

## Nomenclatore LEA: risparmio di 27 milioni di euro con l'inserimento di tariffe per TEST NGS oncologici coerenti con i costi di produzione

Carmine Pinto,<sup>1,6</sup> Nicola Normanno,<sup>2,6</sup>

Claudio Jommi,<sup>3,6</sup> Giancarlo Pruneri,<sup>4,6</sup> Giovanni Ravasio<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>Presidente FICOG - Federation of Italian Cooperative Oncology Groups e  
Direttore Oncologia Medica, Comprehensive Cancer Centre, AUSL-IRCCS di Reggio-Emilia

<sup>2</sup>Direttore Dipartimento Ricerca Traslazionale - Istituto Nazionale Tumori - IRCCS Fondazione Pascale, Napoli

<sup>3</sup>Professore di Economia Aziendale, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale, Novara

<sup>4</sup>Direttore Dipartimento Patologia Diagnostica e Laboratorio - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano

<sup>5</sup>Direttore Economia Sanitaria

<sup>6</sup>Gruppo Multidisciplinare Innovatività (GMI)

*L'Oncologia di Precisione, con l'identificazione delle alterazioni genomiche possibili bersaglio di farmaci a target molecolare, sta determinando un ampio sviluppo delle terapie "personalizzate". In questo scenario in grande evoluzione – nonostante l'utilizzo della tecnologia "Next-Generation Sequencing" (NGS) sia prioritario in alcuni tumori in quanto consente, rispetto alle metodiche standard, la valutazione contemporanea di diverse alterazioni – non sono previste attualmente codifiche per test NGS oncologici nel Nomenclatore LEA, che entrerà in vigore il 1° gennaio 2024.*

*Il presente Documento è stato redatto dal Gruppo Multidisciplinare Innovatività (GMI), a seguito di un'attività di analisi su queste tematiche – condivisa in questi anni con Rappresentanti Istituzionali, Società Scientifiche e Associazioni Pazienti – che ha portato alla definizione dei costi della profilazione NGS nella pratica clinica, recepiti nei Decreti del Ministero della Salute per l'adenocarcinoma del polmone e per il colangiocarcinoma.*

***In particolare, il Documento – approfondendo la sostenibilità economico-finanziaria dell'inserimento nel Nomenclatore LEA di test NGS oncologici coerenti con i reali costi di produzione, grazie all'innovazione tecnologica continua – può rappresentare un utile strumento per la pianificazione in questo ambito.***

*Sono state quindi stimate le risorse necessarie per inserire nel Nomenclatore LEA le prestazioni per la profilazione genomica con NGS per tutti i casi individuati dai Decreti ministeriali per tumori in stadio avanzato quali l'adenocarcinoma del polmone (il cui fondo scade il 31.12.2023) e il colangiocarcinoma (pari rispettivamente a 16.460 e 1.695 pazienti all'anno). Inoltre, è stato valutato l'impatto dei test NGS relativi alle mutazioni BRCA1 e BRCA2 – complessivamente circa 19.000 pazienti annui affetti da tumori della mammella, prostata e ovaio (per quest'ultima neoplasia è stata presa in considerazione anche l'opzione di valutare l'HRD - Homologous Recombination Deficiency) – test NGS attualmente non inseriti nello schema del nuovo Tariffario LEA.*

*L'analisi ha valutato l'integrazione finanziaria al nuovo Nomenclatore LEA, per testare con NGS le neoplasie considerate, pari a 45 mil. € anziché i 72 mil. € stimati con tariffe antecedenti ai Decreti (adenocarcinoma del polmone e colangiocarcinoma) oppure tariffe regionali attuali (mammella, prostata e ovaio), con un risparmio (inteso come riduzione di allocazione di risorse SSN, in caso di finanziamento) per 27 mil. €.*

*Inoltre, è stata valutata, in riferimento alla recente intesa raggiunta dalla Conferenza Stato-Regioni sull'istituzione del Molecular Tumor Board (MTB), l'entità di un Fondo (quale intervento temporaneo) per testare con profilazione genomica estesa i circa 10.000-14.000 pazienti annui non suscettibili di ulteriori terapie oncologiche efficaci.*

*Le presenti proposte per un uso razionale delle risorse nell'Oncologia di Precisione, in modo da poter recuperare il gap evidenziato nel 2021 da ricerche a livello europeo, che indicano che in Italia soltanto il 2% di tutte le analisi di patologia molecolare viene attualmente eseguito con NGS a fronte di una media europea del 10%.*

***Proposte al fine di evitare che non vengano più erogate prestazioni di profilazione genomica NGS ai pazienti oncologici (soprattutto nelle Regioni in piano di rientro o commissariate, con limitazioni/diporti di effettuare spese extra LEA) coperte solo fino al 31.12.23 da uno specifico Fondo, oppure prestazioni non attualmente previste dal nuovo Nomenclatore, strategiche per la caratterizzazione molecolare e la definizione di una terapia appropriata.***

## Premessa

Nelle analisi effettuate in questi anni abbiamo riscontrato talvolta difficoltà a reperire informazioni di natura economica. Quasi sempre è stato possibile disporre dei dati delle Regioni (in ordine alfabetico) Emilia-Romagna, Lombardia e Veneto (menzionate ad esempio, insieme a Marche e Umbria, nel Decreto Ministero della Salute 30.12.21 (GU n. 50 del 01.03.2022) "Ripartizione dell'incentivo al processo di riorganizzazione della rete dei laboratori del SSN", **che ha stimato tra gli altri dati per l'anno 2019 la spesa nazionale per la Genetica medica pari a 475 milioni €,<sup>1</sup> che comprende le prestazioni dell'Oncologia di Precisione**, non quantificabili per mancanza di codifica specifica.

La presente premessa perché, anche in questo caso, pur disponendo di dati tratti da "letteratura grigia" su altre Regioni, viene fatto riferimento soprattutto a queste realtà regionali.

### 1. PROFILAZIONE GENOMICA ADENOCARCINOMA DEL POLMONE (Decreto Ministero Salute 30.09.22).

Nella GU n. 253 del 28.10.22 è stato pubblicato il Decreto MinSal 30.09.22 di "Riparto del fondo (relativo alla dotazione di 5 mil.€ per ciascuno degli anni 2022 e 2023, legge 234/2021) per il potenziamento dei test NGS di profilazione genomica dei tumori dei quali sono riconosciute evidenza e appropriatezza".<sup>2</sup>

**Il Decreto (secondo Raccomandazioni impiego NGS - ESMO 2020)<sup>3</sup> ha destinato il fondo ai pazienti con carcinoma non a piccole cellule non squamoso (adenocarcinoma) metastatico del polmone, con un costo (compreso quelli di struttura) per la profilazione con NGS di 1.150 € rispetto a 1.780 € con metodiche standard** (Pinto et al, GMI - Economia Sanitaria 2021; *tabella 9 in Appendice a pag. 9*),<sup>4</sup> con una riduzione delle tariffe del 44% per ogni paziente testato, in riferimento alle sole due tariffe NGS regionali pubblicate (Analisi GMI - Tariffe Regionali).<sup>5</sup>

Alla data del 30.06.23 il Decreto è stato recepito da 18 tra Regioni e Province autonome, rappresentando di fatto la prima tariffa nazionale di profilazione genomica NGS in Oncologia.

**Per poter testare i 16.460 casi di adenocarcinoma del polmone con NGS secondo indicazioni del Decreto, è necessario un finanziamento LEA annuale di 19 mil.€ anziché i 31 mil.€ stimati con tariffe antecedenti alla norma del 30.09.22, con un risparmio** (inteso come riduzione di allocazione di risorse SSN, in caso di finanziamento) **per 12 mil.€** (tabella 1).

L'inserimento di tale prestazione nel Nomenclatore LEA garantirebbe (a partire dal 2024, quando verrà meno il fondo legge 234/2021, di cui sopra) un appropriato percorso di diagnosi a tutti i pazienti affetti da questa neoplasia che necessitano di profilazione NGS.

UTILIZZO RISORSE SSN: SCENARIO NGS ADENOCARCINOMA DEL POLMONE ANTECEDENTE e POST DM MINSAL 30.09.2022 (a)<sup>2</sup>

REGIONI	CODICE TARIFFA ANTECEDENTE	Referenza	CASI DA TESTARE CON NGS DM MINSAL 30.09.22 (a)	TARIFFA ANTECEDENTE	STIMA FINANZIAMENTO LEA con TARIFFA ANTECEDENTE	TARIFFA DM MINSAL 30.09.22 (a)	FINANZIAMENTO LEA con TARIFFA DM MINSAL 30.09.22 (a)	RIDUZIONE ALLOCAZIONE RISORSE SSN con TARIFFA DM MINSAL 30.09.22 (a)
LOMBARDIA	91.29.7	(b)	2.940	2.072 €	6.091.680 €	1.150 €	3.381.000 €	2.710.680 €
VENETO	SEQGEN	(c)	1.300	2.014 €	2.618.200 €	1.150 €	1.495.000 €	1.123.200 €
EMILIA-ROMAGNA	ACCORDO	(d)	1.400	1.027 €	1.437.800 €	1.150 €	1.610.000 €	-172.200 €
ALTRE REGIONI		(d)	10.820	1.900 €	20.558.000 €	1.150 €	12.443.000 €	8.115.000 €
<b>TOTALE ITALIA</b>			<b>16.460</b>		<b>30.705.680 €</b>		<b>18.929.000 €</b>	<b>11.776.680 €</b>

(b) Nomenclatore Tariffario Lombardia - aggiornamento 23.09.21<sup>10</sup>

(c) Catalogo Veneto del Prescrivibile (CVP) - aggiornamento 08.09.21<sup>11</sup>

(d) Stima da Analisi GMI - Tariffe regionali di profilazione genomica in Oncologia - 2022<sup>5</sup>

ALTERAZIONI TESTATE con DM MINSAL 30.09.2022 (a)<sup>2</sup>

EGFR, ALK, ROS1, BRAF, NTRK, KRAS, RET, MET exon14 skipping, HER2 mutazioni

Tabella 1

### 2. PROFILAZIONE GENOMICA COLANGIOPOLMONE (Decreto Ministero Salute 06.03.23).

La GU n. 80 del 04.04.2023 ha pubblicato il Decreto MinSal 06.03.23 "Potenziamento dei test NGS per la profilazione genomica del colangiocarcinoma"<sup>6</sup> – in applicazione alla legge 197/2022 di incremento di 200.000 € per questa neoplasia, per ciascuno degli anni 2023-2025, del fondo NGS (legge 234/2021) – che deve essere recepito dalle Regioni entro il 30.09.23.

**In questo caso, per testare i 1.695 pazienti con colangiocarcinoma che necessitano di profilazione NGS secondo le indicazioni del Decreto, è necessario un finanziamento LEA annuale (compreso il fondo di 200.000 € per ciascuno dei restanti anni 2024-2025) di 2 mil.€ anziché i 3,2 mil.€ stimati con tariffe antecedenti alla norma del 06.03.23, con un risparmio (inteso come riduzione di allocazione di risorse SSN, in caso di finanziamento) per 1,2 mil.€ (tabella 2).**

**UTILIZZO RISORSE SSN: SCENARIO NGS COLANGIOCARCINOMA ANTECEDENTE e POST DM MINSAL 06.03.2023 (a)<sup>6</sup>**

REGIONI	CODICE TARIFFA ANTECEDENTE	Referenza	CASI DA TESTARE CON NGS DM MINSAL 06.03.23 (a)	TARIFFA ANTECEDENTE	STIMA FINANZIAMENTO LEA con TARIFFA ANTECEDENTE	TARIFFA DM MINSAL 06.03.23 (a)	FINANZIAMENTO LEA con TARIFFA DM MINSAL 06.03.23 (a)	RIDUZIONE ALLOCAZIONE RISORSE SSN con TARIFFA DM MINSAL 06.03.23 (a)
LOMBARDIA	91.29.7	(b)	291	2.072 €	602.952 €	1.150 €	334.650 €	268.302 €
VENETO	SEQGEN	(c)	142	2.014 €	285.988 €	1.150 €	163.300 €	122.688 €
EMILIA-ROMAGNA	ACCORDO	(d)	129	1.027 €	132.483 €	1.150 €	148.350 €	-15.867 €
ALTRE REGIONI		(d)	1.133	1.900 €	2.152.700 €	1.150 €	1.302.950 €	849.750 €
<b>TOTALE ITALIA</b>			<b>1.695</b>		<b>3.174.123 €</b>		<b>1.949.250 €</b>	<b>1.224.873 €</b>

(b) Nomenclatore Tariffario Lombardia - aggiornamento 23.09.21<sup>10</sup>

(c) Catalogo Veneto del Prescrivibile (CVP) - aggiornamento 08.09.21<sup>11</sup>

(d) Stima da Analisi GMI - Tariffe regionali di profilazione genomica in Oncologia - 2022<sup>5</sup>

**ALTERAZIONI TESTATE con DM MINSAL 06.03.2023 (a)<sup>6</sup>**

FGFR2, IDH1, NTRK, BRAF, MMR (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) + ulteriori geni classificati ESCAT 1 e 2

Tabella 2

**3. NUOVO NOMENCLATORE LEA: MANCANZA DI TARIFFE PER ALCUNE NEOPLASIE.**

Il documento della Conferenza delle Regioni e Province autonome del 19.04.23, "Posizione sullo schema di decreto concernente la definizione delle tariffe dell'assistenza specialistica ambulatoriale e protesica",<sup>7</sup> relativamente all'intesa raggiunta sul tema, evidenzia "la necessità di attivare congiuntamente con il Governo uno specifico monitoraggio sull'applicazione delle nuove tariffe per valutarne il relativo impatto economico-finanziario con l'obiettivo di verificare la sostenibilità dell'erogazione delle prestazioni di nuova introduzione e scongiurare che si aggravi ulteriormente la situazione economico-finanziaria dei bilanci regionali che versano già in condizioni di criticità".

**Lo schema del nuovo Nomenclatore LEA, che entrerà in vigore il 1° gennaio 2024, permette**

– con l'indicazione di tariffe specifiche per la valutazione delle singole alterazioni (tabella 3) – **un approccio uniforme sul territorio nazionale**

**alla tariffazione della profilazione genomica in Oncologia, seppur in mancanza attualmente di tariffe NGS oncologiche** (sono previste solo codifiche relative alla Genetica medica).<sup>8</sup>

E' stata infatti superata l'impostazione del precedente Nomenclatore Tariffario LEA (Decreto MinSal 18.10.12; Supplemento GU n. 23 del 28.01.13)<sup>9</sup> in vigore fino al 31.12.23, che non prevedeva tariffe per le singole alterazioni, ma tariffe relative alle prestazioni base di profilazione genica (Analisi di mutazione del DNA; Analisi di segmenti di DNA mediante sequenziamento; Estrazione di DNA o di RNA; Conservazione di campioni di DNA o di RNA). Tali tariffe (base) venivano valutate e moltiplicate (mediante attribuzione diversa di pesi) in modo differente nelle Regioni, portando così a una sorta di "giungla tariffaria" con forti variazioni regionali (esempio, da 272,65 € a 1.051,68 € per la valutazione delle mutazioni EGFR; da 196,74 € a 739,74 € per la valutazione delle mutazioni del gene KRAS).<sup>5</sup>

**SCHEMA NOMENCLATORE LEA (Intesa Stato-Regioni 19.04.23)<sup>8</sup>**  
**Tariffe singole ALTERAZIONI ONCOLOGICHE**

91.60.1	STATO MUTAZIONALE EGFR	€ 75,65
91.60.2	RIARRANGIAMENTO ALK. In caso di negatività incluso: ROS1	€ 256,00
91.60.3	STATO MUTAZIONALE K-RAS, N-RAS	€ 98,95
91.60.4	STATO MUTAZIONALE H-RAS	€ 151,30
91.60.5	STATO MUTAZIONALE K-RAS	€ 151,60
91.60.6	STATO MUTAZIONALE B-RAF	€ 151,30
91.60.7	INSTABILITA' MICROSATELLITARE	€ 151,60
91.60.8	STATO MUTAZIONALE C-Kit	€ 151,30
91.60.9	STATO MUTAZIONALE PDGFRA	€ 151,60
91.60.A	STATO HER2-neu	€ 151,30
91.60.B	METILAZIONE PROMOTORE MGMT	€ 151,60
91.60.C	MUTAZIONI IDH1-2	€ 151,30
91.60.D	CODELEZIONE 1p/19q	€ 151,60
91.60.E	STATO MUTAZIONALE RET	€ 151,30

Tabella 3

Ma la richiesta della Conferenza delle Regioni e Province autonome, circa la sostenibilità dell'erogazione delle prestazioni, si scontra – come nel caso **dei test NGS relativi alle mutazioni di BRCA1 e BRCA2 (per le neoplasie ovariche, della mammella e della prostata) – con l'assenza di specifiche tariffe dallo schema del nuovo Nomenclatore LEA e la contemporanea presenza a livello regionale di tariffe vigenti non coerenti con gli attuali costi di produzione.**

Per tali alterazioni – attualmente valutate con piccoli pannelli dedicati – sono state deliberate qualche anno fa (in riferimento ai costi delle tecnologie del periodo) delle tariffe, al momento elevate: **1.800 €** (Lombardia),<sup>10</sup> **2.438 €** (Veneto)<sup>11</sup> e **3.500 €** (Emilia-Romagna).<sup>12</sup>

Partendo dai dati effettivi delle prestazioni per BRCA 2021 in quest'ultima Regione,<sup>12</sup> dal numero di tali test stimati in Italia<sup>13</sup> e dalle tariffe sopra indicate è stato possibile valutare l'impatto economico a livello nazionale del test NGS delle mutazioni BRCA 1-2 per ovaio, mammella e prostata.

Dall'analisi dello scenario economico-organizzativo per tali mutazioni, l'Expert Panel GMI propone una tariffa NGS di 1.150 €: coerente con l'attuale valutazione NGS BRCA1-2 correlata ai costi di produzione, ma nell'ambito di un'implementazione progressiva dei pannelli di testing con l'inclusione di ulteriori geni (classificati ESCAT 1 e 2), associati a un aumentato rischio per questi tumori e per i quali sono in corso studi. Tariffa ad invarianza di costo nel breve-medio periodo e nella prospettiva di definire costi/tariffe NGS che comprendano tutte le alterazioni relative a queste neoplasie. La tariffa di 1.150 € per la valutazione di BRCA1-2 non è applicabile in caso di biopsia liquida, per la quale è in corso un'analisi specifica. Il tutto nel quadro di un aggiornamento (annuale o al massimo biennale) delle tariffe di profilazione genomica, in relazione all'innovazione tecnologica continua e alle alterazioni da testare.

**Per testare tutti i 19.000 pazienti stimati, affetti da queste neoplasie che necessitano di profilazione NGS con una tariffa di 1.150 €, è necessario un finanziamento LEA annuale di 22 mil.€ anziché i 38 mil.€ stimati con le tariffe regionali attuali sopra indicate, con una riduzione di allocazione di risorse SSN (in caso di finanziamento) di 16 mil.€ (tabella 4).**

**UTILIZZO RISORSE SSN SCENARIO NGS-BRCA (OVAIO, MAMMELLA, PROSTATA):  
CONFRONTO TARIFFE ATTUALI vs TARIFFA coerente con i costi di produzione (a)**

REGIONI	CODICE TARIFFA ATTUALE	Referenza	CASI STIMATI DA TESTARE CON NGS	TARIFFE ATTUALI	Stima Finanziamento LEA con TARIFFE ATTUALI	TARIFFA NGS-BRCA coerente con i costi di produzione (a)	Finanziamento LEA con TARIFFA NGS-BRCA coerente con i costi di produzione (a)	RIDUZIONE ALLOCAZIONE RISORSE SSN con TARIFFA NGS-BRCA coerente con i costi di produzione (a)
LOMBARDIA	91.29.1	(b)	3.200	1.800 €	5.760.000 €	1.150 €	3.680.000 €	2.080.000 €
VENETO	BRCA1/2	(c)	1.550	2.480 €	3.844.000 €	1.150 €	1.782.500 €	2.061.500 €
EMILIA-ROMAGNA	931810 931811	(d)	1.400	3.500 €	4.900.000 €	1.150 €	1.610.000 €	3.290.000 €
ALTRE REGIONI		(e)	12.850	1.800 €	23.130.000 €	1.150 €	14.777.500 €	8.352.500 €
<b>TOTALE ITALIA</b>			<b>19.000</b>		<b>37.634.000 €</b>		<b>21.850.000 €</b>	<b>15.784.000 €</b>

(a) Expert Panel - Gruppo Multidisciplinare Innovatività - 2023

(b) Nomenclatore Tariffario Lombardia - aggiornamento 23.09.21<sup>10</sup>

(c) Catalogo Veneto del Prescrivibile (CVP) - aggiornamento 08.09.21<sup>11</sup>

(d) Evento "Test BRCA-HRD in Regione Emilia-Romagna" (Bologna, 16.05.23)<sup>12</sup>

(e) Stima da Analisi GMI - Tariffe regionali profilazione genomica Oncologia - 2022<sup>5</sup>

**Tariffa NGS-BRCA: attuale e in prospettiva.** Dall'analisi dello scenario economico-organizzativo per queste alterazioni, l'Expert Panel GMI propone una tariffa NGS di 1.150 €: coerente con l'attuale valutazione NGS BRCA 1-2 correlata ai costi di produzione. Tale tariffa nell'ambito di un'implementazione progressiva dei pannelli di testing, con l'inclusione di ulteriori geni (classificati ESCAT 1 e 2), associati a un aumentato rischio per questi tumori e per i quali sono in corso studi. **Tariffa ad invarianza di costo nel breve-medio periodo e nella prospettiva di definire costi/tariffe NGS che comprendano tutte le alterazioni relative a queste neoplasie.**

Tabella 4

La ricerca in questi ultimi anni ha evidenziato che eventi di tipo genetico ed epigenetico possono provocare l'inattivazione di componenti diversi del *pathway* HR, oltre ai geni BRCA1 e BRCA2, causando un deficit dei meccanismi di riparazione omologa del DNA (*Homologous Recombination Deficiency*, HRD). Pertanto, per la maggior parte delle pazienti affette da neoplasia ovarica, è indicata l'analisi simultanea di BRCA e HRD in un unico test NGS con una strategia *upfront*<sup>13</sup> (test che per complessità è assimilabile a quelli di profilazione estesa).<sup>14</sup>

**Lo stesso studio del GMI effettuato sulla profilazione NGS nella pratica clinica** (che è stato recepito, nei Decreti del Ministero della Salute, quale costo per l'adenocarcinoma del polmone e per il colangiocarcinoma) **ha stimato anche gli aspetti economici relativi alla profilazione genomica estesa, pari a 1.850 €, costi di struttura compresi** (Pinto et al, GMI - Economia Sanitaria 2021; *tabella 9 in Appendice a pag. 9*).<sup>4</sup>

Ipotizzando quindi, un secondo scenario, **con la valutazione con NGS delle alterazioni HRD per l'ovaio (3.000 pazienti) e delle alterazioni BRCA1-2 per mammella e prostata (complessivamente 16.000 pazienti), il finanziamento LEA annuale corrisponde a 24 mil. € anziché i 38 mil. € (già stimati con le tariffe regionali attuali sopra indicate, con una riduzione di allocazione di risorse SSN (in caso di finanziamento) di 14 mil. € (tabella 5).**

UTILIZZO RISORSE SSN: SCENARIO NGS-BRCA (OVAIO, MAMMELLA, PROSTATA) con TARIFFE ATTUALI vs SCENARIO NGS-HRD (OVAIO) e NGS-BRCA (MAMMELLA e PROSTATA) con TARIFFE coerenti con i costi di produzione (a)							
NEOPLASIE	TEST NGS	CASI STIMATI DA TESTARE CON NGS	Referenza	Stima Finanziamento LEA con TARIFFE ATTUALI	TARIFFE NGS-HRD (OVAIO) e NGS-BRCA (MAMMELLA e PROSTATA) coerenti con i costi di produzione (a)	Finanziamento LEA con TARIFFE NGS-HRD (OVAIO) e NGS-BRCA (MAMMELLA e PROSTATA) coerenti con i costi di produzione (a)	RIDUZIONE ALLOCAZIONE RISORSE SSN con TARIFFE NGS-HRD (OVAIO) e NGS-BRCA (MAMMELLA e PROSTATA) coerenti con i costi di produzione (a)
OVAIO	HRD	3.000	(b)	NGS-BRCA (OVAIO, MAMMELLA, PROSTATA) (vedere tabella 4)	1.850 €	5.550.000 €	
MAMMELLA	BRCA1/2	9.000	(b)		1.150 €	10.350.000 €	
PROSTATA	BRCA1/2	7.000	(b)		1.150 €	8.050.000 €	
TOTALE ITALIA		19.000		37.634.000 €		23.950.000 €	13.684.000 €

(a) Expert Panel - Gruppo Multidisciplinare Innovatività (GMI) - 2023  
 (b) Gruppo Lavoro "Progetto accesso test BRCA-HRD" (Sanità24 - 28.04.23)<sup>13</sup>

**ALTERAZIONI VALUTATE generalmente con TEST NGS-HRD**  
 AKT1, ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CCNE1, CDK12, CHEK1, CHEK2, ESR1, FANCA, FANCL, FGFR1, FGFR2, FGFR3, MRE11, NBN, PALB2, PIK3CA, PPP2R2A, PTEN, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, TP53.

Tabella 5

**Pertanto, lo schema del nuovo Nomenclatore LEA necessita di alcuni importanti aggiustamenti** (evidenziati nella proposta di aggiornamento nella tabella 6 a pag. 6):

- (i) **inserimento di tariffe differenziate per i diversi test NGS in Oncologia, coerenti con i reali costi di produzione** (poiché nell'attuale versione sono previsti codici di riferimento esclusivamente per la Genetica medica): **a partire dall'adenocarcinoma del polmone e il colangiocarcinoma, alle alterazioni HRD per l'ovaio e a quella BRCA1-2 per mammella e prostata.**
- (ii) introduzione di alcuni test già di impiego clinico (relativi a farmaci rimborsati dal SSN o disponibili con altri accessi) e attualmente non indicati (MET exon 14 skipping, PIK3CA, ecc.)

**L'inserimento di codici specifici per i test NGS in Oncologia permetterebbe di quantificarne la specifica spesa sostenuta dal SSN e di attivare azioni di corretta programmazione, pianificazione e controllo.**

Inoltre, **il Nomenclatore LEA dovrebbe essere uno strumento dinamico nell'ambito di un "percorso virtuoso di aggiornamento" che coinvolga AIFA-Ministero Salute e Regioni, al fine di:**

- **recepire ed inserire nel Tariffario** (in modo automatico o con cadenza massima trimestrale) **le alterazioni genomiche correlate alla rimborsabilità di un nuovo farmaco da parte di AIFA;**
- **prevedere un aggiornamento** (annuale o al massimo biennale) **delle tariffe di profilazione genomica, in relazione all'innovazione tecnologica continua e alle alterazioni testate;**
- **assicurare un finanziamento adeguato dei Livelli Essenziali di Assistenza,** tale da garantire a tutti i cittadini sul territorio nazionale equità di accesso ad un percorso diagnostico e di cura appropriato (incluse le Regioni in piano di rientro o commissariate).

**Proposta aggiornamento schema NOMENCLATORE LEA**  
**con INSERIMENTO TARIFFE PROFILAZIONE NGS IN ONCOLOGIA coerenti con i costi di produzione**

NEOPLASIA	ALTERAZIONI MOLECOLARI	Farmaci rimborsati dal SSN	Farmaci altri accessi (a)	CODICE	TARIFFA
CARCINOMA POLMONE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC)	PD-L1	Pembrolizumab, Nivolumab, Atezolizumab, Cemiplimab, Durvalumab		91.41.B	61,25 €
	EGFR	Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, Osimertinib, Amivantamab		Tariffa NGS DM MinSal 30.09.22 (Fondo 5 mil € 2022-2023)	1.150,00 €
	ALK	Crizotinib, Ceritinib, Alectinib			
	ROS1	Crizotinib, Entrectinib			
	BRAF	Dabrafenib+Trametinib			
	NTRK	Larotrectinib, Entrectinib			
	RET	Selpercatinib, Pralsetinib			
	MET ex14	Capmatinib	Tepotinib		
KRAS G12C		Sotorasib, Adagrasib			
HER2 Mutazioni		Trastuzumab deruxtecan			
COLANGIO-CARCINOMA	FGFR2	Pemigatinib		Tariffa NGS DM MinSal 06.03.23 (Fondo 0,2 mil € 2023-2025)	1.150,00 €
	NTRK	Larotrectinib, Entrectinib			
	BRAF		Dabrafenib+Trametinib		
	IDH1		Ivosidenib		
PD-L1		CDD/GEM+Durvalumab		91.41.B	61,25 €
CARCINOMA MAMMARIO	HER2 Ampl.	Trastuzumab, Pertuzumab, TDM1, Lapatinib, Tucatinib, Neratinib	Trastuzumab deruxtecan	91.60.A	151,30 €
	PI3KCA	Alpelisib		Metodica non NGS (non inserita)	151,60 €
	BRCA 1-2	Olaparib Talazoparib		Tariffa NGS - BRCA 1-2 (coerente con i costi di produzione)	1.150,00 €
CARCINOMA STOMACO	HER2 Ampl.	Trastuzumab		91.60.A	151,30 €
	PD-L1	FOLFOX+Nivolumab		91.41.B	61,25 €
CARCINOMA COLON-RETTO	RAS	K-RAS		91.60.3	98,95 €
		N-RAS	Cetuximab, Panitumumab	91.60.3	98,95 €
		H-RAS		91.60.4	151,30 €
	BRAF	Encorafenib+Cetuximab		91.60.6	151,30 €
	HER2 Ampl.		Trastuzumab+Lapatinib	91.60.A	151,30 €
	MSI	Pembrolizumab, Nivolumab+Ipilimumab		91.60.7	151,60 €
MELANOMA	PD-L1	Nivolumab+Ipilimumab		91.41.B	61,25 €
	BRAF	Dabrafenib+Trametinib Vemurafenib+Cobimetinib Encorafenib+Binimetinib		91.60.6	151,30 €
	cKit		Imatinib	91.60.8	151,30 €
CARCINOMA OVAIO	HRD (b) (compreso BRCA 1-2)	Olaparib, Olaparib+Bevacizumab		Tariffa NGS - HRD (profilazione estesa coerente con costi produzione)	1.850,00 €
CARCINOMA PROSTATA	BRCA 1-2	Olaparib	Niraparib+Abiraterone acetato	Tariffa NGS - BRCA 1-2 (coerente con i costi di produzione)	1.150,00 €
CARCINOMA TIROIDE	RET	Selpercatinib		91.60.E	151,30 €
	BRAF	Dabrafenib+Trametinib		91.60.6	151,30 €
GIST	cKit	Imatinib		91.60.8	151,30 €
	PDGFRA		Avapritinib	91.60.9	151,60 €
Fusioni di NTRK	Alterazione con frequenza diversa in numerose neoplasie: Tumori ad elevata frequenza NTRK (c) Tumori NON ad elevata frequenza NTRK (d)	Farmaci rimborsati dal SSN Larotrectinib, Entrectinib		Test SCREENING Metodica non NGS (non inserita)	151,60 €
				Test NGS confirmatorio Vedere tariffa NGS della specifica patologia	1.150,00 €
MTB PROPOSTA FONDO DEDICATO: Profilazione NGS estesa 1.850 € (a cura GOM) + Valutazione risultati profilazione 150 € (a cura MTB) = Totale 2.000 € (dettaglio Tabella 7)				NGS MTB (profilazione estesa coerente con costi produzione)	1.850,00 €

CODICI e TARIFFE già presenti nello Schema Tariffario attuale

NGS/METODICHE e TARIFFE da inserire nel tariffario.

(a) "Uso compassionevole" D.M. 07.07.2017 (modalità uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica oppure uso terapeutico nominale)<sup>14</sup>

(b) La valutazione NGS-HRD (Homologous Recombination Deficiency) può essere richiesta dall'Oncologo - GOM<sup>13</sup>

(c) Tumori ad elevata frequenza di NTRK: Test di screening (FISH o RT-PCR); NON è obbligatorio test NGS confirmatorio (dettaglio tab. 10 appendice)<sup>19</sup>

(d) Tumori NON ad elevata frequenza di NTRK: Test di screening (FISH o RT-PCR) seguito in caso di positività da Test NGS confirmatorio (dettaglio tab. 10 appendice)<sup>19</sup>

Tabella 6

#### 4. PROFILAZIONE GENOMICA ESTESA e MOLECULAR TUMOR BOARD (MTB).

In data 10.05.23 la Conferenza Stato-Regioni ha sancito l'intesa sullo schema ministeriale recante l'istituzione dei Molecular Tumor Board (MTB) e l'individuazione dei centri specialistici per la esecuzione dei test per la profilazione genomica estesa,<sup>15</sup> il cui Decreto dovrebbe essere emanato a breve dal Ministero della Salute.

Tra i vari aspetti considerati dal Documento, da chiarire meglio nelle Linee Guida operative, al fine di assicurare al paziente un percorso appropriato e tempestivo, è la procedura secondo cui i Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM), accertata l'assenza di alternative terapeutiche autorizzate disponibili e le caratteristiche del paziente – (i) malattia oncologica in fase avanzata; (ii) assenza di alternative terapeutiche autorizzate ed erogate dal SSN; (iii) aspettativa di vita non inferiore a 3 mesi; (iv) PS 0-2 che renda il paziente candidabile ad un trattamento – sottopongono il caso a profilazione genomica estesa. La valutazione dei risultati della profilazione, di competenza del MTB – che interagisce con i GOM nell'ambito delle Reti Oncologiche Regionali (ROR) –, ha l'obiettivo di valutare il significato e le potenziali indicazioni cliniche derivate dalle alterazioni genomiche identificate, e quindi di intervenire sulla base della disponibilità di farmaci a target molecolare, con attenzione ai trattamenti off-label.

Per quanto riguarda gli aspetti economici, al costo relativo della profilazione genomica estesa, pari a 1.850 €,<sup>4</sup> deve essere aggiunto quello della successiva valutazione MTB, stimato in circa 150 €,<sup>16</sup> con un costo complessivo quindi di 2.000 €.

Il numero di casi da testare con profilazione estesa e successiva valutazione MTB è stimato tra 10.000 (tumori avanzati non suscettibili di trattamenti efficaci oltre la terza linea di terapia e carcinomi di origine ignota - CUP, come da Raccomandazioni impiego NGS ESMO - 2020)<sup>14</sup> e 14.421 (pazienti in linee avanzate eleggibili a NGS, da Fonte IQVIA, pari all'11% dei 131.096 pazienti incidenti in fase metastatica per anno, da Numeri del cancro - AIOM 2019).<sup>17</sup>

Pertanto, in riferimento al costo complessivo di 2.000 €, l'investimento per un Fondo dedicato per l'esecuzione dei test di profilazione estesa e per la successiva valutazione del MTB è compreso tra 20 mil.€ (10.000 casi) e 29 mil.€ (14.421 casi). (tabella 7)

PROPOSTA FONDO DEDICATO CASI MOLECULAR TUMOR BOARD				
Profilazione NGS estesa (a cura GOM) + Valutazione risultati profilazione (a cura MTB)				
Caratteristiche del paziente	Casi STIMATI	Referenza	COSTO complessivo	Entità FONDO
malattia oncologica in fase avanzata; assenza di alternative terapeutiche autorizzate ed erogate dal SSN; aspettativa di vita non inferiore a 3 mesi; PS 0-2 che renda il paziente candidabile ad un trattamento	10.000	(a)	2.000 €	20.000.000 €
	14.421	(b)	2.000 €	28.842.000 €

**Profilazione NGS estesa 1.850 € + Valutazione risultati profilazione 150 € = Costo complessivo 2.000 €**  
 (a) Incremento del Fondo Test NGS nell'ambito di un uso razionale delle risorse nell'Oncologia di Precisione (GMI) - 2022<sup>14</sup>  
 (b) Documento di consenso sullo sviluppo e sull'organizzazione dell'oncologia mutazionale in Italia - 2020<sup>17</sup>

Tabella 7

#### CONCLUSIONI.

L'analisi ha confermato che, con una programmazione attenta (da aggiornare con cadenza annuale o al massimo biennale), l'inserimento nei LEA di test NGS oncologici coerenti con i reali costi di produzione è condizione sostenibile e fondamentale al fine di garantire a tutti i cittadini sul territorio nazionale equità di accesso ad un percorso diagnostico e di cura appropriato.

Inoltre, un uso razionale delle risorse nell'Oncologia di Precisione può permettere di recuperare il gap evidenziato nel 2021 da ricerche a livello europeo, che indicano che in Italia soltanto il 2% di tutte le analisi di patologia molecolare viene attualmente eseguito con NGS a fronte di una media europea del 10%.<sup>18</sup>

Le presenti proposte (tabella 8) al fine di evitare che non vengano più erogate prestazioni di profilazione genomica NGS ai pazienti oncologici (soprattutto nelle Regioni in piano di rientro o commissariate, con limitazioni/divieti di effettuare spese extra LEA), coperte solo fino al 31.12.23 da uno specifico Fondo oppure prestazioni non attualmente previste dal nuovo Nomenclatore LEA, strategiche per la caratterizzazione molecolare e la definizione di una terapia appropriata.

UTILIZZO RAZIONALE RISORSE SSN: risparmio di 27 milioni di euro con l'inserimento di tariffe per TEST NGS oncologici coerenti con i costi di produzione nel Nomenclatore LEA

Neoplasia	Casi STIMATI	Tariffa PROPOSTA	Finanziamento LEA con Tariffa PROPOSTA	Referenza	FINANZIAMENTO LEA con TARIFFA ANTECEDENTE DM o TARIFFE REGIONALI ATTUALI	RISPARMIO: RIDUZIONE ALLOCAZIONE RISORSE SSN con Tariffe PROPOSTE
ADENOCARCINOMA (POLMONE) (DM MinSal 30.09.22)	16.460	1.150 €	18.929.000 €	Tab. 1	30.705.680 €	11.776.680 €
COLANGIOCARCINOMA (DM MinSal 06.03.23)	1.695	1.150 €	1.949.250 €	Tab. 2	3.174.123 €	1.224.873 €
OVAIO (HRD) (Profilazione NGS-estesa)	3.000	1.850 €	5.550.000 €	Tab. 5	37.634.000 €	13.684.000 €
MAMMELLA (BRCA)	9.000	1.150 €	10.350.000 €	Tab. 5		
PROSTATA (BRCA)	7.000	1.150 €	8.050.000 €	Tab. 5		
<b>TOTALE</b>	<b>37.155</b>		<b>44.828.250 €</b>		<b>71.513.803 €</b>	<b>26.685.553 €</b>

Tab 1 - Tariffa proposta: DM MINSAL 30.09.22<sup>2</sup> (riferimento a Pinto et al, GMI - Economia Sanitaria 2021)<sup>4</sup>

Tab 2 - Tariffa proposta: DM MINSAL 06.03.23<sup>6</sup> (riferimento a Pinto et al, GMI - Economia Sanitaria 2021)<sup>4</sup>

Tab 5 - Tariffe coerenti con i costi di produzione Expert Panel - Gruppo Multidisciplinare Innovatività (GMI) 2023

Tabella 8

**Il Documento è stato redatto dal Gruppo Multidisciplinare Innovatività (GMI)**

**Disclosure:** Il presente lavoro è il risultato degli incontri del GMI con il coordinamento di Economia Sanitaria srl, nel contesto del Progetto "Oncologia di Precisione e uso razionale delle risorse" supportato da un "unrestricted grant" di Amgen, AstraZeneca, Janssen-Cilag e Roche.

**Provenienza:** non commissionato, non sottoposto a peer-review.

**Pubblicato:** 26 luglio 2023

**Copyright:** © 2023 Economia Sanitaria srl, Monza (Italy)

**E-mail:** g.ravasio@economiasanitaria.it



APPENDICE

**PROFILAZIONE GENOMICA DEL NSCLC (PRATICA CLINICA - 1A LINEA DI TRATTAMENTO ed ESTESA-CGP)**  
**CONFRONTO COSTI TRA METODICHE STANDARD E TEST NGS (Pinto et al, GMI - Economia Sanitaria 2021)<sup>4</sup>**

ALTERAZIONI DA VALUTARE (BIOMARCATORI)	ESCAT ESMO	OSP 1	OSP 2	OSP 1	OSP 2	OSP 1	OSP 2	Totale COSTI con Overheads (d)		
		288 Pz	486 Pz	288 Pz	486 Pz	288 Pz	486 Pz			
		<b>Profilazione genomica NSCLC PRATICA CLINICA metod. STANDARD</b>		<b>Profilazione genomica NSCLC PRATICA CLINICA NGS</b>		<b>Profilazione genomica NSCLC NGS Estesa (CGP)</b>				
EGFR	I-A	✓	✓	✓	✓	✓	✓			
ALK	I-A	✓	✓	✓	✓	✓	✓			
ROS1	I-B	✓	✓	✓	✓	✓	✓			
BRAF	I-B	✓	✓	✓	✓	✓	✓			
NTRK	I-C	✓	✓	✓	✓	✓	✓			
RET	I-C	✓	✓	✓	✓	✓	✓			
MET exon 14 skipping	I-B	✓	✓	✓	✓	✓	✓			
KRAS	II-B	✓	✓	✓	✓	✓	✓			
ERBB2 Mutazioni	II-B	✓	✓	✓	✓	✓	✓			
PD-L1 (a)		IHC 100%	IHC 100%	IHC 100%	IHC 100%	IHC 100%	IHC 100%			
MET Amplificazioni		✓	✓	✓	✓	✓	✓			
ERBB2 Amplificazioni		---	---	---	---	✓	---			
ERBB2 Espressione (a)		IHC 100%	---	IHC 100%	---	IHC 100%	---			
FGFR 1-2-3		✓	---	✓	---	✓	---			
ALTRE Alterazioni (b)				✓	---	✓	---			
ULTERIORI Alterazioni (c)				---	---	✓	---			
MSI				---	---	✓	✓			
HRD				---	---	✓	---			
TMB (Tumor Mutational Burden)				---	---	✓	✓	✓		
<b>Totale COSTI con Overheads (d)</b>		euro	euro	euro	euro	euro	euro	<b>Totale COSTI con Overheads (d)</b>		
		1.696	1.866	1.781	1.125	1.166	1.146	1.680		
		<b>Profilazione genomica NSCLC Pratica Clinica (1a linea trattamento): Metodiche STANDARD</b>			<b>Profilazione genomica NSCLC Pratica Clinica (1a linea trattamento): NGS (pannello 52 geni + pannello fusioni)</b>			<b>Profilazione genomica NSCLC NGS Estesa (CGP) (pannello 300 geni)</b>		
		OSP 1	OSP 2	MEDIA	OSP 1	OSP 2	MEDIA	OSP 1	OSP 2	MEDIA

Alterazioni da valutare per NSCLC secondo DM MINSAL 30.09.2022  
**TERAPIE CON INDICAZIONI RIMBORSATE (agg. 14.07.23)**

Alterazioni da valutare per NSCLC secondo DM MINSAL 30.09.2022  
 con TERAPIE con MODALITÀ DIVERSE DI ACCESSO (agg. 14.07.23):  
 "uso compassionevole" D.M. 7 settembre 2017  
 (modalità uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica oppure uso terapeutico nominale)

Alterazioni INDICATE da valutare per NSCLC secondo  
 LG POLMONE AIOM 2020 e Raccomandazioni NGS ESMO 2020  
 + ALTRE Alterazioni (b)  
 e TERAPIE con FARMACI DISPONIBILI IN TRIALS CLINICI

ULTERIORI Alterazioni (c), MSI, HRD e TMB (Tumor Mutational Burden)

ESCAT-ESMO: Classificazione alterazioni molecolari a seconda della rilevanza come biomarcatori.

(a) PD-L1 e ERBB2 Espressione: non valutabili con test NGS, ma con immunistoichimica (metodica STD)

(b) ALTRE Alterazioni, quali AKT1, DDR2, ERBB4, NRAS, PDGFRA, PIK3CA

(c) ULTERIORI Alterazioni quali BRCA 1/2, CTNNB1, FBXW7, NRG1, PTEN, STK11, NOTCH1, SMAD4, MAP2K1, TP53 + 20 altre mutazioni molecolari.

(d) Totale COSTI con Overheads: questa voce comprende, oltre ai costi specifici per eseguire i test – (i) i costi del personale per il tempo dedicato; (ii) i materiali di consumo utilizzati; (iii) l'acquisto e manutenzione dei macchinari necessari – anche una stima dei costi di struttura (overheads), al fine di fornire indicazioni per la determinazione di tariffe. Per tale stima si è fatto riferimento alla letteratura scientifica che prevede l'incremento del 20% dei costi direttamente attribuibili all'attività diagnostica, non essendo disponibili dati specifici dei centri e non essendovi un dato italiano validato, a causa, tra gli altri aspetti, della variabilità dei sistemi di contabilità analitica.

Tabella 9

## APPENDICE

<b>Estratto Scheda Registri di monitoraggio AIFA (tratto da Nuove terapie agnostiche in oncologia - GMI 2021)<sup>19</sup></b>			
<b>Farmaci AGNOSTICI per il trattamento dei tumori solidi che esprimono una fusione dei geni NTRK (a)(b)</b>			
<b>integrato con frequenza fusioni NTRK (%) tratte dalla Letteratura (c)(d)</b>			
<b>TEST CONFIRMATORIO DELLA FUSIONE NTRK</b> (scheda AIFA)	<b>FISH</b>		
	<b>RT-PCR</b>		
	<b>NGS</b> <i>Test obbligatorio se NON tumore ad elevata frequenza (vedi Tipo di tumore)</i>		
<b>TIPO DI TUMORE</b> (scheda AIFA)	<b>FREQUENZA FUSIONI NTRK (%)</b>		<b>INDICAZIONI</b> (scheda AIFA)
	<b>(c)</b>	<b>(d)</b>	
Tumore delle ghiandole salivari	100	>90	<b>per tumore ad elevata frequenza di NTRK: non obbligatorio NGS come test confirmatorio</b> (vedi Test confirmatorio della fusione NTRK)
Fibrosarcoma infantile	91-100	>90	
Nefroma mesoblastico congenito	83-92	>90	
Carcinoma mammella secretorio	92	>90	
Carcinoma mammella non secretorio		<5	<b>per tumore NON ad elevata frequenza di NTRK: obbligatorio NGS come test confirmatorio</b> (vedi Test confirmatorio della fusione NTRK)
Sarcoma dei tessuti molli	1	<5	
Sarcoma dell'osso	1	<5	
Carcinoma colonretto	0.7-3.6	<5	
Carcinoma tiroide	2.4-12	5-25	
GIST	0.7-3.6	5-25	
NSCLC	0.2-3.3	<5	
Melanoma ( <b>neoplasie spitzoidi</b> )	0.3-0.5 <b>(16)</b>	<5 <b>(5-25)</b>	
Colangiocarcinoma		<5	
Carcinoma pancreas esocrino		<5	
Glioma ad alto grado ( <b>pediatrici</b> )	<b>(10)</b>	<5 <b>(&lt;5)</b>	
Ganglioglioma			
Glioblastoma	1.2		
Epatocarcinoma			
Carcinoma prostata			
Carcinoma ovaio			
Carcinoma endometrio			
Tumore neuroendocrino			
Neuroblastoma			
Tumore a sede primitiva sconosciuta			

a) Scheda Registro ROZLYTREK (Entrectinib) NTRK<sup>20</sup>b) Scheda Registro VITRAKVI (Larotrectinib) NTRK<sup>21</sup>c) Raccomandazioni 2020 sui Farmaci Agnostici (Gruppo di Lavoro AIOM – SIAPEC-IAP – SIBIOC – SIF)<sup>22</sup>d) Cocco E, et al. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. NatRevClinOncol 2018<sup>23</sup>

## BIBLIOGRAFIA

1. Decreto Ministero Salute 30.12.21 (GU n. 50 del 01.03.2022). Ripartizione dell'incentivo al processo di riorganizzazione della rete dei laboratori del Servizio sanitario nazionale.  
<https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2022/03/01/50/sg/pdf>  
(Ultimo accesso: 14 luglio 2023).
2. Decreto Ministero Salute 30.09.22 (GU n. 253 del 28.10.2022). Riparto del fondo per il potenziamento dei test di Next-Generation Sequencing di profilazione genomica dei tumori dei quali sono riconosciute evidenza e appropriatezza.  
<https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2022/10/28/253/sg/pdf>  
(Ultimo accesso: 14 luglio 2023).
3. Mosele F, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. Ann Oncol.2020 Nov;31(11):1491-1505  
<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.014>  
(Ultimo accesso: 14 luglio 2023)
4. Pinto C, et al. Economia Sanitaria 2021. Profilazione genomica del NSCLC: confronto costi tra metodiche standard e test NGS. (Gruppo Multidisciplinare Innovatività - GMI)  
[http://www.economiasanitaria.it/\\_primopiano/GMI-Profilazione\\_Genomica\\_NSCLC.pdf](http://www.economiasanitaria.it/_primopiano/GMI-Profilazione_Genomica_NSCLC.pdf)  
(Ultimo accesso: 14 luglio 2023)
5. Pinto C, et al. Economia Sanitaria 2022. Analisi delle tariffe regionali di profilazione genomica in Oncologia: urgente l'approvazione del tariffario nazionale Lea. (Gruppo Multidisciplinare Innovatività - GMI)  
[http://www.economiasanitaria.it/\\_primopiano/GMI-TARIFFE\\_REGIONALI.pdf](http://www.economiasanitaria.it/_primopiano/GMI-TARIFFE_REGIONALI.pdf)  
(Ultimo accesso: 14 luglio 2023)
6. Decreto Ministero Salute 06.03.23 (GU n. 80 del 04.04.2023). Potenziamento dei test Next-Generation Sequencing per la profilazione genomica del colangiocarcinoma.  
<https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2023/04/04/80/sg/pdf>  
(Ultimo accesso: 14 luglio 2023).
7. Documento Conferenza delle Regioni e delle Province autonome (23/47/SR29/C7 del 19.04.23). Posizione sullo schema di decreto concernente la definizione delle tariffe dell'assistenza specialistica ambulatoriale e protesica.  
<https://www.regioni.it/materie/salute/Downloads/News%202023-04-20%20DOCSRP29-IntesaDecretoTariffe.pdf>  
(Ultimo accesso: 14 luglio 2023).
8. Schema di decreto del Ministro della salute di concerto con il Ministro dell'economia delle finanze concernente la definizione delle tariffe dell'assistenza specialistica ambulatoriale e protesica  
<https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1681723698.pdf>  
(Ultimo accesso: 14 luglio 2023).
9. Decreto Ministero Salute 18.10.12 (Supplemento ordinario GU n. 23 del 28.01.13). Remunerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, assistenza ospedaliera di riabilitazione e di lungodegenza post acuzie e di assistenza specialistica ambulatoriale.  
<https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2013/01/28/23/so/8/sg/pdf>  
(Ultimo accesso: 14 luglio 2023).
10. Regione Lombardia - Nomenclatore Tariffario. Aggiornamento 23.09.21  
<https://www.regione.lombardia.it/wps/wcm/connect/4d9e0b94-a386-4f8d-9afd-a7b41a47738d/nomenclatore+tariffario+specialistica+ambulatoriale20210923.xlsx?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPACE-4d9e0b94-a386-4f8d-9afd-a7b41a47738d-nMioG8r>  
(Ultimo accesso: 14 luglio 2023)
11. Regione Veneto (Catalogo Veneto del Prescrivibile - CVP). Aggiornamento 08.09.21  
<https://salute.regione.veneto.it/web/fser/catalogo-veneto-prescrivibile>  
(Ultimo accesso: 14 luglio 2023)
12. Evento "Test BRCA-HRD in Regione Emilia-Romagna" (Bologna, 16.05.23)  
[https://www.mitcongressi.it/download/locandine/1873/REV09\\_16MAGGIO2023BOLOGNA.pdf](https://www.mitcongressi.it/download/locandine/1873/REV09_16MAGGIO2023BOLOGNA.pdf)  
(Ultimo accesso: 14 luglio 2023)
13. Gruppo di Lavoro "Progetto accesso test BRCA-HRD" (Sanità24 - 28.04.23)  
<https://www.sanita24.ilsole24ore.com/art/medicina-e-ricerca/2023-04-28/oncologia-garantire-l-accesso-test-brca-neoplasia-mammaria-e-prostatica-e-hrd-neoplasia-ovarica-115839.php?uuid=AEdKxGND>  
(Ultimo accesso: 14 luglio 2023)
14. Pinto C, et al. Economia Sanitaria 2022. Incremento del Fondo Test NGS nell'ambito di un uso razionale delle risorse nell'Oncologia di Precisione (Gruppo Multidisciplinare Innovatività - GMI)  
[http://www.economiasanitaria.it/index.asp?pagina=http://www.economiasanitaria.it/\\_primopiano/A94.asp](http://www.economiasanitaria.it/index.asp?pagina=http://www.economiasanitaria.it/_primopiano/A94.asp)  
(Ultimo accesso: 14 luglio 2023)

## BIBLIOGRAFIA

15. Istituzione dei Molecular Tumor Board (MTB) e individuazione dei centri specialistici per l'esecuzione dei test per la profilazione genomica estesa NGS (Rif. art. 8 commi 1-bis-1-quater Emendamento al DL 152/2021 - Disposizioni urgenti i per PNRR)  
<https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1683557494.pdf>  
(Ultimo accesso: 14 luglio 2023)
16. Pruneri G, et al. The Impact of Molecular Tumour Board on Costs and Patient Access to Personalized Medicine.  
<https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/euro2022-3568/118695>  
(Ultimo accesso: 14 luglio 2023)
17. Martini N, et al. Documento di consenso sullo sviluppo e sull'organizzazione dell'oncologia mutazionale in Italia  
Supplemento a Politiche sanitarie, vol. 21 - 2020 Il Pensiero Scientifico Editore  
[https://issuu.com/pensiero/docs/supp\\_ps\\_1-2020\\_web](https://issuu.com/pensiero/docs/supp_ps_1-2020_web)  
(Ultimo accesso: 14 luglio 2023)
18. IQN Path, ECPC ed EFPIA (2021) - Improving cancer care through broader access to quality biomarker testing. Policy recommendations  
<http://www.iqnpath.org/wp-content/uploads/2021/02/unlocking-the-potential-of-precision-medicine-in-europe.pdf>  
(Ultimo accesso: 14 luglio 2023)
19. Pinto C, et al. Economia Sanitaria 2021. Nuove terapie agnostiche in oncologia: approccio diagnostico-terapeutico  
(Gruppo Multidisciplinare Innovatività - GMI)  
[http://www.economiasanitaria.it/\\_primopiano/GMI-Profilazione\\_Genomica\\_NSCLC.pdf](http://www.economiasanitaria.it/_primopiano/GMI-Profilazione_Genomica_NSCLC.pdf)  
(Ultimo accesso: 14 luglio 2023)
20. Scheda Registro ROZLYTREK (Entrectinib) NTRK  
[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1561767/Scheda\\_registro\\_ROZLYTREK-entrectinib\\_NTRK\\_09.08.2021.zip](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1561767/Scheda_registro_ROZLYTREK-entrectinib_NTRK_09.08.2021.zip)  
(Ultimo accesso: 14 luglio 2023)
21. Scheda Registro VITRAKVI (Larotrectinib) NTRK  
[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1561767/Scheda\\_registro\\_VITRAKVI\\_NTRK\\_nuova-AIC\\_08.09.2021.zip](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1561767/Scheda_registro_VITRAKVI_NTRK_nuova-AIC_08.09.2021.zip)  
(Ultimo accesso: 14 luglio 2023)
22. Raccomandazioni 2020 sui Farmaci Agnostici (Gruppo di Lavoro AIOM – SIAPEC-IAP – SIBIOC – SIF)  
<https://www.aiom.it/raccomandazioni-2020-sui-farmaci-agnostici/>  
(Ultimo accesso: 14 luglio 2023)
23. Cocco E, et al. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. NatRevClinOncol 2018 Dec;15(12):731-747  
<https://www.nature.com/articles/s41571-018-0113-0>  
(Ultimo accesso: 14 luglio 2023)