

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 28 settembre 2023, n. 1333

**Attuazione del D.M. 6 marzo 2023 recante “Potenziamento dei test di Next-Generation Sequencing (NGS) per la profilazione genomica del colangiocarcinoma. Modifica ed integrazione deliberazione di Giunta regionale n. 1696/2022**

L'Assessore alla Sanità, Benessere animale, Controlli interni, Controlli connessi alla gestione emergenza Covid-19, sulla base delle risultanze istruttorie espletate dal Dirigente del Servizio “Strategie e Governo dell'Assistenza Territoriale – Rapporti Istituzionali e Capitale Umano SSR” e confermate dal Dirigente della Sezione “Strategie e Governo dell'Offerta” riferisce.

**Visti:**

- la Legge n. 241/1990 recante “Nuove norme in materia di procedimento amministrativo e di diritto di accesso ai documenti amministrativi” e ss.mm.ii.;
- il D.Lgs. n. 502/1992 e s.m.i., all'art. 2, co. 1, attribuisce alle Regioni l'esercizio delle funzioni legislative ed amministrative in materia di assistenza sanitaria ed ospedaliera, nel rispetto dei principi stabiliti dalle leggi nazionali;
- la Legge Regionale 28 dicembre 1994, n. 36 “Norme e principi per il riordino del Servizio sanitario regionale in attuazione del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 “Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'articolo 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421”;
- il D.Lgs. n. 165/2001 recante “Norme generali sull'ordinamento del lavoro alle dipendenze delle amministrazioni pubbliche” e ss. mm. ii.; il D.Lgs. n. 33/2013 recante “Riordino della disciplina riguardante gli obblighi di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni da parte delle pubbliche amministrazioni”;
- la legge n. 190/2012 recante “Disposizioni per la prevenzione e la repressione della corruzione e dell'illegalità nella pubblica amministrazione”;
- il D. Lgs. n. 33/2013 recante “Riordino della disciplina riguardante gli obblighi di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni da parte delle pubbliche amministrazioni”;
- il Decreto Ministeriale 2 aprile 2015 n. 70 “Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera”;
- il decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017, avente ad oggetto «Definizione e aggiornamento dei livelli di assistenza, di cui all' art. 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1922, n.502» che determina i livelli di assistenza ed in particolare il «nomenclatore prestazioni assistenza specialistica ambulatoriale» di cui all' allegato 4 che individua i test a carico del Servizio Sanitario Nazionale;
- il Decreto Ministeriale 12 marzo 2019 “Nuovo sistema di garanzia per il monitoraggio dell'assistenza sanitaria”;
- i Regolamenti regionali n. 23/2019 ad oggetto “Riordino ospedaliero della Regione Puglia ai sensi del D.M. n° 70/2015 e delle Leggi di Stabilità 2016-2017” e n. 14/2020 ad oggetto “Potenziamento della rete ospedaliera, ai sensi dell'art. 2 del decreto-legge 19 maggio 2020, n. 34. Modifica e integrazione del Regolamento regionale n. 23/2019”;
- la deliberazione di Giunta regionale 15 settembre 2021, n. 1466 recante l'approvazione della Strategia regionale per la parità di genere, denominata “Agenda di Genere”;
- l'art. 1, comma 684, della legge 30 dicembre 2021, n. 234 «Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2022 e bilancio pluriennale per il triennio 2022-2024» che ha 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;
- il successivo comma 685 che destina il fondo summenzionato al « potenziamento dei test di Next-Generation Sequencing di profilazione genomica dei tumori dai quali sono riconosciute evidenza e appropriatezza»

- il comma 686 che prevede « con decreto del Ministro della Salute, da adottare entro sessanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, sono individuati i criteri e le modalità di riparto del fondo di cui al comma 684, nonché il sistema di monitoraggio dell'impiego delle somme»;
- la deliberazione di Giunta regionale n. 1868 del 14 dicembre 2022 avente ad oggetto "Definizione di modelli e standard per lo sviluppo dell'assistenza territoriale ai sensi del DM 77/2022".
- la deliberazione di Giunta regionale n. 938 del 03 luglio 2023 "D.G.R. n. 302/2022. Valutazione di impatto di Genere. Sistema di gestione e di monitoraggio. Revisione degli allegati";
- il decreto del Ministro della salute 6 marzo 2023, recante i criteri, le modalità di riparto e il sistema di monitoraggio dell'impiego delle somme per il potenziamento dei test di Next- Generation Sequencing per la profilazione genomica per il colangiocarcinoma ai sensi dell'articolo 1, comma 539, della legge 29 dicembre 2022, n. 197 "Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2023 e bilancio pluriennale per il triennio 2023-2025";

**Premesso che:**

- il Decreto Ministeriale 2 aprile 2015 n. 70 "Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera" recepito con Intesa della Conferenza Stato-Regioni (Rep. Atti n. 198/CSR del 13 gennaio 2015), di cui ai Regolamenti Regionali n. 23/2019 e n. 14/2020, avvia il processo di riassetto strutturale e di qualificazione della rete assistenziale ospedaliera;
- lo stesso D.M. n. 70/2015 prevede altresì che per la definizione delle reti cliniche le Regioni adottino specifiche disposizioni tenendo conto delle linee guida organizzative e delle raccomandazioni già contenute negli appositi Accordi sanciti in sede di Conferenza Stato Regioni sulle rispettive materie;
- la Legge Regionale n. 29 del 24 luglio 2017 "Istituzione dell'Agenzia Regionale per la salute e il sociale (A.Re.S.S.)" prevede, all'art. 3 – Competenze, lett. c), lo sviluppo e monitoraggio del sistema delle reti cliniche, secondo il modello cosiddetto "hub&spoke", attraverso l'elaborazione di linee guida e percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali che assicurino integrazione dei servizi (ospedale, territorio e domicilio) e la reale presa in carico dei bisogni dei pazienti;
- con deliberazione di Giunta regionale n. 221 del 23 febbraio 2017 "Rete Oncologica Pugliese (R.O.P.) – Approvazione modello organizzativo e principi generali di funzionamento. Recepimento Accordo Stato – Regioni concernente il "Documento tecnico di indirizzo per ridurre il Burden del cancro - Anni 2014-2016" (Rep. n. 144/CSR del 30 ottobre 2014)" è stato definito il modello organizzativo ed i principi di funzionamento della Rete Oncologica Pugliese e ss.mm.ii.;

**Tenuto conto che:**

- con deliberazione di Giunta Regionale n. 1696 del 29/11/2022 è stato preso atto del Decreto Ministeriale 30 settembre 2022 che stabilisce i criteri e le modalità di riparto del fondo istituito ai sensi dell'art. 1, comma 684, della legge 30 dicembre 2021, n. 234 «Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2022 e bilancio pluriennale per il triennio 2022-2024», nonché il sistema di monitoraggio dell'impiego delle risorse di cui trattasi;

**Considerato che:**

- con nota PEC del 10/01/2023 il Ministero della Salute, al fine di una puntuale adozione di quanto previsto dal suddetto Decreto Ministeriale del 30/09/2022, in particolare relativamente all'attuazione delle indicazioni concernenti le modalità organizzative per la prescrizione, l'esecuzione, l'utilizzo, il monitoraggio nonché l'esecuzione e la valutazione dei risultati dei test di NGS, ha richiesto alla Regione di fornire informazioni utili per l'attività in questione;
- il decreto del Ministro della salute 6 marzo 2023, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale n.80 del 4 aprile 2023, stabilisce i criteri, le modalità di riparto e il sistema di monitoraggio dell'impiego dell'incremento del fondo per i test di Next-Generation Sequencing con risorse

da destinare alla profilazione genomica per il colangiocarcinoma ai sensi dell'articolo 1, comma 539, della legge 29 dicembre 2022, n. 197 "Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2023 e bilancio pluriennale per il triennio 2023-2025";

- l'articolo 2, comma 3, del citato decreto Ministeriale prevede per l'anno 2023 che le regioni trasmettano al Ministero della salute entro il 30 settembre 2023, una delibera di impegno ad adottare tutti gli atti necessari per l'attuazione delle indicazioni dell'allegato 2, relative alle modalità organizzative per la prescrizione, l'esecuzione, l'utilizzo, il monitoraggio, nonché la valutazione dei risultati dei test di NGS, al fine di una appropriata scelta terapeutica per i pazienti affetti da colangiocarcinoma non operabile o recidivato;
- con nota prot. n. AOO\_183/27/01/2023/0001858, in riferimento a quanto richiesto dal Ministero della Salute con nota prot. n. 0000869-10/01/2023-DGPRES-MDS-P, si è provveduto alla richiesta di implementazione nel Sistema informativo regionale del codice di prestazione 91.30.70 (Next-generation Sequencing – branca genetica medica);

#### **Tenuto conto che:**

- il colangiocarcinoma è una malattia rara che fa parte del gruppo eterogeneo dei tumori delle vie biliari e che l'incidenza risulta essere in aumento;
- in Italia il tasso di incidenza del colangiocarcinoma standardizzato per età è di 3,4 casi su 100.000 abitanti che, applicato alla popolazione italiana residente al 1° gennaio 2022, corrisponde a circa 2.000 pazienti;
- il 35% dei pazienti viene sottoposto a una resezione radicale potenzialmente curativa, seguita da chemioterapia adiuvante post-chirurgica e che nei pazienti operati si manifesta una recidiva in oltre il 60% dei casi entro i primi due anni dall'intervento chirurgico;
- il colangiocarcinoma rappresenta una patologia neoplastica «orfana» con limitate possibilità terapeutiche nella fase avanzata/metastatica e la sopravvivenza mediana a 5 anni per tutti gli stadi è del 17% nel sesso maschile e del 15% in quello femminile (1-5).
- il numero di pazienti con colangiocarcinoma non operabile o recidivato che possono beneficiare dei test di Next-Generation Sequencing al fine di un' appropriata scelta terapeutica è sulla base dei dati forniti dall'ISTAT riferiti al 1° gennaio 2022 pari indicativamente a 1.700 l'anno;
- l'individuazione di una quota per test non superiore a euro 1.150,00 consente di assicurare il test gratuitamente a 174 pazienti per ogni anno di vigenza del fondo;
- il Decreto ministeriale 6 marzo 2023 definisce i criteri e le modalità di ripartizione del fondo tra le regioni, di cui all'art. 1, comma 539 della legge 29 dicembre 2022, n. 197, recante «Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2023 e bilancio pluriennale per il triennio 2023-2025», nonché il sistema di monitoraggio dell'impiego delle risorse medesime riparametrando il numero dei pazienti eleggibili in modo da garantire almeno un test gratuito per ogni regione;
- per ciascuno degli anni 2023, 2024 e 2025, le risorse di cui al precedente art. 1 del Decreto Ministeriale 6 marzo 2023, sono ripartite tra le regioni sulla base del numero di pazienti eleggibili, calcolati sulla stima dei casi di colangiocarcinoma non operabile o recidivato, fino a concorrenza delle risorse disponibili annualmente, secondo la tabella di cui all'allegato 1 e che nell'allegato 2 sono riportate le modalità e i requisiti per l'accesso ai test di NGS nei pazienti con colangiocarcinoma non operabile o recidivato, sono indicati nell'allegato 2 parte integrante del summenzionato Decreto Ministeriale;
- il Ministero della salute, acquisito il parere favorevole del Comitato di coordinamento di cui al successivo art. 3, nei successivi sessanta giorni, eroga alle regioni il finanziamento di cui al comma 1 del Decreto Ministeriale 6 marzo 2023 relativo all'anno 2023;
- per gli anni 2024, 2025, entro il 30 ottobre di ogni anno, le regioni trasmettono al Ministero della salute una relazione sulle attività svolte con i contenuti previsti nell'allegato 2 del Decreto Ministeriale 6 marzo 2023, ivi incluso il numero di test effettivamente erogati;
- le regioni, previa presentazione delle relazioni di cui al comma 5 del Decreto Ministeriale 6 marzo 2023, potranno utilizzare le risorse di cui all'art. 1, per lo svolgimento delle attività di cui all'allegato 2, fino a

esaurimento delle stesse, anche negli anni 2026 e 2027 e che le risorse non impiegate entro il 2027 sono restituite al Ministero della salute, che ne dispone ai sensi del comma 9 del summenzionato Decreto Ministeriale;

Tanto premesso, il Decreto Ministeriale 6 marzo 2023, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale n.80 del 4 aprile 2023, il quale stabilisce i criteri, le modalità di riparto e il sistema di monitoraggio dell'impiego dell'incremento del fondo per i test di Next- Generation Sequencing con risorse da destinare alla profilazione genomica per il colangiocarcinoma ai sensi dell'articolo 1, comma 539, della legge 29 dicembre 2022, n. 197 "Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2023 e bilancio pluriennale per il triennio 2023-2025", ed in particolare l' articolo 1 del Decreto Ministeriale 6 marzo 2023 assegna alla Regione Puglia un importo pari ad euro 13.800.

L'articolo 2, comma 3 del summenzionato D.M. prevede, inoltre, l'impegno ad adottare tutti gli atti necessari per l'attuazione delle indicazioni dell'allegato 2, parte integrante e sostanziale del presente provvedimento, relative alle modalità organizzative per la prescrizione, l'esecuzione, l'utilizzo, il monitoraggio, nonché la valutazione dei risultati dei test di NGS, al fine di una appropriata scelta terapeutica per i pazienti affetti da colangiocarcinoma non operabile o recidivato.

Fermo restando le condizioni di erogazione dei test secondo quanto riportato nel summenzionato allegato 2 del Decreto Ministeriale 6 marzo 2023, parte integrante e sostanziale del presente provvedimento, la liquidazione del finanziamento spettante sarà erogata in favore dell'Azienda o Ente in cui insiste ciascun centro individuato nell' allegato 1 del presente provvedimento, sulla base dei dati risultanti dal sistema informativo Edotto e nei limiti dello stanziamento assegnato alla Regione Puglia con il citato Decreto.

A tal proposito, l'Agenzia Regionale A.Re.S.S. dovrà coordinare l'attività di monitoraggio, al fine di garantire l'esecuzione del test in condizioni di appropriatezza espressamente previste dal D.M. 6 marzo 2023.

I centri interessati dovranno obbligatoriamente utilizzare in fase prescrittiva ed erogativa il codice regionale di prestazione: 91.30.70 – Test di Next Generation Sequencing – branca genetica medica, anche ai fini del riconoscimento del rimborso previsto dalla predetta normativa in materia.

A tal proposito, si rende necessario integrare il nomenclatore tariffario della specialistica ambulatoriale con il codice 91.30.70 – Test di Next Generation Sequencing – branca genetica medica, per il tramite della competente Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche.

### VERIFICA AI SENSI DEL D.Lgs. 196/03

#### Garanzie alla riservatezza

La pubblicazione sul BURP, nonché la pubblicazione all'Albo o sul sito istituzionale, salve le garanzie previste dalla legge 241/1990 in tema di accesso ai documenti amministrativi, avviene nel rispetto della tutela della riservatezza dei cittadini secondo quanto disposto dal Regolamento UE n. 679/2016 in materia di protezione dei dati personali, nonché dal D.Lgs. 196/2003 ss.mm.ii., ed ai sensi del vigente Regolamento regionale 5/2006 per il trattamento dei dati sensibili e giudiziari, in quanto applicabile. Ai fini della pubblicità legale, il presente provvedimento è stato redatto in modo da evitare la diffusione di dati personali identificativi non necessari ovvero il riferimento alle particolari categorie di dati previste dagli articoli 9 e 10 del succitato Regolamento UE..

#### Valutazione di impatto di genere

La presente deliberazione è stata sottoposta a Valutazione di impatto di genere ai sensi della DGR n. 938 del 03/07/2023.

L'impatto di genere stimato è:

- diretto
- indiretto
- neutro
- non rilevato

**COPERTURA FINANZIARIA AI SENSI DEL D.LGS N. 118/2011 E SS.MM.II.**

La presente deliberazione non comporta implicazioni, dirette e/o indirette, di natura economico- finanziaria e/o patrimoniale e dalla stessa non deriva alcun onere a carico del Bilancio regionale.

L'Assessore alla Sanità, Benessere animale, Controlli interni, Controlli connessi alla gestione emergenza Covid-19 relatore, sulla base delle risultanze istruttorie come innanzi illustrate, ai sensi dell'art 4 lett. d) della LR. N. 7/97, L.R. N. 7/97 propone alla Giunta:

1. di modificare e integrare la deliberazione di Giunta Regionale n. 1696 del 29/11/2022 recante "Approvazione modello per indicazione, prescrizione, esecuzione, utilizzo e monitoraggio dei Test di Next Generation Sequencing (NGS), ai sensi dell' art. 1, c. 684, della L. n. 234/2021 e del D.M. 30 settembre 2022" con le specifiche tecniche ed economiche riguardanti l'erogazione delle prestazioni attraverso i test di NGS, rappresentate nell' Allegato 2 parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;
2. di prendere atto di quanto espressamente previsto dal Decreto del Ministro della Salute del 6 marzo 2023 ed i relativi allegati impegnandosi ad adottare tutti gli atti necessari per l'attuazione delle indicazioni contenute nell' allegato 2 del suddetto Decreto Ministeriale recante " Modalità per indicazione, prescrizione, esecuzione, utilizzo e monitoraggio dei test Next Generation Sequencing (NGS) nell'ambito del percorso di cura oncologico dei pazienti con colangiocarcinoma inoperabile o recidivato con garanzia di appropriatezza d'uso" parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;
3. di stabilire, fermo restando le condizioni di erogazione dei test secondo quanto riportato nel summenzionato allegato 2 del Decreto Ministeriale 6 marzo 2023, parte integrante e sostanziale del presente provvedimento, che la liquidazione del finanziamento sarà erogata in favore dell'Azienda o Ente in cui insiste ciascun centro individuato nell' allegato 1 del presente provvedimento, sulla base dei dati risultanti dal sistema informativo Edotto e nei limiti dello stanziamento assegnato alla Regione Puglia con il citato Decreto;
4. di stabilire che l'Agenzia Regionale A.Re.S.S. coordini l'attività di monitoraggio, al fine di garantire l'esecuzione del test, in condizioni di appropriatezza espressamente previste dal D.M. 6 marzo 2023;
5. di stabilire che i centri interessati dovranno obbligatoriamente utilizzare in fase prescrittiva ed erogativa il codice regionale di prestazione: 91.30.70 – Test di Next Generation Sequencing – branca genetica medica, anche ai fini del riconoscimento del rimborso previsto dalla predetta normativa in materia;
6. di stabilire che la competente Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche integri il nomenclatore tariffario della specialistica ambulatoriale, prevedendo il codice 91.30.70 – Test di Next Generation Sequencing – branca genetica medica;
7. di notificare il presente provvedimento, a cura della Sezione Strategie e Governo dell'Offerta, al Ministero della Salute, al Direttore Generale dell'A.Re.S.S., alle Aziende Sanitarie Locali, alle Aziende Ospedaliere Universitarie, agli IRCCS pubblici e privati, agli Enti Ecclesiastici e alla Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche Sanitarie;
8. di disporre la pubblicazione del presente provvedimento sul Bollettino Ufficiale della Regione Puglia, ai sensi della L.R. 18/2023.

I sottoscritti attestano che il procedimento istruttorio loro affidato è stato espletato nel rispetto della vigente normativa regionale, nazionale e comunitaria e che il presente schema di provvedimento, predisposto dalla Sezione Strategie e Governo dell'Offerta, ai fini dell'adozione dell'atto finale da parte della Giunta Regionale, è conforme alle risultanze istruttorie.

Il Dirigente del Servizio "Strategie e Governo dell'Assistenza Territoriale- Rapporti Istituzionali e Capitale Umano SSR": **Antonella CAROLI**

IL DIRIGENTE DELLA SEZIONE "Strategie e Governo dell'Offerta"

**Mauro NICASTRO**

Il sottoscritto Direttore di Dipartimento non ravvisa la necessità di esprimere osservazioni sulla proposta di deliberazione ai sensi del combinato disposto degli articoli 18 e 20 del DPGR n. 22/2021.

Il DIRETTORE di Dipartimento Promozione della Salute e del Benessere Animale:

**Vito MONTANARO**

L'ASSESSORE: **Rocco PALESE**

#### LA GIUNTA

- Udita la relazione e la conseguente proposta dell'Assessore alla Sanità, Benessere animale, Controlli interni, Controlli connessi alla gestione emergenza Covid-19;
- viste le sottoscrizioni poste in calce al presente schema di provvedimento dalla Dirigente del Servizio "Strategie e Governo dell'Assistenza Territoriale – Rapporti istituzionali e capitale umano SSR" e dal Dirigente della Sezione "Strategie e Governo dell'Offerta";
- a voti unanimi espressi nei modi di legge

#### DELIBERA

1. di modificare e integrare la deliberazione di Giunta Regionale n. 1696 del 29/11/2022 recante "Approvazione modello per indicazione, prescrizione, esecuzione, utilizzo e monitoraggio dei Test di Next Generation Sequencing (NGS), ai sensi dell' art. 1, c. 684, della L. n. 234/2021 e del D.M. 30 settembre 2022" con le specifiche tecniche ed economiche riguardanti l'erogazione delle prestazioni attraverso i test di NGS, rappresentate nell' Allegato 2 parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;
2. di prendere atto di quanto espressamente previsto dal Decreto del Ministro della Salute del 6 marzo 2023 ed i relativi allegati impegnandosi ad adottare tutti gli atti necessari per l'attuazione delle indicazioni contenute nell' allegato 2 del suddetto Decreto Ministeriale recante " Modalità per indicazione, prescrizione, esecuzione, utilizzo e monitoraggio dei test Next Generation Sequencing (NGS) nell'ambito del percorso di cura oncologico dei pazienti con colangiocarcinoma inoperabile o recidivato con garanzia di appropriatezza d'uso" parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;
3. di stabilire, fermo restando le condizioni di erogazione dei test secondo quanto riportato nel summenzionato allegato 2 del Decreto Ministeriale 6 marzo 2023, parte integrante e sostanziale del presente provvedimento, che la liquidazione del finanziamento sarà erogata in favore dell'Azienda o Ente in cui insiste ciascun centro individuato nell' allegato 1 del presente provvedimento, sulla base dei dati risultanti dal sistema informativo Edotto e nei limiti dello stanziamento assegnato alla Regione Puglia con il citato Decreto;
4. di stabilire che l'Agenzia Regionale A.Re.S.S. coordini l'attività di monitoraggio, al fine di garantire l'esecuzione del test in condizioni di appropriatezza, espressamente previste dal D.M. 6 marzo 2023;
5. di stabilire che i centri interessati dovranno obbligatoriamente utilizzare in fase prescrittiva ed erogativa il codice regionale di prestazione: 91.30.70 – Test di Next Generation Sequencing – branca genetica medica, anche ai fini del riconoscimento del rimborso previsto dalla predetta normativa in materia;
6. di stabilire che la competente Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche integri il nomenclatore tariffario della specialistica ambulatoriale, prevedendo il codice 91.30.70 – Test di Next Generation Sequencing – branca genetica medica;
7. di notificare il presente provvedimento, a cura della Sezione Strategie e Governo dell'Offerta, al Ministero della Salute, al Direttore Generale dell'A.Re.S.S., alle Aziende Sanitarie Locali, alle Aziende Ospedaliere Universitarie, agli IRCCS pubblici e privati, agli Enti Ecclesiastici e alla Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche Sanitarie;

8. di disporre la pubblicazione del presente provvedimento sul Bollettino Ufficiale della Regione Puglia, ai sensi della L.R. 18/2023.

**Il Segretario Generale della Giunta**

ANNA LOBOSCO

**Il Presidente della Giunta**

RAFFAELE PIEMONTESE

Codice CIFRA: SGO/DEL/2023/00109

## Allegato 1

DM 30-09-2022: Criteri e modalità di riparto del fondo istituito ai sensi dell'articolo 1, comma 684, della legge 30 dicembre 2021, n.234 "Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2022 e bilancio pluriennale per il triennio 2022-2024" Fondo per i text di Next Generation Sequencing e disposizioni in materia di laboratori.

Referente regionale per l'attuazione del DM		Note esplicative
Laboratori che eseguiranno i test NGS (esperienza maggiore di 2 anni) di profilazione genomica mediante NGS su campioni di tessuto e biopsia liquida- <u>centri erogatori</u>	i centri coerenti con i criteri del DM sono: <ul style="list-style-type: none"> <li>IRCCS Istituto Tumori di Bari</li> <li>A.O.U. Riuniti di Foggia</li> <li>IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" San Giovanni Rotondo (FG)</li> <li>A.O.U. Policlinico di Bari*</li> <li>ASL LE P.O. "Vito Fazzi" di Lecce*</li> </ul>	*Centri di recente avvio sull'NGS relativamente alla profilazione genomica del carcinoma polmonare, che pertanto non rispettano i criteri temporali definiti dal DM. Presente dotazione tecnologica e personale. Programmata in seno al Molecular Tumour Board regionale (DGR Puglia n 213/2022) attività di audit avente ad oggetto i centri di recente avvio e di comprovata expertise.
Indicazione dei criteri di inclusione ed esclusione come da DM	Come da allegato 2 DM i criteri di inclusione sono: pazienti affetti da carcinoma non a piccole cellule (NSCLC), se non fumatore anche carcinoma squamoso, in stadio avanzato/metastatico suscettibili di trattamento antitumorale di prima linea e nei pazienti in progressione di malattia con alterazioni molecolari <i>actionable</i> sottoposti a terapie target. I criteri di esclusione sono: paziente correttamente informato che abbia negato il consenso al trattamento e/o quando le condizioni cliniche del paziente (PS) giudicate dall'oncologo escludano la possibilità di ulteriori interventi terapeutici indicati dai risultati delle analisi NGS.	
Previsione di richiesta di ulteriore consenso nel caso in cui il risultato del test NGS evidenzi varianti patogenetiche costitutive/ germinali	L'Informativa allegata al consenso informato in cui i dati personali e genetici del paziente potranno essere trattati per finalità: <ul style="list-style-type: none"> <li>diagnostiche, prognostiche, terapeutiche o preventive, con particolare riferimento alle patologie di natura oncologica, nella tutela dell'identità genetica del paziente stesso, o, in caso di test di predisposizione, di un terzo appartenente alla stessa linea genetica;</li> <li>ricerca scientifica e statistica, finalizzata alla tutela della salute dell'interessato, di terzi o della collettività in campo medico, biomedico o epidemiologico.</li> </ul> Il consenso riporta le seguenti specifiche: 1. ACCONSENTO al prelievo ed	La modulistica utilizzata è relativa alle "Informazioni sul trattamento dei dati personali e genetici ai sensi degli artt. 13 e 14 del regolamento UE 2016/679". Ulteriore consenso nel caso di mutazioni somatiche in conformità alle "Linee di indirizzo sulla conservazione del materiale biologico e documentale relativo ai test genetici SIGU" Rev_1 2021 Approvato dal CD: 19/01/21 Pubblicazione 30/03/21.

Codice CIFRA: SGO/DEL/2023/00109

	<p>all'esame di materiale biologico per il test genetico/diagnostico molecolare riportato a seguire che verrà effettuato presso xxxxxx.</p> <p>Le analisi genetiche sopraindicate potranno essere effettuate mediante sequenziamento classico (metodo Sanger) e/o sequenziamento massivo parallelo (Next Generation Sequencing NGS) e/o MLPA e/o qPCR in tempo reale e/o altri metodi di indagine, qualora si rendano necessari.</p> <p>2. ACCONSENTO di essere informato circa i risultati dell'analisi eseguita, compresi eventuali risultati inattesi.</p> <p>3. ACCONSENTO che i miei dati personali, anche di carattere genetico, possano essere utilizzati per informare i miei familiari su eventuali risultati utili alla loro salute.</p>	
<p>Individuazione della tipologia minima di alterazioni molecolari che dovranno essere rilevati dal test come da DM</p>	<p>Come da allegato 2 DM</p> <p>I test devono identificare almeno le seguenti alterazioni per le quali sono disponibili farmaci attivi rimborsati dal SSN o comunque accessibili con diverse procedure:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• KRAS mutazione G12C</li> <li>• mutazioni EGFR</li> <li>• mutazioni BRAF</li> <li>• riarrangiamenti ALK</li> <li>• riarrangiamenti ROS1</li> <li>• riarrangiamenti NTRK1,2,3</li> <li>• riarrangiamenti RET</li> <li>• mutazioni con perdita dell'esone 14 MET (exon skipping)</li> <li>• mutazioni Her-2.</li> </ul>	
<p>Indicazione dei centri prescrittori (strutture pubbliche o private accreditate)</p>	<p>Come da DGR Puglia n. 1103 del 16.07.2020</p> <p>"Hub" di riferimento per la patologia polmonare <u>centri prescrittori</u> sono i seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IRCSS "Casa Sollievo della Sofferenza" San Giovanni Rotondo (FG)</li> <li>• A.O.U. Riuniti di Foggia</li> <li>• IRCSS Giovanni Paolo II Bari</li> <li>• AOU Policlinico Consorziale Bari</li> <li>• CDC Mater Dei Hospital</li> <li>• ASL TA P.O. "SS Annunziata" Taranto</li> <li>• ASL LE P.O. "Vito Fazzi" Lecce</li> <li>• E.E. Miulli Acquaviva delle Fonti</li> </ul>	<p>I centri "spoke" discuteranno i casi ai quali risulta proponibile la profilazione genomica mediante NGS in accordo con allegato 2 come da DM 30-09-22, con l'hub di riferimento per avere validazione dal Team Multidisciplinare ivi presente.</p>
<p>Procedure e riferimenti normativi per la protezione, custodia e sicurezza dei dati e dei campioni biologici</p>	<p>Nel consenso è riportato che tutte le informazioni ed i dati raccolti, in relazione al soggetto, familiari compresi, saranno tenute riservate e</p>	<p>Come riportato a pag.5 "allegato" della DGR Puglia n. 1696/2022</p>

## Codice CIFRA: SGO/DEL/2023/00109

	<p>trattate in conformità al Codice in materia di protezione dei dati personali (D.lgs. 196/03, così come modificato dal D.lgs. 101/18), in osservanza del Regolamento (U.E.)2016/679, dei Provvedimenti prescrittivi del Garante (provv. n. 146 del 5 giugno 2019 recante le prescrizioni relative al trattamento di categorie particolari di dati) nonché alle norme dettate dai Codici di deontologia medica.</p> <p>Ministero della Salute Consiglio Superiore di Sanità. Linee Guida Tracciabilità, Raccolta, Trasporto, Conservazione e Archiviazione di cellule e tessuti per indagini diagnostiche di Anatomia Patologica.</p>	
Effettuazione della verifica di idoneità del campione da parte del laboratorio	<p><u>La verifica di idoneità deve prevedere che il campione tissutale sia valutato:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dall'anatomo patologo per la definizione della cellularità neoplastica e dell'eventuale area da disseccare;</li> <li>dal biologo molecolare per la valutazione qualitativa e quantitativa degli acidi nucleici estratti (DNA/RNA), per la qualità della libreria allestita dal campione e per la qualità e accuratezza del dato ottenuto dopo la corsa NGS (coverage e uniformità di coverage, percentuale di reads on target etc.).</li> </ul> <p><u>Per il campione ematico o di qualsiasi altro fluido biologico (biopsia liquida):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>il laboratorio di biologia molecolare verifica l'effetto dell'anticoagulante ed il tempo di prelievo intercorso prima dell'isolamento del plasma e valuta gli acidi nucleici estratti (cfDNA) in termini di qualità e quantità)</li> <li>il biologo analizzatore valuta la qualità della corsa NGS in base ai parametri previsti per la qualità e l'accuratezza del dato (uniformità di coverage e percentuale di (read) on target).</li> </ul>	
Adozione di una dicitura identificativa univoca per il test	Test NGS per carcinoma non a piccole cellule metastatico del polmone cito/istologicamente diagnosticato	
Adozione di una dicitura identificativa univoca per invio del test in un'altra sede ai fini della tracciabilità	Test NGS per carcinoma non a piccole cellule metastatico del polmone cito/istologicamente diagnosticato.	
Dichiarazione di utilizzo di test marcati CE-IVD/CE-IVDR/ validati	Tutti i test utilizzati sono marcati CE-IVD o adottate procedure di	

## Codice CIFRA: SGO/DEL/2023/00109

	validazione interna del test per finalità di diagnosi clinica	
Dichiarazione di procedure ad evidenza pubblica per l'acquisto dei test che si avvalgono di criteri di valutazione basati su evidenze scientifiche aggiornate e tecnologie validate per l'utilizzo clinico	I test sono acquistati con procedure ad evidenza pubblica con pubblicazione su MEPA e dichiarazione di test validati (v. sopra) in laboratorio.	
Adozione di tariffa conforme a quanto stabilito dal DM (max 1150.00)	I ns codici per pannello DNA (91365: € 59,05, 91293: € 56,81, 91303: € 155,97x 6) = € 1051,68 per pannello RNA (91365: € 59,05, 91293: € 56,81, 91303: € 155,97x 6) = € 1051,68	
Procedure per l'avvio del consulto con un gruppo multidisciplinare per l'interpretazione di ulteriori alterazioni	Come già citato nella DGR 1696 del 29.11.2022 "l'utilizzo dei risultati del test NGS è garantito dal centro di oncologia che ha in carico il paziente per l'indicazione, l'esecuzione ed il follow-up delle eventuali terapie indicate dopo discussione del team multidisciplinare. Qualora il test NGS individui alterazioni genomiche che non abbiano farmaci target molecolari riconosciuti il caso verrà discusso nel molecular tumour board aziendale, ove costituito. Qualora la complessità del caso non abbia trovato soluzione nella discussione multidisciplinare del Centro oncologico che ha in carico il paziente il caso verrà posto nella forma della second opinion al Molecular Tumour Board Regionale" (DGR Puglia n.213 del 21.02.2022 + verbali del tavolo e regolamento di funzionamento dello stesso).	
Indicazione del responsabile di monitoraggio	M. Ciccarese- E. Attolini <a href="mailto:mtbregionale@aress.regione.puglia.it">mtbregionale@aress.regione.puglia.it</a>	
Procedure di compensazione economica per i pazienti residenti in un'altra Regione	Di competenza regionale	
Erogazione della prestazione in esenzione o meno	Esenzione 048 od esenzione per reddito in caso di paziente ambulatoriale	
Adozione eventuale del Codice regionale di prestazione 91.30.70	Previa conferma della rimborsabilità da parte della Regione	
Indicazione tempo max di refertazione conteggiato dal momento della presa in carico della richiesta da parte del Laboratorio	Entro 10 gg lavorativi	

**Codice CIFRA: SGO/DEL/2023/00109**

## **Allegato 2**

Modalità per indicazione, prescrizione, esecuzione, utilizzo e monitoraggio dei test Next Generation Sequencing (NGS) nell'ambito del percorso di cura oncologico dei pazienti con colangiocarcinoma inoperabile o recidivato con garanzia di appropriatezza d'uso.

### **I. Premessa.**

Il colangiocarcinoma, la cui incidenza è in aumento, è una malattia rara che fa parte del gruppo eterogeneo dei tumori delle vie biliari. A seconda della sede anatomica di origine, viene classificato in intraepatico ed extraepatico. In Italia il tasso di incidenza del colangiocarcinoma standardizzato per età è di 3,4 casi su 100.000 abitanti che, applicato alla popolazione italiana residente al 1° gennaio 2022, corrisponde a circa 2.000 pazienti. Il 35% dei pazienti viene sottoposto a una resezione radicale potenzialmente curativa, seguita da chemioterapia adiuvante post-chirurgica. Nei pazienti operati si manifesta una recidiva in oltre il 60% dei casi entro i primi due anni dall'intervento chirurgico.

Il colangiocarcinoma rappresenta una patologia neoplastica «orfana» con limitate possibilità terapeutiche nella fase avanzata/metastatica. La sopravvivenza mediana a 5 anni per tutti gli stadi è del 17% nel sesso maschile e del 15% in quello femminile (1-5).

### **II. NGS per la scelta della terapia nel colangiocarcinoma inoperabile o recidivato.**

Il 35% dei colangiocarcinomi presenta alterazioni molecolari actionable, e l'introduzione di una tecnologia di sequenziamento genomico esteso, conosciuta come Next-Generation Sequencing (NGS), rappresenta un importante contributo tecnologico per far fronte alle esigenze cliniche di questi pazienti, 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 (6, 7).

In considerazione dei livelli di evidenza clinica dei target molecolari e delle raccomandazioni della European Society of Medical Oncology (ESMO) per l'impiego di tecnologia NGS nei pazienti con tumori avanzati, viene individuato il colangiocarcinoma, insieme al carcinoma del polmone non a piccole cellule non squamoso, come una delle due neoplasie per la quale ci si

**Codice CIFRA: SGO/DEL/2023/00109**

può avvalere nell'immediato di test di NGS per analisi multigeniche con ricadute terapeutiche (8,9).

In questa neoplasia l'utilizzo della tecnologia NGS consente:

- 1) l'ottimizzazione dell'impiego del campione biologico disponibile che si è dimostrato rappresentare, in particolare per le agobiopsie, un limite importante per determinazioni effettuate mediante singoli test eseguiti in tempi successivi;
- 2) l'individuazione di alterazioni molecolari actionable, che potrebbero anche non essere rilevate con altre metodiche di analisi e per le quali sono disponibili farmaci attivi rimborsati dal SSN o comunque accessibili con diverse procedure.

### III. Indicazione.

La prescrizione di un test NGS è indicata nei pazienti con colangiocarcinoma non operabile o recidivato suscettibile di un trattamento antitumorale e tenuto conto delle preferenze espresse dal paziente opportunamente informato al momento della scelta della terapia.

Si prevede l'utilizzo di pannelli che siano in grado di analizzare almeno le alterazioni molecolari sotto riportate al fine di identificare quelle che consentano un intervento terapeutico o che comunque possano avere un ruolo per la definizione di scelte terapeutiche, con beneficio clinico della terapia prescritta sulla base della profilazione molecolare in termini di efficacia, di tossicità e di impatto sulla qualità di vita del paziente.

I test NGS utilizzati devono identificare almeno le seguenti alterazioni molecolari per le quali sono disponibili farmaci: FGFR2 riarrangiamenti, IDH1 mutazioni, NTRK riarrangiamenti, BRAF V600 mutazioni, MMR (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) mutazioni. Ulteriori geni con alterazioni molecolari attivabili classificati secondo la scala ESCAT (9) come 1 e 2, e per i quali è disponibile l'accesso a farmaci, dovranno essere inclusi.

I test genomici non sono indicati nei casi in cui il paziente correttamente informato abbia negato il consenso al trattamento, né quando, a giudizio clinico dell'oncologo, le caratteristiche e le condizioni cliniche del paziente facciano escludere la possibilità di ulteriori interventi terapeutici indicati dai risultati del test.

**Codice CIFRA: SGO/DEL/2023/00109**

E' necessario richiedere un ulteriore consenso qualora il risultato del test evidenzi alterazioni genetiche con potenziali implicazioni eredo-familiari.

**IV. Prescrizione.**

La prescrizione del test NGS viene effettuata dal centro di oncologia, pubblico o privato accreditato, che ha in carico il paziente, in seguito a valutazione del gruppo multidisciplinare di patologia e nel contesto del percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) ove esistente.

Il centro di oncologia preposto alla prescrizione deve compilare una scheda informatizzata che riporti, oltre all'anagrafica e ai parametri che consentono di identificare il paziente, anche il successivo risultato del test e il percorso terapeutico intrapreso. Tale scheda dovrà, inoltre, essere aggiornata con i dati del follow-up.

Al centro di oncologia compete altresì la verifica della disponibilità di un campione biologico adeguato da indirizzare ad un laboratorio di anatomia patologica/patologia molecolare tra quelli identificati a livello regionale.

Le regioni individuano nei rispettivi atti deliberativi i centri di oncologia e i laboratori di anatomia patologica/patologia molecolare che eseguiranno rispettivamente la prescrizione ed i test NGS. I laboratori di anatomia patologica/patologia molecolare che potranno eseguire i test NGS sono identificati tra quelli con esperienza consolidata, superiore ai due anni, di profilazione genomica mediante NGS su campioni di tessuto e biopsia liquida, come riportato nel parere espresso dal CSS in data 15 febbraio 2022. Per ottimizzare la gestione dei test, le regioni devono identificare i centri di riferimento di anatomia patologica/patologia molecolare considerando anche il volume di popolazione afferente e le tecnologie/risorse professionali disponibili.

Nell'adempimento delle funzioni di competenza, i centri di oncologia prescrittori sono tenuti al rispetto delle disposizioni europee e nazionali in materia di protezione dei dati relativi alla salute e dei dati genetici, quali dati personali appartenenti alle categorie particolari di cui all'art. 9 del regolamento UE 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016.

Codice CIFRA: SGO/DEL/2023/00109

V. Esecuzione.

L'esecuzione e la conseguente interpretazione del test non devono comportare un ritardo nell'inizio della terapia tale da compromettere potenzialmente l'efficacia del trattamento, ed il referto dovrà essere disponibile nei termini di quattordici giorni lavorativi dalla data di accettazione da parte del centro esecutore.

All'anatomo-patologo compete la valutazione della idoneità del campione tessutale (tumore primitivo o metastasi) sul quale dovrà essere eseguito il test, nonché della dissezione del tessuto necessaria per ottimizzare i risultati del test.

Nei casi in cui non sia possibile disporre di un campione tessutale, il test potrà essere eseguito su campione ematico (biopsia liquida). La biopsia liquida può avere dei limiti di sensibilità legati alla quantità di DNA tumorale circolante (ctDNA) e, pertanto, va limitata ai casi in cui non vi sia tessuto idoneo disponibile. Il paziente deve essere informato dei limiti del test eseguito su campione ematico nel caso in cui sia necessario farvi ricorso.

L'unità operativa di anatomia patologica/laboratorio di patologia molecolare in cui sarà eseguito il test NGS utilizza la dicitura identificativa «Test NGS per colangiocarcinoma inoperabile o recidivato cito/istologicamente diagnosticato» per la registrazione sul sistema operativo locale (SIL). Ad esclusivi fini di tracciabilità, l'unità operativa di anatomia patologica/laboratorio di patologia molecolare che invia il campione per l'esecuzione del test in altra sede registra l'invio con la voce «Invio di campione per test NGS per colangiocarcinoma inoperabile o recidivato cito/istologicamente diagnosticato».

Per quanto concerne i pannelli genici, sono disponibili test commerciali riconosciuti per evidenza e appropriatezza, largamente utilizzati per molte patologie oncologiche associate ad alterazioni geniche actionable.

E' necessario l'utilizzo di test marcati CE-IVD o CE-IVDR o, in alternativa, l'effettuazione di procedure di validazione interna del test per finalità di diagnosi clinica da parte del laboratorio utilizzatore.

**Codice CIFRA: SGO/DEL/2023/00109**

Nelle procedure ad evidenza pubblica per l'acquisto dei test NGS, le regioni devono utilizzare criteri di valutazione basati su evidenze scientifiche aggiornate e tecnologie validate per l'utilizzo clinico. Il finanziamento sarà utilizzato per il rimborso delle prestazioni, attribuendo una quota per test non superiore a euro 1.150,00 (10).

**VI. Utilizzo.**

L'utilizzo dei risultati del test NGS per tutte le alterazioni molecolari già identificate come suscettibili a terapie con farmaci a bersaglio molecolare disponibili è garantito dal centro di oncologia che ha in carico il paziente per l'indicazione, l'esecuzione e il follow-up delle eventuali terapie indicate.

Qualora il test NGS individui alterazioni genomiche non riconosciute come suscettibili di trattamento con i farmaci a target molecolare già disponibili, l'interpretazione del risultato deve essere affidata a un gruppo multidisciplinare includente, oltre l'oncologo, almeno un patologo/biologo molecolare e un genetista.

Per la custodia e la sicurezza dei dati e dei campioni biologici sono adottate le cautele previste nel provvedimento n. 146 del 2019, adottato dal Garante per la protezione dei dati personali, ai sensi dell'art. 21, comma 1, del decreto legislativo 10 agosto 2018, n. 101, anche relativamente alle informazioni da fornire agli interessati, all'acquisizione del consenso e alla consulenza genetica.

**VII. Monitoraggio.**

La rendicontazione, sia ai fini del monitoraggio dell'utilizzo del fondo, sia ai fini della verifica di appropriatezza e degli esiti clinici ottenuti con l'impiego dei test NGS in aggiunta ai parametri clinico-patologici, è assicurata, secondo le indicazioni organizzative di ciascuna regione, da ciascun centro di oncologia individuato utilizzando la seguente denominazione: «Test NGS per colangiocarcinoma inoperabile o recidivato cito/istologicamente diagnosticato».

Per i pazienti afferenti a centri di cura posti al di fuori della regione di residenza la prestazione, preventivamente autorizzata dalla regione di residenza viene considerata a carico della stessa e si applica la compensazione economica tra regione erogante e regione

**Codice CIFRA: SGO/DEL/2023/00109**

di residenza.

Le regioni provvedono a rendicontare l'utilizzo del fondo nell'ambito e con le modalità degli usuali rendiconti e con cadenza annuale; inoltre, inviano al Ministero una relazione dettagliata riguardo al numero dei test NGS effettuati, all'uso appropriato, agli esiti clinici e alle variazioni di utilizzo delle risorse ottenuti con l'impiego dei test NGS in aggiunta ai parametri clinico-patologici.

Per tale relazione le regioni si avvalgono dei dati comunicati dai centri oncologici prescrittori dei test, nonché di analisi secondarie dei dati amministrativi sanitari, in forma aggregata e anonima. Nella rendicontazione annuale devono essere riportati:

- il numero dei test NGS effettuati;
- il momento dell'esecuzione del test (determinazione eseguita alla diagnosi di malattia inoperabile/recidivata; determinazione eseguita a progressione di malattia in paziente già sottoposto a terapia antitumorale);
- il campione utilizzato per l'esecuzione del test (campione di tessuto del tumore primitivo; campione di tessuto di metastasi; biopsia liquida);
- il tipo di pannello utilizzato ed il numero di geni valutati;
- le alterazioni molecolari actionable identificate;
- la terapia a target molecolare prescritta e praticata dal paziente sulla base dei risultati del test NGS.

Saranno inoltre raccolte altre informazioni, quali:

- la durata della terapia a target molecolare;
- gli esiti della terapia in termini di risposta obiettiva ottenuta, tempo a fallimento della terapia ed eventi avversi;
- la sopravvivenza globale;
- il numero di accessi in regime di ricovero/ambulatoriale.

Riferimenti bibliografici.

(1) AIOM-AIRTUM, I numeri del cancro in Italia 2022.

(2) Banales et al, Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2020.

**Codice CIFRA: SGO/DEL/2023/00109**

- (3) Moeini et al, Clin Cancer Res 2016.
- (4) Khan and Dageforde, Surg Clin North Am 2019.
- (5) Banales et al, Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2016.
- (6) Bekaii-Saab et al, Ann Oncol 2021.
- (7) Normanno et al, ESMO Open 2022.
- (8) Mateo et al, Ann Oncol 2018.
- (9) Mosele et al, Ann Oncol 2020.
- (10) Pinto et al, Economia Sanitaria 2021.