dr. Andrea Cavazzana, ATNO

Due farmaci sono stati ad oggi approvati con indicazioni agnostiche da parte dell'agenzia europea EMA, poi recepite dall'agenzia italiana del farmaco (AIFA): entrectinib e larotrectinib.

Entrectinib (Rozlytrek) è indicato "per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 12 anni con tumori solidi che esprimono una fusione dei geni del recettore tirosinchinasico neurotrofico (NTRK)

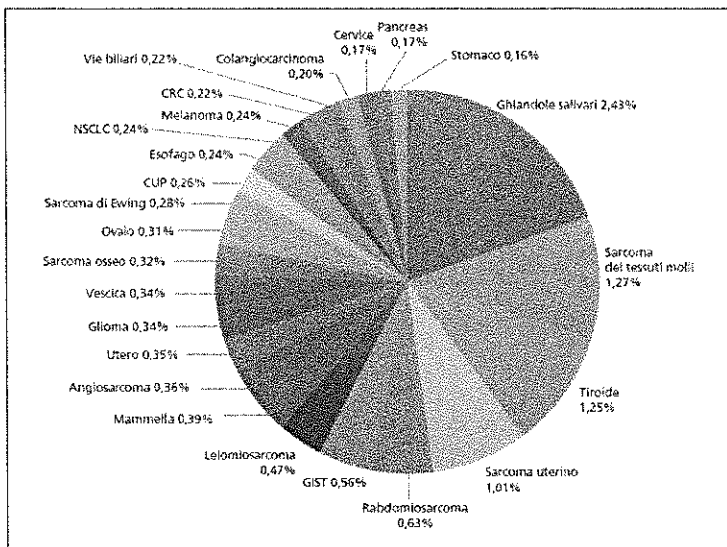
- che sono affetti da malattia localmente avanzata, metastatica o la cui resezione chirurgica potrebbe comportare una severa morbilità,
- che non sono stati trattati in precedenza con un inibitore di NTRK
- che non dispongono di opzioni terapeutiche soddisfacenti"

Larotrectinib (Vitrakvi) è indicato "per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici affetti da tumori solidi che presentino una fusione di geni del Recettore Tirosin-Chinasico Neurotrofico (NeurotrophicTyrosineReceptorKinase, NTRK),

- che abbiano una malattia localmente avanzata, metastatica oppure nel caso in cui la resezione chirurgica possa determinare una severa morbilità, e
- che non dispongano di opzioni terapeutiche soddisfacenti"

Entrambi i farmaci hanno ottenuto le loro indicazioni sulla base dei risultati di studi cosiddetti "basket" in cui pazienti pretrattati affetti da diverse neoplasie solide avanzate o metastatiche, indipendentemente dalla sede/istologia d'origine, ma accomunate dalla presenza di un riarrangiamento di *NTRK*, ricevevano il farmaco target.

Sebbene la prevalenza dei riarrangiamenti di *NTRK* sia molto bassa nelle patologie oncologiche più diffuse, e siano poche le patologie, peraltro molto rare, in cui l'incidenza di questa alterazione genetica è superiore all'1% (vd. Figura), diventa importante poter offrire test di determinazione dei riarrangiamenti di *NTRK* ai pazienti (teoricamente tutti) che potrebbero giovare del trattamento mirato.



Per la prescrizione di entrectinib e larotrectinib, da determina AIFA, è necessario il coinvolgimento di un gruppo multidisciplinare, cui spetta la valutazione dell'appropriatezza "clinica" del potenziale utilizzo del farmaco, ovvero la conferma su richiesta dell'oncologo proponente dell'assenza di soddisfacenti opzioni terapeutiche per quel paziente, e l'interpretazione dell'esito del test per la determinazione di *NTRK*.

A tal fine dovranno partecipare al gruppo multidisciplinare esperti di gestione di quella determinata patologia (per questo i già esistenti gruppi multidisciplinari di patologia già attivi nei vari centri potrebbero ben assolvere alla funzione della valutazione dell'appropriatezza clinica dell'eventuale prescrizione) e figure competenti nella caratterizzazione molecolare delle neoplasie (anatomopatologo, biologo molecolare) che potrebbero essere coinvolti "a chiamata" per la discussione dei casi in cui sia stato richiesto il test diagnostico (a tal fine potrebbero essere identificate delle figure di riferimento per ogni azienda sanitaria e/o area vasta).

A tal proposito, sono disponibili varie metodiche:

- immunoistochimica (IHC, che richiede comunque conferma con metodica di biologia molecolare a fini prescrittivi)
- ibridizzazione insitu a fluorescenza (FISH),
- reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR)
- next generation sequencing (NGS).

In un'ottica di sostenibilità del test su larga scala e di ottimizzazione delle tecnologie disponibili, si propone di seguire il seguente modello, schematizzato anche in figura:

- 1) Patologie per le quali è routinariamente eseguita una caratterizzazione molecolare estesa (Mosele et al. AnnOncol '20) per la necessità di acquisire molteplici informazioni per accesso a farmaci mirati in caso di identificazione di specifici target molecolari (es. tumore del polmone non a piccole cellule, colangiocarcinoma) → **test NGS** con pannelli DNA-based e RNA-based oppure NGS con pannello ibrido DNA/RNA, a seconda della tecnologia disponibile in tutti i casi al momento della diagnosi della malattia avanzata
- 2) Patologie nelle quali l'incidenza dei riarrangiamenti di *NTRK* è relativamente elevata, (NB: si tratta di patologie rare nella popolazione generale) → **test NGS** con pannelli DNA-based e RNA-based oppure NGS con pannello ibrido DNA/RNA, a seconda della tecnologia disponibile in tutti i casi al momento della diagnosi della malattia avanzata

3) Patologie nelle quali l'incidenza dei riarrangiamenti di *NTRK* è molto bassa (< 1%) ovvero la stragrande maggioranza dei casi → test IHC in tumori che non presentino altri driver tumorali noti (es. mutazioni di *RAS* nel carcinoma coloretale metastatico o amplificazione di *HER2* nel tumore mammario) in pazienti pre-trattati e successiva conferma dei casi positivi con test NGS.

Di seguito un possibile algoritmo di percorso diagnostico e prescrittivo:

