

# MINISTERO DELLA SALUTE

DECRETO 6 marzo 2023

Potenziamento dei test di Next-Generation Sequencing per la profilazione genomica del colangiocarcinoma. (23A02089)

(GU n.80 del 4-4-2023)

## IL MINISTRO DELLA SALUTE

Visti gli articoli 3, 11, 32, 117 e 118 della Costituzione;

Visto il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 11 febbraio 2014, n. 59, recante «Regolamento di organizzazione del Ministero della salute»;

Vista la legge 23 dicembre 1978, n. 833, recante «Istituzione del Servizio sanitario nazionale»;

Visto il decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, recante «Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'art. 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421»;

Visto il decreto legislativo 7 dicembre 1993, n. 517 «Modificazioni al decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, recante riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'art. 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421»;

Vista la legge 30 novembre 1998, n. 419 «Delega al Governo per la razionalizzazione del Servizio sanitario nazionale e per l'adozione di un testo unico in materia di organizzazione e funzionamento del Servizio sanitario nazionale. Modifiche al decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502»;

Visto l'art. 1, commi 1, 2, 3, 7 e 8, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, che disciplina, tra l'altro, le modalità per la definizione e l'erogazione dei livelli essenziali di assistenza;

Visto il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri, 12 gennaio 2017, avente ad oggetto: «Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'art. 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502», che determina i livelli essenziali di assistenza ed in particolare il «nomenclatore prestazioni assistenza specialistica ambulatoriale» di cui all'allegato 4 ed individua i test a carico del Servizio sanitario nazionale;

Visto l'art. 1, commi 684, 685 e 686 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 destinato al «potenziamento dei test di Next-Generation Sequencing di profilazione genomica dei tumori dei quali sono riconosciute evidenza e appropriatezza» e demandato a un decreto del Ministro della salute, l'individuazione dei criteri, delle modalità di riparto del fondo nonché il sistema di monitoraggio dell'impiego delle somme;

Visto il decreto del Ministro della salute 30 settembre 2022, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - Serie generale - n. 253 del 28 ottobre 2022, nel quale sono stabiliti i criteri e le modalità di riparto del fondo istituito ai sensi dell'art. 1, commi 684, 685, 686 della summenzionata legge di bilancio 2022, per il potenziamento dei test di Next-Generation

Sequencing, nonche' il sistema di monitoraggio dell'impiego delle somme;

Considerato che il citato decreto del Ministro della salute 30 settembre 2022, ravvisata la necessita' di individuare una patologia oncologica per la quale fosse possibile avvalersi di test di Next Generation Sequencing (NGS) per la diagnosi molecolare e la cui incidenza nella popolazione italiana fosse tale da garantire un adeguato utilizzo del fondo a disposizione, assicurando un'equa possibilita' di accesso al test, ha individuato il carcinoma non a piccole cellule, non squamoso (adenocarcinoma) metastatico del polmone, quale neoplasia per la quale risulta ampiamente documentato l'utilizzo di test di NGS al fine di un'appropriata scelta terapeutica;

Visto l'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» ove si prevede che «lo stanziamento del Fondo per i test di Next-Generation Sequencing, istituito ai sensi dell'art. 1, comma 684, della legge 30 dicembre 2021, n. 234, e' incrementato di 200.000 euro per ciascuno degli anni 2023, 2024 e 2025, destinati al potenziamento dei test di Next-Generation Sequencing di profilazione genomica per il colangiocarcinoma. Con decreto del Ministro della salute da adottare entro sessanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, sono stabiliti i criteri e le modalita' di riparto delle risorse di cui al presente comma e per il monitoraggio dell'impiego delle risorse medesime»;

Considerato che le sopra citate risorse, pari a 200 mila euro annui per ciascuno degli anni 2023, 2024 e 2025, incrementano il fondo gia' iscritto nel capitolo di bilancio 2307 piano gestionale 1, denominato «Fondo per i test di Next Generation Sequencing e disposizioni in materia di laboratori», afferente al centro di responsabilita' della Direzione generale della prevenzione sanitaria, e istituito per le finalita' sopra indicate nell'ambito del programma di spesa «Prevenzione e promozione della salute umana ed assistenza sanitaria al personale navigante e aeronavigante», della missione «Tutela della salute» dello stato di previsione del Ministero della salute;

Visto il decreto del Ministro dell'economia e delle finanze 30 dicembre 2022, concernente la ripartizione in capitoli delle Unità di voto parlamentare relative al bilancio di previsione per l'anno finanziario 2023 e per il triennio 2023-2025;

Visto l'art. 2, comma 109, della legge 23 dicembre 2009, n. 191, recante disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato, che a decorrere dal 1° gennaio 2010, ha abrogato l'art. 5 della legge 30 novembre 1989, n. 386, relativo alla partecipazione delle province autonome ai finanziamenti recati da qualsiasi disposizione di legge;

Considerato che la possibilita' della profilazione molecolare, soprattutto utilizzando tecniche di Next Generation Sequencing (NGS), e la possibilita' di accedere a terapie mirate in base alla presenza di alterazioni molecolari che necessitano di test in grado di individuarle, rappresentano importanti innovazioni in oncologia;

Viste le raccomandazioni dell'ESMO (European Society for Medical Oncology) per l'impiego delle tecniche di NGS in pazienti con tumori metastatici che individuano il colangiocarcinoma non operabile o recidivato quale ulteriore neoplasia per la quale risulta ampiamente documentato l'utilizzo di test di NGS al fine di un'appropriata scelta terapeutica;

Visto il parere del Consiglio superiore di sanita' (CSS) - sezione I, sessione LII, del 15 febbraio 2022, espresso su richiesta della direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanita' del Ministero della salute, che afferma in merito ai test NGS che: «Sono disponibili test riconosciuti per evidenza e appropriatezza, largamente utilizzati (anche commerciali) per tutte le patologie oncologiche associate ad alterazioni genetiche actionable» e identifica i laboratori idonei per l'esecuzione di questi test come «Le strutture che hanno oggi una consolidata esperienza (> 2 anni) nella esecuzione di test NGS».

Visto il decreto del direttore generale della prevenzione sanitaria del 19 gennaio 2023, con il quale e' stato istituito il tavolo di

lavoro, cui partecipano esperti nazionali di provata esperienza, finalizzato a individuare i criteri e le modalita' di riparto del fondo di cui al richiamato art. 1, comma 539 della legge 29 dicembre 2022, n. 197, nonche' il sistema di monitoraggio dell'impiego delle risorse;

Visto che l'incidenza del colangiocarcinoma nella popolazione italiana e' pari a 3,4 casi ogni 100.000 abitanti, e che la sopravvivenza a cinque anni dei pazienti con diagnosi di colangiocarcinoma e' pari al 15% nelle donne e al 17% negli uomini;

Considerato 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, pari indicativamente a 1.700 l'anno;

Tenuto conto della distribuzione demografica sul territorio nazionale, sulla base dei dati forniti dall'ISTAT riferiti al 1° gennaio 2022;

Preso atto che 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;

Ritenuto necessario, pertanto, procedere alla definizione dei criteri e delle modalita' di ripartizione del fondo tra le regioni, riparametrando il numero dei pazienti eleggibili in modo da garantire almeno un test gratuito per ogni regione;

Decreta:

#### Art. 1

##### Finalita' e oggetto

1. Il presente decreto stabilisce i criteri e le modalita' di riparto delle risorse 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», nonche' il sistema di monitoraggio dell'impiego delle risorse medesime.

#### Art. 2

##### Criteri, modalita' di riparto delle risorse e monitoraggio

1. Per ciascuno degli anni 2023, 2024 e 2025, le risorse di cui al precedente art. 1, 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, che costituisce parte integrante del presente decreto.

2. Le modalita' e i requisiti per l'accesso ai test di NGS nei pazienti con colangiocarcinoma non operabile o recidivato, sono indicati nell'allegato 2, che costituisce parte integrante del presente decreto.

3. Per l'anno 2023, entro il 30 settembre 2023, le regioni trasmettono al Ministero della salute la delibera di recepimento delle disposizioni dell'allegato 2, indicando le modalita' organizzative per la prescrizione, l'esecuzione, l'utilizzo, il monitoraggio e 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.

4. 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, relativo all'anno 2023.

5. Per gli anni 2024, 2025, entro il 30 ottobre di ogni anno, le regioni trasmettono al Ministero della salute una relazione sulle attivita' svolte con i contenuti previsti nell'allegato 2, ivi incluso il numero di test effettivamente erogati, secondo i criteri stabiliti nel summenzionato allegato 2.

6. Il Ministero della salute, acquisito il parere del Comitato di coordinamento di cui al successivo art. 3, nei successivi trenta giorni, eroga alle regioni il finanziamento di cui al comma 1, relativo all'anno di riferimento.

7. La mancata o incompleta presentazione della relazione riferita a ciascun anno di attivita' comporta il recupero delle risorse trasferite e preclude il trasferimento alle regioni inadempienti del finanziamento per l'anno di riferimento.

8. Le regioni, previa presentazione delle relazioni di cui al comma 5, potranno utilizzare le risorse di cui all'art. 1, per lo svolgimento delle attivita' di cui all'allegato 2, fino a esaurimento delle stesse, anche negli anni 2026 e 2027. Le risorse non impiegate entro il 2027 sono restituite al Ministero della salute, che ne dispone ai sensi del comma 9.

9. Le eventuali risorse non trasferite o recuperate, rimangono nelle disponibilita' del Ministero della salute che provvedera' all'eventuale riparto alle regioni nel rispetto delle finalita' del presente decreto.

### Art. 3

#### Comitato di coordinamento

1. Con decreto del direttore della Direzione generale della prevenzione sanitaria e' istituito un comitato di coordinamento, composto da tre rappresentanti del Ministero della salute e da tre rappresentanti delle regioni.

2. Il comitato di coordinamento ha compito di valutare le delibere e le relazioni sulle attivita' svolte trasmesse dalle regioni, nei termini di cui all'art. 2, al fine di valutare la sussistenza dei requisiti richiesti per l'erogazione dei fondi.

3. Il comitato di coordinamento opera senza nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica.

Il presente decreto e' trasmesso agli organi di controllo ed e' pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Roma, 6 marzo 2023

Il Ministro: Schillaci

Registrato alla Corte dei conti il 27 marzo 2023

Ufficio di controllo sugli atti del Ministero del lavoro e delle politiche sociali, del Ministero dell'istruzione, del Ministero dell'universita' e della ricerca, del Ministero della cultura, del Ministero della salute, reg. n. 770

Allegato 1

Tabella di ripartizione fondi

Parte di provvedimento in formato grafico

Allegato 2

Modalita' 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 e' in aumento, e' 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 eta' e' 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 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. È necessario richiedere un ulteriore consenso qualora il risultato del test evidenzia 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.

#### 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.

È 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.

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 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.
- (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.