2019.10.07 11:01:14 +02'00'

REPUBBLICA ITALIANA

BOLLETTINO UFFICIALE

della Regione Puglia

REGIONE PUGLIA

ANNO L | BARI, 7 OTTOBRE 2019 | n. 115

Deliberazioni del Consiglio e della Giunta

Il Bollettino Ufficiale della Regione Puglia si pubblica con frequenza infrasettimanale ed è diviso in due parti.

Nella parte I sono pubblicati:

a) sentenze ed ordinanze della Corte Costituzionale riguardanti leggi della Regione Puglia;
b) ricorsi e sentenze di Organi giurisdizionali che prevedono un coinvolgimento della Regione Puglia;
c) leggi e regolamenti regionali;
d) deliberazioni del Consiglio Regionale riguardanti la convalida degli eletti;
e) atti e circolari aventi rilevanza esterna;
f) comunicati ufficiali emanati dal Presidente della Regione e dal Presidente del Consiglio Regionale;
g) atti relativi all'elezione dell'Ufficio di Presidenza dell'Assemblea, della Giunta regionale, delle Commissioni permanenti e loro eventuali dimissioni;
h) deliberazioni, atti e provvedimenti generali attuativi delle direttive ed applicativi dei regolamenti della Comunità Europea;
i) disegni di legge ai sensi dell'art. 8 della L.R. n. 19/97;
j) lo Statuto regionale e le sue modificazioni;
k) richieste di referendum con relativi risultati;
l) piano di sviluppo regionale con aggiornamenti o modifiche.

Nella parte II sono pubblicati:

a) decreti ed ordinanze del Presidente della Giunta regionale;
b) deliberazioni della Giunta regionale;
c) determinazioni dirigenziali;
d) decreti ed ordinanze del Presidente della Giunta regionale in veste di Commissario delegato;
e) atti del Difensore Civico regionale come previsto da norme regionali o su disposizioni del Presidente o della Giunta;
f) atti degli Enti Locali;
g) deliberazioni del Consiglio Regionale;
h) statuti di enti locali;
i) concorsi;
j) avvisi di gara;
k) annunci legali;
l) avvisi;
m) rettifiche;
n) atti di organi non regionali, di altri enti o amministrazioni, aventi particolare rilievo e la cui pubblicazione non è prescritta.

SOMMARIO

"Avviso per i redattori e per gli Enti:
Il Bollettino Ufficiale della Regione Puglia si attiene alle regole della Legge 150/2000 per la semplificazione del linguaggio e per la facilitazione dell'accesso dei cittadini alla comprensione degli atti della Pubblica Amministrazione. Tutti i redattori e gli Enti inserzionisti sono tenuti ad evitare sigle, acronimi, abbreviazioni, almeno nei titoli di testa dei provvedimenti".

PARTE SECONDA

Deliberazioni del Consiglio e della Giunta

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 9 luglio 2019, n. 1293
DGR n.129/2018. Programma Operativo 2016-2018. Definizione delle Linee Guida Regionali ai DSM per l'attivazione dei Centri Diurni co-gestiti tra Associazione di familiari ed utenti, Asl ed Ambiti Sociali ai sensi dell'art. 9 lettera f) della L.R. 26/2006. 74869

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 23 settembre 2019, n. 1709
L.R. 30-04-1980, n. 34 - Conferma adesione della Regione Puglia all'Associazione delle Regioni Europee dei Prodotti di Origine - A.R.E.P.O., con sede in Bordeaux ed approvazione modifiche Statuto - anno 2019. 74874

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 23 settembre 2019, n. 1710
Approvazione schema di convenzione tra Regione Puglia e l'Agenzia regionale del Turismo Pugliapromozione, per la "Realizzazione di una Fiera del Mare nella città di Taranto", art. 3 della L.R. 2/2018 (Legge per Taranto) e art. 109 L.R. 67/2018 (Legge di Stabilità Regionale 2019). 74877

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 23 settembre 2019, n. 1711
L.R. n. 41 del 2 novembre 2017. Nomina Direttore Generale dell'Agenzia Regionale A.S.S.E.T. .. 74888

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 23 settembre 2019, n. 1712
D. Lgs. n. 102/04 - art. 6 - Proposta urgente al Ministero delle Politiche Agricole Alimentari e Forestali di declaratoria delle eccezionali avversità atmosferiche. Grandine e venti impetuosi giugno/luglio 2019. Territori dei Comuni della Provincia di Bari, Taranto, Foggia e Brindisi. Accesso al Fondo di Solidarietà Nazionale. 74890

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 23 settembre 2019, n. 1713
D. Lgs. n. 102/04 - art. 6 - Proposta urgente al Ministero delle Politiche Agricole Alimentari e Forestali di declaratoria delle eccezionali avversità atmosferiche. Accesso al Fondo di Solidarietà Nazionale. 74963

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 23 settembre 2019, n. 1715
L.R. 28/2018 - artt. 2 e 3 - Nuovi criteri per il riconoscimento di contributi per la realizzazione di interventi di prevenzione di danni da fauna selvatica. 74965

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 23 settembre 2019, n. 1717
Presa d'atto del 1° Atto Integrativo all'Accordo di programma Regione Puglia - MATTM, finalizzato alla programmazione e al finanziamento di interventi per la mitigazione del rischio idrogeologico. 74971

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 23 settembre 2019, n. 1718
POR Puglia FESR FSE 2014/2020 - Asse IV "Energia sostenibile e qualità della vita" Azione 4.1. "Interventi per l'efficientamento energetico di edifici pubblici" Avviso pubblico BURP n. del 64 del 01.06.2017 - Approvazione schema di disciplinare. 74981

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 23 settembre 2019, n. 1720
PON Inclusione-PON FEAD 2014-2020. Avviso n.4/2016 per il finanziamento di progetti regionali per interventi nelle maggiori aree urbane a contrasto della povertà estrema. Applicazione dell'avanzo di amministrazione vincolato ai sensi dell'art. 42, comma 8 del D.Lgs. 118/2011, come integrato dal D.Lgs. 126/2014, e variazione al Bilancio Finanziario Gestionale 2019 e pluriennale 2019-2021. 74995

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 23 settembre 2019, n. 1723
Misure finalizzate ad implementare l'aderenza terapeutica in pazienti cronici affetti da patologia asmatica - Approvazione del progetto elaborato dalla Commissione Regionale per la Farmacia dei Servizi di cui alla D.G.R. 2032/2016, ai sensi di quanto previsto dalla D.G.R. 473/2017. 75000

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 23 settembre 2019, n. 1724
Variazione al bilancio di previsione 2019. Applicazione dell'avanzo di amministrazione derivante da accantonamento per la reiscrizione dei residui passivi perenti ai sensi all'art. 51, comma 2, lett. g) del D.lgs. 118/2011 e ss.mm.ii. e iscrizione in termini di competenza e cassa sul Capitolo 721022 del bilancio di previsione 2019. 75031

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 23 settembre 2019, n. 1728
Recepimento degli Accordi Stato Regioni "Piano per l'innovazione del sistema sanitario basato sulle scienze omiche" (Rep.Atti n. 176/CRS del 26/10/2017) e "Protocollo per la valutazione di idoneità del donatore di organi solidi" (Rep. Atti 17/CSR del 24/01/2018). 75036

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 27 settembre 2019, n. 1736
POR Puglia 2014/2020. Asse VI, Azione 6. - Avviso pubblico per la selezione di interventi per la valorizzazione e la fruizione del patrimonio culturale appartenente ad enti ecclesiastici, pubblicato con Determinazione del Dirigente Sezione Valorizzazione territoriale n.8/2019. PROROGA DEL TERMINE DI PRESENTAZIONE DELLE ISTANZE. 75242

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 30 settembre 2019, n. 1739
Variazione al Bilancio annuale esercizio 2019 e pluriennale 2019 - 2021, per iscrizione risorse con vincolo di destinazione per l'attuazione degli interventi connessi alla realizzazione del Programma di Sviluppo Rurale della Puglia 2014-2020. 75246

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 30 settembre 2019, n. 1740
Variazione al Bilancio finanziario gestionale per l'iscrizione di risorse con vincolo di destinazione assegnate dal Ministero delle Politiche Agricole alimentari forestali ai sensi del Decreto legislativo 11 maggio 2018, n. 52. 75251

PARTE SECONDA

Deliberazioni del Consiglio e della Giunta

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 9 luglio 2019, n. 1293

DGR n.129/2018. Programma Operativo 2016-2018. Definizione delle Linee Guida Regionali ai DSM per l'attivazione dei Centri Diurni co-gestiti tra Associazione di familiari ed utenti, Asl ed Ambiti Sociali ai sensi dell'art. 9 lettera f) della L.R. 26/2006.

Assente il Presidente, sulla base dell'istruttoria espletata dalla Responsabile PO del Servizio Governo dell'Assistenza alle Persone in Condizioni di Fragilità, confermata dal Dirigente della Sezione Strategia e Governo dell'Offerta, riferisce quanto segue, il Vice Presidente:

La L.R. 30/98 "Norme e principi per il funzionamento dei dipartimenti di salute mentale previsti dalla legge regionale 28 dicembre 1994, n. 36" all'art 3, comma 4, stabilì che la riabilitazione in Salute Mentale fosse gestita anche tramite il concorso dell'associazionismo.

L'art.9 della L.R. n.26/2006 - che detta disposizioni programmatiche regionali per la tutela della salute mentale - ha previsto, tra l'altro, alla lettera f) la realizzazione di "*Centri Diurni con caratteristiche di Centri integrati tra sociale e sanitario, facilmente accessibili, gestiti di norma in ambito pubblico, fino ad un numero massimo di venti*" nei quali sperimentare forme di gestione integrata tra Dipartimenti di Salute Mentale (DSM), Ambiti Sociali ed Associazione di familiari ed utenti quale opportunità per la realizzazione di una piena cittadinanza degli utenti.

In diverse Regioni, nei DSM, la collaborazione tra operatori, utenti e familiari e cittadinanza si sta sempre più affermando come elemento determinante nella creazione di nuovi contesti di cura, al cui interno le persone con disagio mentale e i loro familiari partecipano attivamente alle decisioni che li riguardano, favorendo la costruzione di climi positivi in cui fiducia e speranza diventano aspetti sempre più riconoscibili. Questa modalità collaborativa, di condivisione e di protagonismo attivo di tutti, nata e sostenuta ormai da anni, è un approccio che si è rivelato fondamentale nel promuovere nuovi stili di intervento e nel migliorare la qualità delle prestazioni fornite dagli operatori dei Servizi. Ciò porta a riconoscere l'esperienza e perciò il sapere di ciascuno; credere nelle risorse di tutti; avere fiducia nel cambiamento come dimensione possibile; pensare che l'assunzione di responsabilità sia sempre un valore positivo.

Sul territorio regionale, nell'ambito della progettazione dei Piani di Zona, sono state realizzate alcune sperimentazioni di Centri Diurni attivati in sede di co-progettazione partecipata tra DSM ed Ambiti Sociali, come il Centro Sperimentale di socializzazione di Santeramo che afferisce al DSM della ASL Bari ed all'Ambito Sociale di Altamura (BA). *Il Centro, in virtù dei prevalenti obiettivi di carattere sociale, è ad accesso completamente libero e volontario ed ha la funzione di accogliere e favorire l'inclusione sociale delle persone con disagio psichico, prevalentemente di pazienti in carico al CSM stabilizzati clinicamente e non necessita di PTRI: accoglie, altresì, i famigliari che necessitano di informazione e sostegno.* *È caratterizzato da una forte integrazione con il contesto territoriale di riferimento, organizza eventi interni ed esterni, laboratori a partecipazione libera, interventi di supporto alle famiglie che versano in condizioni particolarmente critiche, incontri di tipo informativo rivolti ad utenti, gruppi famigliari, associazioni, cittadini e volontari.*
Punti di forza evidenziati:

- *Continuità nella frequenza dell'Utenza;*
- *Utenti che hanno individuato nel Centro un punto di riferimento per l'accoglienza ed il sostegno;*
- *Utenti che, inizialmente segnalati dal CSM come "persone isolate in casa", attualmente continuano a frequentare con assiduità il Centro e i luoghi messi a disposizione dalle Associazioni del territorio;*
- *Una presenza delle famiglie che si sentono "meno sole" e sostenute sia da esperti che da famiglie con problematiche analoghe;*
- *Una presenza delle Associazioni del territorio e di alcuni medici di base che hanno apprezzato il Centro;*
- *Un lavoro sinergico con l'associazione delle famiglie ATSM Speranza attivo, gli operatori del CSM e l'équipe del Centro Piazza Grande che attualmente rappresentano il Centro in un'unica équipe;*
- *Nessun ricovero presso il Servizio di Diagnosi e Cura negli ultimi tre anni degli utenti che hanno frequentato il Centro.*

Pertanto, in sede di approvazione del Programma Operativo 2016-2018, deliberato con provvedimento giuntale n. 129/2018, il Governo Regionale ha disposto che, con successivo atto, siano approvate le modalità di cogestione dei Centri Diurni tra DSM e Associazione di familiari ed utenti.

Tale tematica è stata trattata dal "Gruppo di Lavoro Tecnico- Istituzionale", istituito con DGR 1786 del 07.11.2017 con la finalità, tra l'altro, di procedere alla riorganizzazione della riabilitazione psichiatrica orientandola sempre più sui bisogni e sulle persone, "recovery-oriented".

Il suddetto orientamento è stato supportato nei lavori del Gruppo Tecnico Istituzionale dai quali è emersa un'ipotesi di Linee Generali di Indirizzo al fine di disciplinare i Centri Diurni attivati in sede di co-progettazione partecipata, attraverso la compartecipazione delle risorse tra DSM ed Ambiti Sociali.
Detti Centri saranno cogestiti tra Associazione di familiari ed utenti, Asl ed Ambiti Sociali, con l'eventuale coinvolgimento del Privato Sociale Accreditato, come previsto dall'art. 9 lettera f) della L.R. 26/2006.

Considerato il buon esito della sperimentazione di cogestione svoltasi sul territorio regionale, si ritiene opportuno definire le presenti linee guida regionali al fine di regolamentare la cogestione delle attività riabilitative diurne tra Associazioni di familiari ed utenti, Asl ed Ambiti Sociali, dotando i DSM di risorse finanziarie a sostegno di tale attività.
COPERTURA FINANZIARIA

I costi derivanti dalla stipula delle convenzioni tra le ASL e le Associazioni di familiari ed utenti, anche con riferimento alla spesa del personale, trovano copertura sul capitolo n. 711033 per € 1.500.000,00.

Il Presidente della Giunta Regionale, sulla base delle risultanze istruttorie, come innanzi illustrate, propone l'adozione del conseguente atto finale di competenza della Giunta ai sensi dell'art 4 comma 4 lett. D) della L.R. 7/97.

L A G I U N T A

- Udita la relazione e la conseguente proposta del Vice Presidente;

- Viste le sottoscrizioni poste in calce al presente schema dalla Responsabile PO del Servizio e dal Dirigente di Sezione;

- A voti unanimi espressi nei modi di legge

D E L I B E R A

Di fare propria la relazione del Presidente, che qui si intende integralmente riportata e trascritta.

Di definire le Linee Guida Regionali per l'attivazione dei Centri Diurni co-gestiti tra Associazione di familiari ed utenti, Asl ed Ambiti Sociali, con l'eventuale coinvolgimento delle Organizzazioni del Terzo Settore, intesi quali "servizi" di Salute Mentale orientati alla Recovery/Ripresa dando così contenuto attuativo a quanto previsto dall'art. 9 lettera f) della L.R. n. 26/2006, attivati in sede di coprogettazione partecipata, attraverso la compartecipazione delle risorse tra DSM ed Ambiti Sociali, come previste in allegato "A" al presente provvedimento che ne costituisce parte integrante e sostanziale.

Di stabilire che, in sintonia con gli orientamenti della Commissione Salute Mentale di cui alla DGR 1786/17 e con quanto riportato in narrativa, possono attivarsi in Puglia Centri Diurni cogestiti tra Associazione di familiari ed utenti, Asl ed Ambiti Sociali, con l'eventuale coinvolgimento delle Organizzazioni del Terzo Settore, previsti dall'art. 9 lettera f) della L.R. 26/2006.

Di prevedere che sul territorio di ciascuna ASL, i Centri Diurni co-gestiti, dotati dei requisiti individuati dal presente provvedimento, possano essere attivati su iniziativa delle ASL

Di prevedere che i rapporti tra le Asl, le Associazioni di familiari ed utenti e gli Enti del privato sociale accreditato, ove previsto, siano disciplinati tramite apposita convenzione che si rifarà ad uno schema - tipo regionale da determinare con apposito successivo atto.

Di prevedere che le esperienze di cogestione delle attività diurne già in atto tra le Associazioni di familiari ed utenti e le ASL possano adeguarsi alle disposizioni del presente provvedimento entro 18 mesi dall'approvazione.

Di prevedere, inoltre, che con provvedimento del Dirigente della Sezione SGO, si provveda a finanziare i DSM sulla scorta di presentazione delle propedeutiche proposte programmatiche.

Di prevedere che le risorse saranno ripartite tra le sei ASL, previa valutazione delle proposte, nel rispetto del criterio della popolazione residente per ciascun territorio di competenza.

Di prevedere che il presente provvedimento sia notificato alle ASL ed agli Ambiti Sociali della Puglia e sia pubblicato sul BURP.

IL SEGRETARIO DELLA GIUNTA
SILVIA PIEMONTE

IL PRESIDENTE DELLA GIUNTA
ANTONIO NUNZIANTE

Allegato A

Linee Guida Regionali ai DSM per l'attivazione dei Centri Diurni co-gestiti tra Associazione di familiari ed utenti, Asl ed Ambiti Sociali ai sensi dell'art. 9 lettera f) della L.R. 26/2006

Il Centro Diurno cogestito tra Associazione di familiari ed utenti, Asl ed Ambiti Sociali, con l'eventuale coinvolgimento delle Organizzazioni del Terzo Settore (Privato Sociale Accreditato), previsto dall'art. 9 lettera f) della L.R. 26/2006, è attivato in sede di co-progettazione partecipata, attraverso la compartecipazione delle risorse tra DSM ed Ambiti Sociali.

In virtù dei prevalenti obiettivi di carattere sociale, l'accesso alle persone con disagio psichico ed alle loro famiglie è libero e volontario, con la funzione di accogliere e favorire la socializzazione e l'inclusione sociale prevalentemente di pazienti in carico al CSM, stabilizzati clinicamente, che hanno concluso un percorso riabilitativo, nonché di supportare ed informare/formare i loro familiari.

Il Centro ha un'apertura settimanale orientata a garantire, a regime, n. 8 ore al giorno per 6 giorni alla settimana, ma comunque con una flessibilità che consenta lo svolgimento delle attività ed iniziative programmate e che debba essere prevista nella convenzione stipulata tra ASL, Ambito Sociale, Associazione ed, eventualmente, Privato Sociale Accreditato; potrà assicurare la frequenza da parte di almeno 20 persone con disagio psichico ed essere aperta alla frequenza di un numero anche superiore di utenti, familiari, cittadini, in occasione di iniziative ed attività che la prevedano.

Le figure professionali che compongono l'équipe e costituiscono lo standard minimo di personale sono:

- n. 1 Psicologo per 12 h settimanali;

- n. 1 Educatore/TRP Coordinatore per 5 h settimanali;

- n. 2 Educatori/TRP a tempo pieno (oppure n.4 Educatori /TRP part time per complessive 72 h settimanali);

- n. 1 OSS per 24 h settimanali

Le suddette figure professionali possono essere fornite dalla ASL o, qualora vi sia carenza di personale pubblico, dall'Associazione che cogestisce il Centro, o dal Privato Sociale Accreditato, qualora coinvolto.

I Servizi di pulizia e piccola manutenzione del Centro possono essere affidati a persone con disagio psichico, attraverso il reclutamento per il tramite di una Cooperativa sociale di tipo B e/o attraverso la definizione di uno specifico progetto individualizzato per il riconoscimento del sussidio omofamiliare.

Il coinvolgimento dei Soci dell'Associazione è esclusivamente di tipo volontario.

Il Centro, contraddistinto da una forte integrazione con il contesto territoriale di riferimento, organizza attività laboratoriali, con frequenza settimanale, pratico-manuali, espressive, sportive, culturali, artistiche che potranno essere condotte dai volontari dell'Associazione o da altre Associazioni di volontariato presenti sul territorio.

Inoltre, l'Associazione organizza eventi interni ed esterni, con finalità di risocializzazione di lotta allo stigma, di crescita culturale e realizza interventi informativi e di supporto rivolti alle famiglie.

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA

La convenzione tra la ASL, l'Ambito e l' Associazione di familiari ed utenti seguirà le procedure previste dall'art 56 del Dlgs 117/17 "Codice del Terzo Settore", privilegiando le Associazioni di familiari ed utenti appartenenti al territorio di riferimento del CSM in cui allocato il Centro e garantendo, inoltre, nel miglior modo possibile, la continuità assistenziale e la stabilità delle relazioni. L'eventuale coinvolgimento del Privato Sociale Accreditato seguirà all'uopo le procedure previste dal Codice degli Appalti D.lgs n.50/2016.

Il direttore del DSM provvederà alla determinazione di un Budget, al fine di cofinanziare le attività del Centro diurno cogestito, comprensivo del rimborso delle spese del Personale Tecnico previsto, qualora non fornito dal Servizio Pubblico.

Il Centro può essere identificato come entità edilizia autonoma o come spazio aggregato ad altre strutture, fermi restando gli specifici requisiti previsti per ciascuna struttura.

La struttura deve, in ogni caso, prevedere:

- congrui spazi destinati alle attività, non inferiori ad una superficie di almeno mq 250, inclusi i servizi igienici e le zone ad uso collettivo;
- zone ad uso collettivo, suddivisibili anche attraverso elementi mobili, per il ristoro, le attività di socializzazione e ludico-motorie con possibilità di svolgimento di attività individualizzate;
- una zona riposo distinta dagli spazi destinati alle attività;
- autonomi spazi destinati alla preparazione e alla somministrazione dei pasti, in caso di erogazione del servizio;
- spazio amministrativo;
- linea telefonica abilitata a disposizione degli/lle utenti;
- servizi igienici attrezzati:
- 2 bagni per ricettività fino a 20 utenti, di cui uno destinato alle donne;
- 3 bagni per ricettività oltre 20 utenti, di cui uno riservato in rapporto alla ricettività preventiva uomini/donne.
- un servizio igienico ed un o spogliatoio per il personale.

Tutti i servizi devono essere dotati della massima accessibilità in conformità alle norme vigenti in materia di superamento delle barriere architettoniche.

Il presente allegato di compone di n. 2 pagine inclusa la presente.

Il Dirigente della Sezione Strategia e Governo dell'Offerta

Il Dirigente di Sezione
Giovanni Campobasso

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 23 settembre 2019, n. 1709

L.R. 30-04-1980, n. 34 - Conferma adesione della Regione Puglia all'Associazione delle Regioni Europee dei Prodotti di Origine - A.R.E.P.O., con sede in Bordeaux ed approvazione modifiche Statuto - anno 2019.

Il Presidente della Giunta Regionale, sulla base dell'istruttoria espletata dal Direttore Amministrativo del Gabinetto e confermata dal Capo di Gabinetto, riferisce quanto segue:

Nell'ambito dei Principi statutari la Regione esercita le proprie funzioni di governo "*attuando il principio di sussidiarietà, come responsabilità primaria delle istituzioni più vicine ai bisogni e come integrazione costante con le iniziative delle formazioni sociali e del volontariato dirette all'interesse generale e alla tutela pubblica dei diritti universali*" (art. 1, comma 4, dello Statuto).
L'attuazione dei principio di sussidiarietà, nella specifica declinazione orizzontale, fa sì che anche iniziative promosse da soggetti privati assurgano ad attività istituzionali della Regione, laddove siano volte a perseguire finalità individuate nello Statuto della Regione.

Già con la Legge regionale 30 aprile 1980 n. 34 "Norme per l'organizzazione e la partecipazione a convegni, congressi ed altre manifestazioni e per l'adesione ad enti ed associazioni", in particolare prevede all'art. 1 lettera c) e all'art. 4 che la Regione, nell'ambito delle attività volte a perseguire le proprie finalità statutarie, possa aderire ad enti, istituzioni, associazioni, comitati e qualsiasi altro organismo pubblico o privato che si propone per lo sviluppo culturale, scientifico, economico, artistico, turistico, sociale e sportivo della comunità regionale e che non abbiano scopo di lucro.

La Giunta regionale con provvedimento n. 1803 del 6 agosto 2014 ha indicato i criteri e le modalità di applicazione della L.R. n. 34/1980 approvando le "Linee guida per l'attuazione di iniziative istituzionali della Regione. Criteri e modalità di applicazione della L.R. n. 34/1980 e dell'art. 2 L.R. n. 3/2008".

Le succitate Linee Guida prevedono espressamente al Titolo II Capo III art. 16 comma 2 lett. a) che l'adesione della Regione agli enti consiste nel versamento di quote annuali determinate a norma dello statuto o del regolamento dell'ente richiedente; l'art. 17 comma 3) prevede la possibilità di recesso unilaterale in ogni momento da parte della Regione per motivazioni di riduzione o di razionalizzazione della spesa pubblica.

Con deliberazione n° 722 del 15.05.2018 la Giunta Regionale ha disposto la conferma dell'adesione per l'anno 2018 all'Associazione delle Regioni Europee dei Prodotti di Origine - A.R.E.P.O., con sede in Bordeaux.

L'Associazione è una rete di governi regionali e di associazioni di produttori che opera nel settore dei prodotti di origine, ed ha l'obiettivo di promuovere e difendere gli interessi dei produttori e dei consumatori delle Regioni europee impegnate nella valorizzazione dei prodotti agroalimentari di qualità.

Il Presidente dell'Associazione delle Regioni Europee dei Prodotti di Origine - A.R.E.P.O., con sede in Bordeaux, con nota del 31.01.2019, ha comunicato che, il Comitato Esecutivo nella riunione tenutasi a LIeida (Catalogna) il 23.01.2019, ha discusso i risultati finanziari per il 2018 e il bilancio preventivo 2019 e ha deciso di mantenere invariata la quota associativa rispetto all'anno precedente, confermando per l'anno 2019 l'importo di € 4.500,00.

Tra le attività proposte per il 2019, il Consiglio ha deciso di concentrarsi sui produttori e sul tema della vendita diretta da parte degli stessi, inoltre sarà condotta una ricerca sul vino, al fine di sviluppare una strategia specifica per capire quanto possa essere utile un'attività di lobbying su questo tema a Bruxelles. Le azioni intraprese dall'associazione hanno altresì riguardato le politiche di promozione della DG AGRI, con una proposta per il programma di lavoro annuale per il 2019, di aumentare il buget riservato ai sistemi di qualità europei, ponendo nuovamente l'accento sui prodotti che rientrano dei sistemi di qualità UE.

Con nota prot. n. AOO-174-0001657 del 04.04.2019 del Capo di Gabinetto e con successivi solleciti del 05.07.2019 e del 26.08.2019 del Direttore Amministrativo del Gabinetto, si è chiesto all'Assessore all'Agricoltura e al Direttore del Dipartimento Agricoltura e Sviluppo Rurale, competenti per materia, il previsto parere,

così come regolamentato dalle succitate Linee Guida approvate con DGR n. 1803/2014 che prevedono espressamente al Titolo II Capo III art. 18 l'acquisizione del parere dell'Assessore competente per materia e, ai sensi dell'art. 17, l'Assessore competente per materia, seguirà attivamente l'attività dell'Associazione.

Con nota prot n. AOO_001/0001641 del 05.09.2019 il Direttore del Dipartimento Agricoltura, Sviluppo Rurale e Ambiente, sentito il Servizio Associazionismo, ha ritenuto di confermare l'adesione della Regione Puglia all'Associazione A.R.E.P.O. per l'anno 2019.

Con la L.R. n. 67 del 29.12.2018 avente ad oggetto: "Disposizioni per la formazione del bilancio di previsione 2019 e bilancio pluriennale 2019-2021 della Regione Puglia" è stata approvata la legge di stabilità regionale per l'anno 2019.

Con L.R. n. 68 del 28.12.2018, avente ad oggetto "*Bilancio di Previsione della Regione Puglia per l'esercizio finanziario 2019 e pluriennale 2019-2021*" il Consiglio Regionale ha approvato il bilancio di previsione per l'esercizio finanziario 2019 e pluriennale 2019-2021, predisposto secondo i criteri di cui al D.Lgs n. 118/2011.

Con D.G.R. n. 95 del 22.01.2019 avente ad oggetto: "*Bilancio di previsione per l'esercizio finanziario 2019 e pluriennale 2019-2021. Articolo 39 comma 10, del decreto legislativo 23 giugno 2011, n. 118. Documento tecnico di accompagnamento e Bilancio Finanziario Gestionale. Approvazione*" la Giunta ha deliberato, tra l'altro, il riepilogo generale delle spese per il Bilancio finanziario gestionale 2019-2021 individuando i capitoli per l'esercizio finanziario 2019, tra cui il **1341** "*Quote annuali e contributi finanziari straordinari per adesioni ad organismi internazionali. Art. 4 L.R. 30.04.1980, n. 34 - Trasferimenti correnti al resto del mondo*".

Con D.G.R. n. 1278 del 08.07.2019 - Pareggio di bilancio. Secondo provvedimento, è stato autorizzato, nel rispetto dei vincoli di cui all'art. 1 comma 466, della legge n. 232/2016, l'impegno delle spese per gli importi ulteriormente assegnati a ciascun Assessorato, affinché siano rispettati i vincoli di finanza pubblica.

Con A.D. n. 32 del 26.07.2019 il Segretario Generale del Presidente ha autorizzato il Gabinetto del Presidente ad assumere i necessari provvedimenti di spesa a valere sul corrente esercizio finanziario.

Si ritiene che la conferma dell'adesione per l'anno 2019 all'Associazione delle Regioni Europee dei Prodotti di Origine - A.R.E.P.O., con sede in Bordeaux possa dare un valido supporto alla Regione, per le attività che svolge nel territorio.

In ragione della funzionalità della partecipazione a detto Organismo per l'attuazione del programma di governo, si sottopone alla Giunta regionale la conferma dell'adesione all'Associazione A.R.E.P.O., perché ne valuti la pubblica utilità al fine della conferma all'adesione, corrispondendo una quota associativa pari ad **€ 4.500,00** per l'anno 2019.

COPERTURA FINANZIARIA D.Lgs n. 118/2011 e ss. mm. ii. **Esercizio finanziario 2019**
Il presente provvedimento comporta una spesa di € **4.500,00** a carico del Bilancio Autonomo Regionale - da finanziare con le disponibilità del capitolo **1341** - esercizio finanziario 2019 - **C.R.A. 41.02 - Missione, Programma, Titoio: 01.01.1.4 - Macroaggregato 04 - Piano dei conti Finanziario: U1.04.05.04.001 -** L.R. n. 68 del 28.12.2018, avente ad oggetto "*Bilancio di Previsione della Regione Puglia per l'esercizio finanziario 2019 e pluriennale 2019-2021*" secondo i criteri di cui al D.Lgs n. 118/2011 e D.G.R. n. 95 del 22.01.2019. La copertura finanziaria riveniente dal presente provvedimento è autorizzata dalla D.G.R. n° 1278 del 08.07.2019 e dall'Atto Dirigenziale n. 32 del 26.07.2019 del Segretario Generale della Presidenza. All'impegno, alla liquidazione ed al pagamento della somma esigibile si provvederà con successivo atto dirigenziale entro il corrente esercizio finanziario.

Il presente provvedimento rientra nella specifica competenza della Giunta Regionale ai sensi dell'art. 4, comma 4, lett. k della L.R. n. 7/97.

Il Presidente relatore, sulla base delle risultanze istruttorie come innanzi illustrate, propone alla Giunta l'adozione del conseguente atto finale.

LA GIUNTA

Udita la relazione e la conseguente proposta del Presidente;
Vista le sottoscrizioni poste in calce al presente provvedimento dal Direttore Amministrativo del Gabinetto e confermata dal Capo di Gabinetto;
A voti unanimi espressi nei modi di legge

DELIBERA

- di prendere atto di quanto esposto in narrativa e che qui s'intende integralmente riportato;

- di disporre, ai sensi degli artt. 1, lett. c) e 4 della L.R. n. 34/1980, la conferma dell'adesione della Regione Puglia all'Associazione delle Regioni Europee dei Prodotti di Origine - A.R.E.P.O. con sede in Bordeaux, per l'anno 2019;

- di approvare, con il presente provvedimento la spesa di **€ 4.500,00** a carico del Bilancio Autonomo Regionale da finanziare con le disponibilità del capitolo **1341** - esercizio finanziario 2019 -;

- la copertura finanziaria riveniente dal presente provvedimento è autorizzata dalla D.G.R. n° 1278 del 08.07.2019 e dall'Atto Dirigenziale n. 32 del 26.07.2019 del Segretario Generale della Presidenza;

- di incaricare il Direttore Amministrativo del Gabinetto a provvedere al relativo atto dirigenziale di impegno e liquidazione della spesa da adottarsi entro il corrente esercizio finanziario;

- di notificare il presente provvedimento al Presidente dell'Associazione delle Regioni Europee dei Prodotti di Origine - A.R.E.P.O. con sede in Bordeaux ed all'Assessorato all'Agricoltura che segue l'attività dell'Associazione;

- di assicurare la presenza, in organi statutari, di un rappresentante della Regione Puglia, designato dal Presidente della Giunta Regionale, così come previsto dalla L.R. n. 34/80 e dall'art. 16 delle Linee Guida approvate dalla D.G.R. n. 1803 del 06.08.2014;

- di provvedere alla pubblicazione del presente provvedimento sul BURP e sul sito istituzionale della Regione Puglia.

IL SEGRETARIO DELLA GIUNTA
SILVIA PIEMONTE

IL PRESIDENTE DELLA GIUNTA
MICHELE EMILIANO

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 23 settembre 2019, n. 1710

Approvazione schema di convenzione tra Regione Puglia e l'Agenzia regionale del Turismo Pugliapromozione, per la "Realizzazione di una Fiera del Mare nella città di Taranto", art. 3 della L.R. 2/2018 (Legge per Taranto) e art. 109 L.R. 67/2018 (Legge di Stabilità Regionale 2019).

Il Presidente della Giunta Regionale, dr. Michele Emiliano, sulla base dell'istruttoria espletata dal Dirigente della Sezione Direzione Amministrativa dei Gabinetto e, confermata dal Capo di Gabinetto, riferisce quanto segue:

Considerato che la legge regionale n. 2 del 16/01/2018 "Indirizzi per lo sviluppo, la sostenibilità ambientale e la coesione economica e sociale del territorio di Taranto", al fine di mettere a disposizione della Città di Taranto ogni sforzo ed ogni azione di governo, ordinaria e straordinaria, in grado di promuovere uno sviluppo diverso, basato sulla fiducia e la speranza di un futuro migliore, per le persone, le famiglie, le imprese che la compongono, ha indicato tra gli obiettivi di cui all'art. 3, comma 1:

a) sostenere un processo di trasformazione del tessuto socio-economico attraverso iniziative finalizzate:
   1) alla valorizzazione del potenziale di sviluppo e delle risorse locali, mediante la promozione e l'integrazione di filiere produttive artigianali, industriali e agro-alimentari, con valore nutrizionistico e salutistico coerentemente con il progetto della Presidenza della G.R. "Apulian Lifestyle", anche legate alla *blue economy*;
   2) all'attrazione di investimenti strutturali esterni e airinternazionallzzazione delle piccole e medie imprese (PMI);

Preso atto che la legge regionale n. 67/2018, con la quale sono state dettate disposizioni per la formazione del bilancio di previsione per l'anno 2019, ha previsto all'art. 109 misure rivolte al fine di sostenere un processo di trasformazione del tessuto socio-economico della Città di Taranto attraverso iniziative finalizzate alla valorizzazione del potenziale di sviluppo e delle risorse locali, mediante la promozione e l'integrazione di filiere produttive legate alla blue economy per la realizzazione di una fiera del mare nella Città di Taranto, per le quali nel bilancio regionale autonomo, nell'ambito della missione 18, programma 1, titolo 1, sono state assegnate una dotazione finanziaria per l'esercizio finanziario 2019, in termini di competenza e di cassa, di euro 200 mila sul capitolo 1801007, con piano dei conti 1.4.3.99 - Trasferimenti correnti ad altre imprese.

Considerato che con DGR n.l284 del 09/07/2019 è stato istituito il nuovo capitolo di spesa 1801009, sul quale è stato trasferito i'intero importo di 200.000 € del capitolo 1801007, nell'ambito della Missione 18, Programma 1, Titolo 1, denominato "Art. 3, lett. a), punto 1, L.R. n. 2/2018 - legge su Taranto - spese per la realizzazione di una filiera del mare nella Città di Taranto. Trasferimenti correnti ad amministrazioni locali", ed è stato approvato lo schema di convenzione tra le Regione Puglia e Unioncamere Puglia, al fine di attuare l'intervento in oggetto previsto ad ottobre 2019.

Tenuto conto che Unioncamere Puglia con nota prot. 603 del 29 agosto 2019 ha comunicato di non essere in condizione di svolgere, nei tempi previsti dalla suddetta DGR, le attività di sua competenza necessarie all'attuazione dell'intervento in oggetto e previste nello schema di convenzione.

Vista la nota del Direttore Amministrativo del Gabinetto del Presidente prot. n.3916 del 02/09/2019 trasmessa ad Unioncamere Puglia con la quale si rappresenta l'impossibilità a prorogare la realizzazione dell'evento in oggetto.

Considerata la necessità di definire un'Amministrazione Locale quale soggetto partner per la realizzazione dell'iniziativa che subentri a Unioncamere Puglia, con mission e competenze coerenti con le attività previste nello schema di convenzione suddetto.

Considerato che:

- Pugliapromozione, l'Agenzia regionale del Turismo (istituita con Decreto del Presidente della Giunta della Regione Puglia n. 176/2011 così come previsto dalla Legge Regionale n.1/2002, modificata dalla Legge regionale n. 18/2010), è lo strumento operativo delle politiche della Regione Puglia in materia di promozione dell'immagine unitaria della Regione e promozione turistica locale;
- La L.R. 11 febbraio 2002, n.1 disciplina l'organizzazione turistica della Regione Puglia sulla base dello Statuto regionale e della Legge nazionale 29 marzo 2001, n.135, definendo l'attività della Regione e l'esercizio delle funzioni attribuite agli altri enti o organismi interessati allo sviluppo del Turismo;
- ai sensi dell'art. 2, comma 2, del Regolamento regionale n. 9/2011, alle lettere a), e) ed f), nella definizione dei compiti dell'ARET, stabilisce che l'ARET *"promuove la conoscenza e l'attrattività del territorio, nelle sue componenti naturali, paesaggistiche e culturali, materiali e immateriali, valorizzandone le eccellenze", "sviluppa e coordina gli interventi a fini turistici per la fruizione e la promozione integrata a livello territoriale del patrimonio culturale, delle aree naturali protette e delle attività culturali, nel quadro delle vocazioni produttive dell'intero territorio regionale" e "attiva e coordina, anche in collaborazione con altri enti pubblici e privati, iniziative, manifestazioni ed eventi, nonché progetti di arte urbana, che si configurino quali attrattori per il turismo culturale e per la promozione delle eccellenze territoriali"*;
- ai sensi dell'art. 2, comma 2, del Regolamento regionale n. 9/2011, alle lettere c), d) ed I) l'ARET Pugliapromozione *"promuove e qualifica l'offerta turistica dei sistemi territoriali della Puglia, favorendone la competitività sui mercati nazionali e internazionali e sostenendo la cooperazione tra pubblico e privato nell'ambito degli interventi di settore; promuove inoltre l'incontro fra l'offerta territoriale regionale e i mediatori dei flussi internazionali di turismo", "promuove lo sviluppo del turismo sostenibile, slow, enogastronomico, culturale, giovanile, sociale e religioso, nonché di tutti i "turismi" attivi ed esperienziali, sostenendo la valorizzazione degli indotti connessi", "sviluppa e coordina gli interventi a fini turistici per la fruizione e la promozione integrata a livello territoriale del patrimonio culturale, delle aree naturali protette e delle attività culturali, nel quadro delle vocazioni produttive dell'intero territorio regionale", "svolge ogni altra attività a essa affidata dalla normativa regionale, dagli indirizzi strategici e dagli strumenti programmatori della Regione Puglia, anche in riferimento a leggi nazionali e a programmi interregionali e comunitari"*;;
- lo stesso Regolamento n. 9/2011, all'art. 3, comma 1, lettere a) e n) stabilisce che Pugliapromozione, tra i propri compiti specifici, *"realizza progetti promozionali su incarico della Regione o su proposta degli Enti Locali e di operatori privati, nonché progetti integrati di promozione turistica, valorizzazione e fruibilità di attività culturali e di beni culturali e ambientali, nel rispetto delle procedure previste dalla vigente normativa comunitaria nazionale e regionale, fornendo altresì ai soggetti pubblici e privati proponenti consulenza tecnico e amministrativa per la predisposizione e realizzazione di programmi di promozione", "provvede ad attuare ogni altro compito assegnato dalla Regione"*;

Ritenuto dalla struttura proponente che sussistono i presupposti di legge per poter dare attuazione a quanto disposto dal legislatore regionale all'art. n. 109 della L.R. 67/2018, attraverso la stipula di una convenzione tra la Regione Puglia, Gabinetto del Presidente, Direzione Amministrativa del Gabinetto e Pugliapromozione per la definizione e realizzazione di iniziative finalizzate alla valorizzazione del potenziale di sviluppo e delle risorse locali, mediante la promozione e l'integrazione di filiere produttive legate alla blue economy per la realizzazione di una fiera del mare nella Città di Taranto, destinando un importo totale pari a € 200.000,00 omnicomprensivo a valere sul capitolo 1801009.

La suddetta convenzione, il cui schema, in allegato, costituisce parte integrate del presente atto, definisce le modalità e tempi di rendicontazione delle somme assegnate oltre alla presentazione del rendiconto finanziario delle spese sostenute.

Tutto ciò premesso si propone di:

- Dare atto che l'intervento verrà attuato attraverso la stipula di una convenzione tra Regione Puglia -

Direzione Amministrativa del Gabinetto del Presidente della G.R. e Pugliapromozione;
- Di approvare lo schema di convenzione tra la Regione Puglia e Pugliapromozione, di cui all'allegato "A", parte integrante del presente provvedimento, autorizzando il Direttore Amministrativo del Gabinetto alla sottoscrizione della stessa e apportandovi le modifiche che dovessero rendersi necessarie;
- Destinare l'importo totale pari a € 200.000,00 omnicomprensivo a valere sul capitolo 1801009 quale copertura dei costi relativi alla realizzazione delle attività della suddetta convenzione;

VISTI:

- il D.Lgs. n.118/2011, come integrato dal D. Lgs. n. 126/2014, contente le Disposizioni in materia di armonizzazione dei sistemi contabili e degli schemi di bilancio delle Regioni, degli Enti Locali e dei loro organismi, a norma degli artt. 1 e 2 della legge n. 42 del 5 maggio 2009 e ss.mm.ii.;
- la Legge Regionale n. 67 del 28.12.2018 "Disposizioni per la formazione del bilancio di previsione 2019 e pluriennale 2019-2021 della Regione Puglia (Legge di Stabilità 2019)";
- la legge regionale n. 68 del 28.12.2018 "Bilancio di previsione della Regione Puglia per l'esercizio finanziario 2019 e pluriennale 2019-2021";
- la DGR n. 95 del 22.01.2019 di approvazione del Documento Tecnico di Accompagnamento al Bilancio di Previsione e del Bilancio Finanziario Gestionale 2019-2021 previsti dall'art. 39, comma 10 del D.lgs n. 118/2011 e ss.mm.ii.;
- la Deliberazione di Giunta Regionale n. 161 del 30.01.2019, Concorso delle regioni a statuto ordinario alla realizzazione degli obiettivi di finanza pubblica per l'anno 2019. Articolo 1, commi 463 e seguenti, della legge 11 dicembre 2016, n. 232 (Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2017 e bilancio pluriennale per il triennio 2017-2019). Pareggio di bilancio. Primo provvedimento.

Si attesta che la variazione proposta con il presente provvedimento, assicura il rispetto dei vincoli di finanza pubblica vigenti garantendo il pareggio di bilancio di cui alle L.R. n. 67/2018 e n. 68/2018 e il rispetto delle disposizioni di cui ai commi da 819 a 843 della Legge Nazionale n. 145/2018.

COPERTURA FINANZIARIA ai sensi del Decreto legislativo n. 118/2011 e ss.mm. e ii.

BILANCIO AUTONOMO

Gli oneri derivanti dal presente provvedimento, per un importo complessivo di € 200.000,00 (duecentomila), trovano copertura finanziaria sul capitolo 1801009 "Art. 3, lett. a), punto 1, L.R. n. 2/2018 - legge su Taranto - spese per la realizzazione di una filiera del mare nella Città di Taranto.
Trasferimenti correnti ad amministrazioni locali";
Missione 18 - Relazioni con le altre autonomie territoriali e locali;
Programma 01 - Relazioni finanziarie con le altre autonomie territoriali;
Piano dei conti finanziario: 1.04.01.02;

Centro di Responsabilità Amministrativa
41 - Gabinetto del Presidente
02 - Direzione Amministrativa del Gabinetto

L'operazione contabile proposta assicura il rispetto del vincoli di finanza pubblica vigenti garantendo il pareggio di bilancio di cui alla Legge regionale n. 68/2017 ed alla Legge Nazionale n. 145/2018, commi da 819 a 843; lo spazio finanziario è stato autorizzato con DGR 1284/2019.

All'impegno della spesa provederà il Direttore Amministrativo del Gabinetto con successivo atto da assumersi entro il corrente esercizio 2019.

Sulla base delle risultanze istruttorie, il Presidente della Giunta propone l'adozione del conseguente atto finale che rientra nelle competenze della Giunta regionale, ai sensi della L.R. n. 7/1997, art. 4, comma 4.

LA GIUNTA REGIONALE

- Udita la relazione e la conseguente proposta del Presidente;
- viste le sottoscrizioni poste in calce al presente provvedimento che attestano la conformità alla legislazione vigente;
- a voti unanimi espressi nei modi di legge;

D E L I B E R A

Per le motivazioni espresse in narrativa e che qui si intendono integralmente riportate:

- di approvare quanto espresso in narrativa, che costituisce parte sostanziale del presente provvedimento;
- di approvare lo schema di convenzione tra la Regione Puglia e Pugliapromozione, di cui all'allegato "A", parte integrante del presente provvedimento, autorizzando il Direttore Amministrativo del Gabinetto alla sottoscrizione della stessa e apportandovi le modifiche che dovessero rendersi necessarie;
- di autorizzare il Direttore Amministrativo del Gabinetto ad effettuare gli impegni di spesa e le susseguenti liquidazioni scaturenti dall'implementazione delle attività della suddetta Convenzione, da imputare al capitolo 1801009 "Art. 3, lett. a), punto 1, L.R. n. 2/2018 - legge su Taranto - spese per la realizzazione di una filiera del mare nella Città di Taranto. Trasferimenti correnti ad amministrazioni locali"
- di confermare l'autorizzazione della copertura finanziaria riveniente dalla DGR n. 1284/2019 per il presente provvedimento in termini di spazi finanziari, che assicura il rispetto del vincoli di finanza pubblica vigenti garantendo il pareggio di bilancio di cui alla Legge regionale n. 68/2018 ed alla Legge Nazionale n. 145/2018, commi da 819 a 843;
- di pubblicare il presente provvedimento sui siti istituzionali;
- di pubblicare il presente provvedimento sul BURP.

IL SEGRETARIO DELLA GIUNTA
SILVIA PIEMONTE

IL PRESIDENTE DELLA GIUNTA
MICHELE EMILIANO

REGIONE PUGLIA

PROMOZIONE
Agenzia Regionale del Turismo

Realizzazione di una Fiera del Mare nella città di Taranto

ACCORDO DI COLLABORAZIONE TRA PUBBLICHE AMMINISTRAZIONI ai sensi dell'art. 15 della Legge 241/90

tra

La **REGIONE PUGLIA-GABINETTO DEL PRESIDENTE DELLA G.R.**, (C.F. 800 172 107 27), con sede in Bari, Lungomare N. Sauro 33 – 70121, rappresentata dal Direttore Amministrativo del Gabinetto Pierluigi Ruggiero;

E

La **AGENZIA REGIONALE DEL TURISMO PUGLIAPROMOZIONE** (d'ora innanzi Pugliapromozione), (C.F. 93402500727), con sede in Piazza Aldo Moro 33/A – 70122 Bari, rappresentata dal Direttore Generale dott. Matteo Minchillo;

PREMESSO

- che la l.r. n. 2/2018 "Indirizzi per lo sviluppo, la sostenibilità ambientale e la coesione economica e sociale del territorio di Taranto", al fine di mettere a disposizione della Città di Taranto ogni sforzo ed ogni azione di governo, ordinaria e straordinaria, in grado di promuovere uno sviluppo diverso, basato sulla fiducia e la speranza di un futuro migliore, per le persone, le famiglie, le imprese che la compongono, ha indicato tra gli obiettivi di cui all'art. 3, comma 1:
  a) sostenere un processo di trasformazione del tessuto socio-economico attraverso iniziative finalizzate:
     1) alla valorizzazione del potenziale di sviluppo e delle risorse locali, mediante la promozione e l'integrazione di filiere produttive artigianali, industriali e agro-alimentari, con valore nutrizionistico e salutistico coerentemente con il progetto della Presidenza della G.R. " Apulian Lifestyle", anche legate alla *blue economy*;
     2) all'attrazione di investimenti strutturali esterni e all'internazionalizzazione delle piccole e medie imprese (PMI);

- che la l.r. n. 67/2018, con la quale sono state dettate disposizioni per la formazione del bilancio di previsione per l'anno 2019, ha previsto all'art. 110 misure rivolte al fine di sostenere un processo di trasformazione del tessuto socio-economico della Città di Taranto attraverso iniziative finalizzate alla valorizzazione del potenziale di sviluppo e delle risorse

REGIONE PUGLIA

PROMOZIONE Agenzia Regionale del Turismo

locali, mediante la promozione e l'integrazione di filiere produttive legate alla blue economy per la realizzazione di una fiera del mare nella Città di Taranto, per le quali nel bilancio regionale autonomo, nell'ambito della missione 18, programma 1, titolo 1, sono state assegnate una dotazione finanziaria per l'esercizio finanziario 2019, in termini di competenza e di cassa, di euro 200 mila sul capitolo 1801007, con piano dei conti 1.4.3.99 – Trasferimenti correnti ad altre imprese;

- che con DGR n.1284 del 09/07/2019 è stato istituito il nuovo capitolo di spesa 1801009, sul quale è stato trasferito l'intero importo di 200.000 € del capitolo 1801007, nell'ambito della Missione 18, Programma 1, Titolo 1, denominato "Art. 3, lett. a), punto 1, L.R. n. 2/2018 - legge su Taranto - spese per la realizzazione di una filiera del mare nella Città di Taranto. Trasferimenti correnti ad amministrazioni locali", con piano dei conti 1.4.1.2 – Trasferimenti correnti ad amministrazioni locali;
- che Pugliapromozione, l'Agenzia regionale del Turismo (istituita con Decreto del Presidente della Giunta della Regione Puglia n. 176/2011 così come previsto dalla Legge Regionale n.1/2002, modificata dalla Legge regionale n. 18/2010), è lo strumento operativo delle politiche della Regione Puglia in materia di promozione dell'immagine unitaria della Regione e promozione turistica locale;
- che la L.R. 11 febbraio 2002, n.1 disciplina l'organizzazione turistica della Regione Puglia sulla base dello Statuto regionale e della Legge nazionale 29 marzo 2001, n.135, definendo l'attività della Regione e l'esercizio delle funzioni attribuite agli altri enti o organismi interessati allo sviluppo del Turismo;
- che ai sensi dell'art. 2, comma 2, del Regolamento regionale n. 9/2011, alle lettere a), e) ed f), nella definizione dei compiti dell'ARET, stabilisce che l'ARET "*promuove la conoscenza e l'attrattività del territorio, nelle sue componenti naturali, paesaggistiche e culturali, materiali e immateriali, valorizzandone le eccellenze*", "*sviluppa e coordina gli interventi a fini turistici per la fruizione e la promozione integrata a livello territoriale del patrimonio culturale, delle aree naturali protette e delle attività culturali, nel quadro delle vocazioni produttive dell'intero territorio regionale*" e "*attiva e coordina, anche in collaborazione con altri enti pubblici e privati, iniziative, manifestazioni ed eventi, nonché progetti di arte urbana, che si configurino quali attrattori per il turismo culturale e per la promozione delle eccellenze territoriali*";
- che ai sensi dell'art. 2, comma 2, del Regolamento regionale n. 9/2011, alle lettere c), d) ed l) l'ARET Pugliapromozione "*promuove e qualifica l'offerta turistica dei sistemi territoriali della Puglia, favorendone la competitività sui mercati nazionali e internazionali e sostenendo la cooperazione tra pubblico e privato nell'ambito degli interventi di settore; promuove inoltre l'incontro fra l'offerta territoriale regionale e i mediatori dei flussi internazionali di turismo*", "*promuove lo sviluppo del turismo sostenibile, slow, enogastronomico, culturale, giovanile, sociale e religioso, nonché di tutti i "turismi" attivi ed esperienziali, sostenendo la valorizzazione degli indotti connessi*", "*sviluppa e coordina gli interventi a fini turistici per la*

REGIONE PUGLIA

PROMOZIONE Agenzia Regionale del Turismo

fruizione e la promozione integrata a livello territoriale del patrimonio culturale, delle aree naturali protette e delle attività culturali, nel quadro delle vocazioni produttive dell'intero territorio regionale", "*svolge ogni altra attività a essa affidata dalla normativa regionale, dagli indirizzi strategici e dagli strumenti programmatori della Regione Puglia, anche in riferimento a leggi nazionali e a programmi interregionali e comunitari*";

- che lo stesso Regolamento n. 9/2011, all'art. 3, comma 1, lettere a) e n) stabilisce che Pugliapromozione, tra i propri compiti specifici, "*realizza progetti promozionali su incarico della Regione o su proposta degli Enti Locali e di operatori privati, nonché progetti integrati di promozione turistica, valorizzazione e fruibilità di attività culturali e di beni culturali e ambientali, nel rispetto delle procedure previste dalla vigente normativa comunitaria nazionale e regionale, fornendo altresì ai soggetti pubblici e privati proponenti consulenza tecnica e amministrativa per la predisposizione e realizzazione di programmi di promozione*" , "*provvede ad attuare ogni altro compito assegnato dalla Regione*";
- che la regione intende avviare tutte le iniziative valide al rilancio dell'immagine della città di Taranto, in conformità all'art. 15, commi 1 e 2, della legge 7 agosto 1990, n. 241 attraverso la collaborazione della Sezione regionale Direzione Amministrativa del Gabinetto e di Puglia Promozione in quanto attività di interesse comune nelle finalità istituzionali di entrambe;
- che con Deliberazione n. ___ del __/__/____ la Giunta Regionale ha approvato il presente schema di Convezione da sottoscrivere tra Regione Puglia e Pugliapromozione per dare attuazione a quanto disposto dal legislatore regionale all'art. n. 110 della L.R. 67/2018, attraverso la stipula di un accordo tra la Regione Puglia – Sezione Direzione Amministrativa del Gabinetto e Pugliapromozione - finalizzata alla realizzazione di una Fiera del Mare nella città di Taranto per un importo totale pari a € 200.000,00 omnicomprensivi, stanziati sul capitolo 1801009 con codice di piano dei conti coerente col trasferimento corrente ad altre amministrazioni locali;
- che l'art. 15 della Legge 7 agosto 1990, n. 241 prevede che le amministrazioni pubbliche possono concludere tra loro accordi per disciplinare lo svolgimento in collaborazione di attività di interesse comune, e che i movimenti finanziari tra i soggetti che sottoscrivono l'accordo devono configurarsi solo come ristoro delle spese sostenute, essendo escluso il pagamento di un vero e proprio corrispettivo, comprensivo di un margine di guadagno;
- che il ricorso all'accordo non può interferire con il perseguimento dell'interesse principale delle norme comunitarie in tema di appalti pubblici, ossia la libera circolazione dei servizi e l'apertura alla concorrenza non falsata negli Stati membri, nè con il comma 6 dell'art. 5. "Principi comuni in materia di esclusione per concessioni, appalti pubblici e accordi tra enti e amministrazioni aggiudicatrici nell'ambito del settore pubblico" del d.lgs. 18 aprile 2016, n. 50 (Codice Appalti).
- che soggetti in premessa sono organismi di diritto pubblico, cui la legge affida il compito di soddisfare interessi pubblici, coincidenti sotto il profilo della promozione dell'immagine

REGIONE PUGLIA - PRESIDENZA GIUNTA REGIONALE - GABINETTO DEL PRESIDENTE

REGIONE PUGLIA

PROMOZIONE Agenzia Regionale del Turismo

unitaria della regione e di eventi istituzionali nell'ambito delle politiche regionali, della valorizzazione del potenziale di sviluppo e delle risorse locali, anche mediante la promozione e l'integrazione di filiere produttive artigianali, industriali e agro-alimentari, legate alla *blue economy,* nonché dell'attrazione di investimenti strutturali esterni e dell'internazionalizzazione delle piccole e medie imprese (PMI), attribuendo competenze, diverse per ampiezza e prospettiva, il cui esercizio congiunto permette di massimizzare i risultati delle attività da svolgere, quale oggetto del presente accordo.

- che creazione di sinergie tra amministrazioni su materie di interesse comune è una priorità per i soggetti in premessa in quanto permette di mettere a sistema informazioni, dati e conoscenze in un progetto unitario in cui gli sviluppi sono resi fruibili a ciascuno dei soggetti in vista di successivi interventi volti a soddisfare efficacemente gli interessi pubblici primari attribuiti dalla legge a ciascuna amministrazione.

TUTTO CIÒ PREMESSO, LE PARTI
CONVENGONO E STIPULANO QUANTO SEGUE

ART. 1 finalità

1.1 La **Regione Puglia** e **Pugliapromozione**, ognuna nel rispetto delle proprie competenze istituzionali, attraverso la stipula della presente convenzione, concordano sull'opportunità di realizzare a Taranto una "Fiera del Mare" per sostenere la promozione e l'integrazione di filiere produttive artigianali, industriali e agro-alimentari legate alla *blue economy* e favorire l'attrazione di investimenti strutturali esterni e l'internazionalizzazione delle piccole e medie imprese (PMI);

1.2 Le premesse costituiscono parte integrante della presente Convenzione.

Art. 2 - Oggetto della convenzione

2.1 Oggetto della convenzione è la progettazione, promozione e realizzazione di un evento dal titolo "Fiera del Mare" da realizzarsi a Taranto presumibilmente dal 17 al 20 ottobre 2019, secondo modalità di seguito condivise e stabilite tra Regione Puglia e Pugliapromozione, e il riconoscimento da parte della Regione Puglia di un contributo finanziario di 200.000 €, come ristoro delle spese sostenute, essendo escluso il pagamento di un vero e proprio corrispettivo, comprensivo di un margine di guadagno.

Art. 3 – Obblighi delle Parti (Pugliapromozione)

3.1 Pugliapromozione si impegna alle attività, da realizzarsi congiuntamente alla Regione Puglia, di progettazione, promozione e realizzazione dell'evento "Fiera del Mare" da

REGIONE PUGLIA - PRESIDENZA GIUNTA REGIONALE - GABINETTO DEL PRESIDENTE

REGIONE PUGLIA

PROMOZIONE Agenzia Regionale del Turismo

realizzarsi a Taranto, seguendo le direttive e gli estremi entro cui la progettazione e la realizzazione dell'evento dovrà realizzarsi, così come elaborati dalla Regione Puglia;

3.2 Pugliapromozione fornirà supporto tecnico-amministrativo-operativo nonché di interlocuzione con soggetti terzi stakeholder del settore blue economy e col sistema produttivo.

3.3 Pugliapromozione dichiara di possedere la capacità amministrativa, finanziaria e operativa per dare attuazione all'intervento e, attraverso la sottoscrizione della presente Convenzione, e si obbliga a:

- autorizzare la Regione Puglia al trattamento dei dati sensibili per gli adempimenti degli obblighi di legge e comunque ai fini necessari all'espletamento dell'attività progettuale ed alla gestione del connesso contributo, secondo il D. Lgs. 196/2003 e il Reg. (UE) n. 679/2016 (c.d. GDPR);
- rispettare, nelle diverse fasi di attuazione, tutte le disposizioni previste dalla normativa comunitaria e nazionale vigente in relazione alla tipologia di intervento da realizzare e alle procedure di appalto;
- rispettare le disposizioni comunitarie e nazionali vigenti in materia di contabilità separata o di adeguata codificazione contabile per tutte le transazioni relative all'intervento oggetto del presente Disciplinare assicurando la tracciabilità finanziaria ai sensi della L. n. 136/2010 e s.m.i e identificandole mediante codice CUP (codice unico progetto) assegnato;
- conservare e rendere disponibile tutta la documentazione relativa all'intervento ammesso a contributo finanziario, ivi compresi tutti i giustificativi di spesa, nonché consentire le verifiche in loco a favore delle autorità di controllo;
- applicare e rispettare le disposizioni di cui alla Legge regionale 26.10.2006, n. 28 in materia di contrasto al lavoro non regolare;
- applicare e rispettare, in quanto pertinenti, le disposizioni di cui alla Legge regionale 20.06.2008, n. 15 in materia di trasparenza dell'azione amministrativa.

3.4 Pugliapromozione si impegna a garantire ogni opportuna forma di raccordo con il sistema produttivo e gli stakeholder del settore della Blue Economy;

3.5 Pugliapromozione si impegna a collaborare e a coordinarsi, ai fini della realizzazione dell'evento di cui alla presente convenzione, con altre strutture regionali indicate dalla Direzione Amministrativa del Gabinetto, al fine di creare sinergie utili al raggiungimento degli obiettivi di realizzazione dell'evento.

Art. 4 Obblighi delle Parti (Regione Puglia)

4.1 La Regione Puglia si impegna a definire le direttive strategiche ed operative dell'evento, a definire gli obiettivi e lo scheduling delle attività e ad effettuare il monitoraggio delle attività nel rispetto dei tempi definiti, al fine di massimizzare l'impatto positivo in termini di ricadute sul territorio.

4.2 La Regione Puglia si impegna a coordinare ed organizzare, tramite suo personale, gli incontri tecnici con Pugliapromozione ed eventuali stakeholder necessari alla definizione congiunta delle specifiche di progettazione, promozione e realizzazione dell'evento.

REGIONE PUGLIA

PROMOZIONE Agenzia Regionale del Turismo

4.3 La Regione Puglia effettua la validazione della progettazione di dettaglio dell'evento e delle relative attività di promozione.

4.4 La Regione Puglia vincola la somma di euro 200.000,00 da assegnare a Pugliapromozione Puglia secondo quanto stabilito all'art 2.

4.5 L'erogazione dell'importo finanziario a favore di Pugliapromozione avverrà attraverso le seguenti modalità:

a) erogazione pari al 90% a titolo di prima anticipazione del contributo successivamente alla sottoscrizione della convenzione tra Regione Puglia e Pugliapromozione;

b) erogazione finale del saldo nell'ambito del residuo 10%, a seguito della presentazione di domanda di saldo, in presenza di rendicontazione delle spese ammissibili, sostenute e debitamente documentate, in relazione all'intero intervento da parte del Responsabile del Procedimento. L'erogazione del saldo è subordinata alla verifica sulla rendicontazione delle spese effettivamente sostenute e quietanzate secondo la normativa vigente afferenti alla totalità dell'intervento nonchè alla presentazione del rendiconto finanziario dei contributi.

4.6 La Regione Puglia si riserva, nei confronti di Pugliapromozione, la facoltà di attivare le procedure di revoca del contributo, procedendo al recupero delle somme eventualmente già accreditate, nel caso le stesse non rispettino gli obblighi derivanti dalla presente convenzione.

Art. 5 – Spese ammissibili ed adempimenti connessi all'attuazione dell'intervento

5.1 In relazione all'intervento oggetto della presente convenzione sono da considerarsi, quali spese ammissibili e pertanto rendicontabili da parte del Soggetto beneficiario, esclusivamente quelle correlate alla progettazione, promozione e realizzazione dell'evento "Fiera del Mare" di cui all'art.1;

5.2 La rendicontazione avverrà, in riferimento alle suddette spese effettivamente sostenute, entro 60 giorni solari dal termine dell'evento, mediante presentazione di domande di rimborso, con annessa dichiarazione sottoscritta dal Responsabile del Procedimento, attestante che le spese rendicontate sono state effettivamente sostenute e sono riferibili a spese ammissibili secondo quanto previsto dalla normativa in materia vigente, nonché ai sensi del precedente comma 1.

Art. 6 - Controlli e verifiche

6.1 La Regione Puglia nel rispetto dei poteri di sorveglianza che le norme vigenti attribuiscono, si riserva la più ampia facoltà di richiedere agli organi amministrativi ogni informazione in merito all'andamento dell'attività, e di monitorare lo stato di attuazione dell'attività programmata e l'utilizzazione delle risorse economiche.

Art. 7 - Durata

7.1 La presente Convenzione ha durata di tre anni, con decorrenza dalla stipula, e comunque per il tempo necessario alla conclusione degli interventi.

REGIONE PUGLIA - PRESIDENZA GIUNTA REGIONALE - GABINETTO DEL PRESIDENTE

REGIONE PUGLIA

PROMOZIONE
Agenzia Regionale del Turismo

Art. 8 – Foro competente

8.1 Qualsiasi controversia derivante dall'interpretazione o esecuzione della presente Convenzione dovrà essere risolta amichevolmente dalle Parti. In caso di mancato accordo, è competente il Foro di Bari.

Art. 9 - Privacy

9.1 Ai sensi dell'art. 13 del regolamento UE 2016/679 le Parti dichiarano di essere reciprocamente informate che i dati personali forniti o comunque raccolti anche verbalmente, in relazione alla presente Convenzione saranno trattati in modo lecito e secondo correttezza esclusivamente per il raggiungimento delle finalità di cui alla presente Convenzione nonché per quelle previste dalla legge e dai regolamenti e connesse alla stipula della stessa.

9.2 Le Parti dichiarano, inoltre, di garantire reciprocamente l'esercizio dei diritti di cui all'art. 7 del D. Lgs n. 196/03 e di essere consapevoli che il mancato conferimento dei dati potrà comportare l'impossibilità di dare esecuzione alla Convenzione.

9.3 Titolari del trattamento sono le Parti come sopra individuate, denominate e domiciliate.

Art. 10 – Norme di rinvio

10.1 Per quanto non espressamente previsto nel presente convenzione è applicabile la normativa comunitaria e nazionale di riferimento.

Letto, approvato e sottoscritto.

Bari, _____

Regione Puglia
Direttore Amministrativo del Gabinetto del Presidente della G.R.

Pierluigi Ruggiero

Pugliapromozione
Il Direttore Generale

Matteo Minchillo

REGIONE PUGLIA

Il presente allegato e' composto da n°..... pagine.

PRESIDENZA GIUNTA REGIONALE - REGIONE PUGLIA - GABINETTO DEL PRESIDENTE

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 23 settembre 2019, n. 1711

L.R. n. 41 del 2 novembre 2017. Nomina Direttore Generale dell'Agenzia Regionale A.S.S.E.T.

Il Presidente della Giunta Regionale, di concerto con l'Assessore alle Infrastrutture e l'Assessore alla Pianificazione Territoriale, sulla base dell'istruttoria espietata d'intesa dalla Direzione Amministrativa del Gabinetto e confermata dal Capo di Gabinetto, riferisce quanto segue.

Con legge regionale 2 novembre 2017 n. 41 è stata costituita l'Agenzia strategica per lo sviluppo ecosostenibile del territorio, di seguito A.S.S.E.T., che subentra in tutti i rapporti giuridici, attivi e passivi, in capo all'Agenzia regionaie per la mobilità nella regione Puglia (AREM).

L'ASSET è un organismo tecnico-operativo che opera a supporto della Regione nonché, nei casi previsti dal comma 5, anche a supporto di altre pubbliche amministrazioni, ai fini della definizione e gestione delle politiche per la mobilità, la qualità urbana, le opere pubbliche, l'ecologia e il paesaggio, nonché ai fini delia prevenzione e.ia salvaguardia del territorio dai rischi idrogeologici e sismici.

Con Decreto del Presidente della Giunta Regionale (D.P.G.R.) n. 593 del 27/10/2017 è stato nominato il Commissario Straordinario dell'Agenzia regionale A.S.S.E.T., fino alla nomina del nuovo Direttore Generale.

Con Deliberazione n. 2454 del 21 dicembre 2018 la Giunta Regionale, allo scopo di consentire l'avvio della gestione ordinaria dell'Agenzia Regionale A.S.S.E.T., ha autorizzato il Direttore del Dipartimento Mobilità, qualità urbana, opere pubbliche ecologia e paesaggio ad attivare le procedure di selezione per l'acquisizione delle candidature per la designazione del Direttore Generale dell'Agenzia Regionale;

A tal fine, con Determinazione dirigenziale n. 09 del 25/03/2019, il Direttore del Dipartimento su citato ha indetto apposito Avviso pubblico e, con successiva Determinazione n. 24 del 3 giugno 2019, il Direttore del Dipartimento, all'esito dei lavori della commissione di valutazione, ha approvato l'elenco dei candidati idonei;

Con Deliberazione n. 1289 del 9/07/2019 la Giunta Regionale ha designato il Direttore Generale dell'Agenzia regionale A.S.S.E.T. ed, al contempo, richiesto alla Commissione Consiliare competente il previsto parere ex art. 4 della L.R. n. 41/2017;

Con nota del 25 luglio c.a., il Dirigente della Sezione Assemblea e Commissioni consiliari ha, comunicato al Presidente della Giunta Regionale che la V Commissione consiliare, nella seduta del 24 luglio U.S., ha espresso parere favorevole alla nomina del Direttore Generale, così come designato nella Deliberazione di G.R. n. 1289/2019;

Copertura finanziaria ai sensi del d.lgs. n.118/2011 e ss.mm.ii.
La presente deliberazione non comporta implicazioni di natura finanziaria sia di entrata che di spesa e dalla stessa non deriva alcun onere a carico del bilancio regionale.

Il relatore di concerto con l'Assessore alle Infrastrutture e l'Assessore alla Pianificazione Territoriale, sulla base delle risultanze istruttorie come innanzi illustrate, visto l'art. 4 della L.R. n. 41/2017, propone alla Giunta l'adozione del conseguente atto finale.

LA GIUNTA REGIONALE

- UDITA la relazione e la conseguente proposta del Presidente della Giunta Regionale di concerto con l'Assessore alle Infrastrutture e l'Assessore alla Pianificazione Territoriale;
- VISTE le sottoscrizioni in calce al presente provvedimento;
- a voti unanimi espressi nei modi di legge.

DELIBERA

1. di fare propria la relazione del Presidente della Giunta Regionale e, per l'effetto, di approvare tutto quanto riportato in premessa quale parte integrante della presente Deliberazione;

2. di nominare, quale Direttore Generale della Agenzia regionale A.S.S.E.T., l'ing. Raffaele Sannicandro, nato il *(omissis)*;

3. di confermare che l'incarico di Direttore Generale dell'Agenzia A.S.S.E.T. avrà una durata di tre anni, rinnovabile una sola volta, e che il rapporto di lavoro decorrerà dell'avvenuta sottoscrizione, tra le parti interessate, del contratto di diritto privato, il cui trattamento economico è equiparato a quello lordo omnicomprensivo previsto per i Direttori di Dipartimento della Regione Puglia.

4. di demandare al Dirigente della Sezione Personale ed Organizzazione i successivi adempimenti, la redazione nonché la sottoscrizione del contratto di conferimento dell'incarico;

5. di rimandare a successivo atto del Dipartimento competente *ratione materiae* l'individuazione degli obiettivi di mandato del Direttore Generale;

6. di stabilire che contestualmente alla sottoscrizione del contratto terminerà la fase di Commissariamento dell'Agenzia Regionale A.S.S.E.T;

7. di trasmettere copia del presente atto al Dipartimento Mobilità, qualità urbana, ecologia e paesaggio, alla Sezione Personale e Organizzazione per gli adempimenti di competenza ad essi demandati, nonché al B.U.R.P. per la pubblicazione.

IL SEGRETARIO DELLA GIUNTA
SILVIA PIEMONTE

IL PRESIDENTE DELLA GIUNTA
MICHELE EMILIANO

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 23 settembre 2019, n. 1712

D. Lgs. n. 102/04 - art. 6 - Proposta urgente al Ministero delle Politiche Agricole Alimentari e Forestali di declaratoria delle eccezionali avversità atmosferiche. Grandine e venti impetuosi giugno/luglio 2019. Territori dei Comuni della Provincia di Bari, Taranto, Foggia e Brindisi. Accesso al Fondo di Solidarietà Nazionale.

Il Presidente della Giunta Regionale, Dott. Michele Emiliano, sulla base dell'istruttoria esperita dal Servizio Associazionismo, Qualità e Mercati, confermata dal Dirigente del medesimo Servizio e dal Dirigente della Sezione Competitività delle Filiere Agroalimentari, riferisce:

Il Decreto Legislativo n. 102 del 29/03/2004 e ss.mm.ii., ha stabilito la nuova disciplina del Fondo di Solidarietà Nazionale abrogando la legge 185 del 14/02/1992;

L'art. 6 del Decreto Legislativo 102/2004 ha fissato le procedure per l'emanazione del decreto di declaratoria della eccezionalità di eventi avversi al fine del riconoscimento, agli aventi diritto, dei diversi tipi di provvidenze previste dalla normativa medesima. In particolare la predetta normativa ha stabilito che, a conclusione degli accertamenti dei danni e della delimitazione delle aree interessate dall'evento avverso, la Giunta regionale deliberi la proposta di declaratoria entro il termine di 60 giorni dalla cessazione del medesimo evento.
Con il medesimo provvedimento devono indicarsi le provvidenze da concedersi comprese fra quelle previste dall'art. 5 dello stesso Decreto Legislativo;

Il Decreto Legislativo all'art. 5 comma 5 prevede che dalla data di pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana del decreto di declaratoria, decorre il termine di 45 giorni per la presentazione delle domande di concessione delle provvidenze da parte dei conduttori delle aziende agricole

Il medesimo decreto all'art. 5 comma 1 statuisce che possono beneficiare delle provvidenze previste, le imprese agricole che abbiano subito danni superiori al 30 per cento della produzione lorda vendibile aziendale media, e che la stessa sia calcolata sul triennio precedente o sui cinque anni precedenti togliendo l'anno con la produzione più elevata e quello con la produzione più bassa, esclusa quella zootecnica;

Il medesimo decreto all'art. 6 comma 1 statuisce che al fine di attivare gli interventi di cui all'articolo 5, le regioni competenti, attuata la procedura di delimitazione del territorio colpito e di accertamento dei danni conseguenti, deliberano, entro il termine perentorio di sessanta giorni dalla cessazione dell'evento dannoso, la proposta di declaratoria della eccezionalità dell'evento stesso, nonché, tenendo conto della natura dell'evento e dei danni, l'individuazione delle provvidenze da concedere fra quelle previste dall'articolo 5 e la relativa richiesta di spesa. Il suddetto termine è prorogato di trenta giorni in presenza di eccezionali e motivate difficoltà accertate dalla giunta regionale.

Nel periodo Giugno/luglio 2019 nei territori della provincia di Bari, Taranto, Foggia e Brindisi si verificavano eventi meteorici avversi per i quali è stato avviato l'iter previsto dal D. Lgs 102/2004 e ss.mm.ii.

I Servizi Territoriali di Bari, Taranto, Foggia e Brindisi della Regione Puglia, effettuati i necessari sopralluoghi per rilevare il tipo, la natura e l'entità del danno, hanno accertato che sussistevano le condizioni per formulare la proposta di declaratoria dell'eccezionalità dell'evento avverso al Ministero delle Politiche Agricole Alimentari, Forestali e del Turismo per l'emanazione del decreto, così come riportato nelle relazioni acquisite agli atti della Sezione Competitività delle Filiere Agroalimentari, quale parti integranti del presente provvedimento e che di seguito si elencano:

- Servizio Territoriale di Brindisi relazione prot. n. 62611 del 04/09/2019, in allegato al presente provvedimento;
- Servizio Territoriale di Foggia relazione prot. n. 62598 del 04/09/2019, in allegato al presente provvedimento;
- Servizio Territoriale di Taranto relazione prot. n. 64585 del 10/09/2019, in allegato al presente provvedimento;

- Servizio Territoriale di Bari relazione prot. n. 64730 del 10/09/2019, in allegato al presente provvedimento;

Rapportando il valore del danno alla produzione, inficiata dagli eventi avversi del periodo giugno/luglio 2019, al valore della produzione lorda vendibile ordinaria si otteneva un'entità del danno superiore al 30%, soglia prevista dalla normativa vigente per dar corso alla richiesta della declaratoria dell'eccezionalità dell'evento avverso.

Nelle relazioni dei Servizi Territoriali di Bari, Taranto, Foggia e Brindisi sono riportate le previsioni della spesa occorrente per la concessione delle provvidenze ai danni alla produzione previste dall'art. 5 c. 2 di cui alle lettere a), b), c) e d) e art. 5 comma 3 del Decreto Legislativo n. 102/02.

Le relazioni del Servizio territoriale di Bari, Taranto, Foggia e Brindisi, in allegato al provvedimento, riportano i territori per i quali il danno risulta superiore al 30% del valore della produzione lorda vendibile ordinaria, come di seguito elencati:

PROVINCIA di BRINDISI	
COMUNE	**ESTREMI CATASTALI**
BRINDISI	FG 90, 91
CAROVIGNO	FG 5, 10, 11, 13, 18, 19, 20, 21, 31, 32, 33, 34, 46, 59, 61
CEGLIE MESSAPICA	FG 64, 66, 72, 74, 76, 79, 88, 90, 99, 103, 106, 107, 116, 118, 119, 121, 125, 128, 129, 130, 131, 132, 133
FRANCAVILLA FONTAVA	FG 9, 10, 11, 13, 14, 28, 29, 30, 31, 33, 42, 48, 49, 50, 58, 59, 103, 112, 113, 116, 117, 123, 132, 142, 146, 147, 148, 152, 153, 158, 167, 169, 177, 179, 180, 181, 188, 190, 191, 205, 206
LATIANO	FG 4, 5, 7, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 23, 26
MESAGNE	FG 3, 6
SAN MICHELE SALENTINO	FG 5, 8, 10, 12, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 27, 28
SAN VITO DEI NORMANNI	FG 26, 33, 42, 43, 46, 57, 58, 59, 67, 68, 69, 72, 73, 75, 82, 83, 87, 88
PROVINCIA di FOGGIA	
COMUNE	**ESTREMI CATASTALI**
CANDELA	FG 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45
ASCOLI SATRIANO	FG 93, 96, 102, 103
SANNICANDRO GARGANICO	FG 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 29
PROVINCIA di TARANTO	
COMUNE	**ESTREMI CATASTALI**
PALAGIANO	8, 9, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35
PROVINCIA di BARI	
COMUNE	**ESTREMI CATASTALI**
GIOVINAZZO	11, 17, 18, 19, 20, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41 e 42
CANOSA DI PUGLIA	73, 74, 75, 76, 79, 80, 81, 82, 84, 85, 86

Propone, pertanto, alla Giunta Regionale di:

- approvare l'allegato, parte integrante, composto da n. 69 (sessantanove) facciate, costituito dalle relazioni dei Servizi Territoriali di Bari, Taranto, Foggia e Brindisi della Regione Puglia, in allegato al presente provvedimento;
- prendere atto che dalle suddette relazioni dei Servizi territoriali competenti, si ricava che i territori per i quali la diminuzione del valore della produzione lorda vendibile ordinaria risulta superiore al 30%, sono quelli come di seguito riportati:

PROVINCIA di BRINDISI	
COMUNE	**ESTREMI CATASTALI**
BRINDISI	FG 90, 91
CAROVIGNO	FG 5, 10, 11, 13, 18, 19, 20, 21, 31, 32, 33, 34, 46, 59, 61
CEGLIE MESSAPICA	FG 64, 66, 72, 74, 76, 79, 88, 90, 99, 103, 106, 107, 116, 118, 119, 121, 125, 128, 129, 130, 131, 132, 133
FRANCAVILLA FONTAVA	FG 9, 10, 11, 13, 14, 28, 29, 30, 31, 33, 42, 48, 49, 50, 58, 59, 103, 112, 113, 116, 117, 123, 132, 142, 146, 147, 148, 152, 153, 158, 167, 169, 177, 179, 180, 181, 188, 190, 191, 205, 206
LATIANO	FG 4, 5, 7, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 23, 26
MESAGNE	FG 3, 6
SAN MICHELE SALENTINO	FG 5, 8, 10, 12, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 27, 28

SAN VITO DEI NORMANNI	FG 26, 33, 42, 43, 46, 57, 58, 59, 67, 68, 69, 72, 73, 75, 82, 83, 87, 88
PROVINCIA di FOGGIA	
COMUNE	**ESTREMI CATASTALI**
CANDELA	FG 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45
ASCOLI SATRIANO	FG 93, 96, 102, 103
SANNICANDRO GARGANICO	FG 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 29
PROVINCIA di TARANTO	
COMUNE	**ESTREMI CATASTALI**
PALAGIANO	8, 9, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35
PROVINCIA di BARI	
COMUNE	**ESTREMI CATASTALI**
GIOVINAZZO	11, 17, 18, 19, 20, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41 e 42
CANOSA DI PUGLIA	73, 74, 75, 76, 79, 80, 81, 82, 84, 85, 86

- richiedere al Ministero delle Politiche Agricole Alimentari, Forestali e del Turismo l'emissione del decreto di declaratoria per l'annualità 2019, anche in deroga al D.Lgvo. n. 102/04 - art. 6, della eccezionale avversità per grandine e venti impetuosi del periodo giugno/luglio 2019 nel territorio della Provincia di Bari, Lecce, Taranto, Foggia e Brindisi, al fine di consentire l'accesso al Fondo di Solidarietà Nazionale, come previsto dal D.Lgvo. n. 102/04, modificato dal D.Lgvo 82/2008, art. 5 comma 2 lett. a),b),c),d) e art. 5 comma 3 agli aventi diritto.
- trasmettere al Ministero delle Politiche Agricole Alimentari, Forestali e del Turismo il presente provvedimento per richiedere l'emanazione del decreto di declaratoria.

"COPERTURA FINANZIARIA AI SENSI DELLA L.R. N. 28/01 E S.M..I."

La presente deliberazione non comporta implicazioni di natura finanziaria sia di entrata che di spesa e dalla stessa non deriva alcun onere a carico del bilancio regionale.

Il Presidente della Giunta regionale relatore sulla base delle risultanze istruttorie come innanzi illustrate propone alla Giunta l'adozione del conseguente atto finale, in quanto rientrante nelle tipologie previste dall'art. 4 - comma 4 - lettera k) della legge regionale n. 7/97.

LA GIUNTA

Udita la relazione e la conseguente proposta del Presidente della Giunta regionale sulla base dell'istruttoria esperita dal Servizio Associazionismo, Qualità e Mercati, confermata dal Dirigente del medesimo Servizio e dal Dirigente della Sezione Competitività delle Filiere Agroalimentari;

Viste le sottoscrizioni poste in calce al presente provvedimento che ne attestano la conformità alla normativa vigente

Ad unanimità dei voti espressi nei modi di legge.

DELIBERA

- di prendere atto di quanto riportato nelle premesse e che qui si intende integralmente riportato;
- di approvare l'allegato, parte integrante, composto da n. 69 (sessantanove) facciate, costituito dalle relazioni dei Servizi Territoriali di Bari, Taranto, Foggia e Brindisi della Regione Puglia, in allegato al presente provvedimento;
- di prendere atto che dalle suddette relazioni dei Servizi territoriali di Bari, Lecce, Taranto, Foggia e Brindisi, si ricava che i territori per i quali la diminuzione del valore della produzione lorda vendibile ordinaria risulta superiore al 30%, sono quelli come di seguito riportati:

PROVINCIA di BRINDISI	
COMUNE	**ESTREMI CATASTALI**
BRINDISI	FG 90, 91
CAROVIGNO	FG 5, 10, 11, 13, 18, 19, 20, 21, 31, 32, 33, 34, 46, 59, 61
CEGLIE MESSAPICA	FG 64, 66, 72, 74, 76, 79, 88, 90, 99, 103, 106, 107, 116, 118, 119, 121, 125, 128, 129, 130, 131, 132, 133
FRANCAVILLA FONTAVA	FG 9, 10, 11, 13, 14, 28, 29, 30, 31, 33, 42, 48, 49, 50, 58, 59, 103, 112, 113, 116, 117, 123, 132, 142, 146, 147, 148, 152, 153, 158, 167, 169, 177, 179, 180, 181, 188, 190, 191, 205, 206
LATIANO	FG 4, 5, 7, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 23, 26
MESAGNE	FG 3, 6
SAN MICHELE SALENTINO	FG 5, 8, 10, 12, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 27, 28
SAN VITO DEI NORMANNI	FG 26, 33, 42, 43, 46, 57, 58, 59, 67, 68, 69, 72, 73, 75, 82, 83, 87, 88
PROVINCIA di FOGGIA	
COMUNE	**ESTREMI CATASTALI**
CANDELA	FG 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45
ASCOLI SATRIANO	FG 93, 96, 102, 103
SANNICANDRO GARGANICO	FG 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 29
PROVINCIA di TARANTO	
COMUNE	**ESTREMI CATASTALI**
PALAGIANO	8, 9, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35
PROVINCIA di BARI	
COMUNE	**ESTREMI CATASTALI**
GIOVINAZZO	11, 17, 18, 19, 20, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41 e 42
CANOSA DI PUGLIA	73, 74, 75, 76, 79, 80, 81, 82, 84, 85, 86

- di richiedere al Ministero delle Politiche Agricole Alimentari, Forestali e del Turismo l'emissione del decreto di declaratoria per l'annualità 2019, anche in deroga al D.Lgvo. n. 102/04 - art. 6, delle eccezionali avversità per grandine e venti impetuosi del periodo giugno/luglio 2019 nel territorio delle Province di Bari, Taranto, Foggia e Brindisi, al fine di consentire l'accesso al Fondo di Solidarietà Nazionale, come previsto dal D.Lgvo. n. 102/04, modificato dal D.Lgvo 82/2008, art. 5 comma 2 lett. a),b),c),d), e art. 5 comma 3 agli aventi diritto.
- di incaricare la Sezione Competitività delle Filiere Agroalimentari a notificare al Ministero delle Politiche Agricole Alimentari, Forestali e del Turismo il presente provvedimento per richiedere l'emanazione del decreto di declaratoria;
- di disporre la pubblicazione del presente atto sul BURP.

IL SEGRETARIO DELLA GIUNTA
SILVIA PIEMONTE

IL PRESIDENTE DELLA GIUNTA
MICHELE EMILIANO

REGIONE PUGLIA

IL PRESENTE ALLEGATO E' COMPOSTO

DA N. 69 FOGLI

Il Dirigente di Sezione

.....

DIPARTIMENTO AGRICOLTURA, SVILUPPO RURALE ED AMBIENTALE

SEZIONE COORDINAMENTO DEI SERVIZI TERRITORIALI

SERVIZIO TERRITORIALE TA-BR

TRASMESSA A MEZZO PEC

Regione Puglia
Sezione Coordinamento dei Servizi Territoriali
UO: Ufficio Provinciale Agricoltura - Brindisi
AOO_180/PROT
04/09/2019 - 0062611
Prot.: Uscita - Registro: Protocollo Generale

Dipartimento Agricoltura, Sviluppo Rurale ed Ambientale
Sezione Competitività filiere Agroalimentari
Lungomare N. Sauro 47
70121- BARI

Pec:
sezione.filiereagroalimentari@pec.rupar.puglia.it

Oggetto: Venti impetuosi 10/07/2019, provincia di Brindisi. Trasmissione **relazione**.

Si trasmette in allegato, la relazione finale completa degli allegati, relativa all'evento in oggetto che ha interessato la provincia di Brindisi.

La stessa viene trasmessa per gli adempimenti di competenza.

Il Responsabile della P. O.
(Dott. Agr. Giovanni D'AGNANO)

Il Dirigente del Servizio
(Dott. Agr. Giuseppe MARTI)

Servizio Territoriale Ta-Br P.O. "Avversità atmosferiche e statistica agraria"
Via Tor Pisana n. 120 – 72100 BRINDISI - Tel: 0831.544.340 - Fax: 0831.544.300
mail: g.dagnano@regione.puglia.it – pec: upa.brindisi@pec.rupar.puglia.it

REGIONE PUGLIA

DIPARTIMENTO AGRICOLTURA, SVILUPPO RURALE ED AMBIENTALE

SEZIONE COORDINAMENTO DEI SERVIZI TERRITORIALI

SERVIZIO TERRITORIALE TA-BR

DECRETO LEGISLATIVO 29 MARZO 2004, n. 102 – RELAZIONE SUI DANNI DA VENTI IMPETUOSI DEL 10 LUGLIO 2019 - PROVINCIA BRINDISI

NATURA DELLE AVVERSITA'

In data 10 luglio 2019 nel pomeriggio e nella serata, il territorio della provincia di Brindisi, come tutto il versante adriatico, è stato interessato da un fronte temporalesco di eccezionale intensità con forti precipitazioni e grandinate accompagnate da un fortissimo vento. L'avversità di portata eccezionale ha procurato notevoli danni alle coltivazioni e alle strutture agricole.

Il vento forte ha danneggiato e sradicato migliaia di alberi di olivo, fruttiferi di diverse specie, piante forestali come pini, eucalipti, ha abbattuto vigneti allevati a tendone e spalliera, muretti a secco, divelto recinti, scoperchiato capannoni. La pioggia battente, mista a grandine anche di grosse dimensioni ha provocato danni alle produzioni dei vigneti di uva da vino, agli oliveti, ai frutteti e alle coltivazioni ortive in pieno campo. Non si è trattato tecnicamente di trombe d'aria, ma di *"down burst"*, cioè raffiche di vento che scendono dal fronte della perturbazione, prendono grande velocità e quando arrivano a terra divergono e si muovono linearmente a velocità che possono superare anche i 100 chilometri orari. Questi forti venti, per i danni che provocano sul territorio possono essere scambiate per trombe d'aria. Il fronte della perturbazione che ha causato i danni maggiori è stato di alcuni chilometri. L'unica tromba d'aria documentata, si è avuta lungo la costa ed ha colpito parte dell'agro di Carovigno.

L'area proposta per la delimitazione, riveniente dalle segnalazioni e dai sopralluoghi in campo, è quella maggiormente danneggiata, pari a circa 9000 ha. L'avversità ha interessato parte dei territori dei comuni di: Brindisi, Carovigno, Ceglie Messapica, Francavilla Fontana, Latiano, Mesagne, San Michele Salentino, San Vito dei Normanni. Nelle restanti zone, il danno alle coltivazioni ed alle strutture è stato trascurabile.

DANNI ALLE PRODUZIONI

Le colture interessate dall'evento avverso sono state in particolare: l'olivo nella fase di ingrossamento del frutto, con cascola delle olive; i fruttiferi in fase di maturazione e/o raccolta, con cascola e danneggiamenti dei frutti; vite per uva da vino, nella fase di ingrossamento degli acini e invaiatura, con danneggiamento degli acini; le ortive in fase maturazione e/o raccolta, con danneggiamento delle foglie, bacche, ecc..

DANNI ALLE STRUTTURE

I danni alle strutture sono consistiti: nello sradicamento, sbrancamento, rotture rami di alberi di olivo e fruttiferi di specie diverse ed alberi forestali come pini, eucalipti, lecci, ecc.; abbattimento tendoni e spalliere uva da vino, tavola e kiwi; nella caduta di muretti a secco, recinzioni, danneggiamento di fabbricati rurali, serre. L'area interessata, fortemente olivetata, si caratterizza per la presenza di oliveti di media e grossa mole che offrono una notevole resistenza al vento (effetto vela), amplificandone gli effetti devastanti. Di seguito vengono elencati, per ogni comune, i fogli di mappa interessati con la relativa SAU, la tipologia del danno e la sua stima:

BRINDISI, fogli di mappa nn.: 90, 91;
superficie interessata 350 ha;
sradicamento, sbrancamento, rotture rami di alberi di olivo n. 640 ca. e fruttiferi n. 100 ca.;

Servizio Territoriale Ta-Br P.O. "Avversità atmosferiche e statistica agraria"
Via Tor Pisana n. 120 – 72100 BRINDISI - Tel: 0831.544.340 - Fax: 0831.544.300
mail: g.dagnano@regione.puglia.it – pec: upa.brindisi@pec.rupar.puglia.it

REGIONE PUGLIA

DIPARTIMENTO AGRICOLTURA, SVILUPPO RURALE ED AMBIENTALE

SEZIONE COORDINAMENTO DEI SERVIZI TERRITORIALI

SERVIZIO TERRITORIALE TA-BR

abbattimento spalliera uva da vino ha 2,50 ca.;
Abbattimento e danneggiamento muretti e recinzioni varie ml 90 circa.

CAROVIGNO fogli di mappa nn.: 5, 10, 11, 13, 18, 19, 20, 21, 31, 32, 33, 34, 46, 59, 61;
superficie interessata 1100 ha;
sradicamento, sbrancamento, rotture rami di alberi di olivo n. 2000 ca. e fruttiferi n. 250 ca.;
abbattimento e danneggiamento muretti e recinzioni varie ml 350 circa.

CEGLIE MESSAPICA, fogli di mappa nn.: 64, 66, 72, 74, 76, 79, 88, 90, 99, 103, 106, 107, 116, 118, 119, 121, 125, 128, 129, 130, 131, 132, 133
Superficie interessata 1850 ha
sradicamento, sbrancamento, rotture rami di alberi di olivo n. 3500 ca. e fruttiferi n. 500 ca.
devastazione grave a serre tunnel (rottura teli, strutture, reti) circa mq 2000;
danni ad annesso rustico;
danni a scorte morte;
abbattimento e danneggiamento muretti e recinzioni varie ml 410 circa.

FRANCAVILLA FONTANA, fogli di mappa nn.: 9, 10, 11, 13, 14, 28, 29, 30, 31, 33, 42, 48, 49, 50, 58, 59, 103, 112, 113, 116, 117, 123, 132, 142, 146, 147, 148, 152, 153, 158, 167, 169, 177, 179, 180, 181, 188, 190, 191, 205, 206;
superficie interessata 2630 ha;
sradicamento, sbrancamento, rotture rami di alberi di olivo n. 4900 ca. e fruttiferi n. 250 ca.;
abbattimento spalliere uva da vino e tendone ha 6,50 ca.;
abbattimento kiweto allevato a tendone ha 1 ca.;
rotture coperture teli tendone;
danneggiamento capannoni deposito;
abbattimento e danneggiamento muretti e recinzioni varie ml 530 circa.

LATIANO, fogli di mappa nn.: 4, 5, 7, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 23, 26
superficie interessata 1050 ha;
sradicamento, sbrancamento, rotture rami di alberi di olivo n. 2100 ca. e fruttiferi n. 300 ca.;
abbattimento e danneggiamento muretti e recinzioni varie ml 270 circa.

MESAGNE, fogli di mappa nn.: 3, 6
superficie interessata 150 ha;
sradicamento, sbrancamento, rotture rami di alberi di olivo n. 280 ca. e fruttiferi n. 150 ca.;
abbattimento e danneggiamento muretti e recinzioni varie ml 70 circa.

SAN MICHELE SALENTINO, fogli di mappa nn.: 5, 8, 10, 12, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 27, 28
superficie interessata 670 ha;
sradicamento, sbrancamento, rotture rami di alberi di olivo n. 1200 ca. e fruttiferi n. 280 ca.;
abbattimento e danneggiamento muretti e recinzioni varie ml 280 circa.

SAN VITO DEI NORMANNI, fogli di mappa nn.: 26, 33, 42, 43, 46, 57, 58, 59, 67, 68, 69, 72, 73, 75, 82, 83, 87, 88;
superficie interessata 1200 ha;
sradicamento, sbrancamento, rotture rami di alberi di olivo n. 2200 ca. e fruttiferi n. 250 ca.;

Servizio Territoriale Ta-Br P.O. "Avversità atmosferiche e statistica agraria"
Via Tor Pisana n. 120 – 72100 BRINDISI - Tel: 0831.544.340 - Fax: 0831.544.300
mail: g.dagnano@regione.puglia.it – pec: ...

REGIONE PUGLIA

DIPARTIMENTO AGRICOLTURA, SVILUPPO RURALE ED AMBIENTALE

SEZIONE COORDINAMENTO DEI SERVIZI TERRITORIALI

SERVIZIO TERRITORIALE TA-BR

danni ad annesso rustico;
danni a scorte morte;
abbattimento e danneggiamento muretti e recinzioni varie ml 300 circa.

CARATTERISTICHE DEL REGIME FONDIARIO
Ad eccezione di un numero esiguo di grandi e medie aziende ad indirizzo colturale intensivo o semi intensivo, la maggior parte del territorio colpito risulta frazionato in piccole aziende condotte in economia da proprietari o affittuari coltivatori diretti.

RAPPORTI CONTRATTUALI PREDOMINANTI NELLA ZONA E SISTEMI DI CONDUZIONE DELLE IMPRESE
I sistemi di conduzione più diffusi nella zona sono la ***conduzione diretta*** del coltivatore su terreni di proprietà o in affitto, ed in misura minore la***proprietà capitalistica.***

ENTITÀ DEI DANNI ALLE PRODUZIONI
L'incidenza del danno alle produzioni è risultata inferiore a quella proponibile per una delimitazione.

ENTITÀ DEI DANNI ALLE STRUTTURE
La S.A.U. interessata dall'avversità è di circa ha 9000 con una P.L.V. di € 12.651.000.
L'entità dei danni alle strutture è stata stimata in € 3.914.000, pari al 31 % della P.L.V.

PROPOSTE SUGLI INTERVENTI IN RELAZIONE ALL'ENTITA' DEI DANNI
Nelle zone delimitate con la presente relazione, i danni alle sole strutture superano il 30% della P.L.V. aziendale, pertanto potranno essere applicati gli interventi previsti dall'art.5 comma 3 del Dlgs 29 marzo 2004 n.102 e sue modifiche ed integrazioni .

Il Responsabile della P. O.
(Dott. Agr. Giovanni D'AGNANO)

REGIONE PUGLIA Dipartimento Agricoltura, Sviluppo Rurale ed Ambientale Servizio Territoriale TA-BR

Il Dirigente del Servizio
(Dott. Agr. Giuseppe MARTI)

Servizio Territoriale Ta-Br P.O. "Avversità atmosferiche e statistica agraria"
Via Tor Pisana n. 120 – 72100 BRINDISI - Tel: 0831.544.340 - Fax: 0831.544.300
mail: g.dagnano@regione.puglia.it – pec: una.brindisi@pec.rupar.puglia.it

Ministero delle politiche
agricole e forestali
S.I.A.N.

ACCERTAMENTO EVENTI CALAMITOSI
(compilare per ciascun evento)

_____ li, _____

REGIONE PUGLIA
PROVINCIA BRINDISI

EVENTO CALAMITOSO: Venti impetuosi 10/07/2019

01	GRANDINATE	07	VENTI SCIROCCALI
02	GELATE	08	TERREMOTO
03	PIOGGE PERSISTENTI	09	TROMBA D'ARIA
01	SICCITA'	10	BRINATE
05	ECCESSO DI NEVE	X	VENTI IMPETUOSI
06	PIOGGE ALLUVIONALI	12	MAREGGIATE

DATA:

periodi

dal 10/07/2019 al 10/07/2019

giorni 1 (uno)

NOTE: _____

Timbro e firma

REGIONE PUGLIA Dipartimento Agricoltura, Sviluppo Rurale ed Ambientale Servizio Territoriale TA-BR

(da compilare a cura del Mipaf)

Data acquisizione ___/___/_____ Prot. _____

mod. B

Ministero delle politiche
agricole e forestali
S.I.A.N.

REGIONE PUGLIA
PROVINCIA BRINDISI
EVENTO Venti impetuosi
Data 10/07/2019

PRODUZIONE ORDINARIA DEL TERRITORIO DELIMITATO

COLTURE	ESTENSIONE (Ha)	QUANTITA'	VALORE
ERBACEE DA GRANELLA (cereali, leguminose, oleaginose ecc.)	1.030	30.450	913.500
ERBACEE DA SEME (mais da seme, ortive da seme ecc.)			
ERBACEE INDUSTRIALI (tabacco, bietola da zucchero ecc.)			
FORAGGERE	340	17.000	255.000
ORTIVE IN PIENO CAMPO	100	20.000	600.000
ORTIVE PROTETTE			
FLORICOLE IN PIENO CAMPO			
ARBOREE FRUTTICOLE	5.990	283.850	10.882.500
ARBOREE DA LEGNO			
VIVAI			
ALTRE PRODUZIONI VEGETALI			
		351.300	12.651.000
PRODUZIONI ZOOTECNICHE	**N° CAPI**		
BOVINI DA LATTE			
BOVINI DA CARNE			
SUINI			
OVICAPRINI			
AVICOLI			
ALTRE PRODUZIONI ZOOTECNICHE			
PRODUZIONI APISTICHE	**N° ARNIE**		
TOTALE PRODUZIONE LORDA VENDIBILE AREA DELIMITATA			12.651.000

Timbro e Firma

le produzioni vegetali reimpegnate negli allevamenti aziendali non vanno riportate nel presente modello in quanto considerate con le produzioni zootecniche

Ministero delle politiche
agricole e forestali
S.I.A.N.

mod. C

REGIONE PUGLIA
PROVINCIA BRINDISI
EVENTO Venti impetuosi

Data 10/07/2019

Codici	Colture / Allevamenti danneggiati	PRODUZIONE ORDINARIA					Danno accertato		Danno produzione assicurata	Danno effettivo		Danno Riconosciuto MIPAF
		Superficie o N° capi	Produz. Unitaria (q)	Produz. Totale (q)	Prezzo unitario (€)	Valore globale (€)	%	Valore (€)		%	Valore	
	oliveto	5.000	40	200.000	35	7.000.000	20,00	1.400.000				
	Vite per uva da vino	660	100	66.000	45	2.970.000	15,00	445.500				
	Vite per uva da mensa	10	260	2.600	80	208.000	15,00	31.200				
	mandorlo	210	15	3.150	70	220.500	10,00	22.050				
	fruttiferi vari	110	110	12.100	40	484.000	15,00	72.600				
	cereali	1.000	30	30.000	30	900.000						
	leguminose	30	15	450	30	13.500						
	foraggere	340	50	17.000	15	255.000						
	ortaggi	100	200	20.000	30	600.000	20,00	120.000				
	terreni a riposo	1.540										

totale coltivazioni	**9.000**		**351.300**		**12.651.000**	**16,53**	**2.091.350**					
totale allevamenti												
produzioni apicoltura												

Totale	totali	**12.651.000**						

Timbro e Firma

REGIONE PUGLIA Dipartimento Agricoltura, Sviluppo Rurale ed Ambientale Servizio Territoriale TA-BR

Mod D

Ministero delle Politiche Agricole e Forestali
S. I. A. N.

REGIONE Puglia
PROVINCIA Brindisi

Evento Venti impetuosi
data 10/07/2019

STIMA DEI DANNI ALLE STRUTTURE AZIENDALI

Produzione lorda vendibile ordinaria del territorio delimitato (totale mod. B) : 12.651.000

COD	NATURA DANNO	QUANTITA'		IMPORTO DANNO (€)	DESCRIZIONE DANNO	DANNO RICONOSCIUTO MIPAF
01	AI TERRENI NON RIPRISTINABILI	ha				
02	AI TERRENI RIPRISTINABILI	ha				
03	AI FABBRICATI E ALTRI MANUFATTI RURALI	n.				
A)	FR ed annessi rustici	n.	3	75.000	danneggiamento	
B)	muretti e recinzione varie :	ml	2.300	126.500	Abbattimento e danneggiamnento muretti e recinzioni varie	
C)	serre tunnel	mq	2.000	80.000	devastazione grave (rottura teli, strutture, reti)	
	totale voce 03:			281.500		
04	ALLE STRADE PODERALI E CANALI DI SCOLO AZIENDALI					
A)	ALLE STRADE PODERALI	ml				
B)	AI CANALI DI SCOLO AZIENDALI (doppia muratura a secco)	ml				
	totale voce 04					
05	ALLE PIANTAGIONI di olivi e fruttiferi					
A)	oliveti e frutteti	n.	18.900	3.307.500	sradicamento, sbrancamento, rotture rami di alberi di olivo e fruttiferi	
B)	tendoni e spalliere uva da vino, tavola e kiwi	ha	10	150.000	abbattimento	
C)	teli plastica di copertura tendoni	ha	10	60.000	rottura	
D)	agli impianti irrigui e di distribuzione aziendali	ha	15	75.000	danneggiamento	
	totale voce 04			3.592.500		
06	ALLE SCORTE VIVE					
07	ALLE SCORTE MORTE			40.000	danni attrezzature, concimi, ecc.	
08	ALLE MACCHINE ED ATTREZZI					

IMPORTO TOTALE (€): 3.914.000

INCIDENZA % DEL FABBISOGNO DI SPESA SULLA PLV ORDINARIA DEL TERRITORIO PER ESECUZIONE INTERVENTI: 31%

REGIONE PUGLIA Dipartimento Agricoltura, Sviluppo Rurale ed Ambientale Servizio Territoriale

Timbro e firma

Dott. Agr. [illegible]

mod. F

Ministero delle politiche
agricole e forestali
S.I.A.N.

REGIONE PUGLIA
PROVINCIA BRINDISI
EVENTO Venti impetuosi 10/07/2019

COMUNI RICADENTI NEL TERRITORIO DELIMITATO

Data _____

1 PRODUZIONE | X STRUTTURE AZIENDALI | 3 STRUTTURE INTERAZIENDALI | 4 OPERE DI BONIFICA

Intera Provincia	1	2	3	4
BRINDISI	1	X	3	4
CAROVIGNO	1	X	3	4
CEGLIE MESSAPICA	1	X	3	4
FRANCAVILLA FONTANA	1	X	3	4
LATIANO	1	X	3	4
MESAGNE	1	X	3	4
SAN MICHELE SALENTINO	1	X	3	4
SAN VITO DEI NORMANNI	1	X	3	4
_____	1	2	3	4
_____	1	2	3	4
_____	1	2	3	4
_____	1	2	3	4
_____	1	2	3	4
_____	1	2	3	4

Indicare senza abbreviazioni la dizione del Comune, barrando una o più caselle in corrispondenza del tipo di danno subito

Timbro e firma _____

REGIONE PUGLIA Dipartimento Agricoltura, Sviluppo Rurale ed Ambientale Servizio Territoriale TA-BR

mod. G

Ministero delle politiche
agricole e forestali
S.I.A.N.

REGIONE PUGLIA
PROVINCIA BRINDISI
EVENTO Venti impetuosi

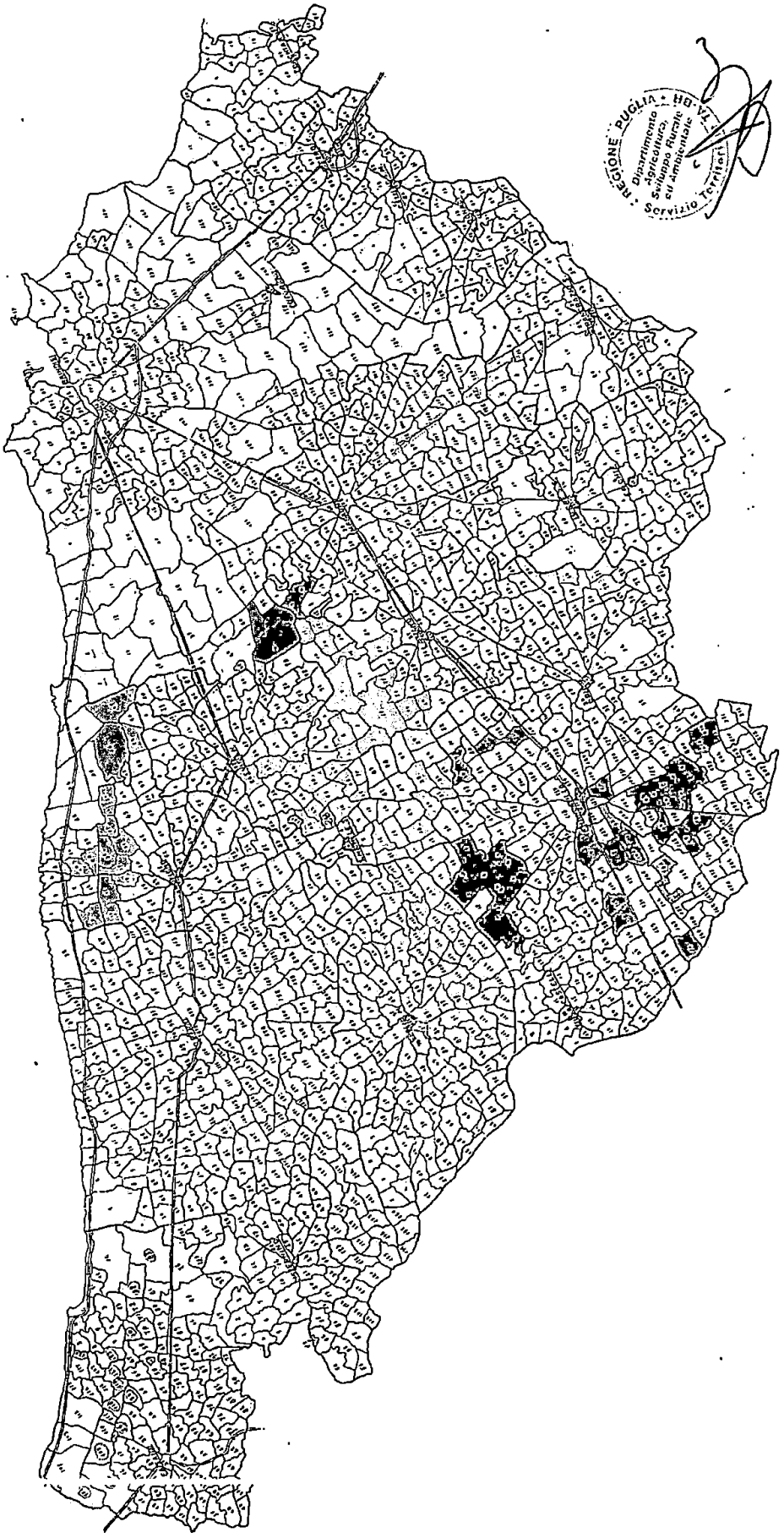
Data 10/07/2019

Individuazione interventi legge n. 102/2004

danni	Tipologia di intervento	
☐ Produzione	Art.5, comma 2: cui alle lettere	a b c d
☒ Strutture aziendali	Art. 5, comma 3.	☒
☐ Strutture interaziendali	Art. 5 comma 6	☐
☐ Opere di Bonifica	Art. 5 comma 6	☐

Timbro e firma (Dott. Agr. Giovanni D'AGHARO)

REGIONE PUGLIA
Dipartimento Agricoltura, Sviluppo Rurale ed Ambientale
Servizio Territoriale TA-BR


REGIONE PUGLIA
Dipartimento
Agricoltura,
Sviluppo Rurale
ed Ambientale
Servizio Territori

CONSIGLIO REGIONALE DELLA PUGLIA
Sezione:AGRICOLTURA

GAZZETTA DEL MEZZOGIORNO
Dir. Resp.:Giuseppe De Tomaso
Tiratura: 28.722 Diffusione: 21.781 Lettori: 441.000

Rassegna del: 12/07/19
Edizione del:12/07/19
Estratto da pag.:7
Foglio:1/1

Sette grandinate in poche ore l'allarme degli agricoltori

Campi in ginocchio dal Barese al Salento

«Chicchi di grandine grandi come palline da golf hanno compromesso quasi irrimediabilmente le coltivazioni di angurie e meloni, prossime alla raccolta, e non hanno ovviamente risparmiato i frutteti, per i quali si segnalano notevoli danni». Lo rende noto il presidente della Copagri Puglia Tommaso Battista, ricordando che le due colture «erano state tra le poche a salvarsi dai gravi danni già causati dalle perturbazioni che hanno imperversato tra maggio e giugno sulla Puglia». Da Polignano a Brindisi è stata una devastazione, dopo che tra maggio e giugno erano state colpite «le aree del tarantino e del barese e le loro principali colture ortofrutticole, nonché i mandorleti: le forti piogge e le conseguenti alluvioni avevano danneggiato, in particolare, le ciliegie precoci e le varietà che stavano per arrivare sui mercati».

Anche Confagricoltura Puglia auspica che la Regione Puglia dichiari senza attendere lo stato di calamità. «Da nord a sud, il territorio regionale è stato martoriato da fortissimo vento, nubifragi, trombe d'aria, e grandinate senza precedenti. I danni sono evidenti, a tutte le colture, in particolare agli ortaggi, alla frutta e all'uva, sia da vino che da tavola - dice il presidente Luca Lazzàro, - in una situazione come questa, non c'è da perdere tempo. Bisogna procedere per garantire alle imprese agricole il massimo sostegno». L'intera area di Brindisi, dalla costa all'interno, è stata attraversata dai nubifragi: danni si segnalano soprattutto alle coltivazioni vitivinicole e alle produzioni di kiwi. Per la provincia di Taranto, segnalazioni di tendoni e di alberi sradicati arrivano Castellana, Ginosa e Grottaglie. A nord della Puglia si segnalano danni soprattutto sulla costa barese e foggiana, in particolare in corrispondenza di Chieuti. «Nelle scorse settimane, Confagricoltura Puglia aveva inviato all'Assessorato alle Politiche Agricole della Regione la proposta di istituire una cabina di regia che affronti in maniera sistemica le varie problematiche legate ai cambiamenti climatici».

Sono state 7 le grandinate con chicchi grandi come palle da biliardo nelle ultime ore in Puglia che, associate a trombe d'aria e nubifragi, hanno lasciato al loro passaggio uno scenario desolante. Coldiretti Puglia ricorda che l'ennesima straordinaria ondata di maltempo «in pochi attimi ha sradicato ulivi e alberi a Brindisi, Mesagne, Carovigno, Francavilla, San Michele Salentino, Latiano, Oria, Lizzano, distrutto tendoni di uva da tavola e serre di ortaggi e canapa in provincia di Bari da Bitonto a Casamassima e a Taranto a Castellaneta e Ginosa».

È evidente - aggiunge Coldiretti Puglia - la tendenza alla tropicalizzazione con una più elevata frequenza di manifestazioni violente, grandine di maggiore dimensione, sfasamenti stagionali, precipitazioni brevi ed intense ed il rapido passaggio dal sole al maltempo, con sbalzi termici significativi che compromettono le coltivazioni nei campi con costi per oltre 2 miliardi di euro in un decennio, tra perdite della produzione agricola regionale e danni alle strutture e alle infrastrutture nelle campagne.

REGIONE PUGLIA Dipartimento Agricoltura, Sviluppo Rurale ed Ambientale Servizio Territoriale

Telpress Servizi di Media Monitoring

CONSIGLIO REGIONALE DELLA PUGLIA
Sezione:AGRICOLTURA
QUOTIDIANO DI PUGLIA BRINDISI
Dir. Resp.:Claudio Scamardella
Tiratura: 14.085 Diffusione: 10.143 Lettori: 236.000
Rassegna del: 13/07/19
Edizione del:13/07/19
Estratto da pag.:18
Foglio:1/2

Colpo di grazia sull'agricoltura: ingenti i danni per il nubifragio

di Tranquillino CAVALLO

Sono più del previsto i danni che il maltempo ha provocato in agricoltura in provincia di Brindisi. Ieri mattina gli agricoltori e gli allevatori erano intenti a riparare i danni per rimettere in attività le aziende. La conta dei danni, infatti, la faranno in un secondo momento quando avranno riattivato le attività, ma secondo le prime stime i danni sono molto consistenti. Anche perché la situazione meteo non è ancora delle migliori. Per questa sera, infatti, il servizio metereologico prevede altra pioggia. Il servizio della Protezione civile della Regione Puglia ha emesso per oggi e domani un bollettino di allerta gialla, cioè si potranno avere "precipitazioni a prevalente carattere di rovescio o temporale. I fenomeni saranno accompagnati da rovesci di forte intensità, frequente attività elettrica, locali grandinate e forti raffiche di vento".

Davanti a questa situazione piuttosto critica gli agricoltori e gli allevatori stanno cercando di mettere in sicurezza le aziende.

La mappa della calamità è piuttosto estesa e a macchia di leopardo. La furia dell'acqua, del vento e della grandine ha causato danni un po' dappertutto e non sempre con la stessa intensità. A Fasano ed Ostuni la grandine ha colpito uliveti e le eccellenze ortive come, ad esempio, il cocomero barattiere, pomodori, cornaletti, zucchine e melanzane: così come a Latiano, Francavilla Fontana, Ceglie, Carovigno, Mesagne, San Pietro e Brindisi, e tutti gli altri Comuni della provincia. Non sono stati risparmiati colture di grano, anche il pregiato Senatore Cappelli.

Gravi i danni all'uva colpita da grandine o da raffiche di vento così forte da piegare i pali usati in vigna. Anche gli oliveti hanno subito danni importanti. Da una parte ci sono migliaia di alberi sradicati, mentre dall'altra sono stati sferzati dal maltempo da aver perso parte della nuova produzione. Ecco perché la Coldiretti sta predisponendo tutta la documentazione per chiedere ai vari Comuni della provincia lo stato di calamità. Tuttavia, i loro tecnici ieri mattina hanno iniziato a fare una conta dei danni che al momento è impossibile quantificare ma che sembra essere piuttosto alta.

Purtroppo oggi l'uomo non riesce a bloccare gli effetti metereologici, tuttavia può mitigare i danni. Questo sì. Una delle soluzioni sta nella sottoscrizione di polizze assicurative contro gli eventi climatici catastrofici per il comparto. Almeno fino a quando le compagnie saranno disposte a emetterle e, bisogna vedere, a che costo. "Il sistema delle assicurazioni e della legge 102 - ha spiegato il presidente di Coldiretti Filippo Angelini de Miccolis - necessitino di una profonda riforma che si adatti ai cambiamenti climatici, come sia del tutto assente una politica regionale sull'agricoltura: contro il clima e la natura forse siamo impotenti, ma possiamo alleviare la vita delle imprese semplificando la burocrazia e mettendo al centro della discussione politica il futuro e lo sviluppo del mondo agricolo".

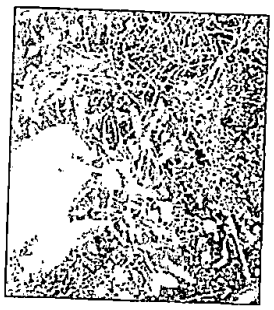
Dunque, anche la sburocratizzazione degli atti potrebbe contribuire ad aiutare un comparto abbastanza vessato da leggi e regolamenti. Intanto, gli occhi degli agricoltori è rivolto al cielo, le prime nubi nere già si vedono all'orizzonte e la paura di intraprendere un'altra lotta contro il maltempo è tanta.

La conta

Sono più del previsto le conseguenze dei violenti rovesci

La furia

Migliaia di alberi sradicati dalle violenti raffiche: agricoltori subito al lavoro



Con gli stivali si calpesta la fanghiglia delle campagne e, nell'altra foto, i "cornaletti" staccati dalle piantine

Il presente documento e' ad uso esclusivo del committente

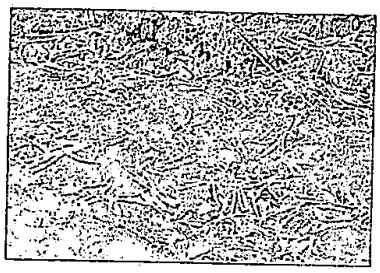
CONSIGLIO REGIONALE DELLA PUGLIA

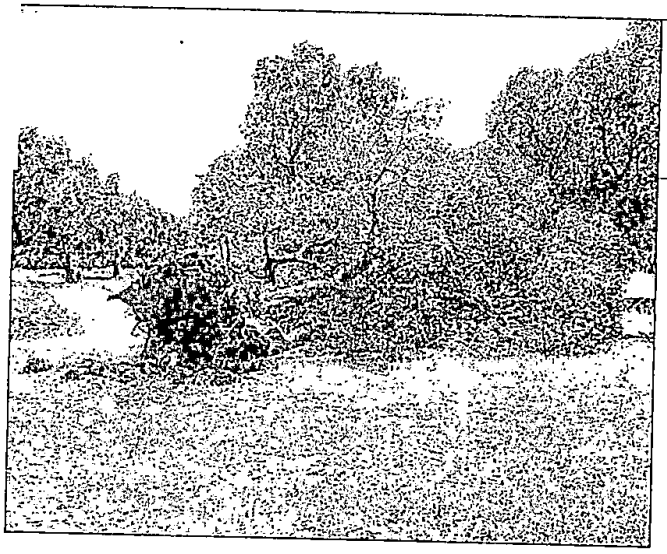
Sezione:AGRICOLTURA

QUOTIDIANO DI PUGLIA BRINDISI

Rassegna del: 13/07/19
Edizione del:13/07/19
Estratto da pag.:18
Foglio:2/2

Il maltempo ha distrutto gli ortaggi e compromesso vite, grano e ulivi





Un albero di ulivo sradicato dalla forza del vento. A sinistra: il frutto caduto in terra e ormai inservibile

Sos

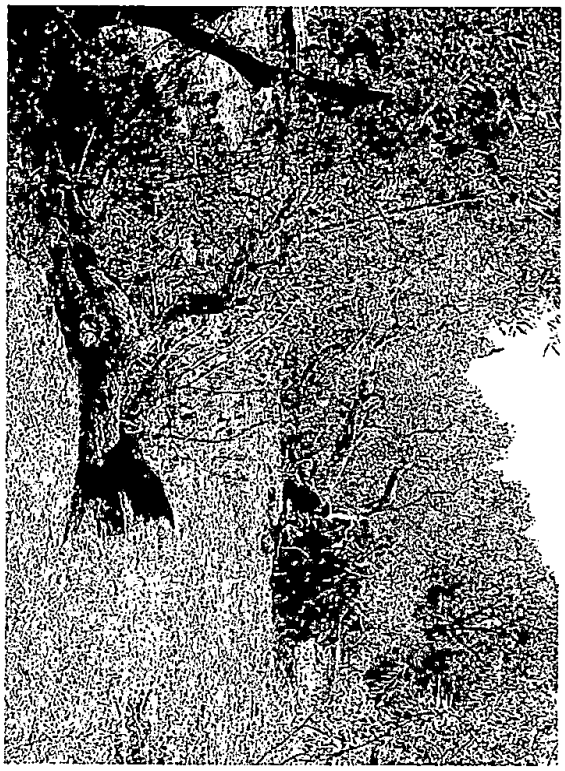
Agricoltori in allarme per i gravi danni subiti a causa del maltempo

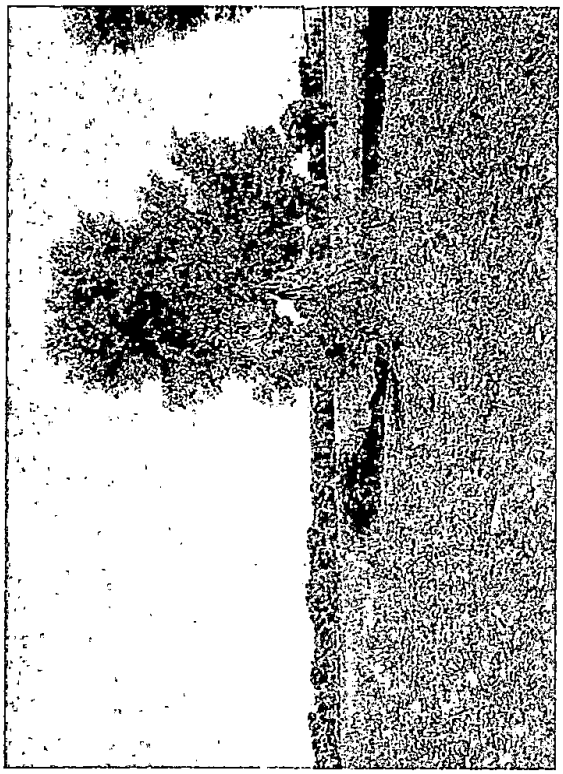
Spiaggia

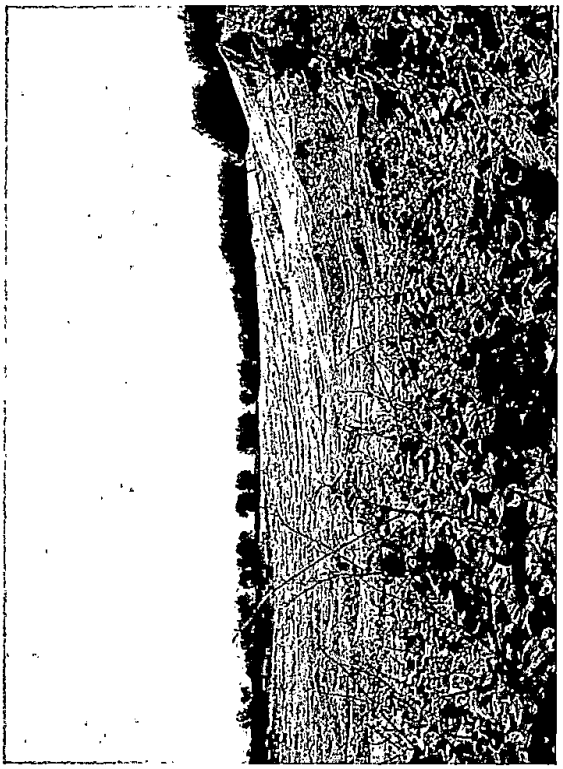
Lidi aperti, anche quelli danneggiati e ripristinati a tempo di record

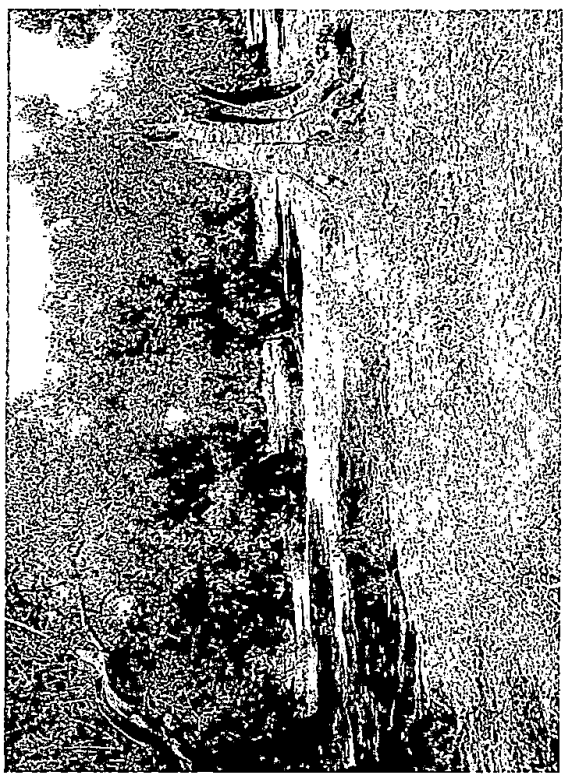
REGIONE PUGLIA
Dipartimento Agricoltura, Sviluppo Rurale ed Ambientale
Servizio Territoriale TA-BR

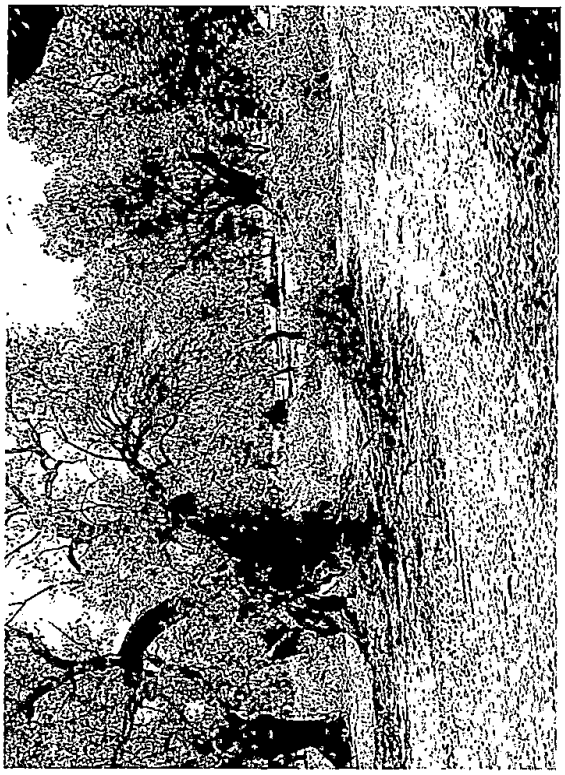
Il presente documento e' ad uso esclusivo del committente

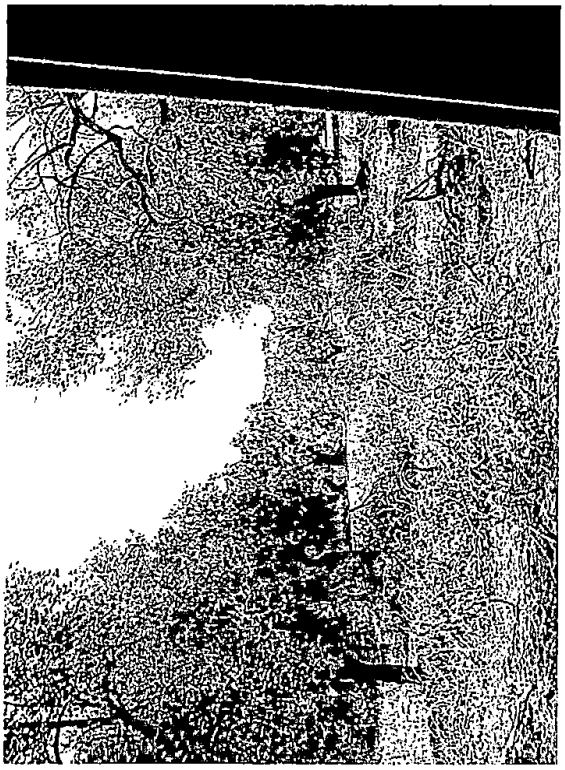


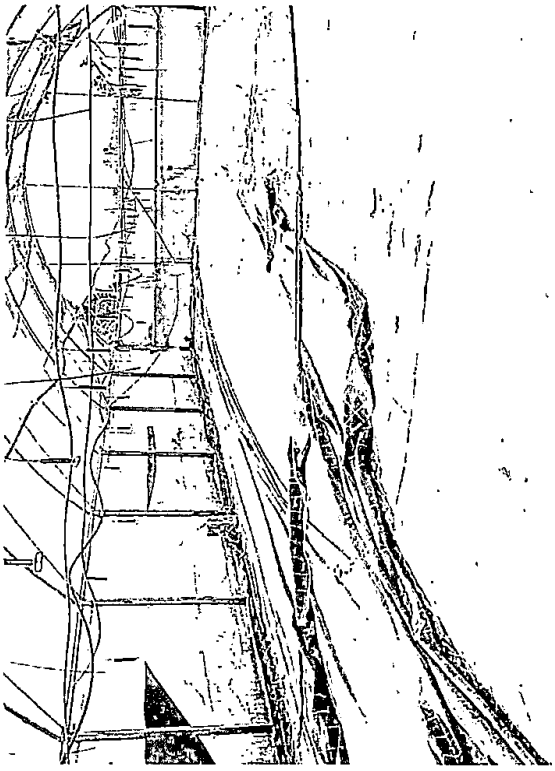


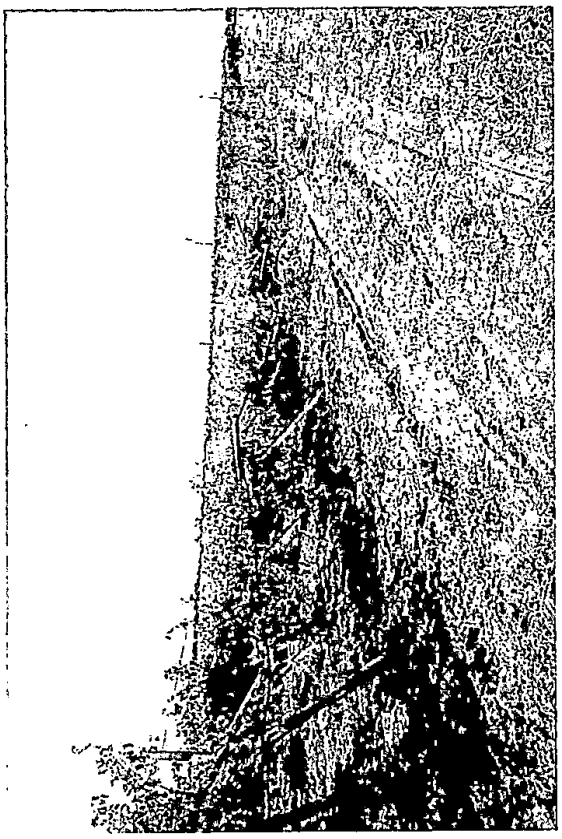


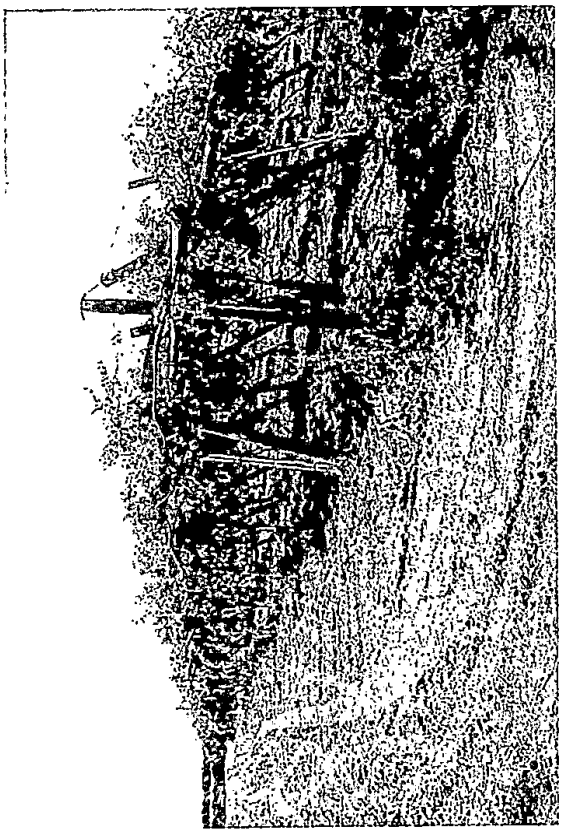












REGIONE PUGLIA

DIPARTIMENTO Agricoltura,Sviluppo Rurale ed Ambientale
SEZIONE Coordinamento Servizi Territoriali
SERVIZIO Territoriale Foggia

REGIONE PUGLIA
- 4 SET. 2019
Prot. AOO 10 Nr. 62598
USCITA

Alla Sezione Coordinamento
Servizi Territoriali
Bari

Oggetto: D.lvo n.102 del 29 marzo 2004 art.5 comma 2.
Danni da grandine dal 18 giugno al 13 luglio 2019.-

I sottoscritti dott. Nicola Abatantuono e Di Flumeri Siponta Gerarda incaricati dal Dirigente dell'Ufficio Provinciale Agricoltura di Foggia di eseguire gli accertamenti tecnici per verificare l'esistenza di eventuali danni alle colture in atto causati dalle intense grandinate verificatasi il 18 giugno e il 4 luglio 2019 negli agri dei Comuni di Candela e Ascoli Satriano e il 13 luglio 2019 nell'agro del comune di Sannicandro Garganico.

Dai sopralluoghi ed accertamenti svolti, anche sulla base delle segnalazioni pervenute dai comuni e dalle aziende interessate, sièrilevato quanto segue:

- le colture cerealicole trovandosi nella fase di maturazione cerosa hanno subito danno alle spighe per l'azione battente della grandine che ha provocato la rottura delle cariossidi e/o la stroncatura della spiga con conseguente perdita della produzione.
- le colture olivicole si trovano in fase di ingrossamento della drupa e l'azione della grandine ha provocato la caduta delle drupe soprattutto nella parte alta della pianta pûesposta.
- Melo: l'azione battente della grandine ha provocato l'ammaccatura e rottura dei frutti, in particolare della parte esposta all'azione battente della grandine, la spaccatura e caduta dei frutti, deprezzamento commerciale. Va comunque evidenziato che la maggior parte della superficie investita a meleto è protetta con reti antigrandine;
- Vigneti uva da vino: l'evento sièverificato nella fase di completa formazione dei grappoli ed ha provocato la spaccatura degli acini e la completa necrosi della parte esposta all'azione battente della grandine, nonché defogliazione e necrosi dei tralci;
- Asparago: non ha subito grossi danni in quanto a fine raccolta;
- Pomodoro: si trovava in fase di maturazione e l'azione battente della grandine ha totalmente distrutto la produzione e le piante stesse;
- Lupini: In fase di raccolta, l'azione battente della grandine ha fatto cadere parte del prodotto a terra e quindi non recuperabile con la raccolta con la mietitrebbia;

Servizio Territoriale Foggia
Piazza Umberto Giordano, 1 -71121 FOGGIA - Tel: 0881.706.555 - Fax Direzione: 0881.706.527
P.e.i.: m.gagliardi@regione.puglia.it - P.e.c.: upa.foggia@pec.rupar.puglia.it

REGIONE PUGLIA

DIPARTIMENTO Agricoltura,Sviluppo Rurale ed Ambientale
SEZIONE Coordinamento Servizi Territoriali
SERVIZIO Territoriale Foggia

- Zucchine: il danno ha riguardato alcuni tagli, quelli più produttivi, mentre la pianta ha subito danni dall'azione battente che hanno ridotto notevolmente la ulteriore capacità produttiva.

Si è proceduto ad effettuare la perimetrazione delle aree danneggiate e la stima dei danni alle colture.

Il danno ha interessato gli agri dei seguenti comuni:
- **Candela**: foglio di mappa n. 37 – 38 – 39 – 40 – 41 – 42 – 43 – 44 e 45;
- **Ascoli Satriano**: foglio di mappa n. 93 – 96 – 102 e 103;
- **Sannicandro Garganico**: foglio di mappa n. 7-8-9-10-11-12-13-14-15 e 29.

Sono risultate danneggiate le seguenti colture:
1. Cereali nella misura del 80%;
2. Vigneti nella misura del 50%;
3. Olivo nella misura del 50%;
4. Melo nella misura del 10%;
5. Asparago nella misura del 10%;
6. Pomodoro nella misura del 10%;
7. Girasole nella misura del 40%;
8. Lupini nella misura del 40%;
9. Zucchine nella misura del 60%.

Nel complesso la superficie interessata dalla grandine è stata di ettari 2.103 con una produzione lorda vendibile stimata di €.3.363.870,00.

Il danno stimato alla produzione è pari al 52,05% della produzione lorda vendibile (PLV)ordinaria dell'area delimitata stimata riportata nelle tabelle allegate.

A conclusione della presente relazione e in base ai dati su esposti, a causa delle grandinate verificatesi nel mese di giugno e luglio 2019, il danno complessivo valutato è stato del 52,05% della P.L.V. ed interessa una pluralità di piccole, medie e grandi aziende.

Si precisa che le colture colpite e la tipologia della calamità naturale sono tutte inserite nel piano assicurativo dell'anno 2019 e quindi oggetto di assicurazione agevolata ai sensi dell'art. 4 del D.L.vo 102/2004.

I Funzionari Incaricati

(Dr. Nicola Abatantuono)

(Sig.ra Gerarda Di Flumeri)

Il Dirigente di Ufficio
(Dr. Pasquale Solazzo)

Servizio Territoriale Foggia
Piazza Umberto Giordano, 1 -71121 FOGGIA - Tel: 0881.706.555 - Fax Direzione: 0881.706.527
P.e.i.: m.gagliardi@regione.puglia.it - P.e.c.: upa.foggia@pec.rupar.puglia.it

mod. A

Ministero delle politiche
agricole e forestali
S.I.A.N.

ACCERTAMENTO EVENTI CALAMITOSI
(compilare per ciascun evento)

Foggia, lì, 03/09/2019

REGIONE _PUGLIA__

PROVINCIA _FOGGIA

EVENTO CALAMITOSO:

X	GRANDINATE	07	VENTI SCIROCCALI
02	GELATE	08	TERREMOTO
03	PIOGGE PERSISTENTI	09	TROMBA D'ARIA
04	SICCITA'	10	BRINATE
05	ECCESSO DI NEVE	11	VENTI IMPETUOSI
06	PIOGGE ALLUVIONALI	12	MAREGGIATE

DATA:

periodi	dal 18 / 06 / 2019	al 13 / 07 / 2019
	dal ___/___/____	al ___/___/____
	dal ___/___/____	al ___/___/____
giorni	___/___/____	___/___/____
	___/___/____	___/___/____

NOTE:

Funzionario: Siponta Gerarda Di Flumeri

Il Dirigente dr. Pasquale Solazzo_____

(da compilare a cura del Mipaf)

Data acquisizione ___/___/____

Prot. _____

mod. B

Ministero delle politiche
agricole e forestali
S.I.A.N.

REGIONE PUGLIA
PROVINCIA FOGGIA EVENTO
GRANDINATA 18 giugno – 13 luglio 2019

Data 03/09/2019

PRODUZIONE ORDINARIA DEL TERRITORIO DELIMITATO

(importi in migliaia di €uro)

COLTURE	ESTENSIONE (Ha)	QUANTITA'	VALORE
Grano	**1660**	**49.800**	**1.195.200,00**
Orzo	**63**	**1.890**	**43.470,00**
Avena	**40**	**1.120**	**28.000,00**
Olivo	**50**	**1.500**	**90.000,00**
Pomodoro	**125**	**118.750**	**1.068.750,00**
Asparago	**60**	**3.000**	**450.000,00**
Uva da vino	**18**	**2.700**	**67.500,00**
Girasole	**14**	**280**	**5.600,00**
Melo	**25**	**3.750**	**168.750,00**
Lupini	**35**	**700**	**12.600,00**
Zucchine	**13**	**5.850**	**234.000,00**
PRODUZIONI ZOOTECNICHE	N° CAPI		
PRODUZIONI APISTICHE	N° ARNIE		

TOTALE PRODUZIONE LORDA VENDIBILE AREA DELIMITATA **Euro 3.363.870,00**

Funzionario: Sipionta Gerarda Di Flumeri

Dirigente dr. Pasquale Solazzo

Le produzioni vegetali reimpiegate negli allevamenti aziendali non vanno riportate nel presente modello in quanto considerate con le produzioni zootecniche

03/09/2019 mod. C

REGIONE PUGLIA
PROVINCIA DI FOGGIA
EVENTO: GRANDINATA DEL 13/07/2019

Agro di Sannicandro Garganico

(importi in Euro)

COLTURE	ESTENSIONE ha	PRODUZIONE ORDINARIA				Danno Accertato		Danno produzione assicurata €	Danno effettivo		Danno Riconosciuto MIPAF €
		q./ha	Produzione Totale	Prezzo unitario	Valore Globale	%	Valore €.		%	Valore	
Grano	600	30	18.000	24,00	432.000,00		0,00		0,00	0,00	
Pomodoro	75	950	71.250	9,00	641.250,00	100	641.250,00		100,00	641.250,00	
Olivo	30	30	900	60,00	54.000,00	50	27.000,00		50,00	27.000,00	
Lupini	35	20	700	18,00	12.600,00	40	5.040,00		40,00	5.040,00	
Zucchine	13	450	5.850	40,00	234.000,00	60	140.400,00		60,00	140.400,00	
	753		96.700		1.373.850,00			0,00	59,23	813.690,00	

IL DIRIGENTE DEL SERVIZIO
(dott. Pasquale Solazzo)

23/07/2019 mod. C

REGIONE PUGLIA
PROVINCIA DI FOGGIA

Agro Candela

EVENTO: GRANDINATA DEL 18/06/2019

(importi in Euro)

COLTURE	ESTENSIONE ha	PRODUZIONE ORDINARIA				Danno Accertato		Danno produzione assicurata €.	Danno effettivo		Danno Riconosciuto MIPAF €.
		q./ha	Produzione Totale Ql.	Prezzo unitario €.	Valore Globale €.	%	Valore €.		%	Valore	
Grano	800	30	24.000	24,00	576.000,00	80	460.800,00		80,00	460.800,00	
Orzo	50	30	1.500	23,00	34.500,00	80	27.600,00		80,00	27.600,00	
Avena	40	28	1.120	25,00	28.000,00	80	22.400,00		80,00	22.400,00	
Olivo	20	30	600	60,00	36.000,00	50	18.000,00		50,00	18.000,00	
Pomodoro	50	950	47.500	9,00	427.500,00	70	299.250,00		70,00	299.250,00	
Asparago	60	50	3.000	150,00	450.000,00	10	45.000,00		10,00	45.000,00	
Uva da vino	18	150	2.700	25,00	67.500,00	50	33.750,00		50,00	33.750,00	
Melo	25	150	3.750	45,00	168.750,00	10	16.875,00		10,00	16.875,00	
	1.063		84.170		1.788.250,00			0,00	51,65	923.675,00	

Sviluppo Rurale ed Ambiente REGIONE PUGLIA

IL DIRIGENTE DEL SERVIZIO
(dott. Pasquale Salazzo)

23/07/2019 mod. C

REGIONE PUGLIA
PROVINCIA DI FOGGIA

Agro di Ascoli Satriano

EVENTO: GRANDINATA DEL 18/06/2019

(importi in Euro)

COLTURE	ESTENSIONE ha	PRODUZIONE ORDINARIA				Danno Accertato		Danno produzione assicurata €.	Danno effettivo		Danno Riconosciuto MIPAF €.
		q./ha	Produzione Totale Ql.	Prezzo unitario €.	Valore Globale €.	%	Valore €.		%	Valore	
Grano	800	30	24.000	24,00	576.000,00	40	230.400,00		40,00	230.400,00	
Orzo	50	30	1.500	60,00	90.000,00	80	72.000,00		80,00	72.000,00	
Girasole	14	20	280	29,00	8.120,00	40	3.248,00		40,00	3.248,00	
	864		**25.780**		**674.120,00**			**0,00**	**45,34**	**305.648,00**	

Dipartimento Agricoltura, Sviluppo Rurale ed Ambientale - Servizio Territoriale - REGIONE PUGLIA

RIGENTE DEL SERVIZIO
(dott. Pasquale Solazzo)

mod. C

Ministero delle politiche agricole e forestali
S.I.A.N.

REGIONE PUGLIA

PROVINCIA FOGGIA

GRANDINATA 18 giugno – 13 luglio 2019

ACCERTAMENTO DEI DANNI ALLE PRODUZIONI NEL TERRITORIO DELIMITATO

Data 03/09/2019

(importi in migliaia di €uro)

codici	Colture / Allevamenti danneggiati	PRODUZIONE ORDINARIA					Danno accertato		danno produzione assicurata	danno effettivo		Danno Riconosciuto MIPAF
		Superficie o N° capi	Produz. unitaria	Produz. totale	Prezzo unitario	Valore globale	%	valore		%	valore	
		1	2	3 = 1 x 2	4	5 = 3 x 4		6	7		8 = 6 - 7	9
	Grano	1060	30	31.800	24	763.200,00	80	610.560,00				
	Grano	600	30	18.000	24	432.000,00		0,00				
	Orzo	63	30	1.890	23	43.470,00	80	34.776,00				
	Avena	40	28	1.120	25	28.000,00	80	22.400,00				
	Olivo	50	30	1.500	60	90.000,00	50	45.000,00				
	Pomodoro	75	950	71.250	9	641.250,00	100	641.250,00				
	Pomodoro	50	950	47.500	9	427.500,00	70	299.250,00				
	Asparago	60	50	3.000	150	450.000,00	10	45.000,00				
	Uva da vino	18	150	2.700	25	67.500,00	50	33.750,00				
	Girasole	14	20	280	20	5.600,00	40	2.240,00				
	Melo	25	150	3.750	45	168.750,00	10	16.875,00				
	Lupini	35	20	700	18	12.600,00	40	5.040,00				
	totali					**3.363.870,00**	**52,05**	**1.751.101,00**				

DANNO ALLE PRODUZIONI = 52,05%

Funzionario: Siponta Gerardia Di Flumeri

Timbro e firma

Dirigente dr. Pasquale Solazzo

Ministero delle politiche
agricole e forestali
S.I.A.N.

mod. D

REGIONE _____

PROVINCIA _____

EVENTO _____

Data ___/___/_____

STIMA DEI DANNI ALLE STRUTTURE AZIENDALI

Produzione lorda vendibile ordinaria del territorio delimitato (totale mod. B): _____

(importi in migliaia di €uro)

COD.	NATURA DANNO	QUANTITA'		IMPORTO DANNO	DESCRIZIONE DANNO	DANNO RICONOSCIUTO MIPAF
01	Ai terreni non ripristinabili	ha				
02	Ai terreni ripristinabili	ha				
03	Ai fabbricati ed altri manufatti rurali	n.				
04	Alle strade poderali e canali di scolo aziendali	ml				
05	Alle piantagioni arboree da frutto	ha				
06	Alle scorte vive	n. capi				
07	Alle scorte morte	q.li				
08	Alle Macchine ed attrezzi	n.				

IMPORTO TOTALE : _____

INCIDENZA % DEL FABBISOGNO DI SPESA SULLA P.L.V. ORDINARIA DEL TERRITORIO PER ESECUZIONE INTERVENTI: _____ _____

Timbro e firma _____

mod. E

Ministero delle politiche
agricole e forestali
S.I.A.N.

REGIONE _____

PROVINCIA _____

EVENTO _____

Data ___/___/_____

STIMA DEI DANNI ALLE STRUTTURE INTERAZIENDALI E ALLE OPERE DI BONIFICA

(importi in migliaia di €uro)

COD.	NATURA DANNO	QUANTITA'		IMPORTO DANNO	DESCRIZIONE DANNO	DANNO RICONOSCIUTO MIPAF
01	- ALLE STRADE INTERPODERALI - ALLE OPERE DI APPROVVIGIONAMENTO IDRICO - ALLE RETI IDRAULICHE ED IMPIANTI IRRIGUI AL SERVIZIO DI PIU' AZIENDE	ml				
02	- ALLE OPERE PUBBLICHE DI BONIFICA	ml				

Timbro e firma _____

mod. F

Ministero delle politiche
agricole e forestali
S.I.A.N.

REGIONE PUGLIA
PROVINCIA FOGGIA
GRANDINATA 18 giugno – 13 luglio 2019

Data 03/09/2019

COMUNI RICADENTI NEL TERRITORIO DELIMITATO

[X] 1 PRODUZIONE [ ] 2 STRUTTURE AZIENDALI [ ] 3 STRUTTURE INTERAZIENDALI [ ] 4 OPERE DI BONIFICA

- Comuni per l'intero territorio .	[ ] 1	[ ] 2	[ ] 3	[ ] 4
- Comuni parzialmente delimitati **Candela** limitatamente ai fogli di mappa n. 37-38-39-40-41-42-43-44-45	[X] 1	[ ] 2	[ ] 3	[ ] 4
- **Ascoli Satriano** limitatamente ai fogli di mappa n. 93-96-102-103	[X] 1	[ ] 2	[ ] 3	[ ] 4
- **Sannicandro Garganico** limitatamente ai fogli di mappa n. 7-8-9-10-11-12-13-14-15-29	[X] 1	[ ] 2	[ ] 3	[ ] 4
-	[ ] 1	[ ] 2	[ ] 3	[ ] 4
-	[ ] 1	[ ] 2	[ ] 3	[ ] 4
-	[ ] 1	[ ] 2	[ ] 3	[ ] 4
-	[ ] 1	[ ] 2	[ ] 3	[ ] 4
-	[ ] 1	[ ] 2	[ ] 3	[ ] 4
-	[ ] 1	[ ] 2	[ ] 3	[ ] 4

Funzionario: Simonta Gerarda Di Flumeri

Dirigente dr.Pasquale Solazzo

Indicare senza abbreviazioni la dizione del Comune, barrando una o più caselle in corrispondenza del tipo di danno subito

Timbro e firma

mod. G

Ministero delle politiche
agricole e forestali
S.I.A.N.

REGIONE PUGLIA
PROVINCIA FOGGIA
GRANDINATA 18 giugno – 13 luglio 2019

Data 03/09/2019

Individuazione interventi Decreto Legislativo *29 marzo 2004, n.102*

danni	Tipologia di intervento (*)				
[X] Produzione	Art. 5, comma 2: di cui alle lettere:	[X] a	[X] b	[X] c	[X] d
[ ] Strutture aziendali	Art. 5 comma 3;	[ ]			
[ ] Strutture interaziendali	Art. 5, comma 6;	[ ]			
[ ] Opere di Bonifica	Art. 5, comma 6;	[ ]			

N.b. : Barrare la casella a sinistra del danno e le caselle riguardanti gli interventi richiesti.

- art 5, comma 2 di cui lettera:

a) contributi in conto capitale fino all'80 per cento del danno accertato sulla base della produzione lorda vendibile ordinaria del triennio precedente;

b) prestiti ad ammortamento quinquennale per le esigenze di esercizio dell'anno in cui si è verificato l'evento e per l'anno successivo, da erogare al seguente tasso agevolato:
   1) 20 per cento del tasso di riferimento per le operazioni di credito agrario oltre i 18 mesi per le aziende ricadenti in zone svantaggiate;
   2) 35 per cento del tasso di riferimento per le operazioni di credito agrario oltre i 18 mesi per le aziende ricadenti in altre zone;

   nell'ammontare del prestito sono comprese le rate delle operazioni di credito in scadenza nei 12 mesi successivi all'evento inerenti all'impresa agricola;

c) proroga delle operazioni di credito agrario, di cui all'art.7 del Decreto Legislativo 29 marzo 2004, n.102, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 23 aprile 2004, n.95;

d) agevolazioni previdenziali di cui all'art. 8 del Decreto Legislativo 29 marzo 2004, n.102, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 23 aprile 2004.

- art.5 comma 3: In caso di danni causati alle strutture aziendali e alle scorte possono essere concessi a titolo di indennizzo contributi in conto capitale fino al 100% dei costi effettivi.

- art 5, comma 6: compatibilmente con le esigenze primarie delle imprese agricole, possono essere adottate misure volte al ripristino delle infrastrutture connesse all'attività agricola, tra cui quelle irrigue e di bonifica, con onere della spesa a totale carico del Fondo di solidarietà nazionale.

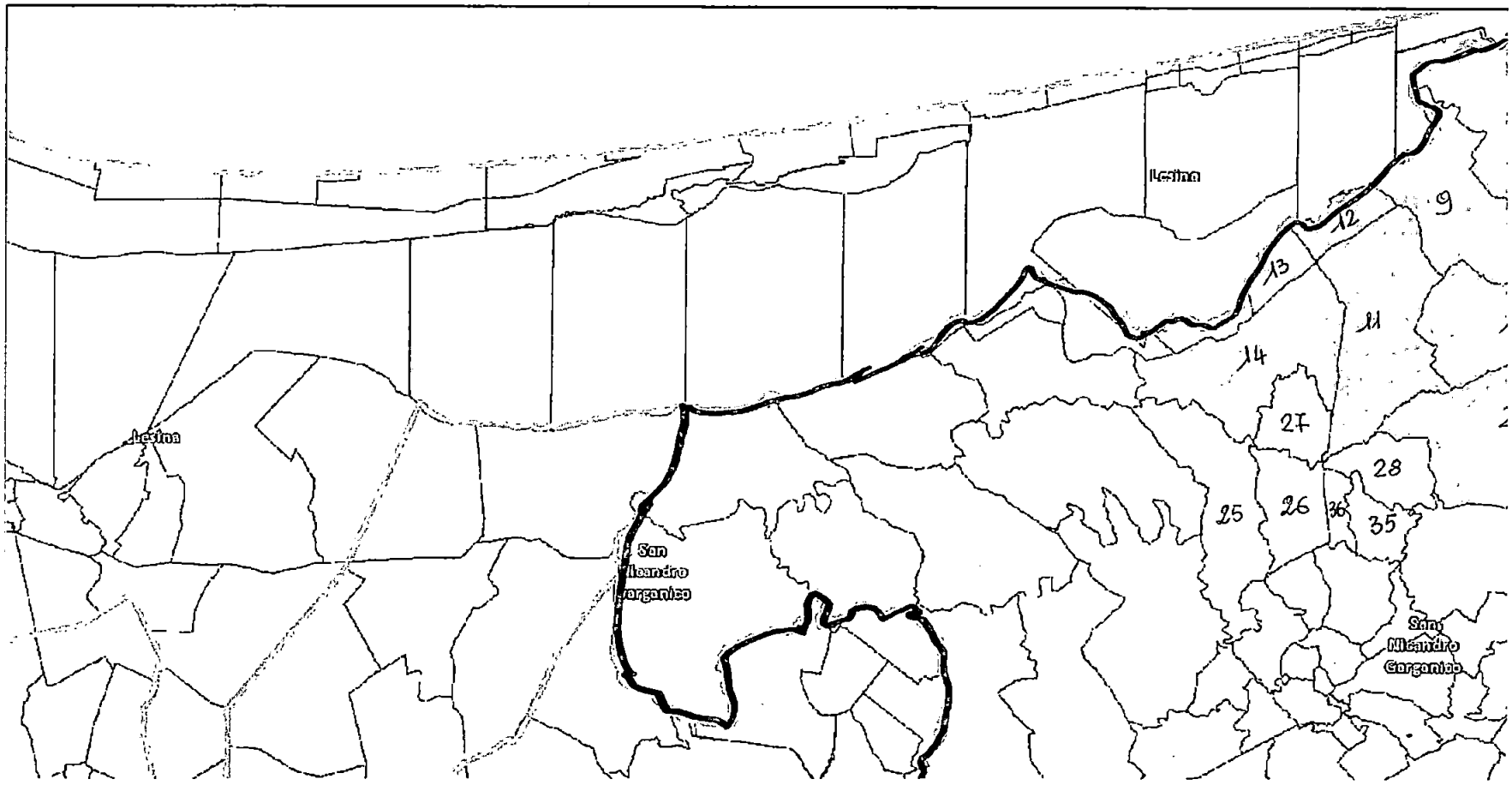
Funzionario: Siponta Gerarda Di Flumeri

Dirigente dr. Pasquale Solazzo

Timbro e firma

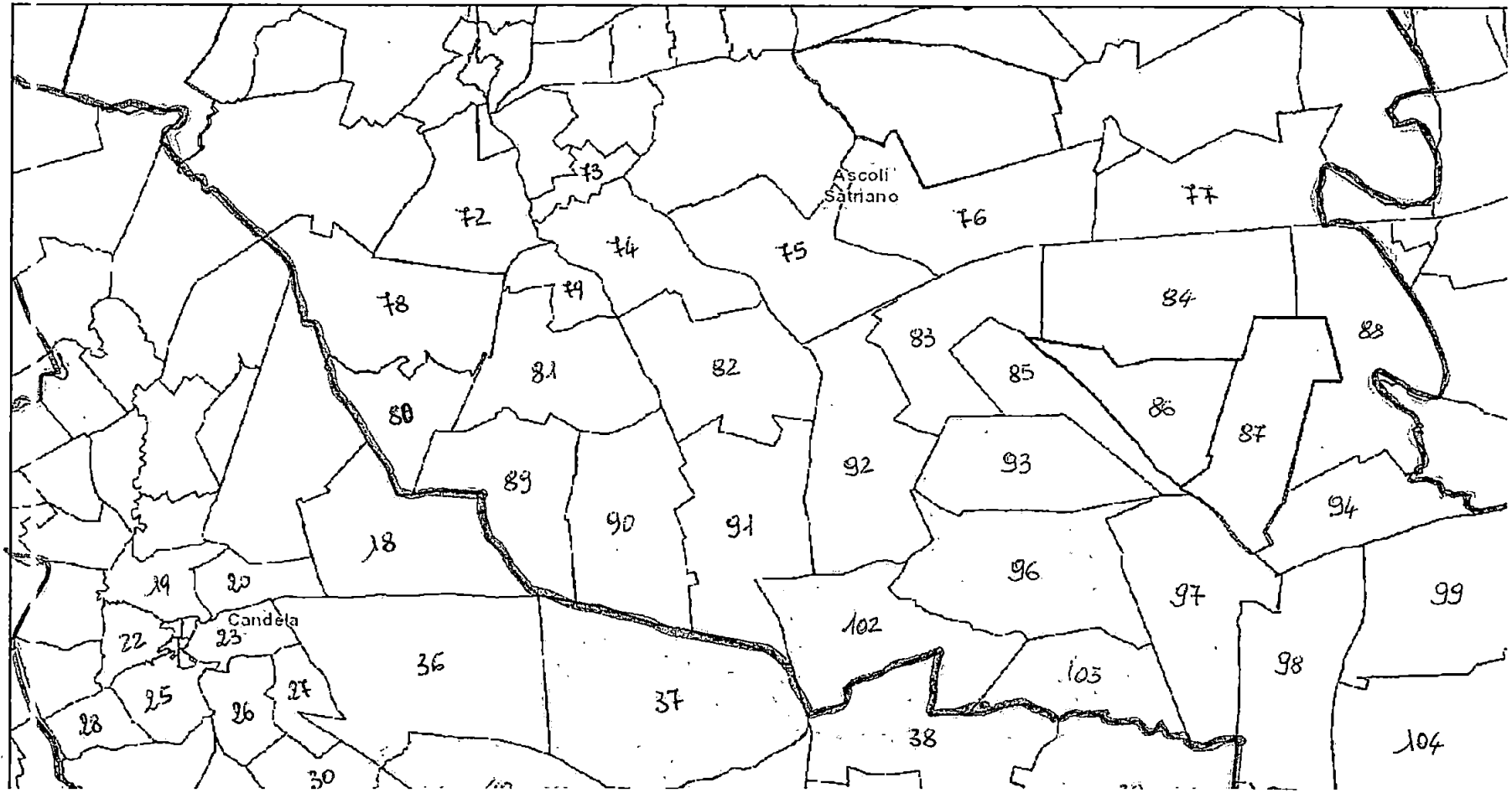
Settore Assetto del Territorio
Provincia di Foggia

Catasto ortofoto



Settore Assetto del Territorio
Provincia di Foggia

Catasto



REGIONE PUGLIA

DIPARTIMENTO AGRICOLTURA, SVILUPPO RURALE E TUTELA DELL'AMBIENTE

SEZIONE COORDINAMENTO SERVIZI TERRITORIALI

SERVIZIO TERRITORIALE BA-BAT

Regione Puglia
Sezione Coordinamento dei Servizi Territoriali
UO: Ufficio Provinciale Agricoltura - Bari
AOO_180/PROT
10/09/2019 - 0064730
Prot.: Uscita - Registro: Protocollo Generale

Al Dirigente del Servizio Alimentazione,
Qualità e Mercati
dott. Nicola Laricchia
SEDE

Oggetto: **D.Lgs. n. 102/04 – L.R. n. 24/90**
Grandinate del 10 e 13 luglio 2019.
Relazione degli eventi.
Comue di Canosa di Puglia, per la provincia BAT.
Comuni di Acquaviva delle Fonti, Bitonto, Cassano delle Murge, Gioia del Colle, Giovinazzo, Molfetta, Polignano a Mare e Putignano, per la provincia di Bari.

In ottemperanza a quanto richiesto dal d.lgs. n. 102/04, art. 6 comma 1, questo Servizio ha attivato la procedura di delimitazione delle aree colpite dalla calamità, al fine di verificare e valutare l'entità dei danni provocati dalle grandinate verificatesi nei giorni del 10 e 13 luglio 2019 nel territorio di competenza, oggetto di segnalazioni.

Al Servizio sono pervenute numerose segnalazioni dal Servizio Alimentazione, Qualità e Mercati della Sezione Competitività delle Filiere Agroalimentari, inerenti la richiesta di intervento, a seguito di eventi avversi, nell'agro dei seguenti Comuni:

1 prot. n. 6548 del 02/08/2019, agli atti del Servizio con prot. 59581 del 13/08/2019, preceduta dalla segnalazione prot. n. 25817 del 12/07/2019, agli atti del Servizio con prot. 45181 del 16/07/2019, inviata dal Comune di Canosa di Puglia;

2 prot. n. 6548 del 02/08/2019, agli atti del Servizio con prot. 59581 del 13/08/2019, per il Comune di Acquaviva delle Fonti;

3 prot. n. 5643 del 12/07/2019, agli atti del Servizio con prot. 45271 del 16/07/2019, per il Comune di Bitonto;

4 prot. n. 6548 del 02/08/2019, agli atti del Servizio con prot. 59581 del 13/08/2019, per il Comune di Cassano delle Murge;

5 prot. n. 6548 del 02/08/2019, agli atti del Servizio con prot. 59581 del 13/08/2019, per il Comune di Gioia del Colle;

DIPARTIMENTO AGRICOLTURA, SVILUPPO RURALE ED AMBIENTALE - SEZIONE Coordinamento dei Servizi Territoriali - SERVIZIO Provinciale Agricoltura BARI

Servizio Territoriale BA-BAT
Lungomare Nazario Sauro, pal. Agricoltura - 70100 Bari - Tel: 080 540 7575
mail: p.siciliano@regione.puglia.it

REGIONE PUGLIA

DIPARTIMENTO AGRICOLTURA, SVILUPPO RURALE E TUTELA DELL'AMBIENTE

SEZIONE COORDINAMENTO SERVIZI TERRITORIALI

SERVIZIO TERRITORIALE BA-BAT

6 prot. n. 6548 del 02/08/2019, agli atti del Servizio con prot. 59581 del 13/08/2019, preceduta dalla segnalazione prot. n. 12063 del 18/07/2019, agli atti del Servizio con prot. 46107 del 18/07/2019 inviata dal Comune di Giovinazzo;

7 prot. n. 46758 del 19/07/2019 della Città di Molfetta, agli atti del Servizio con prot. 59570 del 13/08/2019, per il Comune di Molfetta;

8 prot. n. 6548 del 02/08/2019, agli atti del Servizio con prot. 59581 del 13/08/2019, per il Comune di Polignano a Mare;

9 prot. n. 6548 del 02/08/2019, agli atti del Servizio con prot. 59581 del 13/08/2019, per il Comune di Putignano;

Per tutti i sopralluoghi effettuati sono state sempre convocate, presso gli uffici comunali, le principali associazioni di categoria in agricoltura, per presenziare alle verifiche in campo, nonché indirizzare sui luoghi oggetto di segnalazione.

Quasi sempre sono intervenuti, inoltre, gli operatori agricoli interessati.

Prima di relazionare in merito alle risultanze emerse dai sopralluoghi effettuati, si vuol premettere quanto segue.

Per il Comune di Cassano delle Murge, alla presenza del Sindaco e di funzionari comunali, non si è potuto procedere ad alcun accertamento in campo, in quanto, sebbene convocati dall'amministrazione comunale stessa, non si è presentata alcuna ditta che aveva inoltrato la segnalazione, né alcun rappresentante delle associazioni di categoria che potesse accompagnare presso i fondi oggetto di eventuali danni da calamità.

Per il Comune di Polignano a Mare, alla presenza del Sindaco e del Segretario comunale, si è ritenuto di non procedere alle verifiche in loco, in quanto è stato chiarito che la segnalazione inviata in Regione riguardava danni ai parabrezza delle auto e alla viabilità urbana causati dalla grandine e dalle piogge abbondanti.

Per il Comune di Gioia del Colle, non si è provveduto alla valutazione dei danni subìti, in quanto questi hanno riguardato un piccolo incendio ad un campo di orzo originatosi (a detta del conduttore) da un palo elettrico colpito da un fulmine, nonché l'abbattimento causato da forte vento del 09/07/2019, di alcuni alberi di pino e di olivo, situazione irrilevante ai fini del pronunciamento di un eventuale provvedimento di declaratoria.

1. Grandinata del 10 luglio 2019

Nel pomeriggio del 10 luglio 2019 si è abbattuta una violenta grandinata su una vasta area del territorio pugliese, dapprima nella provincia della BAT, interessando la zona di Loconia in agro di Canosa di Puglia e successivamente a cavallo tra i Comuni di Bitonto, Giovinazzo e Molfetta, provocando seri danni alle strutture e alle colture presenti. Il fenomeno meteorico è stato particolarmente devastante in quanto si è manifestato con "chicchi" fino a 5-6 cm di diametro e di elevata compattezza.

Servizio Territoriale BA-BAT
Lungomare Nazario Sauro, pal. Agricoltura - 70100 Bari - Tel: 080 540 7575
mail: p.siciliano@regione.puglia.it

REGIONE PUGLIA

DIPARTIMENTO AGRICOLTURA, SVILUPPO RURALE E TUTELA DELL'AMBIENTE

SEZIONE COORDINAMENTO SERVIZI TERRITORIALI

SERVIZIO TERRITORIALE BA-BAT

Le segnalazioni pervenute da parte delle amministrazioni comunali, hanno riguardato il territorio dei Comuni di Canosa di Puglia, per la provincia BAT e di Bitonto, Gioia del Colle, Giovinazzo, Molfetta e Polignano a Mare per la provincia di Bari.

Per quanto concerne i Comuni di Gioia del Colle e di Polignano a Mare, si rimanda a quanto già esposto in precedenza.

Agro di Canosa di Puglia

Il sopralluogo nell'agro comunale è stato effettuato congiuntamente con un rappresentanti dell'amministrazione comunale di Canosa di Puglia e di imprenditori agricoli interessati. I danni alle colture agrarie sono stati delimitati nel territorio di Loconia, individuato dai fogli di mappa n. 73, 74, 75, 76, 79, 80, 81, 82, 84, 85, 86 per una superficie complessiva di Ha 3.550 ca. ed hanno riguardato essenzialmente le colture di percoco, che in tale periodo si trovavano nella fase fenologica di maturazione.

Ai fini della valutazione dei danni causati dalla meteora, pertanto, è stato effettuato un esame visivo della vegetazione aerea degli alberi di percoco, sui quali sono state riscontrate lesioni ai rami e rametti causati dall'impatto dei chicchi di grandine, nonché sui frutti, una grande maggioranza dei quali si presentava con vistose ammaccature e ferite sulla superficie, tali da renderli non più commercializzabili.

La perdita di prodotto è stato valutato in circa il 60% della produzione di percoche.

Agro di Bitonto

Il sopralluogo nell'agro comunale è stato effettuato congiuntamente con un rappresentante dell'amministrazione comunale di Bitonto e di imprenditori agricoli interessati. I danni alle colture agrarie sono stati delimitati nel territorio individuato dai fogli di mappa n. 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 36, 42, 43 per una superficie complessiva di Ha 2.500 ca. ed hanno riguardato essenzialmente gli oliveti, che in tale periodo si trovavano nella fase fenologica di ingrossamento dei frutti.

Ai fini della valutazione dei danni causati dalla meteora, pertanto, è stato effettuato un esame visivo della vegetazione aerea degli alberi di olivo, sulla quale è stata riscontrata una scarsa defogliazione ma con lesioni piuttosto consistenti ai rami e rametti causati dall'impatto dei chicchi di grandine; inoltre, la superficie sotto le chiome di olivo era disseminata di drupe cadute a seguito del violento evento meteorico. E' stato valutato una perdita di prodotto per gli oliveti di circa il 30%.

Agro di Molfetta

Il sopralluogo nell'agro comunale è stato effettuato congiuntamente con un rappresentante dell'amministrazione comunale di Molfetta e di un rappresentate di organizzazione di categoria interessato. I danni alle colture agrarie sono stati delimitati nel territorio a confine con l'agro di Giovinazzo, individuato dai fogli di mappa n. 36, 45 e 50 per una superficie complessiva di Ha 300 ca.

Servizio Territoriale BA-BAT
Lungomare Nazario Sauro, pal. Agricoltura - 70100 Bari - Tel: 080 540 7575
mail: p.siciliano@regione.puglia.it

REGIONE PUGLIA

DIPARTIMENTO AGRICOLTURA, SVILUPPO RURALE E TUTELA DELL'AMBIENTE

SEZIONE COORDINAMENTO SERVIZI TERRITORIALI

SERVIZIO TERRITORIALE BA-BAT

ed hanno riguardato essenzialmente gli oliveti, che in tale periodo si trovavano nella fase fenologica di ingrossamento dei frutti.

Ai fini della valutazione dei danni causati dalla meteora, pertanto, è stato effettuato un esame visivo della vegetazione aerea degli alberi di olivo, sulla quale è stata riscontrata una scarsa defogliazione e con piccole lesioni ai rami e rametti causati dall'impatto dei chicchi di grandine; inoltre, la superficie sotto le chiome di olivo era disseminata di drupe cadute a seguito dell'evento meteorico, che però in questa zona si è manifestato con meno violenza. Si è valutato un danno del 20% sulla produzione di olive.

Agro di Giovinazzo

Il sopralluogo nell'agro comunale è stato effettuato congiuntamente con rappresentanti dell'amministrazione comunale di Giovinazzo, delle organizzazioni di categoria e di imprenditori agricoli interessati. I danni alle colture agrarie sono stati delimitati nel territorio a confine con gli agri di Bitonto e Molfetta, individuato dai fogli di mappa n. 11, 17, 18, 19, 20, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41 e 42 per una superficie complessiva di Ha 2.500 ca. ed hanno riguardato essenzialmente gli oliveti, che in tale periodo si trovavano nella fase fenologica di ingrossamento dei frutti, ma soprattutto le serre, sia della tipologia in "ferro-plastica" che in "ferro-vetro", con copertura a doppia falda.

Ai fini della valutazione dei danni causati dalla meteora, pertanto, è stato effettuato un esame visivo della vegetazione aerea degli alberi di olivo, sulla quale è stata riscontrata una scarsa defogliazione ma con lesioni ai rami e rametti causati dall'impatto dei chicchi di grandine; inoltre, la superficie sotto le chiome di olivo era disseminata di drupe in fase di accrescimento cadute a seguito del violento evento meteorico.

La perdita di prodotto è stato valutato in circa il 30% della produzione di olive.

Discorso completamente diverso per le serre, per le quali il danno ha riguardato essenzialmente la rottura completa delle lamine di vetro sia di copertura che laterale per la tipologia in "ferro-vetro", nonché, per la tipologia in "ferro-plastica", la foratura o la formazione di bozze e di bolle per le coperture in PVC, poliestere e metacrilato, tale da renderle inservibili. Il danneggiamento ha riguardato anche la perdita di parte del prodotto coltivato in serra (in maggioranza floricolo), stimato in euro 1.000.000,00, in larga parte a causa della rottura e caduta delle lastre di vetro di copertura.

La valutazione sommaria del danno alle strutture è stato calcolato sulla base dei costi di riparazione utilizzando i prezziari regionali vigenti, ed è stato soggettivamente stimato in euro 2.000.000,00.

2. Grandinata del 13 luglio 2019

Anche nella giornata del 13 luglio 2019 si è abbattuta su parte del territorio della provincia di Bari una grandinata, che però si è dimostrata di gran lunga meno disastrosa di quella del 10 luglio.

Le segnalazioni pervenute da parte delle amministrazioni comunali, hanno riguardato il territorio dei Comuni di Acquaviva delle Fonti, Cassano delle Murge e Putignano per la provincia di Bari.

Servizio Territoriale BA-BAT
Lungomare Nazario Sauro, pal. Agricoltura - 70100 Bari - Tel: 080 540 7575
mail: p.siciliano@regione.puglia.it

REGIONE PUGLIA

DIPARTIMENTO AGRICOLTURA, SVILUPPO RURALE E TUTELA DELL'AMBIENTE

SEZIONE COORDINAMENTO SERVIZI TERRITORIALI

SERVIZIO TERRITORIALE BA-BAT

Per quanto concerne il Comune di Cassano delle Murge, si rimanda a quanto già esposto in precedenza.

Agro di Acquaviva delle Fonti

Il sopralluogo nell'agro comunale è stato effettuato congiuntamente con rappresentanti dell'amministrazione comunale di Acquaviva delle Fonti. I danni alle colture agrarie sono stati delimitati nel territorio individuato dai fogli di mappa n. 26, 27, 28 e 33 per una superficie complessiva di Ha 300 ca. ed hanno riguardato essenzialmente i vigneti di uva da vino, che in tale periodo si trovavano nella fase di maturazione.

Ai fini della valutazione dei danni causati dalla meteora, pertanto, è stato effettuato un esame visivo della vegetazione aerea e dei grappoli dei vigneti da vino, sui quali sono stati riscontrati danni valutabili in circa il 10%, per piccoli danneggiamenti ai grappoli e rottura di parte delle lamine fogliari esposte alla direzione del vento.

Agro di Putignano

Il sopralluogo nell'agro comunale è stato effettuato congiuntamente con rappresentanti dell'amministrazione comunale di Putignano, delle organizzazioni di categoria e di imprenditori agricoli interessati. I danni alle colture agrarie sono stati delimitati nel territorio individuato dai fogli di mappa n. 1, 3, 4, 9, 25, 27, 28 per una superficie complessiva di Ha 1.100 ca. ed hanno riguardato essenzialmente gli albicocchetì, che in tale periodo si trovavano nella fase di maturazione.

Ai fini della valutazione dei danni causati dalla meteora, pertanto, è stato effettuato un esame visivo della vegetazione aerea e dei frutti, sui quali sono stati riscontrati danni valutabili in circa il 50%, per danneggiamenti alle drupe, consistenti in ferite e vistose ammaccature sulla loro superficie, tali da renderle difficilmente commercializzabili.

Conclusioni.

Alla luce di quanto esposto, sono state compilate, per ogni singolo Comune, le schede di valutazione dei danni riportati per coltura e per tutti gli eventi calamitosi, ai fini del calcolo della percentuale della Produzione Lorda Vendibile perduta su quella totale del territorio comunale considerato.

Da tale computo è emerso che solo per due Comuni è stata riscontrata una perdita di produzione che supera il 30% della PLV ordinaria, mentre tutti glia altri si attestano al di sotto.

I Comuni, i cui fogli interessati non ricadono in zone svantaggiate, sono di seguito indicati:

1. **Canosa di Puglia**, per la provincia BAT, con una superficie agraria interessata dall'evento stimata in Ha 3.550. La P.L.V. perduta è stata calcolata pari a € 21.600.000,00 che, rapportata alla Produzione Lorda Vendibile Ordinaria del territorio delimitato di complessivi € 47.865.750,00 determima la **compromissione della PLV del 45,1%.**
2. **Giovinazzo**, per la provincia di Bari, con una superficie agraria interessata dall'evento stimata in Ha 2.500. La P.L.V. perduta è stata calcolata pari a € 4.980.000,00 che, rapportata

Servizio Territoriale BA-BAT
Lungomare Nazario Sauro. pal. Agricoltura - 70100 Bari - Tel: 080 540 7575
mail: p.siciliano@regione.puglia.it

REGIONE PUGLIA

DIPARTIMENTO AGRICOLTURA, SVILUPPO RURALE E TUTELA DELL'AMBIENTE

SEZIONE COORDINAMENTO SERVIZI TERRITORIALI

SERVIZIO TERRITORIALE BA-BAT

alla Produzione Lorda Vendibile Ordinaria del territorio delimitato di complessivi € 13.435.300,00 determina la **compromissione della PLV del 37,1%.**

Si fa presente che, per la calamità in parola, non sussisterebbero le condizioni di richiesta di declaratoria agli Organi competenti per eventi atmosferici di carattere eccezionale, in quanto la grandine è compresa tra quelle riportate nell'elenco pubblicato dal MiPAF per gli eventi ammessi ad assicurazione agevolata.

Tuttavia, ad ogni buon fine, alla luce di quanto su menzionato, si propone l'applicazione delle provvidenze previste dall'art.5, comma 2, lettere a), b), c), d) del D.Lgs. n°102/04 alle porzioni dei territori comunali delimitati e su riportati, e quanto previsto in deroga, dal D.L. n.8 del 09/02/2017 art.15, comma 4, convertito con Legge n. 45 del 07/04/2017.

Si allegano i modelli ministeriali previsti dalla normativa vigente, corredati da numero cinque allegati (Mod. A; B; C; F; G).

Si allega, inoltre, la tabella contenente l'elenco dei Comuni e i fogli di mappa interamente delimitati.

Il Responsabile di P.O.
dott. Piero Siciliano

Il Dirigente ad interim del Servizio
dott. Pasquale Solazzo

Servizio Territoriale BA-BAT
Lungomare Nazario Sauro, pal. Agricoltura - 70100 Bari - Tel: 080 540 7575
mail: p.siciliano@regione.puglia.it .

REGIONE: PUGLIA Mod.A

PROVINCIA: BARI

EVENTO CALAMITOSO (1):

01	X	Grandinate	07		Venti sciroccali
02		Gelate	08		Terremoto
03		Piogge persistenti	09		Tromba d'aria
04		Siccità	10		Brinate
05		Eccesso di neve	11		Venti impetuosi
06		Piogge Alluvionali	12		Mareggiate

Periodo: **10 luglio 2019**

Territorio danneggiato:

per intero:

in parte: **Comune di Giovinazzo**

Bari, 9 settembre 2019

P.O. "Avversità atmosferiche e statistica Agraria"
(dott. Piero Siciliano)

MINISTERO
dell'Agricoltura e delle Foreste
S.I.A.N.

mod. B

REGIONE: **PUGLIA**
PROVINCIA: **BARI**
EVENTO: **Grandinata del 10/07/2019**

PRODUZIONE ORDINARIA DEL TERRITORIO DELIMITATO

(importi in migliaia di €uro)

COLTURE	ESTENSIONE Ha	QUANTITA' Ql.	VALORE €.
grano duro	8	200	5,40
grano tenero	2	60	1,26
altri cereali	5	160	3,20
leguminose	4	160	4,00
ortaggi	190	104.500	3.135,00
oliveto	2.200	110.000	6.600,00
vigneto da tavola	15	3.900	195,00
vigneto da vino	10	1.700	34,00
ciliegio	18	720	122,40
altri fruttiferi	8	2.000	120,00
mandorleto	8	104	14,56
foraggere	2	60	0,48
pascolo	10	0	0,00
serre coperte	20		3.200,00
TOTALE PRODUZIONE LORDA VENDIBILE AREA DELIMITATA			**13.435,30**

Bari, 9 settembre 2019

P.O. "Avversità atmosferiche e statistica agraria"
dott. Piero Siciliano

REGIONE PUGLIA
DIPARTIMENTO AGRICOLTURA SVILUPPO RURALE ED AMBIENTALE
SERVIZIO TERRITORIALE BA-BAT

MINISTERO
dell'Agricoltura e delle Foreste
S.I.A.N.

mod. **C**

Regione **PUGLIA**
Provincia **BARI**
Evento **Grandinata del 10/07/2019**

STIMA DEI DANNI
PRODUZIONE DANNEGGIATA DEL TERRITORIO DELIMITATO

(importi in migliaia di €uro)

CODICI COLTURE	COLTURE	ESTENSIONE ha	PRODUZIONE ORDINARIA				Danno Accertato		Danno produzione assicurata €.	Danno effettivo		Danno Riconosciuto MIPAF €.
			q./ha	Produzione Totale Ql.	Prezzo unitario €.	Valore Globale €.	%	Valore €.		%	Valore	
	Oliveto	2.200	50	110.000	60	6.600,00		1.980,00				
	produzioni in serre danneggiate							1.000,00				
	danni strutturali alle serre							2.000,00				
TOTALE		**2.200**	**50**	**110.000**		**6.600,00**		**4.980,00**				

NOTE:

DANNO ALLE PRODUZIONI: € 4.980,00 / € 13.435,30 * 100 = 37,1 %

Bari, 9 settembre 2019

P.O. "Avversità atmosferiche e statistica agraria
dott. Piero Siciliano

MOD. F

Ministero
Dell'Agricoltura e delle Foreste
S.I.A.N.

REGIONE: **PUGLIA**
PROVINCIA: **BARI**
EVENTO: **Grandinata del 10/07/2019**

COMUNI RICADENTI NEL TERRITORIO PROVINCIALE DANNEGGIATO

1	PRODUZIONE	2	STRUTTURE AZIENDALI	3	STRUTTURE INTERAZIENDALI	4	OPERE DI BONIFICA

		1	2	3	4
1	**Giovinazzo**	X	X		

Bari, lì 9 settembre 2019

P.O. "Avversità atmosferiche e statistica Agraria"
dott. Piero Siciliano

MOD. G

Ministero
Dell'Agricoltura e delle Foreste
S.I.A.N.

REGIONE: **PUGLIA**
PROVINCIA: **BARI**
EVENTO: **Grandinata del 10/07/2019**

Bari, lì 9 settembre 2019

Individuazione interventi: D.Lgs. 102/04

DANNI	TIPOLOGIA DI INTERVENTO (*)
[X] PRODUZIONE	Art. 5 comma 2 di cui alle lettere: [a] [b] [c] [d]
[X] STRUTTURE AZIENDALI	Art. 5 comma 3 lettera [X]
[ ] STRUTTURE INTERAZIENDALI OPERE DI BONIFICA	Art. 5 comma 6 [ ]

N.B. Barrare la casella a sinistra del danno e le caselle riguardanti gli interventi richiesti.

-art. 5 comma 2 di cui lettera:

a) contributi in conto capitale fino all'80 per cento del danno accertato sulla base della produzione lorda vendibile ordinaria del triennio precedente;

b) prestiti ad ammortamento quinquennale per le esigenze di esercizio dell'anno in cui si e' verificato l'evento dannoso e per l'anno successivo, da erogare al seguente tasso agevolato:

1) 20 per cento del tasso di riferimento per le operazioni di credito agrario oltre i 18 mesi per le aziende ricadenti in zone svantaggiate;

2) 35 per cento del tasso di riferimento per le operazioni di credito agrario oltre i 18 mesi per le aziende ricadenti in altre zone; nell'ammontare del prestito sono comprese le rate delle operazioni di credito in scadenza nei 12 mesi successivi all'evento inerenti all'impresa agricola;

c) proroga delle operazioni di credito agrario di cui all'articolo 7;

d) agevolazioni previdenziali di cui all'articolo 8.

-art. 5 comma 3:

contributi in conto capitale fino al 100 per cento dei costi effettivi per danni causati alle strutture aziendali ed alle scorte;

-art. 5 comma 6 di cui alla lettera:

- al ripristino delle strade interpoderali, delle opere di approvigionamento idrico nonché delle reti idriche e degli impianti irrigui, ancorché non ricadenti in comprensori di bonifica, con onere di spesa a totale carico del Fondo;

-al ripristino delle opere pubbliche di bonifica e di bonifica montana, ivi compresi i lavori diretti alla migliore efficienza delle opere da ripristinare, con onere di spesa a totale carico del Fondo.

P.O. "Avversità atmosferiche e statistica Agraria"
(dott. Piero Siciliano)

REGIONE: PUGLIA Mod.A

PROVINCIA: BAT

EVENTO CALAMITOSO (1):

01	X	Grandinate	07		Venti sciroccali
02		Gelate	08		Terremoto
03		Piogge persistenti	09		Tromba d'aria
04		Siccità	10		Brinate
05		Eccesso di neve	11		Venti impetuosi
06		Piogge Alluvionali	12		Mareggiate

Periodo: **10 luglio 2019**

Territorio danneggiato:

per intero:

in parte: **Comune di Canosa di Puglia**

Bari, 9 settembre 2019

P.O. "Avversità atmosferiche e statistica Agraria"
(dott. Piero Siciliano)

MINISTERO
dell'Agricoltura e delle Foreste
S.I.A.N.

mod. B

REGIONE: **PUGLIA**
PROVINCIA: **BAT**
EVENTO: **Grandinata del 10/07/2019**

PRODUZIONE ORDINARIA DEL TERRITORIO DELIMITATO

(importi in migliaia di €uro)

COLTURE	ESTENSIONE Ha	QUANTITA' Ql.	VALORE €.
grano duro	150	3.750	101,25
grano tenero	15	450	9,45
altri cereali	10	320	6,40
leguminose	10	400	10,00
ortaggi	55	30.250	907,50
oliveto	920	46.000	2.760,00
vigneto da tavola	120	31.200	1.560,00
vigneto da vino	1.000	170.000	3.400,00
percoche	1.000	300.000	36.000,00
ciliegio	10	400	68,00
altri fruttiferi	200	50.000	3.000,00
mandorleto	20	260	36,40
foraggere	25	750	6,00
pascolo	15	150	0,75
TOTALE PRODUZIONE LORDA VENDIBILE AREA DELIMITATA			**47.865,75**

Bari, 9 settembre 2019

P.O. "Avversità atmosferiche e statistica agraria"
dott. Piero Siciliano

REGIONE PUGLIA
DIPARTIMENTO AGRICOLTURA SVILUPPO RURALE ED AMBIENTALE
SERVIZIO TERRITORIALE BA-BAT

MINISTERO
dell'Agricoltura e delle Foreste
S.I.A.N.

mod. C

Regione PUGLIA
Provincia BAT
Evento **Grandinata del 10/07/2019**

STIMA DEI DANNI
PRODUZIONE DANNEGGIATA DEL TERRITORIO DELIMITATO

(importi in migliaia di Euro)

CODICI COLTURE	COLTURE	ESTENSIONE ha	PRODUZIONE ORDINARIA				Danno Accertato		Danno produzione assicurata €.	Danno effettivo		Danno Riconosciuto MIPAF €.
			q./ha	Produzione Totale Ql.	Prezzo unitario €.	Valore Globale €.	%	Valore €.		%	Valore	
	Percoche	1.000	300	300.000	120	36.000,00		21.600,00				
TOTALE		**1.000**	**300**	**300.000**		**36.000,00**		**21.600,00**				

NOTE:

DANNO ALLE PRODUZIONI: € 21.600,00 / € 47.865,75 * 100 = 45,1 %

Bari, 9 settembre 2019

P.O. "Avversità atmosferiche e statistica agraria
dott. Piero Siciliano

MOD. F

Ministero
Dell'Agricoltura e delle Foreste
S.I.A.N.

REGIONE: **PUGLIA**
PROVINCIA: **BAT**
EVENTO: **Grandinata del 10/07/2019**

COMUNI RICADENTI NEL TERRITORIO PROVINCIALE DANNEGGIATO

1	PRODUZIONE	2	STRUTTURE AZIENDALI	3	STRUTTURE INTERAZIENDALI	4	OPERE DI BONIFICA

		1	2	3	4
1	**Canosa di Puglia**	X			

Bari, lì 9 settembre 2019

P.O. "Avversità atmosferiche e statistica Agraria"
dott. Piero Siciliano

MOD. G

Ministero
Dell'Agricoltura e delle Foreste
S.I.A.N.

REGIONE: **PUGLIA**
PROVINCIA: **BAT**
EVENTO: **Grandinata del 10/07/2019**

Bari, lì 9 settembre 2019

Individuazione interventi: D.Lgs. 102/04

DANNI	TIPOLOGIA DI INTERVENTO (*)
[X] PRODUZIONE	Art. 5 comma 2 di cui alle lettere: [a] [b] [c] [d]
[ ] STRUTTURE AZIENDALI	Art. 5 comma 3 lettera [ ]
[ ] STRUTTURE INTERAZIENDALI OPERE DI BONIFICA	Art. 5 comma 6 [ ]

N.B. Barrare la casella a sinistra del danno e le caselle riguardanti gli interventi richiesti.

-art. 5 comma 2 di cui lettera:

a) contributi in conto capitale fino all'80 per cento del danno accertato sulla base della produzione lorda vendibile ordinaria del triennio precedente;
b) prestiti ad ammortamento quinquennale per le esigenze di esercizio dell'anno in cui si e' verificato l'evento dannoso e per l'anno successivo, da erogare al seguente tasso agevolato:
   1) 20 per cento del tasso di riferimento per le operazioni di credito agrario oltre i 18 mesi per le aziende ricadenti in zone svantaggiate;
   2) 35 per cento del tasso di riferimento per le operazioni di credito agrario oltre i 18 mesi per le aziende ricadenti in altre zone; nell'ammontare del prestito sono comprese le rate delle operazioni di credito in scadenza nei 12 mesi successivi all'evento inerenti all'impresa agricola;
c) proroga delle operazioni di credito agrario di cui all'articolo 7;
d) agevolazioni previdenziali di cui all'articolo 8.

-art. 5 comma 3:

contributi in conto capitale fino al 100 per cento dei costi effettivi per danni causati alle strutture aziendali ed alle scorte;

-art. 5 comma 6 di cui alla lettera:

- al ripristino delle strade interpoderali, delle opere di approvigionamento idrico nonché delle reti idriche e degli impianti irrigui, ancorché non ricadenti in comprensori di bonifica, con onere di spesa a totale carico del Fondo;
-al ripristino delle opere pubbliche di bonifica e di bonifica montana, ivi compresi i lavori diretti alla migliore efficienza delle opere da ripristinare, con onere di spesa a totale carico del Fondo.

P.O. "Avversità atmosferiche e statistica Agraria"
(dott. Piero Siciliano)

SERVIZIO TERRITORIALE BA-BAT

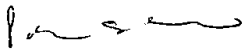
Avversità **Grandinata del 10 luglio 2019**

Comune **CANOSA DI PUGLIA**

Territorio interessato **Fg. 73, 74, 75, 76, 79, 80, 81, 82, 84, 85, 86**

Colture	Superfice Ha	Produz. q/ha	Produz. Totale ql.	Prezzo €./ql	P.L.V. ordinaria €.	Danno %	Produz. Perduta ql.	P.L.V. Perduta €.
grano duro	150	25	3.750	27	101.250	0	0	0
grano tenero	15	30	450	21	9.450	0	0	0
altri cereali	10	32	320	20	6.400	0	0	0
leguminose	10	40	400	25	10.000	0	0	0
ortaggi	55	550	30.250	30	907.500	0	0	0
oliveto	920	50	46.000	60	2.760.000	0	0	0
vigneto da tavola	120	260	31.200	50	1.560.000	0	0	0
vigneto da vino	1.000	170	170.000	20	3.400.000	0	0	0
Percoche	1.000	300	300.000	120	36.000.000	60	180.000	21.600.000
ciliegio	10	40	400	170	68.000	0	0	0
altri fruttiferi	200	250	50.000	60	3.000.000	0	0	0
mandorleto	20	13	260	140	36.400	0	0	0
foraggere	25	30	750	8	6.000	0	0	0
pascolo	15	10	150	5	750	0	0	0
TOTALE	3.550		633.930		47.865.750	45,1	180.000	21.600.000

PO Avversità atmosferiche e statistica agraria
dott. Piero Siciliano



SERVIZIO TERRITORIALE BA-BAT

Avversità **Grandinata del 13.07.2019**

Comune **Acquaviva delle Fonti**

Territorio interessato **Fg. 26, 27, 28, 33**

Colture	Superfice Ha	Produz. q/ha	Produz. Totale ql.	Prezzo €./ql	P.L.V. ordinaria €.	Danno %	Produz. Perduta ql.	P.L.V. Perduta €.
grano duro	25	25	625	27	16.875	0	0	0
grano tenero	0	30	0	21	0	0	0	0
altri cereali	6	32	192	20	3.840	0	0	0
leguminose	2	40	80	25	2.000	0	0	0
ortaggi	4	550	2.200	30	66.000	0	0	0
oliveto	112	50	5.600	60	336.000	0	0	0
vigneto da tavola	11	260	2.860	50	143.000	0	0	0
vigneto da vino	54	170	9.180	20	183.600	10	918	18.360
ciliegio	36	40	1.440	170	244.800	0	0	0
altri fruttiferi	8	250	2.000	60	120.000	0	0	0
mandorleto	18	13	234	140	32.760	0	0	0
foraggere	22	30	660	8	5.280	0	0	0
pascolo	2	10	20	5	100	0	0	0
TOTALE	300		25.091		1.154.255	1,6	918	18.360

PO "Avversità atmosferiche e statistica agraria"
dott. Piero Siciliano

SERVIZIO TERRITORIALE BA-BAT

Avversità **Grandinata del 13.07.2019**

Comune **Bitonto**

Territorio interessato **Fg. 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 36, 42, 43**

Colture	Superfice Ha	Produz. q/ha	Produz. Totale qli.	Prezzo €./ql	P.L.V. ordinaria €.	Danno %	Produz. Perduta qli.	P.L.V. Perduta €.
grano duro	60	25	1.500	27	40.500	0	0	0
grano tenero	10	30	300	21	6.300	0	0	0
altri cereali	30	32	960	20	19.200	0	0	0
leguminose	15	40	600	25	15.000	0	0	0
ortaggi	60	550	33.000	30	990.000	0	0	0
oliveto	1.900	50	95.000	60	5.700.000	30	28.500	1.710.000
vigneto da tavola	20	260	5.200	50	260.000	0	0	0
vigneto da vino	110	170	18.700	20	374.000	0	0	0
ciliegio	35	40	1.400	170	238.000	0	0	0
altri fruttiferi	20	250	5.000	60	300.000	0	0	0
mandorleto	100	13	1.300	140	182.000	0	0	0
foraggere	80	30	2.400	8	19.200	0	0	0
pascolo	60	10	600	5	3.000	0	0	0
TOTALE	2.500		165.960		8.147.200	21,0	28.500	1.710.000

PO "Avversità atmosferiche e statistica agraria"
dott. Piero Siciliano

SERVIZIO TERRITORIALE BA-BAT

Avversità **Grandinata del 10 luglio 2019**

Comune **GIOVINAZZO**

Territorio interessato **Fg. 11, 17, 18, 19, 20 e dal 23 al 42**

Colture	Superfice Ha	Produz. q/ha	Produz. Totale ql	Prezzo €./ql	P.L.V. ordinaria €	Danno %	Produz. Perduta ql	P.L.V. Perduta €
grano duro	8	25	200	27	5.400	0	0	0
grano tenero	2	30	60	21	1.260	0	0	0
altri cereali	5	32	160	20	3.200	0	0	0
leguminose	4	40	160	25	4.000	0	0	0
ortaggi	190	550	104.500	30	3.135.000	0	0	0
oliveto	2.200	50	110.000	60	6.600.000	30	33.000	1.980.000
vigneto da tavola	15	260	3.900	50	195.000	0	0	0
vigneto da vino	10	170	1.700	20	34.000	0	0	0
ciliegio	18	40	720	170	122.400	0	0	0
altri fruttiferi	8	250	2.000	60	120.000	0	0	0
mandorleto	8	13	104	140	14.560	0	0	0
foraggere	2	30	60	8	480	0	0	0
pascolo	10	10	0	5	0	0	0	0
serre coperte (*)	20				3.200.000		0	0
produzioni in serra danneggiate								1.000.000
danni strutturali alle serre						0	0	2.000.000
TOTALE	2.500		223.564		13.435.300	**37,1**	33.000	4.980.000

(*) In relazione alla variabilità delle produzioni e prezzi, si è proceduto a quantificare la PLV ad ettaro nella misura pari a € 160.000,00 per colture prodotte in serra.

PO Avversità atmosferiche e statistica agraria
dott. Piero Siciliano

SERVIZIO TERRITORIALE BA-BAT

Avversità **Grandinata del 13.07.2019**

Comune **Molfetta**

Territorio interessato **Fg. 36, 45, 50**

Colture	Superfice Ha	Produz. q/ha	Produz. Totale ql.	Prezzo €./ql	P.L.V. ordinaria €.	Danno %	Produz. Perduta ql.	P.L.V. Perduta €.
grano duro	5	25	125	27	3.375	0	0	0
grano tenero	2	30	60	21	1.260	0	0	0
altri cereali	5	32	160	20	3.200	0	0	0
leguminose	2	40	80	25	2.000	0	0	0
ortaggi	20	550	11.000	30	330.000	0	0	0
oliveto	220	50	11.000	60	660.000	20	2.200	132.000
vigneto da tavola	5	260	1.300	50	65.000	0	0	0
vigneto da vino	10	170	1.700	20	34.000	0	0	0
ciliegio	10	40	400	170	68.000	0	0	0
altri fruttiferi	4	250	1.000	60	60.000	0	0	0
mandorleto	5	13	65	140	9.100	0	0	0
foraggere	2	30	60	8	480	0	0	0
pascolo	10	10	100	5	500	0	0	0
TOTALE	300		27.050		1.236.915	10,7	2.200	132.000

PO "Avversità atmosferiche e statistica agraria"
dott. Piero Siciliano

SERVIZIO TERRITORIALE BA-BAT

Avversità **Grandinata del 13.07.2019**

Comune **Putignano**

Territorio interessato **Fg. 1, 3, 4, 9, 25, 27, 28**

Colture	Superfice Ha	Produz. q/ha	Produz. Totale ql.	Prezzo €./ql	P.L.V. ordinaria €.	Danno %	Produz. Perduta ql.	P.L.V. Perduta €.
grano duro	110	25	2.750	27	74.250	0	0	0
grano tenero	3	30	90	21	1.890	0	0	0
altri cereali	5	32	160	20	3.200	0	0	0
leguminose	5	40	200	25	5.000	0	0	0
ortaggi	12	550	6.600	30	198.000	0	0	0
oliveto	100	50	5.000	60	300.000	0	0	0
vigneto da tavola	5	260	1.300	50	65.000	0	0	0
vigneto da vino	12	170	2.040	20	40.800	0	0	0
ciliegio	100	40	4.000	170	680.000	0	0	0
albicocco	100	250	25.000	60	1.500.000	50	12.500	750.000
altri fruttiferi	15	250	3.750	60	225.000	0	0	0
mandorleto	40	13	520	140	72.800	0	0	0
foraggere	560	30	16.800	8	134.400	0	0	0
pascolo	33	10	330	5	1.650	0	0	0
TOTALE	1.100		68.540		3.301.990	22,7	12.500	750.000

PO "Avversità atmosferiche e statistica agraria"
dott. Piero Siciliano

REGIONE PUGLIA
SEZIONE COORDINAMENTO SERVIZI TERRITORIALI
Servizio Territoriale BA-BAT

Grandinata del 10 luglio 2019

Delimitazione fogli di mappa - provincia di BARI

Comune	Fogli interessati
Giovinazzo	11, 17, 18, 19, 20, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41 e 42

Bari, 9 settembre 2019

PO "Avversità atmosferiche e statistica agraria"
dott. Piero Siciliano

REGIONE PUGLIA
SEZIONE COORDINAMENTO SERVIZI TERRITORIALI
Servizio Territoriale BA-BAT

Grandinata del 10 luglio 2019

Delimitazione fogli di mappa - provincia di BAT

Comune	Fogli interessati
Canosa di Puglia	73, 74, 75, 76, 79, 80, 81, 82, 84, 85, 86

Bari, 9 settembre 2019

PO "Avversità atmosferiche e statistica agraria"
dott. Piero Siciliano

REGIONE PUGLIA

DIPARTIMENTO AGRICOLTURA, SVILUPPO RURALE
ED AMBIENTALE
SEZIONE COORDINAMENTO DEI SERVIZI TERRITORIALI
SERVIZIO TERRITORIALE TA-BR

PROT. n. 64585 del 10/09/2019

Regione Puglia
Sezione Competitività delle Filiere Agroalimentari
Sezione.filiereagroalimentari@pec.rupar.puglia.it

Sezione Coordinamento dei Servizi Territoriali
coordinamentoserviziterritoriali@pec.rupar.puglia.it

Oggetto: Eventi meteorici avversi (tromba d'aria e grandine) 10 luglio 2019. Invio relazione e schede ministeriali. D.Lgs. n.102/2004.

In riscontro alla nota del 2-08-2019 prot. N. AOO_155/6551 di codesta Sezione acquisita agli atti dal Servizio Territoriale di Taranto in data 5-08-2019, al protocollo n. AOO_180 n.0055684, in cui si chiedeva la relazione sui danni, i sottoscritti funzionari regionali del Servizio Territoriale Taranto rag. Locorotondo Maria Aurelia Responsabile P.O. "Avversità – Istat – IAP - Diversificazione" e dott. Leogrande Giuseppe, incaricati dal Dirigente del Servizio, hanno effettuato gli accertamenti sul territorio al fine di verificare e valutare l'entità dei danni causati dalle grandinate e, al riguardo, relazionano quanto segue:

le segnalazioni inviate a questo Servizio sono pervenute da parte degli operatori agricoli e da diverse Amministrazioni comunali della provincia di Taranto.

Nelle ore pomeridiane del giorno 10-07-2019 il territorio della provincia di Taranto è stato interessato da forti raffiche di vento e frequente attività elettrica ed eccezionale grandinata che ha colpito una larga fascia del territorio provinciale senza tuttavia causare danni rilevanti alle coltivazioni con esclusione di una consistente fascia del comune di Palagiano dove la grandine ha seriamente compromesso le colture agrumicole, olivicole, vitivinicole, frutticole, orticole.

La grandine ha arrecato danni quali ammaccature e lesioni sui frutti e abbondanti defogliazioni e ha provocato in alcuni casi la caduta dei frutti stessi, soprattutto agrumi e ortaggi, che si trovavano nella fase fenologica di ingrossamento frutti, degli agrumi (clementine e arance). Le coltivazioni orticole prevalentemente angurie, meloni e pomodori e zucchine sono state completamente distrutte dalla grandinata. I vigneti che si trovavano in fase di allungamento dei grappoli hanno subito pochi danni, più in particolare i vigneti di uva da tavola allevati a tendone, per la quasi totalità coperti da teli, risultano poco danneggiati in quanto protetti dai teli e dalle reti. I vigneti di uva da tavola e i vigneti di uva da vino non coperti hanno subito danni rilevanti dalla

Servizio Provinciale Agricoltura – Taranto
Via Tirrenia, 4 – 74121 Taranto – Tel: 0997307528
mail: ma.locorotondo@regione.puglia.it – pec: upa.taranto@pec.rupar.puglia.it

REGIONE PUGLIA

DIPARTIMENTO AGRICOLTURA, SVILUPPO RURALE
ED AMBIENTALE
SEZIONE COORDINAMENTO DEI SERVIZI TERRITORIALI
SERVIZIO TERRITORIALE TA-BR

eccezionale grandinata con la rottura dei grappoli ed in alcuni casi con la scomparsa totale dei grappoli e dei germogli.

Il comune colpito dall'evento calamitoso e parzialmente delimitato è il comune di Palagiano (fogli di mappa nn. 8, 9, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35).

Per quanto riguarda le strutture aziendali e le scorte, i danni rilevati risultano di modeste entità.

In base agli accertamenti effettuati in loco il danno complessivo stimato sulle coltivazioni in atto per la zona delimitata è il 36,50%.

Nelle apposite tabelle ministeriali, di cui in allegato, si riportano le superfici e le colture innanzi descritte ricadenti nelle aree delimitate, nonché il calcolo del valore della Produzione Lorda Vendibile che risulta danneggiata oltre il 30%.

Tuttavia, non è possibile proporre interventi compensativi, in quanto le produzioni danneggiate dagli eventi calamitosi risultano essere inseriti nel Piano assicurativo agricolo annuale, così come disposto dall'art.5 comma 4 del D.Lgs. 29 marzo 2004, n.102.

Si propongono, invece, gli interventi di cui alle lettere a), b), c) e d) di cui all'art.5 comma 2 del D.Lgs. 29 marzo 2004, n.102.

Taranto lì, 09-07-2019

Dott. Giuseppe Leogrande

P.O. Avversità-Istat-IAP-Diversficazione
Locorotondo Maria Aurelia

Servizio Provinciale Agricoltura – Taranto
Via Tirrenia, 4 – 74121 Taranto – Tel: 0997307528
mail: ma.locorotondo@regione.puglia.it – pec: upa.taranto@pec.rupar.puglia.it

mod. A

Ministero delle politiche
agricole e forestali
S.I.A.N.

ACCERTAMENTO EVENTI CALAMITOSI
(compilare per ciascun evento)

Taranto lì, 9-09-2019

REGIONE PUGLIA

PROVINCIA TARANTO

EVENTO CALAMITOSO:

01 X	GRANDINATE	07	VENTI SCIROCCALI
02	GELATE	08	TERREMOTO
03	PIOGGE PERSISTENTI	09X	TROMBA D'ARIA
04	SICCITA'	10	BRINATE
05	ECCESSO DI NEVE	11	VENTI IMPETUOSI
06	PIOGGE ALLUVIONALI	12	MAREGGIATE

DATA:

periodi	dal 10-07-2019	al 13/05 /2019
	dal ___/___/____	al ___/___/____
	dal ___/___/____	al ___/___/____
giorni	___/___/____	___/___/____
	___/___/____	___/___/____

NOTE:

Timbro e firma
Rag. Locorotondo M. Aurelia
Dott. Giuseppe Leogrande

(da compilare a cura del Mipaf)

Data acquisizione / /

Prot

mod. B

Ministero delle politiche
agricole e forestali
S.I.A.N.

REGIONE Puglia
PROVINCIA Taranto
EVENTO Tromba d'Aria e Grandinata del 10 luglio 2019

Data 9/09/2019

PRODUZIONE ORDINARIA DEL TERRITORIO DELIMITATO

(importi in migliaia di €uro)

COLTURE	ESTENSIONE (Ha)	QUANTITA'	VALORE
ERBACEE DA GRANELLA (cereali, leguminose, oleaginose ecc.)	320	11.200	280
ERBACEE DA SEME (mais da seme, ortive da seme ecc.)	0	0	0
ERBACEE INDUSTRIALI (tabacco, bietola da zucchero ecc)	0	0	0
FORAGGERE	50	3.000	48
ORTIVE IN PIENO CAMPO	30	9.000	450
ORTIVE PROTETTE	0	0	0
FLORICOLE IN PIENO CAMPO	0	0	0
FLORICOLE PROTETTE	0	0	0
ARBOREE FRUTTICOLE	1.705	469.200	19.877
ARBOREE DA LEGNO	0	0	0
VIVAI	0	0	0
VIVAI FUNGHI	0	0	0
ALTRE PRODUZIONI VEGETALI (PRATI E PASCOLI PERMANENTI)	45	450	5
PRODUZIONI ZOOTECNICHE	N° CAPI		
BOVINI DA LATTE	0	0	0
BOVINI DA CARNE	0	0	0
SUINI	0	0	0
OVICAPRINI	0	0	0
AVICOLI	0	0	0
ALTRE PRODUZIONI ZOOTECNICHE	0	0	0
PRODUZIONI APISTICHE	N° ARNIE		
	0	0	0

TOTALE PRODUZIONE LORDA VENDIBILE AREA DELIMITATA Euro 20.660

Timbro e firma Rag. Locorotondo Maria Aurelia
Dott. Giuseppe Leogrande

Le produzioni vegetali reimpiegate negli allevamenti aziendali non vanno riportate nel presente modello in quanto considerate con le produzioni zootecniche

mod. C

Ministero delle politiche agricole e forestali
S.I.A.N.

REGIONE PUGLIA
PROVINCIA TARANTO
EVENTO Tromba d'aria e grandinata del 10 luglio 2019

ACCERTAMENTO DEI DANNI ALLE PRODUZIONI NEL TERRITORIO DELIMITATO

Data 09-09-2019

(importi in migliaia di €uro)

codici	Colture / Allevamenti danneggiati	PRODUZIONE ORDINARIA					Danno accertato		danno produzione assicurata	danno effettivo		Danno Riconosciuto
		Superficie o N° capi	Produz. Unitaria q.li	Produz. Totale q.li	Prezzo Unitario €.	Valore Globale €.	%	Valore €.		%	Valore €	MIPAF €
		1	2	3 = 1 x 2	4	5 = 3 x 4		6	7		8 = 6 - 7	9
	Foraggere	50	60	3000	16	48	0	0	0	0	0	
	Cereali (Frumento-Orzo-avena ecc..)	320	35	11.200	25	280	0	0	0	0	0	
	Ortive in pieno campo	30	300	9.000	50	450	50	225	0	50	225	
	Vite da tavola varietà diverse coperto	100	300	30.000	70	2.100	10	210	0	10	210	
	Vite da vino spalliera	10	100	1.000	60	60	40	24	0	40	24	
	Vite da tavola tendone scoperto	40	300	12.000	70	840	40	336	0	40	336	
	Vite vino Tendone	10	160	1.600	40	64	40	26	0	40	26	
	Olivo	110	45	4.950	50	248	30	74	0	30	74	
	Fruttiferi	5	200	1.000	50	50	80	40	0	80	40	
	Arancio	430	300	129.000	35	4.515	40	1.806	0	40	1.806	
	Clementine	1.000	300	300.000	40	12.000	40	4.800	0	40	4.800	
	Prati e pascoli permanenti	45	10	450	10	5	0	0	0	0	0	
totale	Coltivazioni	2.150		503200		20.659	36,50	7.541	0	36,50	7.541	
totale	allevamenti	0		0			0,00	0	0	0,00	0	
produzioni	Apicoltura	0	0	0	0	0	0,00	0	0	0,00	0	
					Totali	20.659	36,50	7.541	0	36,50	7.541	

Rag. Locorotondo M. Aurelia

Dott. Giuseppe Leogrande

mod. D

Ministero delle politiche
agricole e forestali
S.I.A.N.

REGIONE Puglia
PROVINCIA Taranto
EVENTO

Data

STIMA DEI DANNI ALLE STRUTTURE AZIENDALI

Produzione lorda vendibile ordinaria del territorio delimitato (totale mod. B):

(importi in migliaia di €uro)

COD.	NATURA DANNO	QUANTITA'		IMPORTO DANNO	DESCRIZIONE DANNO	DANNO RICONOSCIUTO MIPAF
01	Ai terreni non ripristinabili	ha	---	---		
02	Ai terreni ripristinabili	ha	---	---		
03	Ai fabbricati ed altri manufatti rurali	n.				
04	Alle strade poderali e canali di scolo aziendali	ml				
05	Alle piantagioni arboree da frutto AGRUMETO	ha				
	Alle piantagioni arboree da frutto	ha				
	Alle piantagioni arboree da frutto VIGNETO Uva da tavola e uva da vino	ha				
06	Alle scorte vive	n. capi				
07	Alle scorte morte	q.li				
08	Alle Macchine ed attrezzi	n.	---	---		

IMPORTO TOTALE : _____

INCIDENZA % DEL FABBISOGNO DI SPESA SULLA P.L.V. ORDINARIA DEL TERRITORIO PER ESECUZIONE INTERVENTI: _____

Rag. Locorotondo Maria Aurelia

Dott. Giuseppe Leogrande

Timbro e firma _____

mod. E

Ministero delle politiche
agricole e forestali
S.I.A.N.

REGIONE _____

PROVINCIA _____

EVENTO _____

Data ___/___/_____

STIMA DEI DANNI ALLE STRUTTURE INTERAZIENDALI E ALLE OPERE DI BONIFICA

(importi in migliaia di €uro)

COD.	NATURA DANNO	QUANTITA'		IMPORTO DANNO	DESCRIZIONE DANNO	DANNO RICONOSCIUTO MIPAF
01	- ALLE STRADE INTERPODERALI - ALLE OPERE DI APPROVVIGIONAMENTO IDRICO - ALLE RETI IDRAULICHE ED IMPIANTI IRRIGUI AL SERVIZIO DI PIU' AZIENDE	ml				
02	- ALLE OPERE PUBBLICHE DI BONIFICA	ml				

Timbro e firma _____

mod. F

Ministero delle politiche
agricole e forestali
S.I.A.N.

REGIONE Puglia

PROVINCIA Taranto

EVENTO Tromba d'Aria e Grandinata del 10 luglio 2019

Data 9-09-2019

COMUNI RICADENTI NEL TERRITORIO DELIMITATO

1	PRODUZIONE	2	STRUTTURE AZIENDALI	3	STRUTTURE INTERAZIENDALI	4	OPERE DI BONIFICA

- Palagiano limitatamente ai fogli di mappa: n. 8, 9,14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 .	1X	2	3	4
-	1	2	3	4
-	1	2	3	4
-	1	2	3	4
	1	2	3	4
-	1	2	3	4
-	1	2	3	4
-	1	2	3	4
-	1	2	3	4
-	1	2	3	4
-	1	2	3	4
-	1	2	3	4
	—	—	—	—
	—	—	—	—

Indicare senza abbreviazioni la dizione del Comune, barrando una o più caselle in corrispondenza del tipo di danno subito

Rag. Locorotondo Maria Aurelia

Dott. Giuseppe Leogrande

Timbro e firma _____

mod. G

Ministero delle politiche
agricole e forestali
S.I.A.N.

REGIONE Puglia

PROVINCIA Taranto

EVENTO Tromba d'Aria e grandinata del 10 luglio 2019

Data 9-09-2019

Individuazione interventi Decreto Legislativo *29 marzo 2004, n.102*

danni	Tipologia di intervento (*)				
[X] Produzione	Art. 5, comma 2: di cui alle lettere:	[a X]	[b X]	[c X]	[d X]
[ ] Strutture aziendali	Art. 5 comma 3;	[ ]			
[ ] Strutture interaziendali	Art. 5, comma 6;	[ ]			
[ ] Opere di Bonifica	Art. 5, comma 6;	[ ]			

N.b. : Barrare la casella a sinistra del danno e le caselle riguardanti gli interventi richiesti.

- art 5, comma 2 di cui lettera:

a) contributi in conto capitale fino all'80 per cento del danno accertato sulla base della produzione lorda vendibile ordinaria del triennio precedente;

b) prestiti ad ammortamento quinquennale per le esigenze di esercizio dell'anno in cui si è verificato l'evento e per l'anno successivo, da erogare al seguente tasso agevolato:
   1) 20 per cento del tasso di riferimento per le operazioni di credito agrario oltre i 18 mesi per le aziende ricadenti in zone svantaggiate;
   2) 35 per cento del tasso di riferimento per le operazioni di credito agrario oltre i 18 mesi per le aziende ricadenti in altre zone;

   nell'ammontare del prestito sono comprese le rate delle operazioni di credito in scadenza nei 12 mesi successivi all'evento inerenti all'impresa agricola;

c) proroga delle operazioni di credito agrario, di cui all'art.7 del Decreto Legislativo 29 marzo 2004, n.102, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 23 aprile 2004, n.95;

d) agevolazioni previdenziali di cui all'art. 8 del Decreto Legislativo 29 marzo 2004, n.102, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 23 aprile 2004.

- art.5 comma 3: In caso di danni causati alle strutture aziendali e alle scorte possono essere concessi a titolo di indennizzo contributi in conto capitale fino al 100% dei costi effettivi.

- art 5, comma 6: compatibilmente con le esigenze primarie delle imprese agricole, possono essere adottate misure volte al ripristino delle infrastrutture connesse all'attività agricola, tra cui quelle irrigue e di bonifica, con onere della spesa a totale carico del Fondo di solidarietà nazionale.

Rag. Locorotondo Maria Aurelia

Dott. Giuseppe Leogrande

Timbro e firma _____

Provincia di Taranto

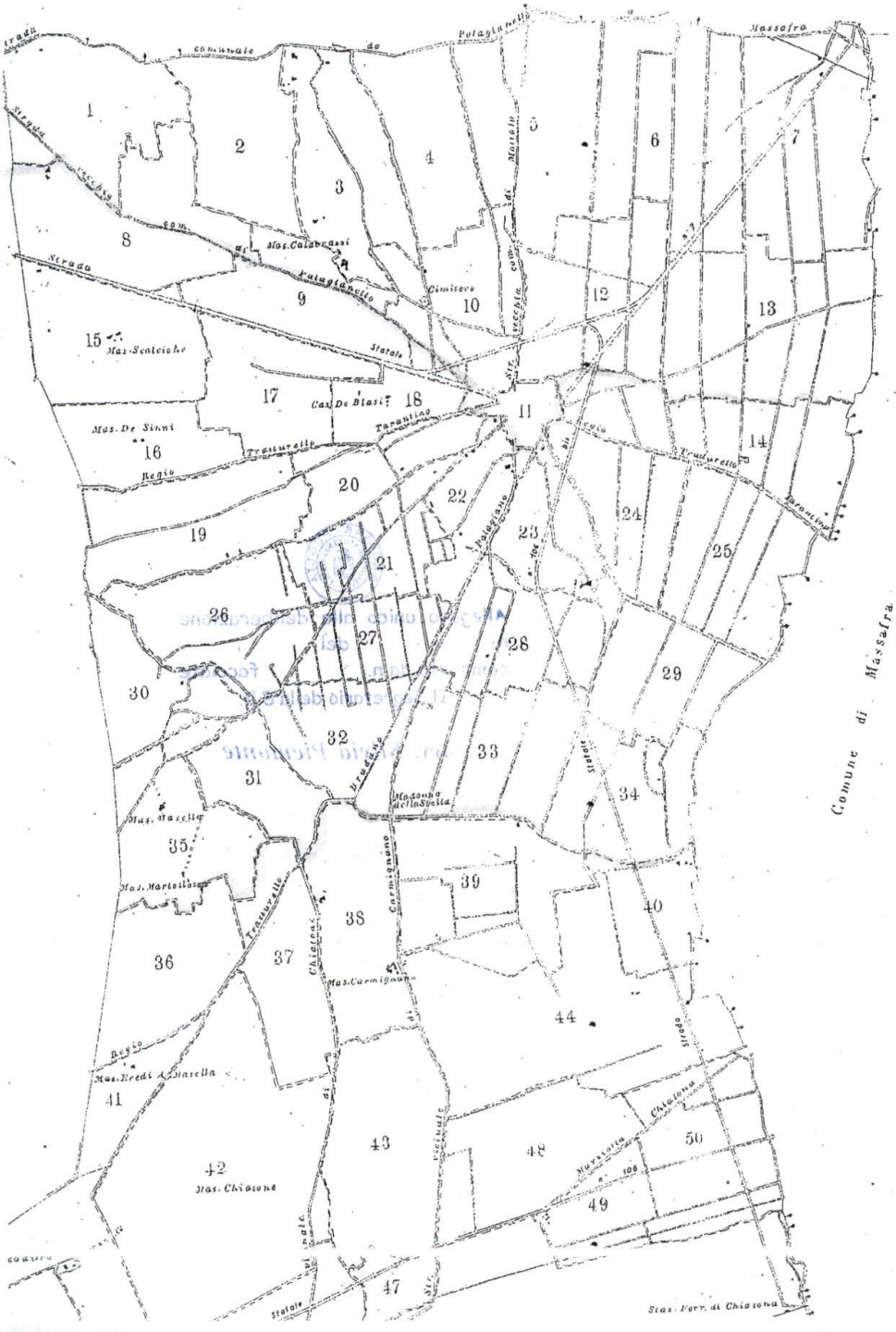
Comune di Palagiano

in 32 Fogli

Quadro d' unione

alla Scala di 1 : 20000

Comune di Mottola



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 23 settembre 2019, n. 1713

D. Lgs. n. 102/04 - art. 6 - Proposta urgente al Ministero delle Politiche Agricole Alimentari e Forestali di declaratoria delle eccezionali avversità atmosferiche. Accesso al Fondo di Solidarietà Nazionale.

Il Presidente della Giunta Regionale, Dott. Michele Emiliano, sulla base dell'istruttoria esperita dal Servizio Associazionismo, Qualità e Mercati, confermata dal Dirigente del medesimo Servizio e dal Dirigente della Sezione Competitività delle Filiere Agroalimentari, riferisce:

Il Decreto Legislativo n. 102 del 29/03/2004 e ss.mm.ii., ha stabilito la nuova disciplina del Fondo di Solidarietà Nazionale abrogando la legge 185 del 14/02/1992;

L'art. 5 c. 1 del Decreto Legislativo 102/2004 "Interventi per favorire la ripresa dell'attività produttiva" stabilisce che *"possono beneficiare degli interventi del presente articolo, le imprese agricole di cui all'articolo 2135 del codice civile, ivi comprese le cooperative che svolgono l'attività di produzione agricola, iscritte nel registro delle imprese o nell'anagrafe delle imprese agricole istituita presso le Province autonome ricadenti nelle zone delimitate ai sensi dell'articolo 6, che abbiano subito danni superiori al 30 per cento della produzione lorda vendibile"*;

L'art. 5 c. 4 del medesimo Decreto Legislativo 102/2004 stabilisce che *"sono esclusi dalle agevolazioni previste al presente articolo i danni alle produzioni ed alle strutture ammissibili all'assicurazione agevolata"*;

L'art. 6 del Decreto Legislativo 102/2004 ha fissato le procedure per l'emanazione del decreto di declaratoria della eccezionalità di eventi avversi al fine del riconoscimento, agli aventi diritto, dei diversi tipi di provvidenze reviste dalla normativa medesima. In particolare la predetta normativa ha stabilito che, a conclusione degli accertamenti dei danni e della delimitazione delle aree interessate dall'evento avverso, la Giunta regionale deliberi la proposta di declaratoria entro il termine di 60 giorni dalla cessazione del medesimo evento. Con il medesimo provvedimento devono indicarsi le provvidenze da concedersi comprese fra quelle previste dall'art. 5 dello stesso Decreto Legislativo;

Il Decreto Legislativo all'art. 5 comma 5 prevede che dalla data di pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana del decreto di declaratoria, decorre il termine di 45 giorni per la presentazione delle domande di concessione delle provvidenze da parte dei conduttori delle aziende agricole;

Il medesimo decreto all'art. 5 comma 1 statuisce che possono beneficiare delle provvidenze previste, le imprese agricole che abbiano subito danni superiori al 30 per cento della produzione lorda vendibile aziendale media, e che la stessa sia calcolata sul triennio precedente o sui cinque anni precedenti togliendo l'anno con la produzione più elevata e quello con la produzione più bassa, esclusa quella zootecnica;

Il medesimo decreto all'art. 6 comma 1 statuisce che al fine di attivare gli interventi di cui all'articolo 5, le regioni competenti, attuata la procedura di delimitazione del territorio colpito e di accertamento dei danni conseguenti, deliberano, entro il termine perentorio di sessanta giorni dalla cessazione dell'evento dannoso, la proposta di declaratoria della eccezionalità dell'evento stesso, nonché, tenendo conto della natura dell'evento e dei danni, l'individuazione delle provvidenze da concedere fra quelle previste dall'articolo 5 e la relativa richiesta di spesa. Il suddetto termine è prorogato di trenta giorni in presenza di eccezionali e motivate difficoltà accertate dalla giunta regionale;

In considerazione del fatto che alcuni eventi avversi, che hanno recentemente interessato il territorio regionale, pur compresi nel Piano Assicurativo Nazionale, sono stati oggetto di deroga al citato art. 5 c. 4 del D.Lgs 102/2004 e che pertanto il Ministero ne ha declarato lo stato di calamità; l'accertamento dei danni di cui all'art. 6 c.1 del medesimo D. Lgs 102/2004 va effettuato nei tempi e nei modi previsti da legge, ancorché nel più breve tempo possibile ai fini di una corretta stima del danno subito dal territorio;

I Servizi Territoriali competenti della Regione Puglia, coordinati dalla Sezione Competitività delle Filiere Agroalimentari, hanno pertanto necessità di effettuare gli opportuni sopralluoghi per rilevare il tipo, la natura

e l'entità del danno, nella maniera più celere possibile, anche precedentemente l'eventuale promulgazione della norma che deroghi all'art. 5 c. 4 del Decreto Legislativo 102/2004 ai fini dell'accertamento della sussistenza delle condizioni per formulare la proposta di declaratoria dell'eccezionalità dell'evento avverso al Ministero delle Politiche Agricole Alimentari, Forestali e del Turismo per l'emanazione del decreto di dichiarazione dello stato di calamità.

Propone, pertanto, alla Giunta Regionale di:

- dar mandato ai Servizi Territoriali competenti della Regione Puglia, previa coordinamento della Sezione Competitività delle Filiere Agroalimentari, di voler porre in essere quanto previsto dall'art. 6 c.1 del D.Lgs 102/2004 e ss.mm.ii anche in assenza di deroga normativa al citato art. 5 c. 4 del D.Lgs 102/2004.

"COPERTURA FINANZIARIA AI SENSI DELLA LR. N. 28/01 E S.M..I."

La presente deliberazione non comporta implicazioni di natura finanziaria sia di entrata che di spesa e dalla stessa non deriva alcun onere a carico del bilancio regionale.

Il Presidente della Giunta regionale relatore sulla base delle risultanze istruttorie come innanzi illustrate propone alla Giunta l'adozione del conseguente atto finale, in quanto rientrante nelle tipologie previste dall'art. 4 - comma 4 - lettera k) della legge regionale n. 7/97.

LA GIUNTA

Udita la relazione e la conseguente proposta del Presidente della Giunta regionale sulla base dell'istruttoria esperita dal Servizio Associazionismo, Qualità e Mercati, confermata dal Dirigente del medesimo Servizio e dal Dirigente della Sezione Competitività delle Filiere Agroalimentari;

Viste le sottoscrizioni poste in calce al presente provvedimento che ne attestano la conformità alla normativa vigente

Ad unanimità dei voti espressi nei modi di legge.

DELIBERA

- di prendere atto di quanto riportato nelle premesse e che qui si intende integralmente riportato;
- dar mandato ai Servizi Territoriali competenti della Regione Puglia, previa coordinamento della Sezione Competitività delle Filiere Agroalimentari, di voler porre in essere quanto previsto dall'art. 6 c.1 del D.Lgs 102/2004 e ss.mm.ii anche in assenza di deroga normativa al citato art. 5 c. 4 del D.Lgs 102/2004;
- di disporre la pubblicazione del presente atto sul BURP.

IL SEGRETARIO DELLA GIUNTA
SILVIA PIEMONTE

IL PRESIDENTE DELLA GIUNTA
MICHELE EMILIANO

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 23 settembre 2019, n. 1715

L.R. 28/2018 - artt. 2 e 3 - Nuovi criteri per il riconoscimento di contributi per la realizzazione di interventi di prevenzione di danni da fauna selvatica.

Il presidente della Giunta, dott. Michele Emiliano, sulla base dell'istruttoria espletata dai funzionari della Sezione Gestione Sostenibile e Tutela delle Risorse Forestali e Naturali, confermata dal dirigente della Sezione Gestione Sostenibile e Tutela delle Risorse Forestali e Naturali, riferisce quanto segue.

Premesso che:

L'art. 2 della L.R. 29 giugno 2018, n. 28, dispone che la Regione stabilisce e disciplina, tra l'altro, interventi di prevenzione dei danni da fauna selvatica.

L'art. 3 della stessa L.R. n. 28/2018 definisce le misure di prevenzione ammissibili a contribuzione regionale, individua in via prioritaria nei coltivatori diretti e negli imprenditori agricoli professionali di cui al decreto legislativo n. 99/2004 i beneficiari di detti contributi.

A seguito della segnalazione dì danneggiamenti a colture, impianti ed allevamenti da parte di fauna selvatica, è emersa la necessità di sostenere il comparto agricolo, non solo con la previsione di indennizzi, ma anche con finanziamenti di opere di prevenzione.

L'indennizzo infatti deve porsi come ultima ratio rispetto alla protezione delle fonti di reddito.

Con DGR 2157/2018 sono stati approvati i criteri per il riconoscimento di contributi per la realizzazione di interventi di prevenzione di danni da fauna selvatica.

In sede di prima applicazione sono pervenute numerose richieste di finanziamento a dimostrazione del forte interesse del settore verso l'opportunità di prevenire i danni.

Nell'espletamento delle istruttorie è emersa l'esigenza di specificare in maniera più dettagliata le condizioni di accesso ai contributi, la procedura di accesso al finanziamento e le modalità di esame delle istanze, al fine di rendere il procedimento più efficiente.

Considerato che:

- qualunque forma di sostegno economico deve comunque essere disposta in conformità con gli Orientamenti dell'Unione Europea per gli aiuti di Stato nei settori agricolo e forestale e nelle zone rurali 2014 - 2020, emanati dalla Commissione Europea per fornire indirizzi sulla corretta istituzione ed erogazione degli aiuti, e nel rispetto dei criteri di cui ai Regolamenti UE nn. 702/2014, 1408/2013 e 717/2014.

- in assenza della specifica notifica del regime di aiuti per le misure di prevenzione dei danni da fauna selvatica, detti specifici contributi non possono che essere riconosciuti nell'ambito del regime "de minimis", che prevede attualmente per le aziende agricole il riconoscimento massimo della sommatoria di tali tipi di contributi di € 20.000,00 (Reg UE 316/2019) nell'arco di tre anni e per le aziende di acquacoltura il riconoscimento massimo della sommatoria di tali tipi di contributi di € 30.000,00 nell'arco di tre anni.

Ritenuto necessario procedere:

- alla revoca della DGR 2157/2018 recante *"Lr. 28/2018 - art. 2, 3 e 11 - Criteri per il riconoscimento di contributi per la realizzazione di interventi di prevenzione di danni da fauna selvatica. Approvazione "* ;

- all'approvazione di *"L.R. 28/2018 - artt. 2 e 3 - Nuovi criteri per il riconoscimento di contributi per la realizzazione di interventi di prevenzione di danni da fauna selvatica"*, riportati nell'ALLEGATO 1), parte integrante del presente provvedimento;

- al rinvio alla competenza della Sezione Gestione Sostenibile e Tutela delle Risorse Forestali e Naturali per l'approvazione della nuova modulistica relativa.

Copertura finanziaria
D.LGS n. 118/20118 ss.mm.ii.

La presente deliberazione non comporta implicazioni di natura finanziaria sia di entrata che di spesa e dalla stessa non deriva alcun onere a carico del bilancio regionale.

Il Presidente relatore, sulla base delle risultanze istruttorie come innanzi illustrate, propone alla Giunta l'adozione del conseguente atto finale, in quanto rientrante nelle tipologie previste dall'art. 4 - comma 4 - lettera k) della legge regionale n. 7/97

LA GIUNTA

- Udita la relazione e la conseguente proposta del Presidente;
- Viste le sottoscrizioni apposte in calce al presente provvedimento dai funzionari della Sezione Gestione Sostenibile e Tutela delle Risorse Forestali e Naturali e dal Dirigente della Sezione Gestione Sostenibile e Tutela delle Risorse Forestali e Naturali;
- A voti unanimi espressi nei modi di legge

DELIBERA

- Di revocare fa DGR 2157/2018 recante *"L.r. 28/2018 - art. 2, 3 e 11- Criteri per il riconoscimento di contributi per la realizzazione di interventi di prevenzione di danni da fauna selvatica. Approvazione "* ;
- Di approvare *"L.R. 28/2018 - artt. 2e 3 - Nuovi criteri per il riconoscimento di contributi per la realizzazione di interventi di prevenzione di danni da fauna selvatica"*, riportati nell'ALLEGATO 1), parte integrante del presente provvedimento;
- Di rinviare alla competenza della Sezione Gestione Sostenibile e Tutela delle Risorse Forestali e Naturali l'approvazione della nuova modulistica relativa.
- Di dare mandato alla competente Sezione regionale Gestione Sostenibile e Tutela delle Risorse Forestali e Naturali di dare esecuzione al presente provvedimento.
- Di pubblicare il presente atto sul BURP.

IL SEGRETARIO DELLA GIUNTA
SILVIA PIEMONTE

IL PRESIDENTE DELLA GIUNTA
MICHELE EMILIANO

Codice Cifra: FOR/DEL/2019/00021 OGGETTO:L.R. 28/2018 – artt. 2 e 3– Nuovi criteri per il riconoscimento di contributi per la realizzazione di interventi di prevenzione di danni da fauna selvatica. ALLEGATO 1.

ALLEGATO 1

"L.R. 28/2018 – artt. 2 e 3– Nuovi criteri per il riconoscimento di contributi per la realizzazione di interventi di prevenzione di danni da fauna selvatica".

ART.1

Tipologia di interventi ammissibili a contribuzione

1. Gli interventi ammissibili al contributo per la prevenzione dei danni da fauna selvatica sono destinati alle aziende operanti nel territorio regionale.

2. Le tipologie delle misure di cui al comma 1 sono:

a) realizzazione di recinzioni, adatti alla difesa passiva dalla tipologia di fauna di cui si vogliono prevenire i danni;
b) realizzazione di dissuasori, naturali o artificiali, adatti alla difesa passiva dalla tipologia di fauna di cui si vogliono prevenire i danni;
c) predisposizione di protezioni individuali agli alberi ed agli arbusti;
d) utilizzazione, su specifica autorizzazione dell'azienda sanitaria locale (ASL) di competenza, dell'uso di prodotti repulsivi compatibili con l'ambiente;
e) acquisto ed addestramento di cani da guardia;
f) eventuali altre misure ritenute idonee alla prevenzione dei danni da specifica fauna selvatica, in relazione alle specificità del territorio agro-silvo-pastorale.

3. La spesa relativa all'Iva non è ammissibile.

ART. 2

Soggetti beneficiari

1. I coltivatori diretti e gli imprenditori agricoli professionali, di cui al decreto legislativo 29 marzo 2004 n. 99, sono i soggetti che possono avanzare istanza di riconoscimento di contributi per la realizzazione di interventi di prevenzione danni da fauna selvatica in via prioritaria.

2. Il contributo finanziario non è concesso per le misure di prevenzione finalizzate a proteggere allevamenti o colture i cui prodotti sono destinati all'autoconsumo se i richiedenti non sono titolari di partita IVA agricola o di pensione INPS da contribuzione agricola.

Art. 3

Tipologia di contributo

1. I contributi finanziari sono riconosciuti, nel limite della specifica dotazione finanziaria del bilancio regionale e nel rispetto delle disposizioni del Reg. (UE) della Commissione n.1408 del 18.12.2013 e successive modifiche, relativo all'applicazione degli artt.107 e 108 del T.F.U.E. agli aiuti "de minimis" nel settore agricolo ed al Reg. (UE) della Commissione n.717 del 27.06.2014 relativo all'applicazione degli artt.107 e 108 del T.F.U.E. agli aiuti "de minimis" nel settore della pesca e dell'acquacoltura.

Codice Cifra TUR/DEL/2019/00021 OGGETTO:L.R. 28/2018 – artt. 2 e 3– Nuovi criteri per il riconoscimento di contributi per la realizzazione di interventi di prevenzione di danni da fauna selvatica. ALLEGATO 1.

Art. 4

Aree di rischio prioritario

1. Per il contributo di prevenzione da danni da fauna selvatica è riconosciuta priorità alle aziende interessate da danneggiamenti, nel corso degli ultimi tre anni, documentati in sede di richiesta di contributo, da parte delle seguenti specie di fauna selvatica:

- cinghiale (sus scrofa) alle coltivazioni arboree o erbacee/orticole;
- lepre (lepus) alle coltivazioni erbacee/orticole;
- storno (sturnus vulgaris) alle coltivazioni erbacee/orticole;
- cormorano (phalacrocorax carbo) agli impianti di acquacoltura;
- lupo (canis lupus) ed ibridi della stessa specie agli allevamenti.

Art. 5

Modalità di presentazione dell'istanza di contributo

1. L'istanza di contributo per la realizzazione di interventi di prevenzione danni da fauna selvatica deve essere inviata alla Regione Puglia - Sezione gestione sostenibile e tutela delle risorse forestali e naturali - Servizio valorizzazione e tutela delle risorse naturali e biodiversità, conformemente alla modulistica che sarà approvata dalla competente Sezione regionale Gestione Sostenibile e Tutela delle Risorse Forestali.

2. L'istanza, a pena di irricevibilità, deve essere corredata da:

- marca da bollo di € 16,00;

- copia del documento di identità dell'istante, leggibile e fronte-retro;

- relazione tecnica dell'opera di prevenzione che si intende realizzare con indicazione della specie animale da cui difendersi, del tipo di coltivazioni e/o della specie di animali da proteggere e dell'inquadramento generale dell'azienda riportante l'ordinamento colturale aziendale e la localizzazione catastale complessiva e quella oggetto di difesa passiva (possibilmente con relative coordinate geografiche). La relazione tecnica dovrà specificare dettagliatamente la localizzazione dell'intervento riportando precisi dati catastali e la sua estensione;

- quadro economico preventivo dell'intervento, con relativo cronoprogramma preventivo ed eventuale quota di cofinanziamento;

- dichiarazione di iscrizione dell'azienda al Registro Imprese della Camera di Commercio e di risultarne regolarmente attiva ovvero di non essere tenuta all'iscrizione nel Registro Imprese con indicazione delle motivazioni;

- dichiarazione relativa ai due anni precedenti ed a quello in corso di avere o meno percepito contributi *"de minimis"* (indicando l'eventuale somma cumulativa) ovvero di averne fatto richiesta e di esserne in attesa (indicando l'ente a cui è stata formulata domanda);

- eventuale documentazione attestante i danneggiamenti da parte di fauna selvatica alle colture e/o agli allevamenti nel corso degli ultimi tre anni in cui si propone l'opera di prevenzione;

- impegno a non presentare domanda di contributo a valere su misure del P.S.R. Puglia per l'intervento proposto.

Codice Cifra: FSR/DEL/2019/00021 OGGETTO:L.R. 28/2018 – artt. 2 e 3– Nuovi criteri per il riconoscimento di contributi per la realizzazione di interventi di prevenzione di danni da fauna selvatica. ALLEGATO 1.

- dichiarazione di non aver presentato domanda di contributo a valere su misure del P.S.R. Puglia per l'intervento proposto.

- specifico consenso del proprietario del terreno (opportunamente identificato catastalmente) alla realizzazione dell'opera di prevenzione e copia del relativo contratto di affitto/comodato nel caso si stia proponendo una misura in un area di non proprietà.

Art. 6

Modalità di gestione delle istanze

1. Le istanze per il riconoscimento del contributo di realizzazione delle misure di prevenzione dei danni da fauna selvatica devono essere presentate alla competente Sezione regionale dal 1 gennaio al 30 giugno di ogni anno.

2. Sulla base dei criteri di priorità di cui agli articoli 2 e 4 ed, in via subordinata, dell'ordine cronologico di ricezione delle domande, è adottata una graduatoria dei soggetti le cui istanze sono state riconosciute ammissibili al contributo.

3. Con l'adozione della graduatoria di cui al comma 2, si procede, anche tenendo conto degli eventuali benefici *de minimis* già percepiti dall'azienda interessata nei due anni precedenti, all'ammissione effettiva a contribuzione dei soggetti classificatisi in posizione utile nei limiti della esistente disponibilità finanziaria del bilancio regionale.

4. Le istanze idonee che seguono in graduatoria quelle effettivamente ammesse a contribuzione, saranno considerate utili per la formulazione di eventuali scorrimenti in caso di intervenuta decadenza delle istanze già ammesse nonché per nuovi stanziamenti in bilancio.

5. La graduatoria dei soggetti ammessi al finanziamento scade con la chiusura dell'esercizio finanziario al 31 dicembre di ogni anno.

Art. 7

Revoca del finanziamento

1. La competente Sezione regionale si riserva la facoltà di effettuare verifiche sulla documentazione presentata da quanti abbiano fatto istanza e di procedere, in caso di dichiarazioni mendaci, alla revoca del finanziamento ove già fossero utilmente ammessi in graduatoria.

Art. 8

Tempi di realizzazione degli interventi ammessi a contributo

1. A seguito dell'effettiva ammissione a contributo, il soggetto è chiamato a confermare entro dieci giorni dalla pubblicazione della graduatoria, di cui all'art. 6 comma 2, la volontà di realizzazione dell'intervento proposto con la presentazione del quadro economico definitivo e del cronoprogramma aggiornato di realizzazione; diversamente l'ufficio procederà con lo scorrimento della graduatoria.

2. Decorso il tempo previsto dal cronoprogramma definitivo senza che il soggetto ammesso al contributo abbia comunicato l'avvenuta realizzazione dell'opera proposta mediante idonea documentazione, la competente Sezione regionale procede alla revoca dell'ammissione, previa diffida, ed agli adempimenti conseguenziali.

3. È ammessa la possibilità di chiedere e di ottenere proroga dei tempi di realizzazione dell'opera di prevenzione per

FOR/DEL/2019/00021

Codice Cifra____OGGETTO:L.R. 28/2018 – artt. 2 e 3– Nuovi criteri per il riconoscimento di contributi per la realizzazione di interventi di prevenzione di danni da fauna selvatica. ALLEGATO 1.

---

sopravvenuti, giustificati e documentati motivi di ordine tecnico.

4. L'intervento deve essere realizzato entro 12 mesi dalla data di inizio dei lavori, salvo proroghe.

Art. 9

Modalità di erogazione del contributo

1. Il contributo viene erogato in unica soluzione a presentazione della rendicontazione di spesa.

2. In caso di specifica e documentata richiesta del beneficiario, può essere erogata l'anticipazione del 30% del contributo ad avvenuta apertura del cantiere/ordine di acquisto e la rimanenza del 70% ad avvenuta rendicontazione della spesa totale.

3. L'anticipazione del 30% verrà erogata dietro presentazione di apposita garanzia, nella forma della polizza fideiussoria a copertura totale dell'importo richiesto, di cui deve essere inviata copia conforme all'originale unitamente al codice IBAN sul quale effettuare il relativo bonifico bancario.

4. L'erogazione del contributo delle domande ammesse al finanziamento avverrà in ogni caso previa presentazione di relazione di tecnico competente (anche ad integrazione di quella già presentata, attestante l'effettiva cantierabilità dell'opera e l'ottenimento di ogni permesso, parere, nulla osta ed atto di assenso comunque denominato necessario in base alle norme vigenti, al quadro vincolistico dell'area ed alla tipologia di intervento) e previa successiva effettuazione dei dovuti controlli (eventualmente anche sul campo) da parte della competente Sezione regionale.

Il presente allegato è composto da 4 facciate

Il Dirigente della Sezione
Gestione Sostenibile e Tutela della Risorse Forestali e Naturali
Dott. Domenico Campanile

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 23 settembre 2019, n. 1717

Presa d'atto del 1° Atto Integrativo all'Accordo di programma Regione Puglia - MATTM, finalizzato alla programmazione e al finanziamento di interventi per la mitigazione del rischio idrogeologico.

L'Assessore ai Trasporti, Lavori Pubblici e Difesa del Suolo avv. Giovanni Giannini, sulla base dell'istruttoria espletata dalla PO "Pianificazione e programmazione di interventi di difesa del suolo" ing. Monica Gai, confermata dal Dirigente della Sezione Difesa del Suolo e Rischio Sismico dott. Gianluca Formisano, convalidata dal Direttore del Dipartimento Mobilità, Qualità Urbana, Opere Pubbliche, Ecologia e Paesaggio ing. Barbara Valenzano, riferisce quanto segue.

VISTO l'art. 7 del decreto-legge 12 settembre 2014, n. 133, convertito, con modificazioni, dalla legge 11 novembre 2014, numero 164, concernente, tra l'altro, norme di accelerazione degli interventi per la mitigazione del rischio idrogeologico;

VISTO in particolare il comma 2 del citato art. 7 del decreto-legge n. 133 del 2014 che prevede che l'attuazione degli interventi di mitigazione del rischio idrogeologico avvenga tramite Accordo di Programma tra la regione interessata e il Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare;

VISTO il D.P.C.M. 28 maggio 2015, recante criteri e modalità di assegnazione delle risorse destinate agli interventi di mitigazione del rischio idrogeologico, in attuazione dell'art. 10, comma 11, del decreto-legge n. 91 del 2014;

VISTO l'Accordo di Programma tra il Ministero dell'Ambiente e la Regione Puglia, sottoscritto il 25/11/2010, finalizzato alla programmazione e al finanziamento di interventi urgenti e prioritari per la mitigazione del rischio idrogeologico da effettuare nel territorio della Regione Puglia;

VISTA la Deliberazione CIPE n. 8/2012 del 20/01/2012, con la quale per n. 84 interventi inseriti nel citato Accordo di Programma del 25/11/2010, nonché identificati nella delibera stessa, ha assegnato la somma di Euro 175.566.046,71 che va ad integrazione delle risorse disponibili di quota statale pari ad Euro 19.123.953,29, per un importo complessivo pari ad Euro 194.690.000,00;

VISTA la Delibera CIPE n. 25 del 10 agosto 2016 che ha ripartito le risorse FSC 2014-2020 per aree tematiche e destinato 1,9 miliardi di euro al Piano Operativo afferente all'area tematica "Ambiente", individuando, tra l'altro, i principi e i criteri di funzionamento e utilizzo di tali risorse;

VISTA la successiva Delibera CIPE n. 55 del 01 dicembre 2016 di approvazione del Piano operativo "Ambiente", FSC 2014-2020 nell'ambito del quale è previsto il sottopiano "Interventi per la tutela del territorio e delle acque" in capo alle competenze della Direzione Generale per la Salvaguardia del Territorio e delle Acque (STA) del Ministero dell'Ambiente e delia Tutela del Territorio e del Mare;

VISTA la Circolare n. 1 del Ministro per la Coesione Territoriale e il Mezzogiorno del 26 maggio 2017, recante disposizioni circa gli adempimenti di attuazione della citata Delibera CIPE 25/2016, in particolare, relative alla governance, alle modifiche, alla riprogrammazione e revoca delle risorse e alle disposizioni finanziarie;

CONSIDERATO che la Direzione Generale per la Salvaguardia del Territorio e delle Acque - STA del Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare con nota prot. n. 27816/STA del 28/12/2017 ha comunicato alla Regione Puglia che risultano posti a finanziamento n. 16 interventi per un importo complessivo pari ad € 32.896.313,33;

CONSIDERATO che con la stessa nota si è avviata un'interlocuzione con la Regione Puglia, al fine di condividere la governance e le modalità operative per l'attuazione degli interventi programmati, anche in coerenza con le disposizioni delle già citate Delibere CIPE e della Circolare n. 1/2017 del Ministro per la Coesione Territoriale e il Mezzogiorno, individuando per l'attuazione dei citati interventi l'Accordo di Programma tra MATTM e Regione Puglia finalizzato alla programmazione e al finanziamento di interventi urgenti e prioritari per la

mitigazione del rischio idrogeologico, sottoscritto dal Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare e la Regione Puglia il 25 novembre 2010;

VISTA la delibera CIPE n. 26 del 28 febbraio 2018, che aggiorna il quadro finanziario e programmatorio complessivo individuato dalla delibera n. 25 del 2016 e ne definisce il nuovo riparto tra le aree tematiche;

VISTO il verbale della riunione del Comitato di Indirizzo e Controllo per la gestione dell'Accordo del 01 agosto 2018;

CONSIDERATO che nella suindicata riunione del Comitato del 1 agosto 2018 i soggetti sottoscrittori dell'Accordo di Programma hanno preso atto della proposta di integrazione del finanziamento statale con le risorse sopra descritte, pari ad Euro 32.896.313,33 e del relativo programma di interventi e ne hanno rimandato la formalizzazione ad un successivo Atto integrativo all'Accordo di Programma;

CONSIDERATO che le procedure per il trasferimento delle risorse di cui al Piano Operativo FSC 2014/2020 - "Interventi per la riduzione del rischio idrogeologico e di erosione costiera" - Mezzogiorno (Delibere CIPE n. 25/2016 e n. 55/2016), sono disciplinate da quanto al riguardo riportato nelle citate delibere CIPE n. 25/2016, n. 55/2016 e n. 26/2018 nonché nella Circolare n. 1/2017 del Ministro per la Coesione Territoriale e il Mezzogiorno;

VISTO il primo Atto integrativo all'Accordo di Programma del 25 novembre 2010, sottoscritto in data 19 dicembre 2018 dal Presidente della Regione Puglia e dal Ministro dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare;

VISTO il Decreto prot. n. 255 del 25 giugno 2019, trasmesso alla Regione in data 13 settembre 2019, con il quale il Direttore Generale per la Salvaguardia del Territorio e delle Acque del Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare ha approvato l'unito primo Atto integrativo all'Accordo di Programma finalizzato alla programmazione e al finanziamento di interventi urgenti e prioritari per la mitigazione del rischio idrogeologico, sottoscritto in data 19 dicembre 2018, tra il Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare e la Regione Puglia;

RITENUTO pertanto necessario prendere atto del 1° Atto Integrativo all'Accordo di programma Regione Puglia - MATTM, finalizzato alla programmazione e al finanziamento di interventi per la mitigazione del rischio idrogeologico, dando atto che l'attuazione degli interventi sarà curata dal Soggetto attuatore del Presidente della Regione in qualità di Commissario di governo per l'attuazione degli interventi;

COPERTURA FINANZIARIA ai sensi del D. Lgs. n. 118/2011 e ss.mm.ii.

La presente deliberazione non comporta implicazioni di natura finanziaria sia di entrata che di spesa e dalla stessa non deriva alcun onere a carico del Bilancio regionale.

L'Assessore relatore, sulla base delle risultanze istruttorie illustrate, propone alla Giunta regionale l'adozione del presente provvedimento, che rientra nelle competenze della stessa ai sensi dell'art. 4, comma 4, lettera d) della Legge Regionale n. 7/1997.

LA GIUNTA REGIONALE

- udita la relazione e la conseguente proposta dell'Assessore relatore;
- viste le sottoscrizioni apposte in calce al presente provvedimento dalla PO "Pianificazione e programmazione di interventi di difesa del suolo", dal Dirigente della Sezione Difesa del Suolo e Rischio Sismico, dal Direttore del Dipartimento Mobilità, qualità urbana, opere pubbliche, ecologia e paesaggio;
- a voti unanimi e palesi, espressi nei modi di legge

DELIBERA

- di considerare quanto in premessa parte integrante del presente provvedimento;

- di prendere atto del 1° Atto Integrativo all'Accordo di programma Regione Puglia - MATTM, finalizzato alla programmazione e al finanziamento di interventi per la mitigazione del rischio idrogeologico, allegato alla presente deliberazione per farne parte integrante e sostanziale (allegato A), in cui risultano finanziati n. 16 interventi per un importo complessivo pari ad € 32.896.313,33;
- di dare atto che l'attuazione degli interventi sarà curata dal Soggetto attuatore del Presidente della Regione in qualità di Commissario di governo;
- di pubblicare il presente provvedimento sul Bollettino Ufficiale della Regione Puglia.

IL SEGRETARIO DELLA GIUNTA
SILVIA PIEMONTE

IL PRESIDENTE DELLA GIUNTA
MICHELE EMILIANO

All. A)

Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare

e

Regione Puglia

1° ATTO INTEGRATIVO

ALL'ACCORDO DI PROGRAMMA

FINALIZZATO ALLA PROGRAMMAZIONE E AL FINANZIAMENTO DI INTERVENTI URGENTI E PRIORITARI PER LA MITIGAZIONE DEL RISCHIO IDROGEOLOGICO

Sezione Difesa del Suolo e Rischio Sismico
REGIONE PUGLIA

PREMESSE

VISTO l'art. 2 comma 240 della Legge 23 dicembre 2009, n. 191 che prevede che le risorse assegnate per interventi di risanamento ambientale siano destinate a piani straordinari diretti a rimuovere le situazioni a più elevato rischio idrogeologico individuate dalla Direzione Generale competente del Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare, sentiti le Autorità di bacino e il Dipartimento della Protezione Civile della Presidenza del Consiglio dei Ministri;

VISTO l'art. 17, comma 1 DL 30 dicembre 2009, n. 195, convertito, con modificazioni, dall'art. 1, comma 1, della Legge 26 febbraio 2010, n. 26, che prevede che in considerazione delle particolari ragioni di urgenza connesse alla necessità di intervenire nelle situazioni a più elevato rischio idrogeologico e al fine di salvaguardare la sicurezza delle infrastrutture e il patrimonio ambientale e culturale, in sede di prima applicazione dei piani straordinari diretti a rimuovere le situazioni a più elevato rischio idrogeologico e comunque non oltre i cinque anni dalla data di entrata in vigore del presente decreto, con decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri, su proposta del Ministro dell'ambiente e della tutela del territorio e del mare, sentiti il Ministero delle infrastrutture e dei trasporti e il Dipartimento della Protezione Civile per i profili di competenza, ed i presidenti delle regioni o delle province autonome interessate, possono essere nominati commissari straordinari delegati, ai sensi dell'articolo 20 del decreto-legge 29 novembre 2008, n. 185, convertito, con modificazioni, dalla legge 28 gennaio 2009, n. 2, e successive modificazioni;

VISTO il decreto-legge 24 giugno 2014, n. 91 convertito con modificazioni dalla legge 11 agosto 2014, n. 116, recante "Disposizioni urgenti per il settore agricolo, la tutela ambientale e l'efficientamento energetico dell'edilizia scolastica e universitaria, il rilancio e lo sviluppo delle imprese, il contenimento dei costi gravanti sulle tariffe elettriche, nonché per la definizione immediata di adempimenti derivanti dalla normativa europea";

VISTO in particolare l'art. 10 del decreto-legge 24 giugno 2014, n. 91, convertito, con modificazioni, dalla legge 11 agosto 2014, n. 116;

VISTO il decreto-legge 12 settembre 2014, n. 133, convertito con modificazioni dalla legge 11 novembre 2014, n. 164, recante: "Misure urgenti per l'apertura dei cantieri, la realizzazione delle opere pubbliche, la digitalizzazione del Paese, la semplificazione burocratica, l'emergenza del dissesto idrogeologico e per la ripresa delle attività produttive";

VISTO l'art. 7 del decreto-legge 12 settembre 2014, n. 133, convertito, con modificazioni, dalla legge 11 novembre 2014, numero 164, concernente, tra l'altro, norme di accelerazione degli interventi per la mitigazione del rischio idrogeologico;

VISTO in particolare il comma 2 del citato art. 7 del decreto-legge n. 133 del 2014 che prevede che l'attuazione degli interventi di mitigazione del rischio idrogeologico avvenga tramite Accordo di Programma tra la regione interessata e il Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare;

VISTO il D.P.C.M. 28 maggio 2015, recante criteri e modalità di assegnazione delle risorse destinate agli interventi di mitigazione del rischio idrogeologico, in attuazione dell'art. 10, comma 11, del decreto-legge n. 91 del 2014;

VISTO l'Accordo di Programma tra il Ministero dell'Ambiente e la Regione Puglia, sottoscritto il 25/11/2010, finalizzato alla programmazione e al finanziamento di interventi urgenti e prioritari per la mitigazione del rischio idrogeologico da effettuare nel territorio della Regione Puglia, con la quale vengono programmati n. 91 interventi per un importo complessivo pari a Euro 210.000.000,00;

VISTA la Deliberazione CIPE n. 8/2012 del 20/01/2012, con la quale per n. 84 interventi inseriti nel citato Accordo di Programma del 25/11/2010, nonché identificati nella delibera stessa, ha assegnato la somma di Euro 175.566.076,71 che va ad integrazione delle risorse disponibili di quota statale pari ad Euro 19.123.953,29, per un importo complessivo pari ad Euro 194.690.000,00;

Sezione Difesa del Suolo e Rischio Sismico - REGIONE PUGLIA

CONSIDERATO che con la Deliberazione CIPE n. 8/2012 del 20/01/2012, si aggiorna il programma degli interventi inseriti nel citato Accordo di Programma del 25/11/2010, riconducendolo a n. 84 interventi, nonché l'importo complessivo assegnato agli stessi pari ad Euro 194.690.000,00;

VISTO il verbale della riunione del Comitato di Indirizzo e Controllo per la gestione dell'Accordo (Comitato) del 01 agosto 2018;

VISTO l'art. 1, comma 703, della legge, 23 dicembre 2014, n. 190, "Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato" (legge di stabilità 2015) recante le disposizioni per l'utilizzo delle risorse del Fondo per lo Sviluppo e la Coesione assegnate per il periodo di programmazione 2014-2020;

VISTA la Delibera CIPE n. 25 del 10 agosto 2016 che ha ripartito le risorse FSC 2014-2020 per aree tematiche e destinato 1,9 miliardi di euro al Piano Operativo afferente all'area tematica "Ambiente", individuando, tra l'altro, i principi e i criteri di funzionamento e utilizzo di tali risorse;

VISTA la successiva Delibera CIPE n. 55 del 01 dicembre 2016 di approvazione del Piano operativo "Ambiente", FSC 2014-2020 nell'ambito del quale è previsto il sottopiano "Interventi per la tutela del territorio e delle acque" in capo alle competenze della Direzione Generale per la Salvaguardia del Territorio e delle Acque (STA) del Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare;

VISTA la Circolare n. 1 del Ministro per la Coesione Territoriale e il Mezzogiorno del 26 maggio 2017, recante disposizioni circa gli adempimenti di attuazione della citata Delibera CIPE 25/2016, in particolare, relative alla governance, alle modifiche, alla riprogrammazione e revoca delle risorse e alle disposizioni finanziarie;

VISTA la delibera CIPE n. 26 del 28 febbraio 2018, che aggiorna il quadro finanziario e programmatorio complessivo individuato dalla delibera n. 25 del 2016 e ne definisce il nuovo riparto tra le aree tematiche;

CONSIDERATO che nell'ambito del predetto sottopiano "Interventi per la tutela del territorio e delle acque" è prevista la Linea di azione 1.1.1 denominata "Interventi per la riduzione del rischio idrogeologico e di erosione costiera", che a sua volta si articola, in merito alla ripartizione finanziaria, in "Regioni del Centro-Nord" e "Regioni del Mezzogiorno";

CONSIDERATO che la Struttura di missione contro il dissesto idrogeologico e per lo sviluppo delle infrastrutture idriche, di seguito Struttura di missione, istituita con il D.P.C.M. del 27 maggio 2014, ha svolto l'attività istruttoria di competenza ed è ora cessata alla sua naturale scadenza;

CONSIDERATO che in riferimento al "Piano di interventi di mitigazione del rischio idrogeologico ed erosione costiera - Mezzogiorno", che ricomprende anche la Regione Puglia, si sono svolti con le Regioni interessate e la cessata Struttura di missione contro il dissesto idrogeologico degli incontri di confronto tecnico e di approfondimento preistruttorio, al fine di condividere gli elenchi definitivi degli interventi, coerenti con le graduatorie alle varie date presenti in ReNDiS, nonché in relazione a specifiche necessità successivamente manifestate dalle Regioni;

CONSIDERATO che gli elenchi definitivi sono stati sottoposti alle fasi istruttorie delineate dal D.P.C.M. del 28 maggio 2015 relativo alla "Individuazione dei criteri e delle modalità per stabilire le priorità di attribuzione delle risorse agli interventi di mitigazione del rischio idrogeologico", ed ovvero al parere preventivo di ammissibilità delle competenti Autorità di bacino distrettuali, alle successive procedure di accertamento documentale e appaltistico (tra l'altro, volte a verificare una cantierabilità non superiore ai 12 mesi), condotte rispettivamente dal Ministero e dalla cessata Struttura di missione, nonché all'accertamento relativo alle opere accessorie condotto da ISPRA;

CONSIDERATO che, in alcuni casi, gli accertamenti istruttori sono risultati positivi con prescrizioni, ed in tali casi si prevede sia data in seguito ottemperanza a cura del relativo soggetto attuatore;

CONSIDERATO che gli accertamenti condotti da ISPRA sulle opere accessorie hanno

Sezione Difesa del Suolo e Rischio Sismico REGIONE PUGLIA

evidenziato, in alcuni casi, delle criticità a cui si prevede sia data soluzione dal soggetto attuatore nelle fasi propedeutiche all'appalto;

CONSIDERATO che laddove, in sede di appalto, l'importo delle opere accessorie superi il 10%, ai sensi del punto 4.1.1 del citato D.P.C.M. del 28 maggio 2015, la Regione Puglia nel corso del Comitato del 01/08/2018 ha rilasciato dichiarazione che attesta che il costo eccedente tale 10% non sarà a carico del finanziamento statale;

CONSIDERATO che, in esito alle fasi istruttorie, la Direzione Generale per la Salvaguardia del Territorio e delle Acque (STA) del Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare con nota prot. n. 27816 del 28/12/2017 ha comunicato alla Regione Puglia che risultano posti a finanziamento n. 16 interventi per un importo complessivo pari ad € 32.896.313,33.

CONSIDERATO che con la stessa nota si è avviata un'interlocuzione con la Regione Puglia, al fine di condividere la governance e le modalità operative per l'attuazione degli interventi programmati, anche in coerenza con le disposizioni delle già citate Delibere CIPE e della Circolare n. 1/2017 del Ministro per la Coesione Territoriale e il Mezzogiorno, individuando per l'attuazione dei citati interventi il presente Accordo di Programma tra MATTM e Regione Puglia finalizzato alla programmazione e al finanziamento di interventi urgenti e prioritari per la mitigazione del rischio idrogeologico, sottoscritto dal Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare e la Regione Puglia il 25 novembre 2010;

CONSIDERATO che nella riunione del Comitato del 01/08/2018 il Dipartimento della Protezione Civile ha preso atto che si sono svolti con le Regioni interessate e la cessata Struttura di missione contro il dissesto idrogeologico degli incontri di confronto tecnico e di approfondimento preistruttorio, al fine di condividere gli elenchi definitivi degli interventi, coerenti con le graduatorie alle varie date presenti in ReNDiS, nonché in relazione a specifiche necessità successivamente manifestate dalle Regioni, e che su tali interventi selezionati sono state svolte le fasi istruttorie delineate dal D.P.C.M. del 28 maggio 2015 relativo alla "Individuazione dei criteri e delle modalità per stabilire le priorità di attribuzione delle risorse agli interventi di mitigazione del rischio idrogeologico" e pertanto, per quanto di specifica competenza, ha espresso il proprio nullaosta alla proposta stessa;

CONSIDERATO che le procedure per il trasferimento di tali risorse, pari ad € 32.896.313,33, sono disciplinate da quanto al riguardo riportato nelle citate Delibere CIPE n. 25/2016, n. 55/2016 e n. 26/2018, nonché nella circolare n. 1/2017 del Ministro per la Coesione Territoriale e il Mezzogiorno;

CONSIDERATO che nella riunione del Comitato sopra richiamata i soggetti sottoscrittori dell'Accordo di Programma hanno preso atto della proposta di integrazione del finanziamento statale con le risorse sopra descritte, pari ad € 32.896.313,33, e del relativo programma di interventi, e ne rimanda la formalizzazione ad un successivo Atto integrativo all'Accordo di Programma;

VISTA la necessità di provvedere con primo Atto integrativo ad operare al programma degli interventi di cui all'Accordo di Programma del 25 novembre 2010 le integrazioni concordate dai soggetti sottoscrittori dell'Accordo di Programma nel corso della citata riunione del Comitato;

TUTTO CIÒ PREMESSO E CONSIDERATO

Tra il Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare e la Regione Puglia (di seguito denominate *Parti*)

Sezione Difesa del Suolo e Rischio Sismico - REGIONE PUGLIA

si conviene e si stipula il presente

PRIMO ATTO INTEGRATIVO ALL'ACCORDO DI PROGRAMMA DEL 25 NOVEMBRE 2010

Articolo 1

(Premesse)

Le premesse formano parte integrante e sostanziale del presente primo Atto integrativo all'Accordo di Programma del 25 novembre 2010, e costituiscono i presupposti su cui si fonda il consenso delle Parti.

Articolo 2

(Oggetto e finalità)

Il presente primo Atto integrativo all'Accordo di Programma finalizzato alla programmazione e al finanziamento di interventi urgenti e prioritari per la mitigazione del rischio idrogeologico sottoscritto in data 25 novembre 2010 (nel seguito denominato primo Atto integrativo) è finalizzato alla programmazione ed al finanziamento di ulteriori interventi previsti nel territorio della Regione Puglia, secondo quanto riportato in premessa e negli atti di riferimento in essa citati.

Articolo 3

(Programma degli interventi)

1. Gli ulteriori interventi di mitigazione del rischio idrogeologico da realizzarsi nel territorio della Regione Puglia vengono programmati così come definito nell'Allegato 1, che costituisce parte integrante del presente primo Atto integrativo.

2. Gli interventi citati andranno considerati aggiuntivi ed integreranno l'elenco degli interventi già programmati e finanziati, per la regione Puglia, dall'Accordo di Programma come aggiornato dalla successiva Deliberazione CIPE n. 8/2012 del 20/01/2012.

3. Gli interventi di cui al comma 1, sono volti prioritariamente alla salvaguardia della vita umana ed alla sicurezza delle infrastrutture e del patrimonio ambientale e culturale, attraverso la riduzione del rischio idrogeologico, sia mediante la realizzazione di nuove opere, sia con azioni di manutenzione ordinaria e straordinaria, che saranno eseguiti con le modalità di cui all'articolo 5 dell'Accordo di Programma sottoscritto in data 25 novembre 2010.

Articolo 4

(Copertura finanziaria degli interventi)

1. La copertura finanziaria degli interventi, di cui sopra ed inseriti nell'Allegato 1, è pari complessivamente ad € 32.896.313,33 posti a carico del Fondo per lo Sviluppo e la Coesione (FSC) 2014/2020 - OT 5 (RA 5.1). Piano Operativo Ambiente "Interventi per la tutela del territorio e delle acque". Asse 1 - OS 1.1 - Settore Rischio idrogeologico - Area Mezzogiorno. Linea di Azione 1.1.1 - Interventi per la riduzione del rischio idrogeologico e di erosione costiera;

Sezione Difesa del Suolo e Rischio Sismico
REGIONE PUGLIA

2. La medesima copertura finanziaria è considerata aggiuntiva ed integra la copertura finanziaria già prevista nell'Accordo di Programma, ed è analiticamente descritta nella successiva Tabella 1:

Tabella 1

	FONTI	RISORSE
MATTM	Piano Operativo FSC 2014/2020 – "Interventi per la riduzione del rischio idrogeologico e di erosione costiera" – Mezzogiorno. (Delibere CIPE n. 25/2016 e n. 55/2016)	**32.896.313,33**

3. Le procedure per il trasferimento delle risorse di cui al Piano Operativo FSC 2014/2020 – "Interventi per la riduzione del rischio idrogeologico e di erosione costiera" – Mezzogiorno (Delibere CIPE n. 25/2016, n. 55/2016 e n. 26/2018) sono disciplinate da quanto al riguardo riportato nelle citate Delibere CIPE, nonché nella circolare n. 1/2017 del Ministro per la Coesione Territoriale e il Mezzogiorno.

Articolo 5

(Disposizioni generali e finali)

1. Il presente primo Atto integrativo, comprendente l'Allegato 1, l'Accordo di Programma sottoscritto in data 25 novembre 2010 e la Deliberazione CIPE n. 8/2012 del 20/01/2012 come parti integranti e sostanziali dello stesso, è vincolante per i soggetti sottoscrittori.

2. Il presente primo Atto integrativo ha durata fino al completamento delle opere, è prorogabile e può essere modificato o integrato per concorde volontà delle parti.

3. Per quanto non espressamente previsto e disciplinato dal presente Atto integrativo, si fa riferimento a quanto riportato nell'Accordo di Programma sottoscritto in data 25 novembre 2010.

Letto, approvato, sottoscritto.

Per il Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare

Il Ministro

(firmato in modalità digitale)

Per la Regione Puglia

Il Presidente

(firmato in modalità digitale)

Sezione Difesa del Suolo e Rischio Sismico - REGIONE PUGLIA

Allegato 1

1° ATTO INTEGRATIVO DELL'ACCORDO DI PROGRAMMA TRA MINISTERO DELL'AMBIENTE E DELLA TUTELA DEL TERRITORIO E DEL MARE E REGIONE PUGLIA

PROGRAMMA INTERVENTI URGENTI E PRIORITARI PER LA MITIGAZIONE DEL RISCHIO IDROGEOLOGICO

(Interventi aggiuntivi che integrano l'allegato 1 dell'Accordo di Programma, come aggiornato dalla successiva Deliberazione CIPE n. 8/2012 del 20/01/2012)

Fondo per lo Sviluppo e la Coesione (FSC) 2014/2020 - OT 5 (RA 5.1)
Piano Operativo Ambiente "Interventi per la tutela del territorio e delle acque"
Asse 1 - OS 1.1 - Settore Rischio idrogeologico - Area Mezzogiorno
Linea di Azione 1.1.1 - Interventi per la riduzione del rischio idrogeologico e di erosione costiera

N.	Codice	Prov.	Comune	Località	Titolo	Importo
1	16IR006/G1	FG	Candela	Via XXIV Maggio	Lavori di consolidamento Via XXIV Maggio	2.300.000,00
2	16IR016/G1	FG	Panni	SP121 Panni-Stazione	Intervento mitigazione rischio idrogeologico ed idraulico versante roccioso SP121 Panni-Stazione	2.362.300,00
3	16IR102/G1	FG	Monteleone di Puglia	Rione Paglia nel tratto compreso tra Via Scurdino e Via Puglie	Sistemazione dissesto del versante collinare di rione Paglia - tra Via Scurdino e Via Puglie	1.000.000,00
4	16IR117/G1	FG	San Marco la Catola	Loc. Circumvallazione	Consolidamento e messa in sicurezza centro urbano in località Circumvallazione	2.770.000,00
5	16IR341/G1	FG	San Marco in Lamis	Via Parigi, Via Londra, Via Atene e Via Nardella	Consolidamento del dissesto idrogeologico Via Parigi, Via Londra, Via Atene e Via Nardella	2.100.000,00
6	16IR406/G1	BA	Altamura	Zona Nord - Nord-Est dell'abitato.	Interventi consolidamento monitoraggio del catasto cavità sotterranee - zona 1	3.087.221,55
7	16IR411/G1	FG	Castelnuovo della Daunia	Passo di Carnevale	Lavori di mitigazione del rischio idrogeologico in località Passo di Carnevale	1.200.000,00
8	16IR445/G1	FG	Bovino	Via Di Vittorio, Viale Aldo Moro - Area Peep	Consolidamento dissesto idrogeologico area a pericolosità frana molto elevata Via Di Vittorio	3.511.380,00
9	16IR461/G1	FG	Rocchetta Sant'Antonio	Area Municipio	Mitigazione rischio idrogeologico centro urbano Rocchetta S.Antonio: completamento opere zone F3-F4	3.200.000,00
10	16IR474/G1	FG	Deliceto	Borgo Gavitelle	Mitigazione del rischio idrogeologico	3.000.000,00
11	16IR478/G1	FG	Celenza Valfortore	Area a valle di Via Paolo VI	Consolidamento e messa in sicurezza dell'area in frana a valle di Via Paolo VI	1.500.000,00
12	16IR512/G1	FG	Anzano di Puglia	San Giuseppe - Ex Mulino	Completamento sistemazione dissesto idrogeologico area "San Giuseppe - Ex Mulino"	1.134.619,10
13	16IR626/G1	FG	Biccari	Lago Pescara	Interventi di mitigazione del rischio idraulico e idrogeologico afferenti bacino torrente Organo	3.043.792,68
14	16IR664/G1	FG	Casalnuovo Monterotaro	Cirvonvallazione Ovest - Viale della Vittoria	Mitigazione rischio idrogeologico centro abitato: circonvallazione Ovest - Viale della Vittoria	690.000,00
15	16IR706/G1	FG	Celle di San Vito	Centro abitato località Via Fontanelle e Via Roma	Completamento mitigazione rischio idrogeologico centro abitato località Via Fontanelle e Via Roma	1.500.000,00
16	16IR729/G1	FG	Castelluccio Valmaggiore	Località Spinelle - Via degli Emigranti - centro abitato di Castelluccio Valmaggiore	Lavori di mitigazione del dissesto idrogeologico in località Spinelle - Via degli Emigranti	497.000,00
					Totale	**32.896.313,33**

IL PRESENTE ALLEGATO E' COMPOSTO DA NR. 7 FACCIATE.
IL DIRIGENTE
(DOTT. GIANLUCA FORMISANO)

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 23 settembre 2019, n. 1718

POR Puglia FESR FSE 2014/2020 - Asse IV "Energia sostenibile e qualità della vita" Azione 4.1. "Interventi per l'efficientamento energetico di edifici pubblici" Avviso pubblico BURP n. del 64 del 01.06.2017 - Approvazione schema di disciplinare.

L'Assessore allo Sviluppo Economico sulla base dell'istruttoria espletata dal Dirigente della Sezione Infrastrutture Energetiche e Digitali confermata dal Direttore del Dipartimento Sviluppo Economico, Innovazione, Istruzione, Formazione e Lavoro, riferisce quanto segue:

VISTI:

- Il Regolamento (UE) n. 1303/2013 del Parlamento europeo e del Consiglio del 17 dicembre 2013 recante disposizioni comuni sul Fondo europeo di sviluppo regionale, sul Fondo sociale europeo, sul Fondo di coesione, sul Fondo europeo agricolo per lo sviluppo rurale e sul Fondo europeo per gli afferi marittimi e la pesca nonché le disposizioni generali sul Fondo europeo di sviluppo regionale, sul Fondo sociale europeo, sul Fondo di coesione e sul Fondo europeo, per gli affari marittimi e la pesca, che abroga il Regolamento (CE) n. 1083/2006 del Consiglio;
- il Regolamento (UE) n. 1301/2013 del Parlamento europeo e del Consiglio del 17 dicembre 2013 Relativo al Fondo europeo di sviluppo regionale ed alle disposizioni specifiche concernenti l'obiettivo: "Investimenti a favore della crescita e dell'occupazione" e che abroga il Regolamento (CE) n.1080/2006 del Consiglio;
- il Regolamento delegato (UE) n. 240/2014 della Commissione del 7 gennaio 2014 recante un codice europeo di condotta sul partenariato, nell'ambito dei fondi strutturali e d'investimento europei (SIE), che definisce i principi essenziali e le buone prassi svolte a garantire l'efficace organizzazione del partenariato e della governance a più livelli, basato sulla stretta collaborazione tra autorità pubbliche, parti economiche e sociali e pertinenti organismi della società civile, in attuazione dell'art. 5 def Regolamento (UE) n. 1303/2013;
- il Regolamento di esecuzione (UE) n. 821/2014 della Commissione del 28 luglio 2014 recante modalità di applicazione del Regolamento (UE) n. 1303/2013 (...) per quanto riguarda le caratteristiche tecniche delle misure di informazione e comunicazione per le operazioni;
- il Regolamento (UE) n. 1304/2013 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 17 dicembre 2013, relativo al Fondo sociale europeo e che abroga il Regolamento (CE) n.1081/2006;
- l'Accordo di Partenariato Italia 2014-2020, che definisce la strategia e le priorità di investimento per l'impiego dei fondi strutturali e di investimento europei (SIE) 20142020, approvato dalla Commissione Europea in data 29 ottobre 2014 con propria Decisione di esecuzione C (2014) 8021 finale, e che ne approva determinati elementi, così come previsto dal Regolamento (UE) 1303/2013, modificato con Decisione di esecuzione C(2018) 598 del 8 febbraio 2018;
- il Programma Operativo FESR FSE 2014-2020 della Regione Puglia approvato da ultimo con Decisione di esecuzione C(2018) 7150 del 23 ottobre 2018 che modifica la precedente Decisione C(2015) 5484 del 13 agosto 2015;
- la Deliberazione di Giunta Regionale n. 2029 del 15 novembre 2018 di presa d'atto della Decisione di esecuzione C(2018) 7150 del 23 ottobre 2018;
- la Deliberazione di Giunta Regionale n. 582 del 26.04.2016 con la quale si è preso atto della metodologia e dei criteri di selezione delle operazioni approvati dal Comitato di Sorveglianza del POR Puglia 2014-2020 in data 11.03.2016, ai sensi dell'art. 110, lett. a) del Reg. (UE) n. 1303/2013;
- la Deliberazione di Giunta Regionale n. 833 del 07.06.2016 con la quale è stato nominato responsabile dell'Azione 4.3 il dirigente pro-tempore della Sezione Infrastrutture Energetiche e Digitali;
- la Deliberazione di Giunta Regionale n. 977 del 20.06.2017 con cui la Giunta Regionale ha preso atto delle modifiche apportate dal Comitato di Sorveglianza del POR PUGLIA 2014/2020 al documento "Metodologia e dei criteri di selezione delle operazioni del Programma FESR-FSE 2014/2020 già

approvato dal medesimo Comitato nella seduta dell'11.03.2016 ai sensi dell'art. 110 (2) lett. a) del Reg. (UE) n. 1303/2013;
- il Sistema di Gestione e Controllo (Si.Ge.Co) del POR Puglia 2014/2020 adottato dalla Sezione Programmazione Unitaria con determinazione dirigenziale n. 39 del 21/06/2017;
- il DPR del 5 febbraio 2018 , n. 22 - Regolamento recante i criteri sull'ammissibilità delle spese per i programmi cofinanziati dai Fondi strutturali di investimento europei (SIE) per il periodo di programmazione 2014/2020;
- la Determinazione dirigenziale n. 153 del 28.02.2018 della Sezione Programmazione Unitaria con la quale sono state apportate modifiche ed integrazioni al Documento descrittivo del Sistema di Gestione e Controllo del POR Puglia FESR-FSE 2014-2020 (Si.Ge.Co.) a seguito del recepimento delle osservazioni pervenute dalla Commissione Europea;

Premesso che:

- con Deliberazione di Giunta regionale n. 1166 del 18/7/2017 il Dirigente della Sezione Programmazione Unitaria è stato designato quale Autorità di gestione del Programma Operativo FESR-FSE 2014/2020, ai sensi dell'art. 123 par. 3 del Regolamento UE 1303/2013;
- con deliberazione di Giunta Regionale n. 833 del 07.06.2016 venivano individuati i Responsabili delle Azioni del POR e, nello specifico, per le Azioni 4.1 e 4.3, il Dirigente pro-tempore della Sezione Infrastrutture Energetiche e Digitali;
- Nell'ambito dell'Asse IV del POR Puglia 2014-2020 Obiettivo tematico 4 " Energia sostenibile e qualità della vita" persegue il risultato di ridurre i consumi energetici negli edifici e nelle strutture pubbliche o ad uso pubblico, residenziali e non, per integrare le fonti rinnovabili attraverso progetti di investimento promossi dalla Regione Puglia e dalle amministrazioni pubbliche su edifici e strutture pubbliche, volti a incrementare il livello di efficienza energetica. In accordo con gli orientamenti nazionali, gli interventi potranno combinare la ristrutturazione degli edifici, sia con riferimento all'involucro esterno sia rispetto alle dotazioni impiantistiche, con sistemi intelligenti di telecontrollo, regolazione, gestione, monitoraggio ed ottimizzazione dei consumi;
- la dotazione dell'Azione 4.1 "interventi per l'effcientamento energetico degli edifici pubblici" è pari ad € 203.891.208,00 da destinarsi ad Amministrazioni Pubbliche ed alla Regione Puglia;
- con Deliberazione di Giunta Regionale n. 1855 del 30.11.2016 la Giunta Regionale, ha approvato la variazione al bilancio regionale, ai sensi del D.Lgs n. 118 del 2011 per stanziare le risorse necessarie ad assicurare l'Avvio dell'Azione 4.1 "Interventi per l'efficientamento energetico degli edifici pubblici imputando la somma di complessivi € 173.307.526,8 ai seguenti capitoli di spesa:
  - Capitolo di spesa 1161410 "POR 2014-2020. Fondo FESR. Azione 4.1 - Interventi per l'efficientamento energetico degli edifici pubblici. Contributi agli investimenti a amministrazioni locali. Quota UE" per € 101.945.604,00 (codifica piano dei conti U.2.03.01.02.000 - CRA 62.06);
  - Capitolo di spesa 1162410 "POR 2014-2020. FONDO FESR. Azione 4.1 - Interventi per l'efficientamento energetico degli edifici pubblici. Contributi agli investimenti a amministrazioni locali. Quota Stato" per € 71.361.922,80 (codifica piano dei conti U.2.03.01.02.000 - CRA 62.06);
- con Deliberazione di Giunta Regionale n. 545 del 11.04.2017 è stata approtata la variazione al bilancio di previsione per l'esercizio finanziario 2017 e sono stati istiutiti nuovi capitoli regionali al fine di staziare le risorse del Patto per la Puglia;
- con Deliberazione di Giunta Regionale n. 66 del 31.01.2017 è stato approvato l'avviso di selezione degli interventi a valere sull'azione 4.1 "Interventi per l'efficientamento energetico degli edifici pubblici";
- con Deliberazione di Giunta Regionale n. 471 del 28.03.2017 si è proceduto all'integrazione della D.G.R. n. 66/2017 ed all'approvazione dello schema di avviso di selezione degli interventi;
- con Determinazione Dirigenziale n. 40 del 02.05.2017, pubblicata sul Bollettino Ufficiale della Regione Puglia n. 64 del 01.06.2017, è stato approvato l'Avviso Pubblico per la selezione degli interventi per l'efficientamento degli edifici pubblici a valere sull'azione 4.1 e si è proceduto all'assunzione dell'obbligazione giuridica non perfezionata per un importo di € 157.891.208,00;

- con Determinazione dirigenziale n. 67 del 26.04.2019 della pubblicata sul Bollettino Ufficiale della Regione Puglia n. 46 del 02.05.2019 la Sezione infrastrutture Energetiche e Digitali ha preso atto delle risultanze degli esiti dei lavori della Commissione di Valutazione ed ha approvato la graduatoria definitiva;
- con Determinazione dirigenziale n. 88 del 23.05.2019 pubblicata sul Bollettino Ufficiale della Regione Puglia n. 58 del 30.05.2019 la Sezione Infrastrutture Energetiche e Digitali ha rettificato la determinazione dirigenziale n. 67 del 26.04.2019 e riapprovato gli allegati A "elenco degli interventi diviso in due sezioni comprendente gli interventi ammissibili ai sensi dell'art. 11 ovvero che hanno conseguito un punteggio minimo di 60/100 e gli interventi non ammissibili" ed E "Elenco relativo alle Amministrazioni pubbliche";
- con Determinazione dirigenziale della Sezione Infrastrutture Energetiche e Digitali n. 122 del 21.06.2019, pubblicata sul Bollettino Ufficiale della Regione Puglia n. 71 del 27.06.2019 si è proceduto alla rettifica della determinazione dirigenziale n. 88 del 23.05.2019;

Considerato che

- l'adozione dell'Avviso di cui Determinazione Dirigenziale n. 40 dei 02.05.2017 è avvenuta prima dell'adozione del Sistema di Gestione e Controllo del POR Puglia 2014-2020 (Si.Ge.Co.) da parte dalla Sezione Programmazione Unitaria;
- gli articoli 15 e 16 del suddetto avviso prevedono rispettivamente che ogni progetto ammesso a contributo sarà disciplinato attraverso la sottoscrizione del Disciplinare regolante i rapporti tra Regione Puglia e Soggetto Beneficiario e che le modalità di erogazione del contributo nonché le modalità di rendicontazione saranno definite nell'ambito del disciplinare;
- risulta necessario, al fine di assicurare il rispetto della tempistica relativa alla realizzazione degli interventi, adottare apposito schema di disciplinare regolante i rapporti tra la Regione Puglia e Soggetti Beneficiari delle risorse, di cui all'Avviso pubblico in oggetto.

COPERTURA FINANZIARIA DI CUI AL D. LGS N. 118/2011 E SS.MM.II.

Il presente provvedimento non comporta implicazioni di natura finanziaria, sia di entrata che di spesa e dalla stessa non derivano oneri a carico del bilancio regionale.

Il presente provvedimento è di competenza della Giunta regionale ai sensi della legge Regionale n. 7/97 art. 4 c. 4 lettera K e della legge Regionale n. 7/2004 "Statuto della Regione Puglia".

Il relatore, sulla base delle risultanze istruttorie come innanzi illustrate, propone alla Giunta l'adozione del conseguente atto finale,

LA GIUNTA

- udita la relazione e la conseguente proposta dell'Assessore allo Sviluppo Economico;
- viste le sottoscrizioni in calce al presente provvedimento della Dirigente della Sezione Infrastrutture Energetiche e Digitali e del Direttore del Dipartimento Sviluppo economico, Innovazione, Istruzione, Formazione e Lavoro;
- a voti unanimi espressi nei modi di legge;

DELIBERA

- di fare propria la relazione dei proponenti che qui si intende integralmente riportata;
- di approvare lo schema di disciplinare, allegato al presente provvedimento, quale parte integrante e sostanziale del presente provvedimento, regolante i rapporti di attuazione, gestione e controllo tra la Regione Puglia e i Soggetti beneficiari dei finanziamenti di cui all'Avviso pubblico in oggetto;

- di autorizzare il Dirigente della Sezione Infrastrutture Energetiche e Digitali alla sottoscrizione del disciplinare con i Soggetti beneficiari dei contributi, apportandovi in fase di sottoscrizione, qualora ritenute necessarie, le pertinenti modifiche di natura non sostanziale;
- di dare mandato al Dirigente della Sezione Infrastrutture Energetiche e Digitali di provvedere, ad avvenuta sottoscrizione dei disciplinari, a tutti i conseguenti adempimenti;
- di disporre la pubblicazione del presente provvedimento sul Sito istituzionale e sul Bollettino Ufficiale della Regione Puglia.

IL SEGRETARIO DELLA GIUNTA
SILVIA PIEMONTE

IL PRESIDENTE DELLA GIUNTA
MICHELE EMILIANO

REGIONE PUGLIA

PUGLIA FESR·FSE 2014/2020
Il futuro alla portata di tutti

POR PUGLIA 2014-2020

Asse IV "Energia sostenibile e qualità della vita"
Azione 4.1 "Interventi per l'efficientamento energetico degli edifici pubblici"

DISCIPLINARE REGOLANTE I RAPPORTI TRA
Regione Puglia
e

_____

per la realizzazione dell'intervento

_____

REGIONE PUGLIA

PUGLIA FESR·FSE 2014/2020
Il futuro alla portata di tutti

Art. 1 – Oggetto del Disciplinare

1. Il presente Disciplinare regola i rapporti tra Regione Puglia e _____, Soggetto beneficiario (*di seguito, anche solo Beneficiario*) per la realizzazione dell'intervento "_____" ammesso a finanziamento a valere sul POR Puglia 2014 – 2020 (*di seguito Programma*), Asse IV - "Energia sostenibile e qualità della vita" - Azione 4.1 - "Interventi per l'efficientamento energetico degli edifici pubblici", per un costo totale pari a € _____, di cui contributo pubblico a valere sul Programma pari ad €_____ e cofinanziamento del Beneficiario pari ad €_____, giusta Determinazione dirigenziale della Sezione Infrastrutture energetiche e digitali n._____ del_____.

Art. 2 – Adempimenti iniziali a carico del Soggetto beneficiario

1. Il Beneficiario, entro il termine di 15 (quindici) giorni dalla data di ricezione del presente Disciplinare, si obbliga ad inviare alla struttura regionale di gestione dell'Azione 4.1 (*di seguito, anche solo Regione*):
   a. il presente Disciplinare sottoscritto digitalmente per accettazione dal Legale rappresentante;
   b. il provvedimento di nomina del R.U.P..

   Ogni eventuale successiva variazione del R.U.P. deve essere comunicata alla Regione entro i 10 (dieci) giorni successivi dal suo verificarsi.

Art. 3 – Obblighi del Soggetto beneficiario

1. Il Beneficiario dichiara di possedere la capacità amministrativa, finanziaria e operativa per dare attuazione nei tempi previsti all'intervento oggetto del presente Disciplinare e si obbliga a:
   a. in caso di cofinanziamento, inviare alla struttura regionale di gestione dell'Azione 4.1, entro 30 (trenta) giorni dalla sottoscrizione del Disciplinare, i relativi provvedimenti finanziari adottati;
   b. rispettare, nelle diverse fasi di attuazione dell'intervento, la normativa comunitaria nazionale e regionale vigente in materia di appalti pubblici e di ambiente, nonché quella civilistica e fiscale;
   c. rispettare, per quanto di propria competenza, la normativa regionale in materia di ecoefficienza e sostenibilità ambientale attraverso l'applicazione dei criteri dettati dal Piano di Azione Regionale per gli Acquisiti Verdi (PARAV) approvato con Legge Regionale n. 23 del 01 Agosto 2006. In riferimento all'applicazione dei Criteri Ambientali Minimi (CAM) agli eventuali acquisti di prodotti e servizi per i quali i criteri ambientali siano stati approvati con D.M. MATTM (http://www.minambiente.it/pagina/criteri-vigore) devono essere inserite specifiche disposizioni nei bandi di gara per l'affidamento di attività a terzi;
   d. applicare e rispettare le disposizioni di cui all'art. 61 Reg. (UE) n. 1303/2013 in relazione agli interventi generatori di entrate di importo superiore ad € 1.000.000,00;
   e. garantire l'applicazione della normativa prevista in materia di informazione e pubblicità per gli interventi cofinanziati da Fondi Strutturali, con particolare riferimento all'Allegato XII del Reg. (UE) n. 1303/2013 ed al Reg. (UE) n. 821/2014;
   f. rispettare le disposizioni comunitarie e nazionali vigenti in materia di contabilità separata o di adeguata codificazione contabile per tutte le transazioni relative all'intervento oggetto del presente Disciplinare;
   g. iscrivere l'intervento _____ al sistema CUP (Codice Unico di Progetto) e trasmettere il codice ottenuto alla Regione entro e non oltre 5 (cinque) giorni dalla sottoscrizione del presente Disciplinare;
   h. applicare e rispettare le disposizioni di cui alla Legge regionale 26.10.2006, n. 28 in materia di contrasto al lavoro non regolare, anche attraverso specifiche disposizioni inserite nei bandi di gara per l'affidamento di attività a terzi;

i. applicare e rispettare, per quanto pertinenti, le disposizioni di cui alla Legge regionale 20.6.2008, n. 15 in materia di trasparenza dell'azione amministrativa;
j. provvedere alla comunicazione delle informazioni e alla rendicontazione delle spese mediante registrazione sul sistema di monitoraggio finanziario, fisico e procedurale MIRWEB, reso disponibile dalla Regione. In particolare:
   - registrare nel sistema di monitoraggio MIRWEB i pagamenti effettuati per l'attuazione dell'intervento (allegando la documentazione in formato elettronico attestante le spese effettuate e l'iter amministrativo che le ha determinate);
   - aggiornare i valori degli indicatori di realizzazione secondo la tempistica stabilita all'Art 8 del presente Disciplinare "Rendicontazione e Monitoraggio";
   - registrare nel sistema informativo l'avanzamento procedurale di cui all'Art. 4 del presente Disciplinare "Cronoprogramma dell'intervento" entro 10 (dieci) giorni dall'adozione dei relativi atti;
k. anticipare le somme necessarie alla realizzazione dell'intervento ed alla rendicontazione delle spese;
l. presentare, attraverso il sistema MIRWEB:
   1) la documentazione completa relativa ad ogni affidamento attivato per la realizzazione dell'intervento;
   2) la documentazione a supporto di ciascuna spesa sostenuta in occasione di ogni rendicontazione;
m. conservare e rendere disponibile la documentazione relativa all'operazione ammessa a contributo finanziario, ivi compresi tutti i giustificativi di spesa, nonché consentire le verifiche in loco a favore delle autorità di controllo regionali, nazionali e comunitarie per il periodo previsto dall'art. 140 del Reg. (UE) n. 1303/2013 (due anni a decorrere dal 31 dicembre successivo alla presentazione dei conti nei quali sono incluse le spese finali dell'operazione completata), salvo diversa indicazione in corso d'opera da parte della Regione;
n. rispettare il cronoprogramma di cui all'Art. 4 del presente Disciplinare;
o. rispettare il divieto di doppio finanziamento delle attività;
p. rispettare le norme in materia di ammissibilità delle spese;
q. rispettare le disposizioni in materia di pari opportunità, ove applicabili;
r. rispettare, nell'espletamento delle procedure di appalto, il principio orizzontale di parità di genere, non discriminazione e accessibilità, ove applicabili;
s. rispettare l'obbligo di stabilità dell'operazione di cui all'art. 71 del Regolamento (UE) n. 1303/2013.

Art. 4 – Cronoprogramma dell'intervento

1. Il Beneficiario si impegna al rispetto della seguente tempistica:
   a. completamento della progettazione funzionale all'attivazione delle procedure per l'affidamento/acquisizione dei lavori/servizi/forniture, nel rispetto delle vigenti normative in materia di appalti pubblici, entro_____giorni dalla data di sottoscrizione del presente Disciplinare;
   b. avvio della procedura per l'affidamento/acquisizione dei lavori/servizi/forniture, nel rispetto delle vigenti normative in materia di appalti pubblici, entro_____giorni dalla data di completamento di cui al punto a) o, se la fattispecie di cui al punto a) non sussiste, entro _____ giorni dalla data di sottoscrizione del presente Disciplinare;
   c. assunzione dell'obbligo giuridicamente vincolante per l'affidamento/acquisizione dei lavori/servizi/forniture entro _____giorni dal completamento delle procedure di cui al punto b);
   d. avvio concreto delle attività entro _____giorni dalla data di cui al punto c);
   e. completamento delle attività (fine esecuzione lavori/ fine fornitura servizi) entro il

f. operatività dell'intervento entro il _____.

2. Per ciascuno dei termini temporali previsti al precedente comma 1, il Beneficiario è tenuto a comunicare alla Regione, tramite il sistema informativo, l'avvenuto adempimento, allegando i relativi atti probanti entro 10 (dieci) giorni dalla loro adozione.
3. Nel caso di mancato rispetto dei termini temporali sopra indicati in relazione ad una o più fasi di attuazione dell'intervento, la Regione può procedere alla revoca del contributo finanziario concesso con contestuale avvio della procedura di recupero delle somme eventualmente già erogate, anche nel caso in cui non sia comunque attendibilmente assicurato il rispetto del termine previsto di completamento dell'intervento (ovvero il termine di eleggibilità delle spese a norma del Regolamento (UE) n. 1303/2013, se antecedente al termine di completamento), ovvero nel caso in cui non sia assicurata l'operatività dell'intervento nei termini temporali programmati (ovvero nel termine fissato dalle disposizioni comunitarie per l'operatività delle operazioni, se antecedente alla data di operatività programmata).
4. Nel caso di ritardo nell'attuazione rispetto ai termini temporali definiti al comma 1, il Beneficiario inoltra alla Regione formale e motivata richiesta di proroga. La Regione, valutate le motivazioni, può concedere la proroga richiesta con il conseguente aggiornamento del cronoprogramma.

Art. 5 – Contributo finanziario a disposizione del Beneficiario

1. L'importo massimo a disposizione del Beneficiario per la realizzazione della proposta progettuale ammessa a finanziamento è quello rilevabile dal quadro economico rideterminato post procedure/e di appalto.
2. Nel caso in cui il Beneficiario contribuisca alla realizzazione dell'intervento con risorse aggiuntive a proprio carico, il costo totale dell'intervento è rappresentato dall'entità del contributo pubblico concesso e dalla quota delle suddette risorse aggiuntive. Il rapporto percentuale tra contributo pubblico e quota di risorse aggiuntive deve rimanere fisso ed invariato per l'intera realizzazione del progetto, con conseguenza che, tra l'altro, a fronte della rideterminazione del quadro economico post gara/e, l'ammontare del contributo concesso a copertura totale delle spese ammissibili è rideterminato secondo le ripartizioni percentuali stabilite in sede di presentazione della proposta progettuale.

Art. 6 – Spese ammissibili

1. Le spese ammissibili a contribuzione finanziaria sono quelle definite dal Reg. (UE) n. 1303/2013, dalle norme specifiche relative al Fondo Europeo di Sviluppo Regionale (FESR) di cui al Regolamento (UE) n. 1301/2013, dalla normativa comunitaria, nazionale e regionale di riferimento, *ratione temporis* vigenti, nonché dall'Avviso.
2. Sono ammissibili le spese funzionali alla realizzazione dell'intervento e strettamente connesse alle finalità cui la proposta progettuale attende.
3. Le spese ammissibili a contribuzione finanziaria sono quelle che risultano essere:
   - ✓ pertinenti ed imputabili all'operazione selezionata sulla base del quadro economico di progetto ammesso a finanziamento;
   - ✓ effettivamente sostenute dal Soggetto beneficiario e comprovate da fatture quietanzate o giustificate da documenti contabili aventi valore probatorio equivalente o, in casi debitamente giustificati, da idonea documentazione comunque attestante la pertinenza della spesa sostenuta all'operazione;
   - ✓ sostenute nel periodo di ammissibilità delle spese di cui all'art. 65 del Regolamento (UE) n. 1303/2013;
   - ✓ contabilizzate, in conformità alle disposizioni di Legge ed ai principi contabili e, se del caso, sulla base delle specifiche disposizioni dell'Autorità di Gestione.
4. Nel rispetto dei requisiti e delle disposizioni normative e regolamentari richiamate al comma 1 del presente

articolo e nell'ambito del quadro economico di progetto ammesso a finanziamento, sono ammissibili le seguenti tipologie di spesa:

a) spese per la redazione dello studio di fattibilità, comprese tra l'1% ed il 3% della spesa ammissibile totale;
b) progettazione, direzione lavori, coordinamento sicurezza in fase di progettazione ed esecuzione, collaudo e certificazione degli impianti, macchinari ed opere ammessi ad intervento;
c) opere edili strettamente necessarie e connesse alla realizzazione degli interventi energetici, ivi inclusi gli oneri di sicurezza;
d) progettazione, realizzazione e collaudo del sistema di monitoraggio e backup (ivi compreso l'acquisto di sensori e dispositivi atti a misurare i dati oggetto di monitoraggio, nonché di un software finalizzato al monitoraggio) a servizio degli impianti o dei dispositivi oggetto del programma di interventi, come da Allegato 4 dell'Avviso;
e) redazione di diagnosi energetiche e/o certificazione energetica e ambientale degli edifici.

Per le modalità di sovvenzione e assistenza rimborsabile, nonché di finanziamento e riduzione degli oneri amministrativi per i beneficiari del POR Puglia 2014-2020, saranno adottate le opzioni di semplificazione previste dalle lettere b), c) e d), comma 1 dell'art. 67 e dall'art. 68 del Regolamento (UE) n. 1303/2013. In particolare, per gli interventi **non attuati esclusivamente** tramite appalti pubblici, si renderà applicabile il ricorso a tassi forfettari per particolari categorie di costo, a tabelle standard di costi unitari, nonché a costi forfettari complessivi per interventi di valore non superiore a 100.000,00 euro.

Le spese generali, da declinare nel quadro economico tra le somme a disposizione del Soggetto beneficiario, sono quelle relative alle seguenti voci:

- spese necessarie per attività preliminari;
- spese di gara (commissioni di aggiudicazione);
- spese per verifiche tecniche a carico della stazione appaltante previste dal Capitolato speciale d'appalto, assistenza giornaliera e contabilità, collaudi tecnici, collaudo tecnico-amministrativo, consulenze e/o supporto tecnico-amministrativo, ivi comprese le spese per la redazione delle relazioni geologiche.

Le spese generali suindicate potranno saranno considerate ammissibili per un importo massimo corrispondente ad una percentuale del valore dell'importo a base d'asta non superiore alle aliquote sotto specificate:

TIPOLOGIA DI APPALTO	IMPORTO POSTO A BASE DI GARA COMPRENSIVO DI ONERI PER LA SICUREZZA	PERCENTUALE MASSIMA AMMISSIBILE
Lavori	Fino a € 250.000,00	10%
	Da € 250.000,01 fino a € 500.000,00	8%
	Da € 500.000,01 fino a € 2.500.000,00	6%
	Da € 2.500.000,01 fino a € 5.000.000,00	5%
	Oltre € 5.000.000,00	4%
Servizi e forniture	Limite massimo dei costi di riferimento	4%

Tra le voci attinenti le spese generali che concorrono alla quantificazione delle percentuali su riportate non sono ricomprese le spese per progettazione delle opere, direzione lavori, coordinamento della sicurezza in fase di progettazione e di esecuzione, le quali costituiscono voce autonoma di spesa all'interno del quadro economico.

Le spese per imprevisti sono ammissibili nella misura massima del 10% dell'importo dei lavori/servizi/forniture, rilevabile a seguito di quadro economico post procedura/e di appalto. Tali spese sono da intendersi al lordo di IVA ed eventuali contributi integrativi e sono ammissibili esclusivamente se riconducibili a circostanze

impreviste ed imprevedibili, non imputabili alla stazione appaltante, intervenute successivamente all'approvazione del quadro economico rideterminato post procedura/e di appalto.

5. Gli atti relativi ad eventuali modifiche e varianti al progetto devono essere sottoposti alla Regione Puglia, entro 30 (trenta) giorni dall'approvazione da parte del Soggetto beneficiario, ai fini della valutazione della conformità alla normativa comunitaria e nazionale vigente in materia di appalti pubblici e dell'ammissibilità delle relative spese.
6. Eventuali maggiori oneri che si dovessero verificare a titolo di spese generali o di somme a disposizione del Beneficiario rispetto a quelli precedentemente indicati, resteranno a carico del medesimo, pur non concorrendo alla determinazione della percentuale di cofinanziamento.
7. Non sono ammissibili le spese per ammende, penali e controversie legali, nonché i maggiori oneri derivanti dalla risoluzione delle controversie sorte con gli appaltatori, compresi gli accordi bonari e gli interessi per ritardati pagamenti.
8. L'imposta sul valore aggiunto (IVA) realmente e definitivamente sostenuta dal Beneficiario è ammissibile solo se questa non sia recuperabile, nel rispetto della normativa nazionale di riferimento.
9. Per tutte le spese non specificate nel presente articolo o per la migliore specificazione di quelle indicate, si rinvia alle disposizioni di cui al Regolamento (UE) n. 1303/2013.

Art. 7 – Modalità di erogazione del contributo finanziario

1. L'erogazione del contributo concesso avverrà con le seguenti modalità:
   a) *erogazione pari al 45%* a titolo di prima anticipazione dell'importo del contributo rideterminato post procedura/e di appalto, previo assolvimento dell'obbligo di cui all'art. 3 comma 1 lett. a) del presente Disciplinare e a seguito della sottoscrizione del contratto tra il Beneficiario e il Soggetto aggiudicatario.
   Al fine di ottenere l'anticipazione, il Beneficiario deve altresì, attraverso il sistema informativo MIRWEB:
      - presentare la domanda di prima anticipazione;
      - presentare la documentazione completa relativa ad ogni affidamento attivato per la realizzazione dell'intervento;
      - attestare l'avvenuto concreto inizio dei lavori;
      - presentare il quadro economico definitivo, rideterminato al netto dei ribassi post procedura/e di appalto;

   b) n. *2 erogazioni pari al 25%* del contributo rideterminato post procedura/e di appalto, fino al 95% del contributo stesso, a seguito dei seguenti adempimenti da parte del RUP, attraverso il sistema informativo MIRWEB:
      - rendicontazione delle spese sostenute (documentazione di spesa e di pagamento), per un importo pari almeno all'80% dell'ultima erogazione della Regione e per un importo pari al 100% delle eventuali precedenti erogazioni, fermo restando l'obbligo di contestuale rendicontazione delle correlate eventuali quote di cofinanziamento;
      - presentazione di domanda di pagamento;
      - aggiornamento dei valori degli indicatori di realizzazione;
      - conferma delle informazioni relative al monitoraggio procedurale (Art. 4 comma 2 del presente Disciplinare);
      - documentazione completa relativa ad ogni eventuale nuovo affidamento attivato per la realizzazione dell'intervento.

   c) *erogazione finale del residuo 5%* a seguito dei seguenti adempimenti da parte del RUP, attraverso il sistema informativo MIRWEB:

- presentazione del provvedimento di omologazione della spesa complessiva sostenuta per l'intervento;
- presentazione di domanda di saldo, in presenza di rendicontazione delle spese ammissibili, sostenute e debitamente documentate per l'intervento finanziato, per un importo pari al 100% dell'importo omologato;
- presentazione del/dei certificato/i di collaudo tecnico-amministrativo/regolare esecuzione/verifica di conformità;
- presentazione dell'Attestazione di Prestazione Energetica (APE) *post operam,* con esplicita previsione, ove ricorrente, della classificazione di "edificio ad energia quasi zero";,
- presentazione dell'attestazione del RUP relativa alla quantificazione del consumo annuale di energia primaria dell'intero edificio (unità di misura: kWh/m^2 anno) con indicazione in termini percentuali della riduzione dei consumi *post operam* rispetto al dato registrato *ante operam*;
- presentazione della certificazione di sostenibilità ambientale ai sensi del Protocollo ITACA Puglia 2017;
- inserimento delle date definitive relative al monitoraggio procedurale;
- inserimento dei valori a conclusione degli indicatori di realizzazione.

2. Le erogazioni, salvo la prima, restano subordinate all'esito positivo della verifica da parte della Regione sulla rendicontazione delle spese effettivamente sostenute e quietanzate secondo la normativa vigente.
3. Ai sensi di quanto previsto dall'art. 22 comma 5 dell'Avviso, il contributo sarà ridotto qualora in fase di rendicontazione finale, sulla base delle certificazioni prodotte, si riscontri il mancato soddisfacimento dei parametri che hanno determinato l'attribuzione dei punteggi di cui all'Allegato 3 dell'Avviso e, specificatamente, quelli riconducibili ai seguenti criteri di valutazione:
   a. Miglioramento delle prestazioni energetiche dell'edificio;
   b. Riduzione dell'indice di emissioni di CO2;
   c. Innovatività delle tecnologie impiegate in relazione alla capacità di massimizzazione dei benefici energetico-ambientali;
   d. Classe energetica dell'edificio *post operam*;
   e. Rapporto tra potenziale di risparmio energetico e costo dell'investimento proposto per l'efficienza energetica.

   La riduzione del contributo sarà del 5% in relazione a ciascuno dei parametri non soddisfatti, fino ad una decurtazione massima del 20% del contributo stesso.
4. Nel caso in cui per la realizzazione dell'intervento oggetto del presente Disciplinare siano previste più procedure di affidamento di lavori/forniture, le erogazioni saranno effettuate applicando le percentuali indicate al comma 1 del presente articolo all'importo del contributo finanziario spettante per ciascun affidamento. A tal fine il Beneficiario sottopone alla Regione una ripartizione per ciascun affidamento del quadro economico rideterminato post procedura/e di appalto.
5. Nel rispetto del divieto di cumulo e per evitare il doppio finanziamento, i documenti giustificativi di spesa e di pagamento devono indicare, rispettivamente nella descrizione e nella causale, oltre che il CUP e gli elementi previsti dalla normativa vigente in materia di tracciabilità dei flussi finanziari, anche le informazioni minime essenziali dell'operazione, quali il titolo del Progetto, il Programma di riferimento, etc. (*ad esempio:* POR Puglia 2014-2020 – CUP _____Titolo progetto "_____" – Asse IV - Azione 4.1.a).

   Inoltre, per i giustificativi di spesa occorre indicare l'importo per il quale gli stessi sono rendicontati a valere sul Progetto (Documento contabile rendicontato per l'importo di €_____,__ a valere sul POR Puglia 2014-2020 – Azione 4.1.a – Titolo progetto "_____").

   Nel caso in cui il giustificativo di spesa sia nativo digitale e si proceda alla sola conservazione elettronica dello stesso, è necessario che il Soggetto beneficiario alleghi, per ogni giustificativo di spesa rendicontato, dichiarazione resa ai sensi del DPR 445/2000 in cui si attesti, con riferimento al documento di spesa specifico,

le informazioni che non è stato possibile indicare nel documento originale.

Art. 8 – Rendicontazione e monitoraggio

1. Alle scadenze fissate al successivo comma 2, il Beneficiario è tenuto, attraverso il sistema informativo MIRWEB, a:
   - rendicontare le spese sostenute;
   - aggiornare i valori degli indicatori di realizzazione;
   - confermare le informazioni relative al monitoraggio procedurale (Art. 4, comma 2 del presente Disciplinare);
   - presentare la documentazione elencata all'Art. 7 del presente Disciplinare.
2. Il Beneficiario deve provvedere agli adempimenti elencati al precedente comma 1 almeno quattro volte l'anno, secondo la seguente tempistica:
   - entro il 10 febbraio di ogni anno: aggiornamento dei valori degli indicatori di realizzazione e dei dati di monitoraggio procedurale risultanti alla data del 31 gennaio; rendicontazione delle spese sostenute nel trimestre novembre-gennaio;
   - entro il 10 maggio di ogni anno: aggiornamento dei valori degli indicatori di realizzazione risultanti alla data del 30 aprile; rendicontazione delle spese sostenute nel trimestre febbraio-aprile;
   - entro il 10 settembre di ogni anno: aggiornamento dei valori degli indicatori di realizzazione e dei dati di monitoraggio procedurale risultanti alla data del 31 luglio; rendicontazione delle spese sostenute nel trimestre maggio-luglio;
   - entro il 10 novembre di ogni anno: aggiornamento dei valori degli indicatori di realizzazione e dei dati di monitoraggio procedurale risultanti alla data del 31 ottobre; rendicontazione delle spese sostenute nel trimestre agosto-ottobre.
3. La rendicontazione attraverso il sistema informativo MIRWEB deve essere presentata anche nel caso in cui non si sia registrato nel trimestre di riferimento alcun avanzamento finanziario, fisico o procedurale ("rendicontazione a zero"); in tal caso il Beneficiario deve descrivere i motivi del mancato avanzamento.
4. Nel caso in cui la Regione, a seguito della verifica della rendicontazione presentata, richieda informazioni e/o documentazione integrativa, il Beneficiario dovrà fornirla entro dieci (10) giorni dalla ricezione della richiesta.
5. Il Beneficiario, senza attendere uno dei periodi di rendicontazione riportati al comma 2 del presente articolo (1-10 febbraio; 1-10 maggio; 1-10 settembre; 1-10 novembre) può presentare, al raggiungimento di una delle soglie che conferiscono il diritto ad ottenere un'erogazione ai sensi del precedente Art. 7, rendicontazione e contestuale domanda di erogazione. In tale ipotesi, al termine del periodo di rendicontazione (novembre-gennaio; febbraio-aprile; maggio-luglio; agosto–ottobre) dovrà, comunque presentare, la prescritta rendicontazione periodica, riferita al periodo residuo del trimestre in cui si è presentata la rendicontazione.
6. In caso di mancato aggiornamento del sistema informativo, decorse le scadenze di cui al comma 2 del presente articolo, la Regione, previa diffida, potrà procedere alla revoca del finanziamento e al recupero delle somme eventualmente già erogate.

Art. 9 - Controlli e verifiche

1. La Regione Puglia si riserva il diritto di esercitare, in ogni tempo e con le modalità che riterrà opportuno, verifiche e controlli sulla regolarità contabile, tecnica e amministrativa delle procedure adottate in relazione all'intervento da realizzare, nonché sull'avanzamento fisico e finanziario dello stesso.
   Tali verifiche non sollevano, in ogni caso, il Beneficiario dalla piena ed esclusiva responsabilità della regolare esecuzione dell'intervento.

2. La Regione Puglia rimane estranea ad ogni rapporto comunque nascente con terzi in dipendenza della realizzazione delle opere oggetto del presente Disciplinare. Le verifiche effettuate riguardano esclusivamente i rapporti che intercorrono tra Regione e Beneficiario.
3. Come già indicato all'art. 3 comma 1 lett. m) del presente Disciplinare, il Beneficiario assume l'impegno di conservare e rendere disponibile tutta la documentazione relativa all'operazione ammessa a finanziamento a valere sul POR Puglia 2014-2020, ivi compresi i giustificativi di spesa, nonché di consentire le verifiche *in loco*, a favore delle Autorità di controllo regionali, nazionali e comunitarie, per il periodo previsto dall'art. 140 del Reg. (UE) n. 1303/2013 (due anni a decorrere dal 31 dicembre successivo alla presentazione dei conti nei quali sono incluse le spese finali dell'operazione completata), salvo diversa indicazione in corso d'opera da parte della Regione.
4. In sede di controllo da parte della struttura di gestione, dell'Autorità di Audit, della Commissione Europea, della Corte dei Conti Europea o di altri organismi di controllo interni o esterni all'Amministrazione regionale, nel caso di accertamento del mancato pieno rispetto delle disposizioni normative di livello comunitario, nazionale e regionale, anche se non penalmente rilevanti, la Regione potrà procedere, a seconda dell'impatto finanziario dell'irregolarità accertata, alla revoca (parziale o totale) del finanziamento concesso, nonché al recupero delle somme eventualmente già erogate.

Art. 10 – Collaudi

1. L'intervento ammesso a contribuzione finanziaria è soggetto alle verifiche ed agli eventuali collaudi tecnici specifici prescritti per legge e/o per contratto, in relazione alla natura dell'intervento stesso, nei modi e nei termini stabiliti dalla normativa vigente ed indicati nel presente Disciplinare.

Art. 11 – Sistema di monitoraggio e backup dei dati relativi all'impiego di energia (Allegato 4 dell'Avviso)

1. Al fine di consentire alla Regione di valutare l'impatto della spesa finanziata sull'effettivo impiego di energia a valle degli interventi di efficientamento energetico eseguiti e sulla produzione di CO_2, è fatto obbligo al Beneficiario di installare, garantendone il funzionamento continuo, un apposito sistema di monitoraggio e backup, ossia un sistema di rilevamento e conservazione su supporto informatico dei dati relativi alle quantità di energia prodotta da fonte rinnovabile o tradizionale e/o consumata (ovvero risparmiata), nonché dei dati di riferimento, di controllo e di confronto indispensabili alla piena comprensione della natura e quantità dei flussi energetici intercettati dai sistemi a servizio degli edifici oggetto di intervento.
2. La Regione Puglia con specifica successiva comunicazione, provvederà ad indicare al Beneficiario le modalità di funzionamento della piattaforma remota collegata in rete internet attraverso la quale il sistema di monitoraggio e backup installato dovrà effettuare, almeno una volta ogni ora, il trasferimento automatico dei dati, delle concernenti le rilevazioni delle grandezze di cui all'Allegato 4 dell'Avviso.

Art. 12 - Stabilità dell'operazione

1. In coerenza con quanto previsto dall'art. 71 del Regolamento (UE) n. 1303/2013, l'operazione ammessa a finanziamento, pena la revoca ed il recupero del contributo finanziario concesso, non deve subire per i 5 (cinque) anni successivi al pagamento finale al Soggetto beneficiario:
   a) cambio di proprietà che procuri un vantaggio indebito a un'impresa o a un ente pubblico;
   b) una modifica sostanziale che ne alteri la natura, gli obiettivi o le condizioni di attuazione, con il risultato di compromettere gli obiettivi originari.

Art. 13 – Revoca della contribuzione finanziaria

REGIONE PUGLIA

PUGLIA FESR·FSE 2014/2020
Il futuro alla portata di tutti

1. Alla Regione è riservato il potere di revocare il contributo finanziario concesso nel caso in cui il Soggetto beneficiario incorra in violazioni o negligenze in ordine alle condizioni di cui al presente Disciplinare, a leggi, regolamenti e disposizioni amministrative vigenti, nonché alle norme di buona amministrazione.
2. Costituisce motivo di revoca il mancato aggiornamento da parte del Beneficiario dei dati relativi all'intervento finanziato nel sistema di monitoraggio (MIRWEB).
3. Lo stesso potere di revoca la Regione lo eserciterà ove, per imperizia o altro comportamento, il Beneficiario comprometta la tempestiva esecuzione e/o buona riuscita dell'intervento.
4. In caso di revoca, il Soggetto beneficiario è obbligato a restituire alla Regione le somme da quest'ultima erogate, maggiorate degli interessi legali dovuti per legge, restando a totale carico del Beneficiario medesimo tutti gli oneri relativi all'intervento.
5. E' facoltà della Regione, inoltre, esercitare il potere di revoca previsto dal presente articolo nel caso di gravi ritardi nell'utilizzo del finanziamento concesso, anche per fatti non imputabili al Beneficiario.
6. In caso di revoca le spese saranno a totale carico del Beneficiario.

Art. 14 – Disponibilità dei dati

1. I dati relativi all'intervento ed al Soggetto beneficiario sono trattati dalla Regione Puglia ai sensi della normativa in vigore in materia di protezione dei dati personali (D.Lgs. 196/2003 e ss.mm.ii., Regolamento (UE) 2016/679) e sono utilizzati esclusivamente per le finalità connesse alla realizzazione dell'intervento finanziato.
2. I dati relativi all'attuazione dell'intervento, così come riportati nel sistema informativo di monitoraggio finanziario, fisico e procedurale, saranno resi disponibili per gli organi istituzionali deputati al monitoraggio e al controllo.
3. Il Soggetto beneficiario si impegna a comunicare detta circostanza ai soggetti esecutori dei lavori/servizi o fornitori dei beni mobili.
4. I dati relativi all'operazione ammessa a contribuzione finanziaria e al relativo stato di avanzamento saranno resi disponibili al pubblico ai sensi dell'art. 115 par. 2 del Reg. (UE) n. 1303/2013.

Art. 15 – Richiamo generale alle norme vigenti e alle disposizioni comunitarie

1. Per quanto non espressamente previsto dal presente Disciplinare, si rimanda alle norme di legge vigenti e alle disposizioni impartite dall'Unione Europea.

Per il Beneficiario,

il Legale rappresentante del _____

firmato digitalmente

Per la Regione Puglia

il Dirigente della Sezione Infrastrutture Energetiche e Digitali

Responsabile dell'Azione 4.1

firmato digitalmente

IL PRESENTE ALLEGATO
E' COMPOSTO DA 12 FOGLI

REGIONE PUGLIA - SEZIONE INFRASTRUTTURE ENERGETICHE E DIGITALI

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 23 settembre 2019, n. 1720

PON Inclusione-PON FEAD 2014-2020. Avviso n.4/2016 per il finanziamento di progetti regionali per interventi nelle maggiori aree urbane a contrasto della povertà estrema. Applicazione dell'avanzo di amministrazione vincolato ai sensi dell'art. 42, comma 8 del D.Lgs. 118/2011, come integrato dal D.Lgs. 126/2014, e variazione al Bilancio Finanziario Gestionale 2019 e pluriennale 2019-2021.

L'Assessore al Welfare, Salvatore Ruggeri, sulla base dell'istruttoria espletata dalla Dirigente della Sezione Inclusione Sociale Attiva e Innovazione Reti Sociali, come confermata dal Direttore del Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere sociale e dello Sport per tutti, riferisce quanto segue.

VISTI:

- il Regolamento (UE) n. 1303/2013 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 17 dicembre 2013, (recante disposizioni comuni sul Fondo europeo di sviluppo regionale, sul Fondo sociale europeo, sul Fondo di coesione, sul Fondo europeo agricolo per lo sviluppo rurale e sul Fondo europeo per gli affari marittimi e la pesca e disposizioni generali sul Fondo europeo di sviluppo regionale, sul Fondo sociale europeo, sul Fondo di coesione e sul Fondo europeo per gli affari marittimi e la pesca);
- il Regolamento di esecuzione (UE) n. 288/2014 della Commissione, del 25 febbraio 2014, recante modalità di applicazione del regolamento (UE) n. 1303/2013 del Parlamento europeo e del Consiglio;
- il Regolamento (UE) n. 1304/2013 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 17 dicembre 2013, relativo al Fondo sociale europeo (FSE);
- il Regolamento (UE) n. 223/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'11 marzo 2014 relativo al Fondo di aiuti europei agli indigenti (FEAD);
- il Regolamento Delegato (UE) n. 1255/2014 della Commissione, del 17 luglio 2014, che integra il regolamento (UE) n. 223/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'11 marzo 2014 relativo al Fondo di aiuti europei agli indigenti (FEAD) con riguardo al contenuto delle relazioni di attuazione annuali e finali, compreso l'elenco degli indicatori comuni;
- il Regolamento Delegato (UE) n. 532/2014 della Commissione del 13 marzo 2014 che integra il regolamento (UE) n. 223/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio relativo al Fondo di aiuti europei agli indigenti;
- l'Accordo di partenariato 2014-2020 per l'impiego dei Fondi SIE (Fondi Strutturali e di Investimento Europei), adottato dalla Commissione europea con Decisione del 29 ottobre 2014;
- il Programma Operativo Nazionale (PON) "Inclusione", approvato con la Decisione CE C(2014) 10130 del 17 dicembre 2014, a titolarità del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali - Direzione Generale per l'inclusione e le politiche sociali (ora Direzione Generale per la lotta alla povertà e per la programmazione sociale) - nell'ambito della programmazione 2014-2020 relativa al FSE (Fondo sociale europeo);
- il Programma Operativo per la fornitura di prodotti alimentari e/o assistenza materiale di base, denominato di seguito PO I FEAD, approvato con la Decisione CE C(2014) 9676 dell'11 dicembre 2014, a titolarità del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali - Direzione Generale per l'inclusione e le politiche sociali (ora Direzione Generale per la lotta alla povertà e per la programmazione sociale) nell'ambito della programmazione 2014-2020;

Premesso che:

- con Decreto Direttoriale n. 256 del 3 ottobre 2016 in uno con l'approvazione dell'Avviso 4 per la presentazione di progetti da finanziare a valere sul PON Inclusione e sul PO FEAD, si è proceduto al riparto dei relativi assegnando alla Regione Puglia la somma complessiva di Euro 1.919.656,82;

- con successivo Decreto Direttoriale n. 701 del 7 dicembre 2017, sono state approvate le proposte progettuali presentate dalle Regioni interessate e dalle Città Metropolitane e che con il suddetto Decreto sono risultate assegnate alla Puglia risorse per complessivi **Euro 1.964.300,00**;
- con Del. G.R. n. 210 del 20 febbraio 2018 si è proceduto all'approvazione dello schema di convenzione e autorizzazione alla sottoscrizione, con il Ministero del Lavoro e Politiche Sociali, nella persona dell' AdG PON Inclusione, nonché ad approvare la connessa variazione al Bilancio di previsione pluriennale 2018 — 2020 per l'iscrizione in Bilancio, in parte entrata e in parte spesa, in termini di competenza e cassa, dell'importo di Euro 1.919.656,82, e che lo stesso è stato iscritto interamente con competenza nell'e.f. 2018 in parte spesa al Cap. 1210007 - Missione 12. Programma 10. Titolo 01. Macroaggregato 04 (PdC 1.04.01.02);
- la Regione ha incassato in data 02.08.2018 l'importo di Euro 294.645,00, al Cap. di Entrata 2056292 (E. 2.01.01.01.001) e le restanti somme stanziate con D.G.R. n. 210/2018 non sono state accertate ed impegnate;
- con DGR n. 1336 del 16 luglio 2019, preso atto della assegnazione per il nuovo progetto di intervento per il contrasto alla povertà estrema nelle principali aree urbane della Puglia, in misura pari ad Euro 1.964.300,00 si è provveduto ad approvare la variazione al Bilancio di previsione pluriennale 2019-2021 consistente nell' iscrizione in Bilancio, in parte entrata e in parte spesa, in termini di competenza e cassa, dell'importo di **€ 1.669.655,00**, pari all'importo previsto per il progetto (€ 1.964.300,00) ridotto delle somme incassate nel 2018 (€ 294.645,00);

Considerato che:

Il Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali, a seguito della comunicazione di avvio delle attività progettuali relative all'Avviso 4/2016, ha provveduto a trasferire alla Regione un anticipo sulle risorse complessivamente assegnate di importo pari ad € 294.645,00, imputato al capitolo di entrata n. 2056292, cui corrisponde il capitolo di spesa n.120007, incassate come di seguito specificato:

- reversale n. 28928 del 17/09/2018 di € 147.322,50;
- reversale n. 28930 del 17/09/2018 di € 147.322,50;

Tali somme sono state incassate nel corso dell'anno 2018 ma non sono state impegnate.

Visti

- il D.Lgs. 23 giugno 2011, n. 118 come integrato dal D.Lgs. 10 agosto 2014, n. 126 "Disposizioni integrative e correttive del D.Lgs. 118/2011 reca disposizioni in materia di armonizzazione dei sistemi contabili e degli schemi di bilancio delle Regioni, degli enti locali e dei loro organismi, a norma degli articoli 1 e 2 della L. 42/2009;
- l'art. 51 comma 2 del D.Lgs. n. 118/2011, come integrato dal D.Lgs. n. 126/2014, che prevede che la Giunta, con provvedimento amministrativo, autorizza le variazioni del documento tecnico di accompagnamento e le variazioni del bilancio di previsione;
- l'art. 42 comma 8 del D.Lgs. n. 118/2011, come integrato dal D.Lgs. n. 126/2014, relativo all'applicazione dell'Avanzo di Amministrazione;
- la legge regionale n. 67/2018 "Disposizioni per la formazione del bilancio di previsione 2019 e bilancio pluriennale 2019-2021 della Regione Puglia (Legge di stabilità regionale 2019)";
- la legge regionale n. 68/2018 "Bilancio di previsione della Regione Puglia per l'esercizio finanziario 2019 e bilancio pluriennale 2019-2021";
- la D.G.R. n. 95 del 22/01/2019 ha approvato il Documento Tecnico di Accompagnamento e del Bilancio Finanziario Gestionale 2019-2021;
- la D.G.R. n. 770 del 24/04/2019 con cui la Giunta Regionale ha determinato il risultato di amministrazione presunto dell'esercizio finanziario 2018 sulla base dei dati contabili preconsuntivi;
- la D.G.R. n. 161 del 30/01/2019 di autorizzazione degli spazi finanziari ai fini del pareggio di bilancio, di cui alla L. n.145/2018, commi da 819 a 843;
- la D.G.R. n. 1278 del 08/07/2019 di autorizzazione degli spazi finanziari ai fini del pareggio di bilancio, i cui alla L. n.145/2018, commi da 819 a 843.

Si rileva per quanto sopra premesso e considerato la necessità:

- di applicare l'avanzo di amministrazione Vincolato, ai sensi dell'art. 42 comma 8 del D. Lgs. n. 118/2011, come integrato dal D. Lgs. 126/2014, formatosi a seguito delle somme introitate sul capitolo di entrata 2056292 (con reversale della Sezione Bilancio e Ragioneria n. 28928 e 28930 del 17/09/2018) e non impegnate sul capitolo di spesa collegato per un totale di € 294.645,00, con la conseguente variazione, in termini di competenza e di cassa, al bilancio di previsione 2019 e pluriennale 2019-2021, al documento tecnico di accompagnamento e al bilancio gestionaie ai sensi dell'art. 51 comma 2 D.Lgs. n.118/2011, come riportato nella "copertura finanziaria".

COPERTURA FINANZIARIA AI SENSI DEL D.LGS.118/2011 e SS.MM.II.

Il presente provvedimento comporta l'applicazione dell'Avanzo di Amministrazione Vincolato, ai sensi dell'art. 42 comma 8 del D. Lgs 118/2011, come integrato dal D. Lgs. n. 126/2014, corrispondente alle somma di € 294.645,00 incassate e non impegnate entro li 31/12/2018.
L' Avanzo applicato è destinato alla VARIAZIONE IN TERMINI DI COMPETENZA E CASSA al bilancio regionale 2019 e pluriennale 2019-2021, approvato con LR. n. 68/2018, al Documento tecnico di accompagnamento e al Bilancio gestionale approvato con D.G.R. n. 95/2019, ai sensi dell'art. 51 comma 2 del D. Lgs. n. 118/2011, come integrato dal D.Lgs n. 126/2014.

BILANCIO VINCOLATO

VARIAZIONE IN TERMINI DI COMPETENZA E DI CASSA

CRA	CAPITOLO		Missione Programma Titolo	P.D.C.F.	VARIAZIONE Esercizio Finanziario 2019	
					Competenza	Cassa
APPLICAZIONE AVANZO DI AMMINISTRAZIONE					€ 294.645,00	0,00
66.03	U1110020	FONDO DI RISERVA PER SOPPERIRE A DEFICIENZE DI CASSA (ART.21, L.R. N. 28/2001).	20.1.1	1.10.1.1	0,00	- € 294.645,00
61.02	1210007	*"Finanziamento alle Città capoluogo per gli interventi di contrasto alla povertà estrema (Avviso 4/2016)"*	12.10.1	U.1.04.01.02	€ 294.645,00	€ 294.645,00

La spesa di cui al presente provvedimento, pari a complessivi € 294.645,00, corrisponde ad OGV che sarà perfezionata nel 2019 mediante impegno da assumersi con successivo atto del Dirigente della Sezione.

La copertura finanziaria rinveniente dal presente provvedimento è autorizzata in termini di spazi finanziari, garantendo il rispetto dei vincoli di finanza pubblica e garantendo il pareggio di bilancio in aderenza alle disposizioni di cui alla L. n.145/2018, commi 819 a 843 è autorizzata dalla A.D. n. 8 del 07/08/2019 del Direttore di Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti nel limite complessivo degli importi attribuiti a ciascun Assessorato dall'Allegato "A" della DGR n. 1278/2019.

Il presente provvedimento rientra tra quelli di competenza della Giunta regionale ai sensi dell'art. 51, comma 2, del D.Lgs. n. 118/2011 e della Legge regionale n. 7/1997, art. 4 — comma 4, lettera a).

L'Assessore relatore, sulla base delle risultanze istruttorie come innanzi illustrate, propone alla Giunta l'adozione del conseguente atto finale.

LA GIUNTA

- udita la relazione e la conseguente proposta dell'Assessore al Welfare;
- viste le sottoscrizioni poste in calce al presente provvedimento dei funzionari incaricati, dal Dirigente del Servizio Inclusione Sociale attiva, accessibilità dei servizi sociali e contrasto alla povertà e dal Dirigente a interim della Sezione Inclusione Sociale Attiva e Innovazione Reti Sociali;
- a voti unanimi espressi nei modi di legge.

DELIBERA

- Di condividere e fare proprio quanto riportato nelle premesse per farne parte integrante.
- di applicare l'*Avanzo di Amministrazione Vincolato*, ai sensi dell'art. 42 comma 8 del D.Lgs. n.118/2011, come integrato dal D.Lgs. n. 126/2014
- di apportare la variazione, in termini di competenza e cassa, al Bilancio regionale 2019 e pluriennale 2019-2021, approvato con L.R. n. 68/2018, al Documento tecnico di accompagnamento e al Bilancio gestionale approvato con D.G.R. n. 95/2019, ai sensi dell'art. 51 comma 2 del D. Lgs. n. 118/2011 come integrato dal D. Lgs. n. 126/2014, così come indicata nella sezione "copertura finanziaria" del presente atto;
- di prendere atto che la copertura finanziaria rinveniente dal presente provvedimento in termini di spazi finanziari, garantendo il rispetto dei vincoli di finanza pubblica e garantendo il pareggio di bilancio in aderenza alle disposizioni di cui alla L. n.145/2018, commi 819 a 843, è autorizzata dalla A.D. n. 8 del 07/08/2019 del Direttore di Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti nel limite complessivo degli importi attribuiti a ciascun Assessorato dall'Allegato "A" della DGR n. 1278/2019;
- di approvare l'Allegato E/1, parte integrante del presente provvedimento, nella parte relativa alla variazione al bilancio;
- Di autorizzare il dirigente della Sezione Inclusione Sociale attiva e Innovazione delle reti sociali ad adottare i conseguenti provvedimenti di impegno e di spesa a valere sull'esercizio finanziario 2019;
- Di disporre a cura della Segreteria della Giunta, la pubblicazione del presente atto nel BURP ai sensi dell'art.6 della Lr. 13/94.

IL SEGRETARIO DELLA GIUNTA
SILVIA PIEMONTE

IL PRESIDENTE DELLA GIUNTA
MICHELE EMILIANO

Allegato E/1

Allegato n. 8/1
al D.Lgs 118/2011

Allegato delibera di variazione del bilancio riportante i dati d'interesse del Tesoriere
data: ..../...../..... n. protocollo .....
Rif. delibera del .... *Organo* ... .del ... .n. .....

SPESE

MISSIONE, PROGRAMMA, TITOLO		DENOMINAZIONE		PREVISIONI AGGIORNATE ALLA PRECEDENTE VARIAZIONE - DELIBERA N. .... - ESERCIZIO 2019 (*)	VARIAZIONI in aumento	VARIAZIONI in diminuzione	PREVISIONI AGGIORNATE ALLA DELIBERA IN OGGETTO - ESERCIZIO 2019 (*)
Disavanzo d'amministrazione				0,00			0,00
MISSIONE	12	**Diritti sociali, politiche sociali e famiglie**					
Programma	10	Politica Regionale unitaria per i dititti sociali e la famiglia					
Titolo	1	Spese correnti	residui presunti	0,00			0,00
			previsione di competenza	0,00	294.645,00		0,00
			previsione di cassa	0,00	294.645,00		0,00
Totale Programma	10	Politica Regionale unitaria per i dititti sociali e la famiglia	**residui presunti**	**0,00**			
			previsione di competenza	**0,00**	294.645,00		
			previsione di cassa	**0,00**	294.645,00		
TOTALE MISSIONE	12	**Diritti sociali, politiche sociali e famiglie**	**residui presunti**	**0,00**			**0,00**
			previsione di competenza	**0,00**	294.645,00		**0,00**
			previsione di cassa	**0,00**	294.645,00		**0,00**
MISSIONE	20	**Fondi e accantonamenti**					
Programma	1	**Fondo di riserva**					
Titolo	1	Spese correnti	residui presunti	0,00			0,00
			previsione di competenza	0,00			0,00
			previsione di cassa	0,00		294.645,00	0,00
Totale Programma	1	**Fondo di riserva**	**residui presunti**	**0,00**			
			previsione di competenza	**0,00**			
			previsione di cassa	**0,00**		294.645,00	
TOTALE MISSIONE	20	**Fondi e accantonamenti**	**residui presunti**	**0,00**			**0,00**
			previsione di competenza	**0,00**			**0,00**
			previsione di cassa	**0,00**		294.645,00	**0,00**
TOTALE VARIAZIONI IN USCITA			**residui presunti**	**0,00**			**0,00**
			previsione di competenza	**0,00**	294.645,00		**0,00**
			previsione di cassa	**0,00**	294.645,00	294.645,00	**0,00**
TOTALE GENERALE DELLE USCITE			**residui presunti**	**0,00**			**0,00**
			previsione di competenza	**0,00**	294.645,00		**0,00**
			previsione di cassa	**0,00**	294.645,00	294.645,00	**0,00**

(*) La compilazione della colonna può essere rinviata, dopo l'approvazione della delibera di variazione di bilancio, a cura del responsabile finanziario.

ENTRATE

TITOLO, TIPOLOGIA	DENOMINAZIONE		PREVISIONI AGGIORNATE ALLA PRECEDENTE VARIAZIONE - DELIBERA N. .... - ESERCIZIO 2019 (*)	VARIAZIONI in aumento	VARIAZIONI in diminuzione	PREVISIONI AGGIORNATE ALLA DELIBERA IN OGGETTO - ESERCIZIO 2019 (*)
Fondo pluriennale vincolato per spese correnti			0,00			0,00
Fondo pluriennale vincolato per spese in conto capitale			0,00			0,00
Utilizzo Avanzo			0,00	294.645,00		0,00
TITOLO						
Tipologia		residui presunti	0,00			0,00
		previsione di competenza	0,00			0,00
		previsione di cassa	0,00			0,00
TOTALE TITOLO		**residui presunti**	**0,00**			**0,00**
		previsione di competenza	**0,00**			**0,00**
		previsione di cassa	**0,00**			**0,00**
TOTALE VARIAZIONI IN ENTRATA		**residui presunti**	**0,00**			**0,00**
		previsione di competenza	**0,00**	294.645,00		**0,00**
		previsione di cassa	**0,00**			**0,00**
TOTALE GENERALE DELLE ENTRATE		**residui presunti**	**0,00**			**0,00**
		previsione di competenza	**0,00**	294.645,00		**0,00**
		previsione di cassa	**0,00**			**0,00**

(*) La compilazione della colonna può essere rinviata, dopo l'approvazione della delibera di variazione di bilancio, a cura del responsabile finanziario.

TIMBRO E FIRMA DELL'ENTE
Responsabile del Servizio Finanziario / Dirigente responsabile della spesa

REGIONE PUGLIA

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 23 settembre 2019, n. 1723

Misure finalizzate ad implementare l'aderenza terapeutica in pazienti cronici affetti da patologia asmatica - Approvazione del progetto elaborato dalla Commissione Regionale per la Farmacia dei Servizi di cui alla D.G.R. 2032/2016, ai sensi di quanto previsto dalla D.G.R. 473/2017.

Il Presidente, sulla base dell'istruttoria espletata dal dirigente del Servizio Politiche del Farmaco, così come confermata dal Dirigente della Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche e dal Direttore del Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti, riferisce quanto segue.

Premesso che:

- il 70-80% delle risorse sanitarie nei Paesi avanzati viene oggi speso per la gestione delle malattie croniche: gli scenari epidemiologici, che segnalano un aumento di malati cronici, pongono quindi la necessità di affrontare il fenomeno ai fini di garantire la sostenibilità economica dei sistemi sanitari. Tra le cause che rendono altamente onerosi i costi di gestione delle malattie croniche, assume particolare importanza la mancanza di aderenza alla terapia;
- il miglioramento dell'adesione alle terapie costituisce un fattore chiave per affrontare il cambiamento demografico e la sostenibilità futura dei sistemi sanitari dal momento che l'aumento dell'aspettativa di vita ha portato a una maggiore incidenza di patologie croniche e conseguentemente maggiore necessità di terapie a lungo termine. Migliorare l'adesione alla terapia è un impegno che deve coinvolgere tutti, dalle Istituzioni, ai medici, ai farmacisti, alle aziende farmaceutiche per la promozione della salute della popolazione, e nello svolgimento di questo compito.
- ai sensi di quanto disposto dall'articolo 1, punto 2, del decreto legislativo 3 ottobre 2009, n. 153 recante *"Individuazione di nuovi servizi erogati dalle farmacie nell'ambito del Servizio sanitario nazionale, nonché disposizioni in materia di indennità di residenza per i titolari di farmacie rurali, a norma dell'articolo 11 della legge 18 giugno 2009, n. 69"*, sono stati definiti i nuovi servizi che possono essere erogati tramite le farmacie di comunità nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale, nel rispetto di quanto previsto dai piani socio-sanitari e previa adesione del titolare della farmacia, che includono, secondo quanto previsto dalla successiva lettera b) *"...la collaborazione delle farmacie alle iniziative finalizzate a garantire il corretto utilizzo dei medicinali prescritti ed il relativo monitoraggio, **a favorire l'aderenza dei malati alle terapie mediche**, anche attraverso la partecipazione a specifici programmi di farmacovigilanza..."*;
- l'importanza delle farmacie di comunità nell'applicazione di questi modelli è stata sancita anche dal Piano Nazionale della Cronicità 2016 che si prefigge l'obiettivo di *"...promuovere il coinvolgimento delle Farmacie nelle attività di educazione sanitaria, prevenzione primaria e secondaria secondo protocolli condivisi con lo specialista ed il MMG/PLS, anche per quel che riguarda l'aderenza ai trattamenti a lungo termine..."*;
- il Patto per la Salute 2014/2016 prevede all'art. 5 comma 7 *"In continuità con quanto previsto nell'Accordo Stato Regioni del 20 febbraio 2014, le Regioni provvedono a definire con specifici atti di indirizzo la promozione della medicina di iniziativa e della Farmacia dei servizi, quale modello assistenziale orientato alla promozione attiva della salute, anche tramite l'educazione della popolazione ai corretti stili di vita, nonché alla assunzione del bisogno di salute prima dell'insorgere della malattia o prima che essa si manifesti o si aggravi, anche tramite una gestione attiva della cronicità."*;
- con la DGR n. 2032/2016 sono stati nominati i componenti della "Commissione Permanente Regionale per la Farmacia dei Servizi", istituita con DGR n. 1529/2014, dando mandato alla stessa Commissione di definire un catalogo dei servizi erogabili in farmacia e relative linee guida, nell'alveo di quanto previsto dal d.lgs. n. 153/2009 e dai successivi decreti ministeriali attuativi, in virtù della capillare distribuzione delle farmacie sul territorio e in ragione delle competenze professionali dei farmacisti; tali prerogative consentono alle farmacie di configurarsi come "presidi sanitari territoriali";

- la suddetta Commissione ha individuato tra i primi servizi da implementare, in collaborazione con le farmacie convenzionate, quelli di supporto al potenziamento delle campagne di screening per la prevenzione dei tumori e quelli finalizzati ad implementare l'aderenza alla terapia nei pazienti affetti da patologie croniche;
- ai sensi dell'art. 1, comma 571 della L. n. 208 del 28/12/2015, è stato istituito, nello stato di previsione del Ministero della salute, il fondo per finanziare la prima applicazione da parte delle farmacie del servizio di revisione dell'uso dei medicinali *(Medicine Use Review)*, finalizzato, in via sperimentale, ad assicurare l'aderenza farmacologica alle terapie con conseguente riduzione dei costi per le spese sanitarie relative ai pazienti affetti da asma;
- con D.G.R. n. 2127 del 21/12/2016 e successiva Determinazione Dirigenziale della Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche n. 257 del 27/12/2016, la Regione Puglia ha provveduto ad introitare ed impegnare le suddette somme messe a disposizione dal Ministero della Salute;
- con D.G.R. n. 473/2017, la Giunta Regionale ha demandato alla Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche il compito di definire, di concerto con i rappresentati degli Ordini dei Farmacisti e delle Associazioni di categoria delle farmacie convenzionate, le modalità per attuare un progetto finalizzato ad incrementare l'aderenza farmacologica alla terapia nei pazienti affetti da Asma mediante il supporto delle farmacie convenzionate territoriali, pubbliche e private, sovvenzionato con fondi messi a disposizione dal Ministero della Salute ai sensi dell'art. 1, comma 571 della L. n. 208 del 28/12/2015;
- ai fini dell'attuazione del suddetto progetto, nel corso della seduta del 07/06/2018, la Commissione permanente regionale per la Farmacia dei Servizi, partendo dalla valutazione epidemiologica della patologia Asmatica nella Regione Puglia e più in particolare della provincia di Taranto, caratterizzata dalla peculiarità della presenza sul territorio di un complesso sistema industriale, tra i maggiori in Italia, fonte di complesse ricadute d'inquinamento ambientale (polveri sottili di ferro e carbone, idrocarburi policiclici aromatici, monossido di carbonio e zolfo, solfuro di magnesio e zolfo) fattori di rischio per asma, ha condiviso l'opportunità di avviare la prima fase pilota della progettualità in parola partendo dal territorio della provincia di Taranto, da estendere successivamente a tutto il territorio regionale;
- nel corso della stessa seduta della Commissione permanente regionale per la Farmacia dei Servizi è stato altresì istituito un sottogruppo di lavoro regionale finalizzato alla definizione del progetto;

Preso atto che:

- in data 02/09/2019 il citato sottogruppo regionale della Commissione permanente per la Farmacia dei servizi ha ultimato i lavori che hanno condotto alla definizione dei documenti di cui all'Allegato A recante **"Progetto aderenza e monitoraggio nell'asma nelle farmacie della regione puglia - area omogenea di sperimentazione dell'ASL di Taranto"** ed all'Allegato A-sub.1 recante **"Questionario di valutazione dell'Aderenza alla Terapia"**, quali parti integranti e sostanziali del presente provvedimento;

Valutato che:

- il documento di cui all'Allegato A elaborato dal sottogruppo regionale della Commissione permanente per la Farmacia dei servizi definisce, tra l'altro, i criteri per la remunerazione delle farmacie aderenti al progetto;
- il sistema informativo regionale Edotto sarà implementato nell'ambito degli interventi evolutivi previsti dal contratto di manutenzione e conduzione con una apposita sezione dedicata alla Farmacia dei Servizi ed in particolare all'espletamento delle varie fasi del progetto in parola, anche al fine dell'erogazione sia al contributo una tantum (previsto per attività di formazione, acquisto dotazione tecnologica ed informazione) che di quello per l'arruolamento dei pazienti al progetto da parte delle farmacie convenzionate della ASL TA; a tal fine il sistema informativo Edotto, a conclusione delle attività progettuali, renderà disponibile nei confronti delle farmacie aderenti al progetto apposita distinta contabile sulla piattaforma informatizzata della Farmacia dei Servizi per la contabilizzazione degli importi dovuti in ragione delle attività svolte;

- tale distinta contabile dovrà essere esibita da parte delle farmacie aderenti al progetto alla ASL TA per le successive fasi di liquidazione e pagamento, che avverranno secondo le tempistiche attualmente in vigore per il servizio in convenzione di cui al D.P.R. 371/98;
- le spese sostenute dalla ASL TA ai fini dell'espletamento delle attività progettuali di cui sopra dovranno essere rendicontate alla Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche, Servizio Politiche del Farmaco, per la successiva liquidazione mediante l'utilizzo dei fondi a carattere vincolato introitati dalla Regione Puglia, ai sensi dell'art. 1, comma 571 della L. n. 208 del 28/12/2015, per il finanziamento della prima applicazione del servizio di revisione dell'uso dei medicinali *(Medicine Use Review)* da parte delle farmacie, finalizzato, in via sperimentale, ad assicurare l'aderenza farmacologica alle terapie con conseguente riduzione dei costi per le spese sanitarie relative ai pazienti affetti da asma, già impegnate con la determina dirigenziale della Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche n. 257 del 27/12/2016.

Ritenuto pertanto necessario:

- procedere all'approvazione e ratifica dei documenti elaborati dal sottogruppo regionale della Commissione permanente per la Farmacia dei servizi al fine di consentire l'avvio in tempi brevi del **"Progetto aderenza e monitoraggio nell'asma nelle farmacie della regione puglia - area omogenea di sperimentazione dell'asl di Taranto"**;

Alla luce di tutto quanto su esposto, si propone alla valutazione della Giunta regionale:

- di prendere atto dell'esito dei lavori del sottogruppo regionale della Commissione permanente per la Farmacia dei servizi che hanno condotto alla definizione dei documenti di cui all'Allegato A recante "Progetto aderenza e monitoraggio nell'asma nelle farmacie della regione puglia - area omogenea di sperimentazione dell'ASL di Taranto" ed all'Allegato A-sub.1 recante "Questionario di valutazione dell'Aderenza alla Terapia", quali parti integranti e sostanziali del presente provvedimento;
- di approvare l'Allegato A recante *"Progetto aderenza e monitoraggio nell'asma nelle farmacie della regione puglia - area omogenea di sperimentazione dell'asl di Taranto"* e l'Allegato A-sub.1 recante "Questionario di valutazione dell'Aderenza alla Terapia", quali parti integranti e sostanziali del presente provvedimento;
- di dare atto che il progetto in questione sarà attuato per una prima fase pilota partendo dal territorio della provincia di Taranto, da estendere eventualmente in un fase successiva a tutto il territorio regionale;
- di dare atto che, ai sensi di quanto stabilito dalla D.G.R. n. 473/2017, la prima fase pilota del progetto sarà finanziata con fondi stanziati dal Ministero della Salute in ottemperanza alle previsioni dell'art.1, commi 571-572-573 della L. 208/2015, pari a euro 67.300,00, già impegnati con D.D. n. 257 del 27/12/2016 sul capitolo di spesa n. 1301001.
- di dare mandato alla ASL di Taranto, di concerto con la Consulta degli Ordini dei Farmaci e la Federfarma della Provincia di Taranto, di procedere all'avvio del progetto entro 60 giorni dalla notifica del presente provvedimento;
- di dare mandato alla ASL TA di effettuare le attività di liquidazione e pagamento delle spettanze dovute alle farmacie convenzionate della ASL TA aderenti al progetto in ragione delle attività svolte, secondo le tempistiche attualmente in vigore per il servizio in convenzione di cui al D.P.R. 371/98.

"COPERTURA FINANZIARIA AI SENSI DEL D.Lgs. n. 118/2011 e DELLA L.R. 28/01 E S.M.E.I."

La presente deliberazione comporta una spesa complessiva di euro 67.300,00 e trova copertura sull'impegno di spesa n. 8716 del 29/12/2016 assunto con determinazione dirigenziale n. 081/DIR/2016/257 della Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche sul capitolo di spesa 1301001 - CRA 61.05

Il provvedimento del quale si propone l'adozione rientra tra quelli di competenza della Giunta regionale ai sensi dell'art.4, comma 4, lett. k) della Legge regionale n.7/1997.

Il Presidente, sulla base delle risultanze istruttorie come innanzi illustrate, propone alla Giunta l'adozione del conseguente atto finale.

LA GIUNTA

- udita la relazione e la conseguente proposta del Presidente;
- viste le dichiarazioni poste in calce al presente provvedimento;
- a voti unanimi espressi nei termini di legge;

DELIBERA

1. di **prendere atto** dell'esito dei lavori del sottogruppo regionale della Commissione permanente per la Farmacia dei servizi che hanno condotto alla definizione dei documenti di cui all'Allegato A recante "Progetto aderenza e monitoraggio nell'asma nelle farmacie della regione puglia - area omogenea di sperimentazione dell'ASL di Taranto" ed all' Allegato A-sub.1 recante "Questionario di valutazione dell'Aderenza alla Terapia", quali parti integranti e sostanziali del presente provvedimento;
2. di **approvare** l'Allegato A recante *"Progetto aderenza e monitoraggio nell'asma nelle farmacie della regione puglia - area omogenea di sperimentazione dell'asl di Taranto"* e l'Allegato A-sub.1 recante "Questionario di valutazione dell'Aderenza alla Terapia", quali parti integranti e sostanziali del presente provvedimento;
3. di **dare atto** che il progetto in questione sarà attuato per una prima fase pilota partendo dal territorio della provincia di Taranto, da estendere eventualmente in un fase successiva a tutto il territorio regionale;
4. di **dare atto** che, ai sensi di quanto stabilito dalla D.G.R. n. 473/2017, la prima fase pilota del progetto sarà finanziata con fondi stanziati dal Ministero della Salute in ottemperanza alle previsioni dell'art.1, commi 571-572-573 della L. 208/2015, pari a euro 67.300,00, già impegnati con D.D. n. 257 del 27/12/2016 sul capitolo di spesa n. 1301001.
5. di **dare mandato** alla ASL di Taranto, di concerto con la Consulta degli Ordini dei Farmaci e la Federfarma della Provincia di Taranto, di procedere all'avvio del progetto entro 60 giorni dalla notifica del presente provvedimento;
6. di **dare mandato** alla ASL TA di effettuare le attività di liquidazione e pagamento delle spettanze dovute alle farmacie convenzionate della ASL TA aderenti al progetto in ragione delle attività svolte, secondo le tempistiche attualmente in vigore per il servizio in convenzione di cui al D.P.R. 371/98.
7. di **dare mandato** alla Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche di provvedere agli adempimenti rivenienti dal presente provvedimento ivi inclusa la notifica alla ASL di TA, alla Consulta degli Ordini dei Farmacisti della Regione Puglia ed alla Federfarma della Provincia di Taranto e di autorizzare il Dirigente della Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche ad operare con propri provvedimenti eventuali modifiche non sostanziali al suddetto progetto che si dovessero rendere necessarie in fase di applicazione operativa dello stesso progetto.
8. di **disporre** la pubblicazione sul Bollettino Ufficiale della Regione Puglia.

IL SEGRETARIO DELLA GIUNTA
SILVIA PIEMONTE

IL PRESIDENTE DELLA GIUNTA
MICHELE EMILIANO

ALLEGATO A

PROGETTO ADERENZA E MONITORAGGIO NELL'ASMA NELLE FARMACIE DELLA REGIONE PUGLIA

Area omogenea di sperimentazione dell'ASL di Taranto

Gruppo di Lavoro Regionale

- dott. Paolo Stella (dirigente Servizio Politiche del Farmaco Regione Puglia).
- dott. Pietro Leoci (funzionario responsabile Alta Professionalità Servizio Politiche del Farmaco Regione Puglia);
- dott.ssa Concetta Sgarra (funzionario Servizio Politiche del Farmaco Regione Puglia);
- dott.ssa Lucia Bisceglia (rappresentante dell'Area Sistemi Informativi e Care Intelligence dell'ARESS Puglia);
- dott.ssa Rossella Moscogiuri (rappresentante Dipartimento Farmaceutico Asl TA);
- dott. Michele Conversano (rappresentante Dipartimento Prevenzione Asl TA);
- dott. Vito Picca (rappresentante medico specialista Pneumologo della CTRF di cui alla D.G.R. n. 1706/2016);
- dott. Francesco Settembrini (rappresentante Ordine dei Farmacisti della prov. di Taranto);
- dott. Rossano Brescia (rappresentante Federfarma Taranto);

1 LA FARMACIA DEI SERVIZI: UN VALORE AGGIUNTO NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE CRONICO

Da alcuni anni, la Farmacia offre, oltre alle attività professionali, quelli che vengono definiti Servizi Cognitivi di supporto che aiutano nell'individuazione e risoluzione di problemi pratici, correlabili con le esigenze del paziente/cliente e che servono a mettere in atto delle successive strategie comportamentali. Tra i Servizi Cognitivi, per i quali è necessario tutto il patrimonio culturale dei farmacisti, spiccano quelli a sostegno dell'aderenza terapeutica ovvero – come vedremo di seguito –della, più opportunamente definita, adesione terapeutica e, in generale, di tutto ciò che promuove e protegge la salute attraverso un corretto e responsabile uso dei farmaci. L'importanza delle Farmacie nell'applicazione di questi modelli è stata sancita dal Piano Nazionale della Cronicità /2016 che si prefigge l'obiettivo di " promuovere il coinvolgimento delle Farmacie nelle attività di educazione sanitaria, prevenzione primaria e secondaria secondo protocolli condivisi con lo specialista ed il MMG/PLS , anche per quel che riguarda l'aderenza ai trattamenti a lungo termine." Per svolgere questo nuovo ruolo all'interno del sistema Salute, la Farmacia deve diventare un luogo altamente professionale su cui investire culturalmente e con percorsi di aggiornamento continuo per creare valore, recuperare efficacia, efficienza e conseguentemente risparmiare risorse da reinvestire opportunamente. In effetti, i risultati di alcuni studi tra cui il progetto I-MUR (Italian-Medicine Use Review) di cui la Federazione Ordini Farmacisti Italiani (FOFI) si è fatta promotrice, hanno potenzialmente dimostrato che il ruolo del

farmacista è fondamentale per aumentare la conoscenza da parte del paziente dei medicinali che sta assumendo; incrementare l'adesione alle indicazioni del medico e conseguentemente ridurre gli sprechi, generando outcome clinici favorevoli e **razionalizzazioni economiche rilevanti per ricoveri ed altre prestazioni evitati.**

Con d.lgs. 153/2009 sono dettate disposizioni circa l'erogazione di nuovi servizi e prestazioni in farmacia (cosiddetta "farmacia dei servizi") che consenta di realizzare la "sanità di prossimità" diffusa capillarmente sul territorio con nuovi servizi a forte valenza socio-sanitaria che possono essere erogati dalle farmacie pubbliche e private nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale.

Con D.M. 16/12/2010 sono definite le modalità per l'erogazione di prestazioni diagnostico-strumentali in farmacia.

Con un secondo D.M. 16/12/2010 sono definite le modalità per l'erogazione da parte delle farmacie di specifiche prestazioni professionali.

Con D.M. 8/7/2011 sono definite le modalità per l'erogazione in farmacia di servizi di prenotazione, pagamento e ritiro referti.

Con D.M. 11/12/2012 sono definiti i criteri in base ai quali subordinare l'adesione delle farmacie pubbliche ai nuovi servizi, di cui all'art. 1, comma 3, del decreto legislativo 153/2009.
Con deliberazione n. 2032/2016 la Giunta regionale ha nominato i componenti di parte pubblica e di prendere atto della designazione dei componenti di parte privata della "Commissione Permanente Regionale per la Farmacia dei Servizi", istituita con DGR n. 1529/2014, così come dettagliato in allegato "B", parte integrante e sostanziale dello stesso provvedimento.

Inoltre è stato dato mandato alla "Commissione Permanente Regionale per la Farmacia dei Servizi" di definire, per la successiva approvazione da parte della Giunta regionale:

a) un catalogo dei servizi erogabili in farmacia e relative linee guida, nell'alveo di quanto previsto dal d.lgs. n. 153/2009 e dai successivi decreti ministeriali attuativi, al fine di migliorare l'assistenza agli assistiti in virtù della capillare presenza delle farmacie sul territorio oltre che della capacità di fornire una informazione qualificata;

b) modalità, anche mediante l'utilizzo degli tecnologie della informazione e della comunicazione con particolare riferimento al fascicolo sanitario elettronico, che consentano alle farmacie, configurandosi come "presidio sanitario territoriali" di supportare un sistematico monitoraggio sull'uso corretto dei farmaci attraverso una particolare presa in carico del paziente cronico.

Ai sensi di quanto previsto dall'art.1, commi 571-572-573 della L. 208/2015, sono stati stanziati dal Ministero della Salute i fondi per finanziare la prima applicazione da parte delle farmacie del servizio di revisione dell'uso dei medicinali (*Medicine Use Review*), finalizzato, in via sperimentale, ad assicurare l'aderenza farmacologica alle terapie, con conseguente riduzione dei costi per le spese sanitarie relative ai pazienti affetti da asma.
La quota parte del suddetto fondo destinata alla Regione Puglia ammonta ad euro 67.300.
Con D.G.R. n. 473/2017, la Giunta Regionale, nel prendere atto dei dati rilevati dal Rapporto Osmed sull'uso dei farmaci pubblicato dall'AIFA, in base ai quali la Regione Puglia, con specifico

riferimento alle patologie respiratorie, risulta caratterizzata da uno scarsissimo grado di aderenza alla terapia farmacologica (11,3%), ha dato mandato alla Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche di definire, di concerto con i rappresentanti degli Ordini dei Farmacisti e delle Associazioni di categoria delle farmacie convenzionate, le modalità per attuare un progetto finalizzato ad incrementare l'aderenza farmacologica alla terapia nei pazienti affetti da Asma, mediante il supporto delle farmacie convenzionate territoriali, pubbliche e private, da finanziare con fondi messi a disposizione dal Ministero della Salute ai sensi dell'art.1, comma 571, della L. 208/2015.

2 La gestione delle cronicità: la sfida per rendere possibile il binomio tra Salute e Sostenibilità

Il 70-80% delle risorse sanitarie nei Paesi avanzati viene oggi speso per la gestione delle malattie croniche.

Gli scenari epidemiologici, che segnalano un aumento di malati cronici, pongono quindi la necessità di affrontare il fenomeno ai fini di garantire la sostenibilità economica dei sistemi sanitari.

Tra le cause che rendono altamente onerosi i costi di gestione delle malattie croniche, assume particolare importanza la mancanza di aderenza alla terapia.

3 L'esigenza: aumentare l'aderenza terapeutica

Il miglioramento dell'adesione alle terapie costituisce un fattore chiave per affrontare il cambiamento demografico e la sostenibilità futura dei sistemi sanitari dal momento che l'aumento dell'aspettativa di vita ha portato a una maggiore incidenza di patologie croniche e conseguentemente maggiore necessità di terapie a lungo termine. Migliorare l'adesione alla terapia è un impegno che deve coinvolgere tutti, dalle Istituzioni, ai medici, ai farmacisti, alle aziende farmaceutiche per la promozione della salute della popolazione, e nello svolgimento di questo compito.

3.1 Significato di aderenza o meglio di adesione alla terapia

Per descrivere i comportamenti legati all'assunzione dei farmaci da parte del paziente, vengono spesso utilizzati due termini, aderenza o adesione, in maniera interscambiabile. Tuttavia, la differenza tra i termini aderenza o adesione non è solo semantica. Consultando il dizionario della lingua italiana *on line* della Treccani si evincono queste definizioni, in senso figurativo, che sono pertinenti a quanto stiamo trattando: con aderenza si intende la corrispondenza, la conformità e i significati assimilabili mentre con adesione si intende l'accettazione, l'accoglimento e il consenso dato a qualche cosa, anche mediante una partecipazione attiva il che è esattamente quanto la relazione tra farmacista e paziente deve preoccuparsi di stabilire. In sostanza, tra farmacista e paziente dovrebbe essere instaurata una concordanza, in pratica un accordo sulle cose da fare in una determinata situazione clinica, tenendo conto delle esigenze e della volontà del paziente, che deve essere messo in condizione di comprendere pienamente i termini del problema. Preferiamo quindi definirla adesione e non aderenza perché è molto più di una semplice obbedienza a una

prescrizione ed è molto utile ai fini di sviluppare un'alleanza che parte, innanzitutto, da condividere una strategia terapeutica comune con i pazienti. Non esiste un valore-soglia, valido in assoluto, per stabilire se l'adesione al trattamento sia "adeguata" o "insufficiente". Molti fattori entrano in gioco in questa valutazione; ad esempio, negli studi sulla gestione dell'ipertensione, generalmente si considera "buona" una adesione terapeutica superiore al 80%, mentre in quelli sulla terapia antiretrovirale solo quando l'adesione è maggiore al 95% può essere ritenuta "soddisfacente" in quanto in grado di assicurare una efficace soppressione della replicazione virale.

I metodi disponibili per valutare l'adesione alla terapia possono essere di tipo diretto e indiretto. Nessun metodo può essere considerato lo standard di riferimento e ciascuno presenta vantaggi e svantaggi: i metodi diretti, come ad esempio l'osservazione diretta dell'assunzione della terapia o la misura dei livelli ematici del farmaco o dei suoi metaboliti, sono alquanto costosi e determinano un notevole carico di lavoro per le strutture sanitarie e per i professionisti sanitari. Differentemente, i metodi indiretti, in cui è il paziente stesso a misurare la propria adesione, attraverso risposte a questionari e autovalutazioni, conteggio delle unità posologiche rimaste, frequenza di rinnovo delle prescrizioni, sono di facile applicazione e meno costosi, ma raramente forniscono stime affidabili, in quanto il paziente può alterare, consciamente o meno, i dati o dare risposte non totalmente veritiere, col risultato che spesso l'adesione alla terapia risulta sovrastimata. Pertanto, la combinazione di più metodi di valutazione anche combinati in diversi momenti tra loro consente in genere una stima migliore della reale adesione alla terapia.

3.2 Conseguenze e ripercussioni negative della mancanza di adesione alla terapia

La mancata adesione alla strategia terapeutica stabilita per la corretta gestione di una determinata malattia si verifica quando il paziente non assume il farmaco prescritto, utilizza una dose inferiore o superiore a quanto prescritto, assume il farmaco in condizioni non consone (i.e. a stomaco vuoto ovvero pieno a seconda delle migliori condizioni di assorbimento) o ad orari diversi da quanto indicato o in una successione sbagliata, sospende prematuramente il trattamento farmacologico o lo prosegue oltre il dovuto, ricorre di propria iniziativa ad altri farmaci o interventi non raccomandati dal medico per quella condizione patologica. È importante sottolineare che l'adesione alla terapia coinvolge un'ampia serie di comportamenti, ciascuno dei quali riveste un ruolo importante per la riuscita del trattamento. Una adesione terapeutica insoddisfacente può concretarsi anche nel mancato rispetto delle visite di controllo o nella mancata esecuzione degli esami necessari per monitorare l'andamento della malattia. La mancata adesione terapeutica ha come diretta conseguenza la riduzione dell'efficacia e della sicurezza della terapia che a sua volta determina problematiche di diversa natura e gravità, a seconda del tipo di patologia, ma che sono tutte legate a una inadeguata gestione della patologia.

- Affinché un farmaco possa svolgere in maniera ottimale la propria azione e conseguentemente offrire il massimo beneficio clinico, in termini sia di efficacia sia di sicurezza, è necessario che il suo impiego da parte del paziente avvenga secondo quanto il medico ha indicato nella prescrizione sulla base delle evidenze scientifiche e della propria esperienza. Pertanto, quando il comportamento del paziente nel seguire il regime terapeutico

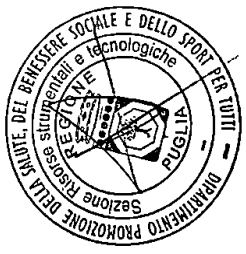
prescritto non è ragionevolmente corretto, ne possono derivare risultati clinici insoddisfacenti. Gli outcome clinici delle patologie sono dunque strettamente associati al rispetto delle prescrizioni del medico. Recenti dati di letteratura confermano che la mancata adesione terapeutica rappresenta, ad esempio, uno dei principali ostacoli alla gestione efficace dell'ipertensione, in quanto tra il 20-50% dei pazienti ipertesi non segue in modo appropriato il regime terapeutico prescritto. L'adesione al trattamento è una componente essenziale per garantire risultati clinici migliori per esempio nella gestione dei tumori pediatrici e, secondo i risultati di una recente revisione, almeno il 45% dei pazienti con diabete di tipo 2 non riesce a raggiungere un adeguato controllo glicemico (HbA1c< 7%) e la scarsa adesione ai trattamenti farmacologici risulta essere uno dei principali fattori che contribuiscono ad esiti clinici insoddisfacenti.

- Nei pazienti con scarsa adesione, rispetto a quanto avviene per i pazienti che seguono correttamente le indicazioni terapeutiche, il decorso della malattia può peggiorare e possono insorgere complicanze o comorbilità che interferiscono con la riposta alla terapia da parte del paziente. Tutto questo può aumentare il rischio di cronicizzazione della condizione patologica principale per la quale era stato prescritto inizialmente il trattamento. In molte patologie, quali ad esempio i disturbi psichiatrici, la mancata adesione al trattamento comporta delle conseguenze potenzialmente molto gravi per il paziente, prima fra tutte quella di un elevato tasso di ricadute e riospedalizzazioni. I pazienti dimessi dall'ospedale dopo la stabilizzazione della malattia e, trascorsa qualche settimana, vi ritornano perché hanno sospeso il trattamento. Le ricadute, con relativa riospedalizzazione, oltre ad avere ripercussioni negative, a breve e lungo termine, sulla sfera intellettiva del paziente e sull'evoluzione della malattia, rappresentano un peso non indifferente per la famiglia e per la società. Oltre ai costi di ospedalizzazione che impattano pesantemente sulla spesa sanitaria, bisogna infatti considerare l'impatto socio-economico di un impiego improprio dei farmaci derivante dal fatto che i pazienti con ricadute non possono reinserirsi nell'ambiente lavorativo e corrono il rischio di rimanere a carico delle proprie famiglie. Di conseguenza, peggiora la qualità dei rapporti familiari e sociali e la qualità di vita del soggetto malato.
- Per alcune condizioni patologie, la mancata adesione alle terapie si traduce inoltre in un aumento della morbilità e mortalità. Dati relativi alla gestione delle malattie cardiovascolari, ad esempio, evidenziano un aumento degli eventi e della mortalità cardiovascolare nei pazienti non aderenti.

3.3 Principali Cause di scarsa Aderenza alla Terapia

Le cause principali della scarsa aderenza ai trattamenti sono rappresentate da:

- Scarsa comunicazione medico-paziente;
- Assenza di visite di controllo periodiche;
- Decadimento cognitivo (tipico negli anziani);
- Complessità del trattamento;
- Mancata conoscenza del perché si fa il trattamento;
- Scarsa informazione in merito alle terapie;
- Inconsapevolezza della malattia;



- Follow-up inadeguato;
- Fattori socio economici;
- Depressione.

4 *La Patologie croniche respiratorie nella Regione Puglia ed il grado di aderenza alla terapia*

In base ai dati riportati sul Rapporto Osmed sull'uso dei farmaci pubblicato dall'AIFA, le patologie croniche respiratorie a livello nazionale risultano caratterizzate da un bassissimo grado di aderenza alla terapia farmacologica che si attesta intorno al 13,4 %.
Tale dato risulta addirittura peggiorativo con specifico riferimento alla Regione Puglia che risulta caratterizzata da grado di aderenza alla terapia farmacologica per tali patologie pari al 11,3%.

5 *La patologia Asmatica*

L'asma è un grave problema di salute globale, che interessa tutte le fasce d'età. La sua prevalenza è in aumento in molti Paesi, soprattutto nei bambini. Anche se alcuni Paesi hanno assistito a un calo dei ricoveri e dei decessi per asma, l'asma impone a tutt'oggi un peso gravoso sulla società e sui sistemi sanitari. L'asma è causa di rilevanti problemi di salute nella popolazione, inclusi morte, morte prematura e ridotta qualità della vita nelle persone di tutte le età in tutte le parti del mondo. Globalmente l'asma è classificata al 16 ° posto tra le principali cause di disabilità, misurate in base al DALY disability-adjusted life years (anni di vita vissuti al netto della disabilità): 15 milioni di giorni di vita in buona salute perduti annualmente, pari a circa l'1% di tutti i DALYs; l'asma è causa di perdita di produttività sul lavoro, elevati costi terapeutici e, per l'asma pediatrico, causa di forte disagio per le famiglie.
L'asma è una malattia eterogenea, caratterizzata generalmente da **infiammazione cronica.** È definita da una storia di sintomi respiratori quali respiro sibilante, dispnea, sensazione di costrizione toracica e/o tosse che variano nel tempo e in intensità, insieme a una variabile limitazione al flusso espiratorio. Sintomi e limitazione al flusso aereo tipicamente variano nel tempo e in intensità. Queste variazioni sono spesso indotte da fattori come l'esercizio fisico, l'esposizione a allergeni o a irritanti, cambiamenti climatici o infezioni virali delle vie respiratorie e possono risolversi spontaneamente o in risposta a farmaci, e possono talvolta non presentarsi per settimane o mesi. L'asma si associa generalmente a iperreattività delle vie aeree a stimoli diretti o indiretti e a infiammazione cronica delle vie aeree. Queste caratteristiche solitamente persistono anche quando i sintomi sono assenti o la funzione polmonare è normale, ma possono normalizzarsi con il trattamento. In base alle diverse caratteristiche demografiche, cliniche e/o fisiopatologiche, è possibile identificare sottogruppi o cluster definiti "fenotipi di asma". Tra i più comuni si trovano:

- asma allergico (50% degli adulti e nell'80% dei bambini);
- asma non allergico;
- asma a insorgenza tardiva;
- asma con persistente limitazione al flusso aereo;

• asma associato a obesità.

Tutte queste forme hanno analoghe caratteristiche anatomo patologiche; è ormai accertato che un processo flogistico delle vie aeree rappresenta l'alterazione isto e immunopatologica caratteristica di tutti i pazienti asmatici, anche di quelli in fase di remissione clinica. L'infiammazione cronica delle vie aeree si associa a trasformazioni strutturali della parete bronchiale (danno epiteliale persistente, aumento dello strato muscolare, neoangiogenesi, aumento della matrice connettivale) che sono responsabili della persistenza dell'ostruzione bronchiale e dell'iperreattività bronchiale, anche quando il grado di infiammazione è modesto.

5.1 Epidemiologia e Costi

L'asma è una delle patologie non trasmissibili più comuni, e la più frequente malattia respiratoria cronica nel mondo; si stima che colpisca globalmente fino a 339 milioni di persone. La prevalenza varia tra fasce d'età e ampiamente tra i diversi paesi e tra aree diverse all'interno di un singolo paese. Tra gli adolescenti[4] la prevalenza dei sintomi di asma raggiunge il 20% nei paesi anglofoni e un valore < 5% nel subcontinente indiano, Asia del pacifico, Mediterraneo orientale, Europa settentrionale e orientale. L'attuale prevalenza di asma nell'Unione europea (UE) è in media dell'8,2% negli adulti e del 9,4% nei bambini, oltre 30 milioni di asmatici. In Italia dal 1991 al 2010, la prevalenza di asma è passata dal 4,1% al 6,6%, il 10% tra gli under 14. L'ISTAT indica un tasso di asma ogni 100 abitanti pari a 4,2% per l'Italia e 3,1% per la Puglia. Calcolati in base al dato di prevalenza dell' ISTAT, gli asmatici in Italia sarebbero 2.722.500. Se si fa riferimento alla popolazione di età superiore ai 6 anni, il numero degli asmatici in Puglia, risulta di 120.944 unità, così territorialmente distribuiti: Bari 31%, Lecce 20%, Foggia 15%, Taranto 14% (16.932), Brindisi 10%, BAT 10%.

I costi dell'asma sono molto elevati ed includono quelli diretti, derivanti dall'uso delle medicine e dei servizi sanitari, e quelli indiretti, connessi all'assenteismo scolastico dei bambini affetti, che aumenta con la gravità dell'asma, e al numero dei giorni utilizzati dai genitori per l'assistenza al figlio, e per gli adulti al numero di giorni persi di lavoro.

Il rapporto più recente del CDC (Centers for Disease Control and Prevention of U.S.), pubblicato nel gennaio 2018, ha quantificato il costo totale dell'asma - comprese le spese mediche, i giorni di assenza dalla scuola e dal lavoro e le morti - di $ 80 miliardi all'anno. Il CDC ha anche osservato che i costi dell'asma sono probabilmente superiori a $ 80 miliardi all'anno, perché il loro rapporto non includeva i dati di pazienti che non erano stati diagnosticati o trattati per l'asma.

In Europa il costo totale dell'asma nel 2003 è stato pari a 17.7 miliardi di euro, con una stima dei costi di 9,8 miliardi di euro, da imputare alla perdita di produttività, come conseguenza dello scarso controllo della malattia.

In Italia (2016) il costo totale stimato è stato di 5.445.000.000 pari a un costo totale per paziente di circa 2000 euro/anno con un'ammontare della spesa farmaceutica di 500-800 euro/annui per pz.

"I costi diretti dell'asma bronchiale (dal 1999 riconosciuta nella lista delle malattie croniche ed invalidanti ai sensi del DM 329/99) costituiscono tra l'1 ed il 2% della spesa sanitaria italiana complessiva; i costi indiretti rappresentano oltre il 50% dei costi complessivi, includendo anche il 31% delle assenze scolastiche, che causano assenze dal lavoro per i genitori, a cui vanno aggiunti i costi in termini di disagio/qualità della vita del paziente e della sua famiglia. Il Libro Bianco 2011

riporta che nel 2007 l'asma era tra i primi 10 DRG medici per numerosità di dimissioni nella fascia di età 0-17 anni in regime di ricovero ordinario."(ASMA E ALLERGIE RESPIRATORIE DA 0 A 18 ANNI. GARD Italy. 2015)

5.2 Fattori di rischio

L'asma è una malattia complessa, eterogenea la cui insorgenza e persistenza è dovuta all'interazione tra geni e ambiente. Le interazioni più importanti si hanno probabilmente nelle prime fasi della vita. Fattori ambientali multipli possono essere importanti nello sviluppo dell'asma; tali fattori sono sia biologici che sociologici; i primi includono allergeni, sia inalatori (acari della polvere, particolato di pollini) che alimentari, inquinanti (fumo di tabacco, anche passivo compreso il fumo materno pre-natale, inquinanti atmosferici da traffico stradale, inquinanti in ambiente di lavoro, tra il 5% e il 20% dei casi di asma ad insorgenza nell'età adulta può essere attribuito ad esposizione lavorativa), microbi, animali e domestici (cani e gatti), muffe; tra i secondi vengono annoverati il livello nutrizionale, di educazione e attenzione igienica e le condizioni economiche oltreché fattori psicologici.

5.3 Prevenzione

Si è detto che le interazioni tra fattori di rischio e asma sono più rilevanti nelle prime fasi di vita; questo si realizzerebbe attraverso una ***"finestra di opportunità"*** in utero e nelle prima infanzia. Per questo le raccomandazioni di buone pratiche di prevenzione, sostenute da evidenze, si riferiscono per lo più a questo periodo: l'evitare l'esposizione ambientale al fumo di tabacco durante la gravidanza e nel primo anno di vita è un aspetto essenziale di prevenzione.

Il controllo dell'esposizione al fumo (attivo e passivo) in tutte le fasi della vita, all'esposizione allergenica (acari della polvere, pollini, muffe, derivati epidermici di animali domestici) nei soggetti sensibilizzati, agli inquinanti outdoor (da traffico, industriali...) e indoor (fumo di tabacco ambientale, formaldeide e altri composti organici volatili, singolarmente o in miscele, muffe..), alle infezioni.

5.4 Diagnosi e Terapia

L'asma, pur essendo una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree, quando è diagnosticata precocemente e trattata adeguatamente, può essere controllata e consentire una buona qualità di vita o almeno accettabile, riducendo l'evoluzione verso forme gravi invalidanti, che richiedono il ricorso a farmaci sistemici come i corticosteroidi orali, gravati da pesanti effetti collaterali.

La diagnosi di asma, si basa sull'identificazione sia dei sintomi caratteristici quali sibili al respiro, dispnea, senso di costrizione toracica o tosse, sia sulla variabilità della limitazione al flusso aereo espiratorio, spontaneamente e/o dopo terapia broncodilatatrice. Il quadro sintomatologico è importante, perché i sintomi respiratori possono essere dovuti a una condizione acuta o cronica diversa dall'asma. L'asma si caratterizza per una variabile limitazione al flusso aereo espiratorio, cioè la funzione polmonare varia nel tempo e in estensione in misura maggiore rispetto alla popolazione normale. Nell'asma, la funzione respiratoria può variare dalla completa normalità all'ostruzione severa nello stesso paziente; la funzione polmonare (in particolare il volume espiratorio massimo al secondo (FEV1)) è inoltre il più utile tra gli indicatori di rischio

evoluzione sfavorevole della malattia; i test funzionali sono perciò fondamentali per la diagnosi, ma anche per la valutazione prognostica della malattia; quelli di base sono la spirometria/PEF con test di reversibilità.

Una volta posta la diagnosi di asma, si deve proseguire nel riconoscimento ed eliminazione (se possibile) dei fattori inducenti o scatenanti. L'identificazione dei fattori scatenanti la malattia, sia quelli eziologicamente importanti sia quelli che agiscono esclusivamente come fattori scatenanti il broncospasmo, è un passaggio fondamentale nella diagnosi della malattia e tipizzazione del paziente e va seguita da un programma educazionale volto a far riconoscere al paziente tali fattori inducenti, che per quanto possibile dovrà imparare ad evitare.

La **terapia farmacologica,** in particolare la terapia inalatoria con *device inalatori*, rappresenta il cardine del trattamento dell'asma.

Se la diagnosi di asma è stata correttamente effettuata, una terapia farmacologica appropriata al tipo e alla gravità dell'asma è in grado di tenere sotto controllo la maggior parte dei pazienti. I soggetti che non migliorano con il trattamento rappresentano l'eccezione; in tali casi è sempre necessario riconsiderare se **la diagnosi è esatta**, se **la terapia è adeguata alla gravità della malattia** (appropriatezza diagnostica e terapeutica) e se **il paziente assume la terapia prescritta** (aderenza terapeutica). Gli obiettivi a lungo termine della gestione dell'asma sono raggiungere un buon controllo dei sintomi e minimizzare il rischio futuro di esacerbazioni, di limitazione fissa al flusso aereo e di effetti collaterali del trattamento. Questo può essere ottenuto, al momento della diagnosi, scegliendo la terapia farmacologica (farmaci e modalità di somministrazione) attraverso la definizione del livello di gravità dell'asma; ai controlli successivi, attraverso una valutazione del controllo dei sintomi e funzione con il conseguente adeguamento della terapia al livello di controllo (*step-up* o *step-down*). La **gravità dell'asma** è l'intensità intrinseca del processo patologico, valutata al momento della diagnosi e retrospettivamente sulla base del livello di terapia necessario per il controllo dei sintomi e delle riacutizzazioni. Il **controllo dell'asma** valuta due ambiti: il controllo dei sintomi o "controllo clinico attuale" e il controllo del rischio futuro di prognosi sfavorevole, così come i problemi riguardanti la terapia quali la tecnica inalatoria e l'aderenza, gli effetti collaterali e le comorbidità. La gravità dell'asma e il suo controllo indicano quale passo (step) intraprendere per il trattamento. Le opzioni farmacologiche per il trattamento a lungo termine dell'asma, in base agli step crescenti da 1-5 per gravità e controllo, rientrano nelle seguenti tre categorie:

- farmaci di controllo (ICS_Inhaled corticosteroid, ICS/LABD_Inhaled corticosteroid/long-acting bronchodilator), sono usati per il trattamento regolare di mantenimento; riducono l'infiammazione delle vie aeree, controllano i sintomi e riducono i rischi futuri, quali riacutizzazioni e declino della funzione polmonare;
- farmaci d'emergenza, al bisogno (Beta2-Adrenergic Agonists, Short/Long-Acting): sono forniti a tutti i pazienti per l'uso al bisogno per i sintomi improvvisi, compresi il peggioramento dell'asma o le riacutizzazioni, sono inoltre raccomandati per la prevenzione a breve termine della broncocostrizione indotta da esercizio fisico;
- terapie aggiuntive per pazienti con asma grave [Farmaci aggiuntivi senza fenotipizzazione: tiotropio, antileucotrieni, teofillina; oppure trattamento aggiuntivo in base al fenotipo: anticorpi monoclonali nell'asma grave (anti-IgE, anti-IL5)].

Nonostante i progressi farmacologici nelle terapie, intervenuti nelle ultime due decadi, e l'ampia diffusione di Linee Guida per la gestione dell'asma, una rilevante percentuale di pazienti con asma continua ad avere difficoltà a ottenere un adeguato controllo della malattia. Il 46% dei bambini e il 55% degli adulti presentano un'asma non controllato o solo parzialmente controllata.

L'asma incontrollato si traduce in una ridotta qualità della vita per l'individuo, in una prognosi peggiore con evoluzione verso forme severe della malattia, e un onere economico maggiore per la società.

In questo contesto particolare rilievo assume l'asma grave (severo). L'asma grave è per definizione un'asma non controllato. L'asma grave pur rappresentando tra il 5% e il 10% di tutte le forme asmatiche, ha un costo almeno l'80% più alto di quello dell'asma stabile, con un consumo delle risorse totali dedicate alla malattia ≥ 50%.

Le principali cause dello scarso controllo dell'asma sono:

a) il mancato riconoscimento della malattia (sotto-diagnosticata), delle sue cause e della sua gravità;
b) errori nella prescrizione dei farmaci;
c) una comunicazione tra medico e paziente non sempre adeguata per quella che è una patologia cronica che può interessare molta parte della vita;
d) la mancata aderenza alla terapia;
e) errori nella tecnica d'uso degli inalatori.

Secondo i dati più diffusi in letteratura, fino al 50% dei pazienti con asma non è aderente alla prescrizione terapeutica, senza differenze significative nell'arco degli anni (*Joaquin Sanchis, 2016*). Questa percentuale potrebbe però essere più alta (~ 70%).

In uno studio recente (Adouni Lawani M et al. *Factors associated with adherence to asthma treatment with inhaled corticosteroids.* J Asthma. 2018), solo il 16% dei pazienti era aderente secondo il questionario Morisky-Green e solo il 9% dei pazienti era considerato aderente secondo i dati ufficiali delle farmacie.

La **scarsa aderenza** e la **tecnica inalatoria non corretta** sono punti fondamentali nello schema di valutazione degli aspetti terapeutici e dei fattori di rischio per scarso controllo delle linee guida GOLD 2017.

6 Ruoli della farmacia di comunità

Il professionista del farmaco deve avere un ruolo, all'interno del processo di cura, in piena collaborazione con le altre professioni sanitarie.

Se questo è vero nell'ospedale, dove il ruolo del farmacista di dipartimento (o reparto) è fondamentale per garantire la sicurezza del farmaco, l'appropriatezza e l'uso razionale delle risorse, è altrettanto vero nel territorio, dove l'opera del farmacista di comunità è un elemento decisivo per migliorare l'aderenza alla terapia, la sicurezza nell'uso dei medicinali prescritti dal medico e, di conseguenza, nell'evitare sprechi e maggiori costi indotti dall'aggravarsi delle malattie, in particolare quelle croniche, oltre che naturalmente in prendere parte in modo attivo e coordinato su tutte le campagne informative ed educazionali che il legislatore nazionale e regionale vorrà indicargli, insieme agli altri operatori sanitari, primo fra tutti il medico di medicina generale e il pediatra di libera scelta.

6.1 Il supporto della innovazione in ambito ICT (il fascicolo sanitario elettronico)

Il fascicolo sanitario elettronico (FSE) è istituito dalla Regioni, secondo quanto previsto dall'art. 12 del d.l. 18/10/2012, n. 179 convertito, con modificazioni, dalla legge 17/12/2012 n. 221 e successive modifiche ed integrazioni.

L'art. 1 comma 382 della legge di bilancio 2017, con un emendamento al sopra citato art. 12 del d.l. 179/2012, ha previsto un'accelerazione nella realizzazione del FSE, attraverso la realizzazione dell'infrastruttura nazionale per l'interoperabilità (INI) dei fascicoli regionali da parte del Ministero dell'economia e delle finanze, utilizzando l'infrastruttura del Sistema Tessera Sanitaria.

Secondo quanto stabilito dalla suddetta normativa, il fascicolo sanitario elettronico è **l'insieme dei dati e dei documenti digitali di tipo sanitario e socio-sanitario generati da eventi clinici presenti e trascorsi riguardanti l'assistito.** Per le finalità di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione, il FSE consente ai professionisti ed agli operatori sanitari e sociosanitari coinvolti nel processo di cura del paziente di accedere ai suoi dati e documenti sanitari e di condividerli: è, pertanto, uno degli strumenti abilitanti, nel pieno rispetto della normativa in materia di trattamento dei dati personali, della presa in carico integrata dell'assistito, in particolare quando affetto da patologie croniche.

Inoltre, con particolare riferimento al ruolo dei farmacisti, il comma 2-bis del suddetto art. 12, introdotto dal d.l. n. 69/2013, convertito dalle legge n. 98/2013, prevede che *"per favorire la qualità, il monitoraggio, l'appropriatezza nella dispensazione dei medicinali e l'**aderenza** alla terapia ai fini della sicurezza del paziente, è istituito il **dossier farmaceutico** quale parte specifica del FSE, **aggiornato a cura della farmacia che effettua la dispensazione**".*

Ai sensi del comma 7 dell'art. 12 del d.l. 179/2012 i contenuti del FSE e del dossier farmaceutico, nonché le modalità tecniche di implementazione degli stessi, sono definiti con uno o più decreti del Ministro della salute e del Ministro delegato per l'innovazione tecnologica, di concerto con il Ministro per la pubblica amministrazione e la semplificazione e il Ministro dell'economia e delle finanze.

Ad oggi, rispetto alle previsioni del sopra citato art. 7, è stato pubblicato il DPCM 29 settembre 2015 n. 178 recante *"Regolamento in materia di fascicolo sanitario elettronico"* che definisce, tra l'altro, i servizi minimi che devono essere assicurati dalle Regioni in sede di prima applicazione (art. 27), prevedendo l'alimentazione del FSE almeno con il profilo sanitario sintetico e con i referti di laboratorio.

Con specifico riferimento alla regione Puglia, la Giunta regionale, con deliberazione n. 231 del 8/3/2016, ha autorizzato l'avvio del sistema regionale di fascicolo sanitario elettronico, conformemente a quanto previsto dal progetto presentato ai sensi del comma 15-quater dell'art. 12 del d.l. n. 179/2012 ed approvato dal Ministero della Salute e dalla Agenzia per l'Italia Digitale con nota prot. 0009034-10/12/2015-DGSISS.

Il FSE pugliese è stato, quindi, avviato in produzione per l'accesso ai cittadini ed agli operatori autorizzati a partire dal **18 maggio 2016** ed è attualmente in fase di evoluzione secondo quanto previsto dall'art. 1 comma 382 della legge di bilancio 2017 e dai successivi decreti attuativi.

L'infrastruttura centrale del fascicolo sanitario elettronico pugliese è rappresentata dal **Sistema Informativo Sanitario Territoriale** (SIST Puglia, www.sist.puglia.it), per mezzo del quale è stato realizzato il collegamento in rete dei medici di medicina generale, dei pediatri di libera scelta, delle farmacie territoriali pubbliche e private convenzionate e delle Aziende pubbliche del Servizio Sanitario Regionale, con progressiva estensione anche alle strutture sanitarie e sociosanitarie private accreditate.

Il SIST Puglia è la medesima piattaforma informatica con la quale la Regione Puglia ha realizzato il sistema di accoglienza regionale (SAR) per la implementazione della ricetta dematerializzata, facendo pertanto convergere due importanti progetti verso un'unica soluzione informatica che facilita, anche ai fini del FSE, l'interconnessione in particolare dei medici prescrittori (MMG, PLS e specialisti ambulatoriali ed ospedalieri), delle farmacie territoriali convenzionate e delle strutture specialistiche ambulatoriali che sono gli attori principali del *ciclo prescrittivo ed erogativo* di farmaci, visite ed esami specialistici.

Il fascicolo sanitario è alimentato solo previo consenso libero ed informato dell'assistito o, nel caso di minori, da chi esercita la responsabilità genitoriale. In Puglia il consenso può essere reso, ad oggi, con le seguenti tre modalità:

- accedendo al portale regionale della salute "PugliaSalute" (www.sanita.puglia.it) con le proprie credenziali SPID (sistema pubblico di identità digitale) o mediante la tessera sanitaria con funzione anche di carta nazionale dei servizi (CNS), purché attivata;
- recandosi di persona presso gli sportelli dell'anagrafe assistiti del proprio Distretto sociosanitario;
- dal proprio medico di medicina generale o dal pediatra di libera scelta.

Sono in fase di definizione altri canali per rendere attivo il processo di attivazione del FSE, tra cui quello delle farmacie convenzionate pubbliche e private accreditate.

In tale contesto è stato redatto anche il "Piano triennale di sanità digitale 2018/2020 del Servizio Sanitario Pugliese", approvato con la deliberazione della Giunta regionale n. 1803/2018, con lo scopo di:

- descrivere il "modello strategico di evoluzione" della sanità digitale in Puglia;
- fornire alle Aziende pubbliche indicazioni volte a garantire che i processi di acquisizione, sviluppo ed evoluzione dei sistemi informativi siano in linea con la programmazione sanitaria nazionale e regionale in materia, soddisfino la coerenza architetturale del disegno complessivo e garantiscano i requisiti minimi necessari per assicurare l'integrazione e la cooperazione con i sistemi regionali e nazionali;
- definire un "modello di governance" a supporto di sistema di management condiviso, coordinato ed ed armonizzato con l'importante "coinvolgimento strutturale" degli "stakeholders" istituzionali.

In un tale scenario non può che essere centrale il ruolo della infrastruttura di fascicolo sanitario elettronico. Rispetto a quanto delineato nel Piano triennale per l'informatica nella PA 2017-2019

che descrivere il FSE, nell'ambito dell'ecosistema sanità, come "lo strumento attraverso il quale il cittadino può tracciare, consultare e condividere la propria storia sanitaria", connotandolo prioritariamente come un servizio per il cittadino,

il piano regionale attribuisce prioritariamente al FSE la funzione di assicurare la messa in rete e la cooperazione tra i professionisti sanitari e sociosanitari (medici di medicina generale, specialisti ambulatoriali ed ospedalieri, farmacisti, operatori dei servizi di emergenza-urgenza, ecc.), che, seppur operando in strutture sanitarie diverse ed in momenti differenti, possono condividere le informazioni di un assistito, migliorando la qualità delle cure. Il FSE non è solo un servizio al cittadino, ma deve diventare soprattutto uno strumento di supporto quotidiano all'attività dei professionisti e degli operatori sanitari.

La deliberazione di approvazione del piano conferma, infatti, *"il ruolo centrale del progetto regionale di fascicolo sanitario elettronico, quale piattaforma principale in grado di assicurare la presa in carico e la continuità dell'assistenza attraverso la condivisione delle informazioni, a cui fare riferimento prioritariamente nella implementazione delle iniziative regionali di attuazione del piano nazionale delle cronicità, di definizione dei percorsi diagnostici terapeutici e di creazione delle reti delle patologie"*.

Cruciale è anche il ruolo che potrà svolgere il dossier farmaceutico, quale documento del FSE, una volta che ne saranno stabiliti definitivamente i contenuti a livello nazionale, sebbene già oggi le informazioni derivanti dal conferimento delle prescrizioni dematerializzate farmaceutiche e delle relative erogazioni, nonché la prossima evoluzione prevista a livello regionale di conferimento nel FSE dei dati essenziali dei piani terapeutici, possono fornire ai farmacisti, coinvolti nei programmi sperimentali di incremento dell'aderenza terapeutica dei pazienti cronici, un rilevante bagaglio di informazioni. Non a caso con la deliberazione della Giunta regionale n. 2032/2016, di istituzione della "Commissione Permanente Regionale per la Farmacia dei Servizi", si dà mandato alla stessa Commissione di definire "modalità, anche mediante l'utilizzo degli tecnologie della informazione e della comunicazione con particolare riferimento al fascicolo sanitario elettronico, che consentano alle farmacie, configurandosi come "presidio sanitario territoriali" di supportare un sistematico monitoraggio sull'uso corretto dei farmaci attraverso una particolare presa in carico del paziente cronico."

7 Il Progetto Regionale

Nell'alveo della Commissione per la Farmacia dei Servizi della Regione Puglia di cui alla D.G.R. n. 2032/2016 è stato istituito un gruppo di lavoro finalizzato a definere la progettualità disposta dalla Giunta Regionale con D.G.R. 473/2017 inerente la prima applicazione da parte delle farmacie del servizio di revisione dell'uso dei medicinali (*Medicine Use Review*), finalizzato, in via sperimentale, ad assicurare l'aderenza farmacologica alle terapie, con conseguente riduzione dei costi per le spese sanitarie relative ai pazienti affetti da asma.

Partendo dalla valutazione epidemiologica della patologia Asmatica nella Regione Puglia e più in particolare della provincia di Taranto, caratterizzata dalla peculiarità della presenza sul territorio di un complesso sistema industriale, tra i maggiori in Italia, fonte di complesse ricadute d'inquinamento ambientale (polveri sottili di ferro e carbone, idrocarburi policiclici aromatici,

monossido di carbonio e zolfo, solfuro di magnesio e zolfo) fattori di rischio per asma, il gruppo di lavoro regionale della Farmacia dei Servizi ha condiviso l'opportunità di avviare la prima fase pilota della progettualità di cui sopra partendo dal territorio della provincia di Taranto.

7.1 Razionale del Progetto

L'obiettivo generale è proporre un percorso assistenziale per la patologia cronica asmatica, che fa della farmacia un importante presidio sanitario territoriale in grado di contribuire

1. all'identificazione dei soggetti a rischio di una scorretta gestione della patologia per scarsa aderenza alle terapie prescritte,
2. alla realizzazione di metodiche e strategie concrete, in particolare interventi educazionali, in grado di offrire al cittadino malato d'asma strumenti e motivazioni che migliorino l'aderenza alla terapia e attraverso questo il controllo della malattia, prevenendone l'evoluzione verso forme gravi.

Ai fini operativi, il farmacista della farmacia convenzionata del territorio provinciale di Taranto provvede

1) ad individuare i pazienti asmatici potenzialmente arruolabili al progetto sulla base di criteri stabiliti dal protocollo;
2) alla successiva presa in carico degli stessi, mediante la compilazione informatizzata di questionari, finalizzati a valutare il grado di controllo/aderenza alla terapia.

Contestualmente alla fase di arruolamento il farmacista provvede a richiedere ed acquisire dall'assistito il consenso informato all'attivazione del fascicolo sanitario elettronico (FSE) che provvede quindi ad abilitare e contestualmente effettua l'attività di *counselling* al paziente invitandolo a contattare il proprio medico curante/specialista per gli approfondimenti sulla corretta gestione terapeutica della propria patologia ed eventuali valutazioni cliniche del caso.
I pazienti arruolati saranno successivamente sottoposti a follow-up al fine di valutare gli esiti dell'attività svolta da parte delle farmacie in termini di miglioramento dell'aderenza alla terapia.
Alla fine del progetto i dati informatizzati registrati dalle farmacie e relativi sia al questionario di arruolamento iniziale che a quello di follow-up saranno estrapolati e sottoposti a valutazione al fine verificare gli esiti del progetto.

7.2 Criteri per l'attuazione del Progetto

1) **Numero limite di Farmacie convenzionate che potranno partecipare al progetto:**
si stabiliscono dei valori soglia che prevedono la possibilità di partecipazione al progetto da un numero minimo di 60 farmacie ad un numero massimo di 100 farmacie appartenenti all'area della provincia di Taranto, tenuto conto della necessità di garantire una significatività statistica al progetto da effettuare.

2) **Criteri di adesione delle Farmacie convenzionate al progetto:**

ai fini dell'adesione al progetto da parte delle farmacie, verranno utilizzati i seguenti criteri di accesso:

a) criterio temporale, secondo il quale saranno ammesse a partecipare al progetto le prime 100 farmacie che faranno pervenire la propria domanda di adesione entro un tempo limite da stabilirsi in relazione alla data di avvio del progetto (iscrizione mediante accesso della farmacie della ASL TA ad area applicativa Edotto sulla farmacia dei Servizi, entro un arco temporale da definirsi in base alla data di avvio del progetto);
b) criterio di partecipazione obbligatoria di almeno una unità di farmacista per ogni farmacia alle attività di formazione, da effettuarsi da parte degli Ordini professionali dei farmacisti in collaborazione con Federfarma provinciale (ai fini della successiva abilitazione delle farmacie che hanno svolto l'attività di formazione all'area applicativa della Farmacia dei Servizi implementata sul sistema Edotto, la consulta degli Ordini dei Farmacisti fornirà alla Regione ed alla Società Exprivia, entro e non oltre 7 gg lavorativi dalla data di ultimazione delle attività formative, l'elenco delle farmacie – codice provinciale farmacia di Edotto - da abilitare al progetto);
c) criterio di presenza nella farmacia che intende aderire al progetto di uno spazio dedicato e riservato (diverso dal banco per la dispensazione dei farmaci) con postazione pc e collegamento alla linea internet per la registrazione dei dati del questionario da somministrare e per l'attività di *counselling* al paziente (il possesso del requisito dovrà essere autocertificato dalla farmacia mediante apposita funzionalità prevista nel sistema informativo Edotto – Area Applicativa Farmacia dei Servizi);

3) **Tipologia di questionario da sottoporre agli assistiti per la valutazione dell'aderenza alla terapia:**
il questionario da utilizzare per le finalità del progetto è stato definito partendo dal modello di Morisky, validato in letteratura scientifica, al quale sono state apportate alcune modifiche e integrazoni sulla base delle indicazioni del gruppo di lavoro regionale.
Il questionario di arruolamento e follow-up definito, è stato implementato nel sistema informativo regionale Edotto e reso disponibile per l'accesso alla compilazione esclusivamente da parte delle farmacie che risultino essere in possesso dei requisiti di cui ai punti 1) e 2).

4) **Criteri di arruolamento dei pazienti da parte delle farmacie partecipanti al progetto:**
potranno essere arruolati tutti i pazienti che accedono alle farmacie aderenti al progetto ed in base ai seguenti criteri di inclusione/esclusione:

a) Criteri di inclusione

soggetti residenti nel territorio della ASL TA già in terapia (verifica da effettuarsi mediante questionario arruolamento), che giungono in farmacia per dispensazione di farmaci ATC R03 con device inalatore:

- di **età > 6 anni** con diagnosi di asma bronchiale in regime di esenzione SSN per patologia, codice 007.493 (ASMA);
- di età **> 6 e < 40 anni,** già in terapia nell'anno precedente con farmaci ricompresi nell'elenco degli AIC implementato nei gestionali delle farmacie aderenti al progetto tramite le relative software house e riferibili agli **ATC:**

  - R03BA (Steroidi inalatori: R03BA01 Beclometasone, R03BA02 Budesonide, R03BA03 Flunisolide, R03BA05 Fluticasone, R03BA08 Ciclesonide),

  - R03AC (Agonisti selettivi dei beta-2-adrenorecettori: R03AC02 Salbutamolo, R03AC12 Salmeterolo, R03AC13 Formoterolo),

  - R03AK (Beta2 in associazione-laba: R03AK06 salmeterolo/fluticasone, R03AK07 budesonide/formoterolo, R03AK08 beclometasone/formoterolo, R03AK10 fluticasone/vilanterolo, R03AK11 fluticasone/formoterolo),

  - R03DC (antileucotrienici: R03DC03 montelukast).

i soggetti di età < 12 anni possono essere arruolati a condizione di poter intervistare un genitore

b) Criteri di esclusione

- soggetti non residenti nel territorio della ASL TA;
- soggetti residenti nel territorio della ASL TA che giungono in farmacia per la prima prescrizione per asma dei farmaci ATC R03 con device inalatore (verifica da effettuarsi mediante questionario arruolamento);
- soggetti residenti nel territorio della ASL TA portatori di esenzione SSN per patologia codice 057 BPCO (BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA_BPCO);
- soggetti residenti nel territorio della ASL TA portatori di esenzione SSN per patologia codice 024 (INSUFFICIENZA RESPIRATORIA CRONICA);

La farmacia che provvede all'arruolamento di un dato paziente al progetto mediante la prima somministrazione del questionario, dovrà obbligatoriamente essere la stessa che provvede alle successive fasi di follow-up per lo stesso paziente.

Il disegno dello studio osservazionale di cui al progetto considera come "gruppo di controllo" quello costituito dai pazienti asmatici residenti nel territorio dell'Asl di Taranto che, pur rispondendo ai requisiti di arruolamento stabiliti dallo studio, non risultano essere stati arruolati allo stesso da parte delle farmacie di comunità.

5) **Durata del Progetto:**

dodici mesi di cui :

- i primi sei mesi sono di arruolamento;
- i successivi sei mesi sono da dedicare esclusivamente al *follow-up.*

7.3 Fasi di attuazione del Progetto:

1) **Attività di formazione alle Farmacie:**

le attività formative dovranno essere organizzate ed effettuate a cura degli Ordini Professionali dei Farmacisti, in collaborazione con la Federfarma provinciale, garantendo l'espletamento delle stesse nell'arco temporale massimo di una giornata.

2) **Arruolamento dei pazienti:**
da effettuarsi sulla base dei criteri di cui al punto 4) e 5) del paragrafo 7.2, mediante la somministrazione del questionario, previa acquisizione del consenso informato al trattamento dei dati ed all'attivazione del Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE) da parte dell'assistito; in tale fase le farmacie dovranno provvedere anche a richiedere all'assistito arruolato i recapiti (ad es. telefono) ai quali lo stesso dovrà essere contattato per le successive fasi di *follow-up*.

3) **Registrazione in maniera informatizzata dei dati relativi al questionario implementato sul sistema informativo regionale Edotto:**
tale attività dovrà essere effettuata mediante l'accesso diretto on-line al sistema Edotto da parte della farmacia. Il tempo limite entro il quale dovrà essere conclusa tale attività nei confronti del paziente non dovrà essere superiore a 15 min., al fine di non disincentivare l'adesione al progetto da parte degli assistiti arruolabili.

4) **Attivazione del Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE) in maniera informatizzata:**
tale attività dovrà essere effettuata mediante l'accesso diretto al sistema informativo regionale Edotto da parte della farmacia all'atto dell'arruolamento del paziente, dopo aver acquisito dallo stesso il consenso per via orale all'attivazione del FSE.

5) **Invito al paziente a rivolgersi al proprio medico curante/specialista di riferimento:**
terminata la fase di arruolamento il farmacista invita il paziente a rivolgersi al proprio medico curante/specialista per approfondimenti sulla corretta gestione terapeutica della propria patologia ed eventuali valutazioni cliniche del caso.

6) **Follow-up del paziente:**
tale azione deve essere effettuata da parte delle farmacie in due *step* successivi alla fase di reclutamento, secondo lo schema temporale di seguito:

- t_0: reclutamento, con prima somministrazione del questionario;
- t_1: *follow-up* dopo 1 mese, con seconda somministrazione del questionario;
- t_6: *follow-up* dopo 6 mesi, con terza somministrazione del questionario.

Le operazioni di *follow-up*, potranno essere gestite anche mediante contatto telefonico del paziente al t_1 e al t_6, in alternativa all'intervista di persona presso la farmacia.

7) **Valutazione dei dati e degli esiti del progetto:**
al termine del progetto, i dati informatizzati e conferiti al sistema Edotto, relativi ai questionari di arruolamento e follow-up, saranno estratti ed elaborati dall'Area Sistemi Informativi e Care Intelligence dell'A.Re.S.S. Puglia che provvederà altresì a validare i

risultati del progetto mediante controllo incrociato dei dati pseudonimizzati dei pazienti rilevati dai flussi amministrativi ed inerenti i ricoveri ospedalieri (per individuare eventuali riacutizzazioni) ed i consumi farmaceutici (per verificare tramite il consumo delle DDD – Defined Daily Dose – il grado di aderenza alla terapia farmacologica).

7.4 Finanziamento progetto:

Ai sensi di quanto stabilito dalla D.G.R. n. 473/2017, il progetto sarà finanziato con fondi stanziati dal Ministero della Salute in ottemperanza alle previsioni dell'art.1, commi 571-572-573 della L. 208/2015. Tali fondi ammontano per la Regione Puglia complessivamente pari ad euro 67.300,00 e risultano introitati con D.D. n. 257 del 27/12/2016 al capitolo di spesa n. 1301001.

7.5 Criteri per la remunerazione alle farmacie aderenti al progetto:

Alle singole farmacie che parteciperanno al progetto, fermo restando il possesso di tutti i requisiti stabiliti per l'accesso allo stesso di cui ai punti 1), 2) e 3) del paragrafo 7.2, sarà riconosciuto un contributo di start-up, sotto forma di compenso *una tantum* della somma pari ad euro 50,00 (cinquanta), oltre IVA, per le spese iniziali di formazione, acquisto dotazione tecnologica e informazione. Il contributo sarà corrisposto previo login della farmacia alla sezione dedicata del Sistema Informativo Edotto per l'accesso alla compilazione del questionario di arruolamento e di follow-up previsti dal progetto, a garanzia che la farmacia risulti in possesso di tutti i requisiti previsti per l'espletamento del progetto.

Tenuto conto che il numero massimo di farmacie che potranno aderire al progetto è stabilito in 100 farmacie, le spese di start-up andranno ad incidere sul fondo stanziato per un importo pari ad euro 6.100 iva inclusa al 22%, nel caso di adesione completa di tutte e 100 le farmacie previste.

Resta disponibile ai fini del finanziamento delle ulteriori attività progettuali da espletare la somma pari ad euro 61.200,00 che in base numero massimo di farmacie previste per la partecipazione al progetto consente una remunerazione massima per singola farmacia pari ad euro 612,00 (IVA inclusa).

Ciò posto si definisce il seguente modello di remunerazione da applicarsi al progetto:

a) non è prevista alcuna remunerazione per arruolamenti inferiori a n. 5 pazienti;
b) per ogni singolo paziente arruolato per il quale risultino essere state concluse anche le fasi di follow-up a 1 e a 6 mesi, verrà corrisposta la remunerazione pari ad euro 6,00 (iva inclusa), per i pazienti da 1 a 10;
c) per ogni singolo paziente arruolato per il quale risultino essere state concluse anche le fasi di follow-up a 1 e a 6 mesi, verrà corrisposta la remunerazione pari ad euro 10,00 (iva inclusa) per i pazienti da 11 a 20;
d) per ogni singolo paziente arruolato per il quale risultino essere state concluse anche le fasi di follow-up a 1 e a 6 mesi, verrà corrisposta la remunerazione pari ad euro 15,00 (iva inclusa) per i pazienti da 21 a 50;
e) la remunerazione verrà riconosciuta per un numero massimo di arruolamenti pari a 50 pazienti per ogni singola farmacia, fatto salvo il caso in cui al termine del progetto dovessero risultare

somme residue del fondo per mancato raggiungimento del *quorum* massimo di arruolamenti da parte delle farmacie partecipanti; in tal caso tali somme saranno distribuite in egual modo a tutte le farmacie che risultino aver arruolato un numero di pazienti superiore a 50.

Riferimenti Bibliografici

Degli Esposti L, Saragoni S, Batacchi P, et al. *Adherence to statin treatment and health outcomes in an Italian cohort of newly treated patients: results from an administrative database analysis.* Clin Ther 2012; 34:190-9

Boulet LP et al., Adherence: the goal to control asthma. Clin Chest Med. 2012 Sep;33(3):405-1

Kronish IM, Ye S. *Adherence to cardiovascular medications: lessons learned and future directions.* Prog Cardiovasc Dis 2013; 55:590-600.

SNLG-Regioni – Linee guida sull'asma bronchiale, Regione Toscana, 2014.

ASMA E ALLERGIE RESPIRATORIE DA 0 A 18 ANNI, GARD Italy, 2015.

Linee Guida Italiane GINA (Global Initiative for Asthma), Italy, 2017.

Strachan D. et al, International Study of Asthma and Allergies in Childhood, 1992-2005 _ISAAC. UK Data Service. SN: 8131. 2017.

The Third Global Asthma Report prepared by the Global Asthma Network (GAN). World Health Organization (WHO). 2018.

Brusa P. et al. Progetto Asma - aderenza alla terapia e Farmacia di Comunità – Regione Piemonte. 2018

Adouni Lawani M et al. *Factors associated with adherence to asthma treatment with inhaled corticosteroids.* J Asthma. 2018

PDTA "percorso diagnostico terapeutico assistenziale"- Asma. Regione Puglia. 2019

Il presente allegato si compone di n. 19 pagine

Il Dirigente della Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche

Allegato A-sub.1

Questionario di valutazione dell'Aderenza alla Terapia

Iniziali Nome e Cognome: Età: Sesso:

Questionario sociale

Di quanti membri si compone la Sua famiglia (persone conviventi), oltre a Lei?		
La famiglia può contare in caso di necessità, sull'aiuto personale di persone non conviventi?	Parenti	
	Amici	
	Vicini	
	Altre persone a titolo gratuito (es. volontari di associazioni)	
	Altre persone a pagamento (es. badante, colf)	
Qual è il Suo titolo di studio?	Licenza elementare	
	Licenza media o avviamento professionale	
	Diploma di scuola superiore di 2-3 anni	
	Diploma di scuola superiore di 4-5 anni	
	Diploma universitario o più	

E' la prima volta che usa un farmaco prescritto dal medico per il trattamento dell'asma? (in caso di risposta positiva stop questionario ed esclusione dal progetto; in caso di risposta negativa continua questionario ed inclusione nel progetto)	**SI**	**NO**

Questionario Aderenza (fase di arruolamento)

Somministrato all'atto dell'arruolamento del paziente

Chi Le ha diagnosticato la malattia asmatica per la prima volta?	☐ MMG/PLS ☐ Spec. Pneumologo ☐ Spec. Allergologo ☐ Non ricordo
Da quanto tempo è in terapia per l'asma? / Quanti mesi o anni fa ha cominciato la terapia per l'asma?	☐ |____| mesi ☐ |____| anni ☐ non ricorda/non sa

[I] RIACUTIZZAZIONI

	Non sa/ricorda	Sì	No
Nell'ultimo mese ha modificato / aumentato i dosaggi dei farmaci abituali?			
Se Sì, lo ha fatto su indicazione di un medico?			
Ha dovuto anticipare i tempi di visite mediche di controllo?			
Ha avuto accessi al Pronto Soccorso per problemi respiratori nell'ultimo anno?			

Ha avuto ricoveri ospedalieri per problemi respiratori nell'ultimo anno?				
Se sì, quante volte? PS_____ ricoveri _____				
[II] COMORBILITÀ				
		Non sa/ricorda	**Sì**	**No**
Prende farmaci per altre malattie?				
Se sì, quale?	*Ipertensione arteriosa*			
	Scompenso cardiaco			
	Diabete mellito			
	Dislipidemia			
	Altro			

[III] SAPER ASSUMERE I FARMACI

N.B. nella videata devono comparire solo i nomi delle classi di farmaci. Se il farmacista segna Sì allora per ciascun farmaco appaiono le relative domande di approfondimento

Quali medicinali utilizza?		
Beta 2 agonisti (ad azione BREVE) (es. salbutamolo/formoterolo)	**Sì**	**No**
Nome principio attivo [elenco sul database]		
Nelle ultime 4 settimane, quanto spesso hai usato il farmaco per inalazione o per aerosol *Mai*	SI	NO
1 volta la settimana o meno	Sì	No
2-3 volte la settimana	Sì	No
1-2 volte al giorno	Sì	No
3 o più volte al giorno	SI	NO
Beta 2 agonisti (ad azione PROLUNGATA) (es. salmeterolo/formoterolo)	**Sì**	**No**
Nome principio attivo [elenco sul database]		
A volte dimentica di prendere i broncodilatatori?	Sì	No
Nelle ultime due settimane ci sono stati giorni in cui non ha preso i broncodilatatori (non perché se lo è dimenticato)?	Sì	No
Quando sente che la malattia è sotto controllo, le capita di smettere di prendere i broncodilatatori?	Sì	No
Ha mai diminuito le dosi o smesso di prendere i broncodilatatori senza dirlo al suo medico, perché si sentiva peggio quando li prendeva?	Sì	No
Glucocorticoidi per via inalatoria (es. beclometasone)	**Sì**	**No**
Nome principio attivo [elenco sul database]		
A volte dimentica di prendere gli steroidi?	Sì	No
Nelle ultime due settimane ci sono stati giorni in cui non ha preso gli steroidi (non perché se lo è dimenticato)?	Sì	No

Quando sente che la malattia è sotto controllo, le capita di smettere di prendere gli steroidi?	Sì	No
Ha mai diminuito le dosi o smesso di prendere gli steroidi senza dirlo al suo medico, perché si sentiva peggio quando li prendeva?	Sì	No
Anticolinergici (es. tiotropio bromuro)	**Sì**	**No**
Nome principio attivo [elenco sul database]		
A volte dimentica di prendere gli anticolinergici?	Sì	No
Nelle ultime due settimane ci sono stati giorni in cui non ha preso gli anticolinergici (non perché se lo è dimenticato)?	Sì	No
Quando sente che la malattia è sotto controllo, le capita di smettere di prendere gli anticolinergici?	Sì	No
Ha mai diminuito le dosi o smesso di prendere gli anticolinergici senza dirlo al suo medico, perché si sentiva peggio quando li prendeva?	Sì	No
Antiallergici (cromoglicato e nedocromile)	**Sì**	**No**
Nome principio attivo [elenco sul database]		
A volte dimentica di prendere gli antiallergici?	Sì	No
Nelle ultime due settimane ci sono stati giorni in cui non ha preso gli antiallergici (non perché se lo è dimenticato)?	Sì	No
Quando sente che la malattia è sotto controllo, le capita di smettere di prendere gli antiallergici?	Sì	No
Ha mai diminuito le dosi o smesso di prendere gli antiallergici senza dirlo al suo medico, perché si sentiva peggio quando li prendeva?	Sì	No
Inibitori delle Fosfodiesterasi (es. teofillina)	**Sì**	**No**
Nome principio attivo [elenco sul database]		
A volte dimentica di prendere il medicinale?	Sì	No
Nelle ultime due settimane ci sono stati giorni in cui non ha preso il medicinale (non perché se lo è dimenticato)?	Sì	No
Quando sente che la malattia è sotto controllo, le capita di smettere di prendere il medicinale?	Sì	No
Ha mai diminuito le dosi o smesso di prendere il medicinale senza dirlo al suo medico, perché si sentiva peggio quando li prendeva?	Sì	No
Antagonisti dei Recettori dei Leucotrieni (es. montelukast)	**Sì**	**No**
Nome principio attivo [elenco sul database]		
A volte dimentica di prendere il medicinale?	Sì	No
Nelle ultime due settimane ci sono stati giorni in cui non ha preso il medicinale (non perché se lo è dimenticato)?	Sì	No

Quando sente che la malattia è sotto controllo, le capita di smettere di prendere il medicinale?	Sì	No
Ha mai diminuito le dosi o smesso di prendere il medicinale senza dirlo al suo medico, perché si sentiva peggio quando li prendeva?	Sì	No
Anticorpi monoclonali (es. omalizumab)	**Sì**	**No**
Nome principio attivo [elenco sul database]		
Altri medicinali assunti per la terapia dell'asma: corticosteroidi orali.	**Sì**	**No**
Nome principio attivo [elenco sul database]		
È stato prescritto dal medico?	Sì	No
Quale frequenza d'uso		
Da quanto tempo?		
Altri medicinali assunti per la terapia dell'asma?	**Sì**	**No**
Nome principio attivo [elenco sul database]		
È stato prescritto dal medico?	**Sì**	**No**
Quale frequenza d'uso		
Da quanto tempo?		
Medicinali omeopatici assunti per la terapia dell'asma?	**Sì**	**No**
Nome		
È stato prescritto dal medico?	Sì	No
Quale frequenza d'uso		
Da quanto tempo		

[IV] SAPER USARE IL DEVICE/ INALATORE	
Usa il *device*/inalatore?	☐ Sì ☐ No
Sa come usare il *device*/inalatore?	☐ Sì ☐ No
Il farmacista chiede all'utente di far vedere come utilizza abitualmente il *device*/inalatore. La dimostrazione era corretta?	☐ Sì ☐ No
[V] FARMACOVIGILANZA	
Il paziente lamenta reazioni avverse da farmaco?	☐ Sì ☐ No
Quale/i medicinali?	
Quale/i reazioni avverse?	
È stata compilata la scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa?	☐ Sì Farmacista ☐ Sì Cittadino ☐ No

[VI] INVITO AL FOLLOW-UP	
Il paziente concede l'autorizzazione ad essere ricontattato telefonicamente in un periodo compreso tra 1 e 6 mesi dall'arruolamento per essere invitato a tornare in farmacia per un nuovo questionario oppure rispondere telefonicamente alle domande stesse?	☐ Sì ☐ No Telefono -

Report azioni del farmacista

– Da compilarsi dopo la somministrazione del questionario

[VII] AZIONE INTRAPRESA DAL FARMACISTA	
Invio del paziente al medico curante per revisione della terapia farmacologica	☐ Sì ☐ No
Assistenza al paziente per migliorare l'aderenza alla terapia	☐ Sì ☐ No
Assistenza al paziente per migliorare l'uso del *device*/inalatore	☐ Sì ☐ No
Consiglio di sospensione di medicinali OTC-SOP	☐ Sì ☐ No
Consiglio di acquisto di medicinali OTC-SOP	☐ Sì ☐ No

Questionario aderenza (fase di *FOLLOW-UP)*

Somministrato in un periodo compreso tra 1 e 6 mesi dall'arruolamento

CODICE PAZIENTE: _____

[I] RIACUTIZZAZIONI			
	Non sa/ricorda	**Sì**	**No**
Nell'ultimo mese ha modificato / aumentato i dosaggi dei farmaci abituali?			
Se Sì, lo ha fatto su indicazione di un medico?			
Ha dovuto anticipare i tempi di visite mediche di controllo?			
Ha avuto accessi al Pronto Soccorso per problemi respiratori nell'ultimo anno?			
Ha avuto ricoveri ospedalieri per problemi respiratori nell'ultimo anno?			
Se sì, quante volte? PS _____ ricoveri _____			

[II] SAPER ASSUMERE I FARMACI ***N.B. nella videata devono comparire solo i nomi delle classi di farmaci. Se il farmacista segna Sì allora per ciascun farmaco appaiono le relative domande di approfondimento***		
Nell'ultimo mese (o sei mesi) ha sospeso un medicinale?	Sì	No
Quale?		
Su consiglio medico?	Sì	No
Quali dei seguenti farmaci continua ad assumere?		
Beta 2 agonisti (ad azione BREVE) (es. salbutamolo/formoterolo)	**Sì**	**No**
Nome principio attivo [elenco sul database]		
Nelle ultime 4 settimane, quanto spesso hai usato il farmaco per inalazione o per aerosol *Mai*	SI	NO
1 volta la settimana o meno	Sì	No
2-3 volte la settimana	Sì	No
1-2 volte al giorno	Sì	No
3 o più volte al giorno	SI	NO
Beta 2 agonisti (ad azione PROLUNGATA) (es. salmeterolo/formoterolo)	**Sì**	**No**
Nome principio attivo [elenco sul database]		
A volte dimentica di prendere i broncodilatatori?	Sì	No
Nelle ultime due settimane ci sono stati giorni in cui non ha preso i broncodilatatori (non perché se lo è dimenticato)?	Sì	No
Quando sente che la malattia è sotto controllo, le capita di smettere di prendere i broncodilatatori?	Sì	No
Ha mai diminuito le dosi o smesso di prendere i broncodilatatori senza dirlo al suo medico, perché si sentiva peggio quando li prendeva?	Sì	No
Glucocorticoidi per via inalatoria (es. beclometasone)	**Sì**	**No**
Nome principio attivo [elenco sul database]		
A volte dimentica di prendere gli steroidi?	Sì	No
Nelle ultime due settimane ci sono stati giorni in cui non ha preso gli steroidi (non perché se lo è dimenticato)?	Sì	No
Quando sente che la malattia è sotto controllo, le capita di smettere di prendere gli steroidi?	Sì	No

Ha mai diminuito le dosi o smesso di prendere gli steroidi senza dirlo al suo medico, perché si sentiva peggio quando li prendeva?	Sì	No
Anticolinergici (es. tiotropio bromuro)	**Sì**	**No**
Nome principio attivo [elenco sul database]		
A volte dimentica di prendere gli anticolinergici?	Sì	No
Nelle ultime due settimane ci sono stati giorni in cui non ha preso gli anticolinergici (non perché se lo è dimenticato)?	Sì	No
Quando sente che la malattia è sotto controllo, le capita di smettere di prendere gli anticolinergici?	Sì	No
Ha mai diminuito le dosi o smesso di prendere gli anticolinergici senza dirlo al suo medico, perché si sentiva peggio quando li prendeva?	Sì	No
Antiallergici (cromoglicato e nedocromile)	**Sì**	**No**
Nome principio attivo [elenco sul database]		
A volte dimentica di prendere gli antiallergici?	Sì	No
Nelle ultime due settimane ci sono stati giorni in cui non ha preso gli antiallergici (non perché se lo è dimenticato)?	Sì	No
Quando sente che la malattia è sotto controllo, le capita di smettere di prendere gli antiallergici?	Sì	No
Ha mai diminuito le dosi o smesso di prendere gli antiallergici senza dirlo al suo medico, perché si sentiva peggio quando li prendeva?	Sì	No
Inibitori delle Fosfodiesterasi (es. aminofillina)	**Sì**	**No**
Nome principio attivo [elenco sul database]		
A volte dimentica di prendere il medicinale?	Sì	No
Nelle ultime due settimane ci sono stati giorni in cui non ha preso il medicinale (non perché se lo è dimenticato)?	Sì	No
Quando sente che la malattia è sotto controllo, le capita di smettere di prendere il medicinale?	Sì	No
Ha mai diminuito le dosi o smesso di prendere il medicinale senza dirlo al suo medico, perché si sentiva peggio quando li prendeva?	Sì	No
Antagonisti dei Recettori dei Leucotrieni (es. montelukast)	**Sì**	**No**
Nome principio attivo [elenco sul database]		
A volte dimentica di prendere il medicinale?	Sì	No
Nelle ultime due settimane ci sono stati giorni in cui non ha preso il medicinale (non perché se lo è dimenticato)?	Sì	No
Quando sente che la malattia è sotto controllo, le capita di smettere di prendere il medicinale?	Sì	No
Ha mai diminuito le dosi o smesso di prendere il medicinale senza dirlo al suo medico, perché si sentiva peggio quando li prendeva?	Sì	No
Anticorpi monoclonali (es. omalizumab)	**Sì**	**No**
Nome principio attivo [elenco sul database]		
Altri medicinali assunti per la terapia dell'asma	**Sì**	**No**
Nome principio attivo [elenco sul database]		
È stato prescritto dal medico?	Sì	No
Quale frequenza d'uso		
Da quanto tempo?		
Medicinali OMEOPATICI assunti per la terapia dell'asma?	**Sì**	**No**
Nome		
È stato prescritto dal medico?	Sì	No
Quale frequenza d'uso		

Da quanto tempo	
[III] SAPER USARE IL DEVICE/INALATORE	
Usa il device/inalatore?	☐ Sì ☐ No
Sa come usare il device/inalatore?	☐ Sì ☐ No
Il farmacista chiede all'utente di far vedere come utilizza abitualmente il device/inalatore. La dimostrazione era corretta?	☐ Sì ☐ No
[IV] FARMACOVIGILANZA	
Il paziente lamenta reazioni avverse da farmaco?	☐ Sì ☐ No
Quale/i medicinali?	
Quale/i reazioni avverse?	
È stata compilata la scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa?	☐ Sì Farmacista ☐ Sì Cittadino ☐ No

Report azioni del farmacista

– Da compilarsi dopo la somministrazione del questionario

[V] AZIONE INTRAPRESA DAL FARMACISTA	
Invio del paziente al medico curante per revisione della terapia farmacologica	☐ Sì ☐ No
Assistenza al paziente per migliorare l'aderenza alla terapia	☐ Sì ☐ No
Assistenza al paziente per migliorare l'uso del device/inalatore	☐ Sì ☐ No
Consiglio di sospensione di medicinali OTC-SOP	☐ Sì ☐ No
Consiglio di acquisto di medicinali OTC-SOP	☐ Sì ☐ No

Il presente allegato di compone di n. 8 pagine
Il Dirigente della Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 23 settembre 2019, n. 1724

Variazione al bilancio di previsione 2019. Applicazione dell'avanzo di amministrazione derivante da accantonamento per la reiscrizione dei residui passivi perenti ai sensi all'art. 51, comma 2, lett. g) del D.lgs. 118/2011 e ss.mm.ii. e iscrizione in termini di competenza e cassa sul Capitolo 721022 del bilancio di previsione 2019.

Il Presidente della Giunta Regionale, sulla base dell'istruttoria espletata dalla Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche, così come confermata dal Direttore del Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti riferisce quanto segue.

Premesso che:

la Giunta Regionale con deliberazione n.329 del 24/3/2004 ha approvato lo schema dell'Accordo di programma Stralcio 2004) da sottoscriversi tra il Ministero della Salute di concerto con il Ministero dell'Economia e delle Finanze e la Regione Puglia, ai sensi dell'art. 5 bis, come introdotto dall'art.5 del D. Lgs. 19.06.99, n.229, finalizzato all'ammodernamento strutturale, tecnologico ed organizzativo del S.S.R.;

Con Decreto Dirigenziale del 3.11.04, il Direttore Generale del Dipartimento della Qualità del Ministero della Salute ha ammesso a finanziamento l'intervento denominato " Lavori di completamento Nuovo Ospedale della Murgia" per un importo di € 23.750.000,00 (al netto della quota del 5% a carico della Regione Puglia;

Considerato che, con il finanziamento di cui all'Accordo di programma 2004, pur se potenzialmente funzionante, la struttura sarebbe risultata comunque, carente di attrezzature e in condizioni di operatività non ottimale dovendosi concentrare, nel primo lotto ammesso a finanziamento statale, anche servizi che originariamente erano previsti nell'apposita piastra;

la Giunta Regionale con deliberazione n.430 del 4/04/2006 ha autorizzato l'acquisizione delle attrezzature necessarie al completamento ed alla piena funzionalità del nuovo ospedale confermando, a tal fine, l'impegno di spesa, al capitolo 721022 del Bilancio 2006, residui 2003 - UPB 5.5.5 - giusta determinazione dirigenziale di impegno con n.401 del 21.10.03 in favore della ASL BA di Bari, per un importo complessivo di €.18.400.000,00 disponibile sul capitolo 721022 del Bilancio 2006.

l'Accordo di Programma Stralcio, relativo all'esercizio finanziario 2007, per il finanziamento degli interventi di ammodernamento del SSR., ex art 5 bis D.L.gs. n.502/1992, sottoscritto il 26 luglio 2007 dal Ministero dell'Economia e delle Finanze ha previsto il completamento del programma costruttivo;

Con Decreto del Dirigente Generale del Dipartimento della Programmazione Sanitaria, dei Livelli Essenziali di Assistenza e dei principi etici di sistema - Ministero della Salute - del 26 giugno 2008,è stato ammesso a finanziamento il secondo lotto del programma costruttivo denominato "Realizzazione piastra servizi del nuovo ospedale della murgia di Altamura" - scheda n.41 - per un importo complessivo a carico dello Stato di € 21.470.000,00 al netto della quota del 5% a carico di questa Regione;

la Giunta Regionale, con deliberazione n.979 del 6/07/2016 ha preso atto delle richieste di prelievo dai residui passivi perenti, motivate dalla necessita di consentire il proseguimento delle attività istituzionali già in essere quali l'erogazione in favore delle Aziende Sanitarie degli stati di avanzamento lavori degli interventi rientranti nei piani di investimenti regionali riassegnando risorse pari ad €4.520.934,00.

Con Determinazione Dirigenziale n.82 del 18/07/2016, a valere sulle risorse riassegnate, sono stati liquidati € 1.676.632.

Con Determinazione Dirigenziale n.188 del 4/11/2016, a valere sulle risorse riassegnate, sono stati liquidati € 2.844.302,00

con nota n.17770/1 del 22/01/2019, il Direttore dell'Area Gestione Tecnica, ha trasmesso la richiesta di erogazione delle spese sostenute in forma anticipata dalla ASL di Bari per l'importo complessivo di € 1.598.983,18 avendo assicurato la realizzazione di un intervento funzionale e funzionante.

si rende necessario:

- applicare l'avanzo di amministrazione derivante da accantonamento per residui passivi perenti per un importo complessivo di **€ 1.598.983,18**, riveniente dal Cap. 721022 residui passivi propri anno 2003;
- iscrivere in termini di competenza e cassa la somma di € 1.598.983,18, sui Capitolo 721022 "realizzazione della piastra servizi e acquisizione delle attrezzature necessarie al completamento ed alla piena funzionalità del nuovo ospedale della Murgia" del bilancio di previsione esercizio finanziario 2019;

VISTI:

- il D. Lgs. 23 giugno 2011, n. 118 come integrato dal D. Lgs. 10 agosto 2014, n. 126 "Disposizioni integrative e correttive del D. Lgs. 118/2011 reca disposizioni in materia di armonizzazione dei sistemi contabili e degli schemi di bilancio delle Regioni, degli enti locali e dei loro organismi, a norma degli articoli 1 e 2 della L. 42/2009;

- l'art. 51, comma 2, lett. g) del D.Lgs. n. 118/2011 e ss.mm.ii., che prevede che la Giunta, con provvedimento amministrativo, autorizza le variazioni del documento tecnico di accompagnamento e le variazioni del bilancio di previsione riguardanti l'utilizzo della quota accantonata del risultato di amministrazione riguardante i residui perenti;

- l'art. 42, comma 8, del D. Lgs. n. 118/2011, come integrato dal D. Lgs. n. 126/2014, relativo all'Applicazione dell'Avanzo di Amministrazione;

- la legge regionale n. 68 del 28/12/2018 di approvazione del "Bilancio di previsione della Regione Puglia per l'esercizio finanziario 2019 e pluriennale 2019-2021";

- la D.G.R. n. 95 del 22/01/2019 di approvazione del Documento Tecnico di Accompagnamento e del Bilancio Finanziario Gestionale 2019-2021;

- la DGR n.770 del 24/4/2019 con cui la Giunta Regionale ha determinato il risultato di amministrazione presunto dell'esercizio 2018 sulla base dei dati contabili preconsuntivi;

- la D.G.R. n. 161 del 30/01/2019 di autorizzazione degli spazi finanziari ai fini del pareggio di bilancio di cui ai commi da 819 a 843 dell'art.1 della Legge n. 145/2018.

RITENUTO necessario, al fine di fer fronte all'adempimento dell'obbligazione giuridica in argomento connessa ad impegno regolarmente assunto con atto n. 401 del 21/10/2003 per il quale è stata dichiarata la perenzione amministrativa nell'esercizio finanziario 2005, dotare l'originario capitolo di spesa della somma occorrente mediante l'applicazione avanzo di amministrazione derivante da accantonamento per residui passivi perenti.

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

Il presente provvedimento comporta l'applicazione dell'avanzo di amministrazione derivante dall'accantonamento per la reiscrizione dei residui passivi perenti, con le relative variazioni al bilancio di previsione 2019-2021, al documento tecnico di accompagnamento e al bilancio gestionale approvato con D.G.R n. 95/2019 ai sensi dell'art. 51, comma 2, lettera g) del D.Lgs. n.118/2011 e ss.mm.ii..

VARIAZIONE DI BILANCIO

CRA	CAPITOLO		Missione Programma Titolo	P.D.C.F	VARIAZIONE E. F. 2019 Competenza	VARIAZIONE E.F. 2019 Cassa
APPLICAZIONE AVANZO DERIVANTE DA ACCANTONAMENTO PER RESIDUI PASSIVI PERENTI					**+ € 1.598.983,18**	**0,00**
66.03	1110020	FONDO DI RISERVA PER SOPPERIRE A DEFICIENZE DI CASSA (ART.51, L.R. N. 28/2001).	20.1.1	1.10.1.1	**0,00**	**- € 1.598.983,18**
61.05	721022	realizzazione della piastra servizi e acquisizione delle attrezzature necessarie al completamento ed alla piena funzionalità del nuovo ospedale della Murgia	13.5.2	2.3.1.2	**+ € 1.598.983,18**	**+ € 1.598.983,18**

La spesa di cui al presente provvedimento pari a complessivi € 1.598.983,18 corrisponde ad OGV che sarà perfezionata nel 2019 mediante impegno da assumersi con successivo atto del Dirigente della Sezione.

La copertura finanziaria rinveniente dal presente provvedimento è autorizzata in termini di spazi finanziari, di cui ai commi da 819 a 843 dell'art.1 della Legge n. 145/2018, dalla DGR n.161/2019.

Il presente schema di provvedimento viene sottoposto all'esame della Giunta Regionale ai sensi dell'art 4 comma 4, lett. k) della L.R. n.7/97.

Il Presidente, sulla base delle risultanze istruttorie come innanzi illustrate, propone alla Giunta regionale l'adozione del conseguente atto finale.

LA GIUNTA

- Udita la relazione e la conseguente proposta del Presidente della Giunta Regionale;
- Viste le sottoscrizioni poste in calce al presente provvedimento;
- A voti unanimi espressi nei modi di legge

DELIBERA

- di fare propria e approvare la relazione che precede;
- di apportare la variazione, in termini di competenza e cassa, al Bilancio regionale 2019 e pluriennale 2019-2021, approvato con L.R. n. 68/2018, al Documento tecnico di accompagnamento e al Bilancio gestionale approvato con D.G.R. n. 95/2019 , ai sensi dell'art.51 comma 2 lettera g) del D. Lgs. n. 118/2011 come integrato dal D. Lgs. n. 126/2014, così come indicata nella sezione "copertura finanziaria" del presente atto;
- di prendere atto che la copertura finanziaria rinveniente dal presente provvedimento in termini di spazi finanziari, di cui ai commi da 819 a 843 dell'art.1 della Legge n. 145/2018, è autorizzata dalla D.G.R. n. 161/2019.
- di approvare l'Allegato E/1, parte integrante del presente provvedimento, nella parte relativa alla variazione al bilancio;
- di incaricare la Sezione Bilancio e Ragioneria di trasmettere al Tesoriere regionale il prospetto di cui all'art. 10 comma 4 del D. Lgs n.118/2011 conseguente all'approvazione della presente deliberazione.

- di dare mandato al Dirigente regionale della Sezione competente di provvedere all'adozione dei provvedimenti consequenziali.

Il presente provvedimento sarà pubblicato sul B.U.R.P.

IL SEGRETARIO DELLA GIUNTA
SILVIA PIEMONTE

IL PRESIDENTE DELLA GIUNTA
MICHELE EMILIANO

Allegato E/1

Allegato n. 8/1
al D.Lgs 118/2011

Allegato delibera di variazione del bilancio riportante i dati d'interesse del Tesoriere
data: ..../...../..... n. protocollo .....
Rif. delibera del .... *Organo* ... .del ... .n. .....

SPESE

MISSIONE, PROGRAMMA, TITOLO		DENOMINAZIONE		PREVISIONI AGGIORNATE ALLA PRECEDENTE VARIAZIONE - DELIBERA N. .... - ESERCIZIO 2019 (*)	VARIAZIONI in aumento	VARIAZIONI in diminuzione	PREVISIONI AGGIORNATE ALLA DELIBERA IN OGGETTO - ESERCIZIO 2019 (*)
Disavanzo d'amministrazione				0,00			0,00
MISSIONE	13	*Tutela della salute*					
Programma	5	Servizio Sanitario regionale - investimenti sanitari					
Titolo	2	Spese in conto capitale	residui presunti	0,00			
			previsione di competenza	0,00	€ 1.598.983,18		0,00
			previsione di cassa	0,00	€ 1.598.983,18		0,00
							0,00
Totale Programma	5	Servizio Sanitario regionale - investimenti sanitari	**residui presunti**	**0,00**			
			previsione di competenza	0,00	€ 1.598.983,18		
			previsione di cassa	0,00	€ 1.598.983,18		
TOTALE MISSIONE	13	*Tutela della salute*	**residui presunti**	0,00			
			previsione di competenza	0,00	€ 1.598.983,18		0,00
			previsione di cassa	0,00	€ 1.598.983,18		0,00
							0,00
MISSIONE	20	**Fondi e accantonamenti**					
Programma	1	Fondo di riserva					
Titolo	1	Spese correnti	residui presunti	0,00			
			previsione di competenza	0,00			0,00
			previsione di cassa	0,00		€ 1.598.983,18	0,00
							0,00
Totale Programma	1	**Fondo di riserva**	**residui presunti**	**0,00**			
			previsione di competenza	0,00			
			previsione di cassa	0,00		€ 1.598.983,18	
TOTALE MISSIONE	20	**Fondi e accantonamenti**	**residui presunti**	0,00			
			previsione di competenza	0,00			0,00
			previsione di cassa	0,00		€ 1.598.983,18	0,00
							0,00
TOTALE VARIAZIONI IN USCITA			**residui presunti**	0,00			
			previsione di competenza	0,00	€ 1.598.983,18		0,00
			previsione di cassa	0,00	€ 1.598.983,18	€ 1.598.983,18	0,00
TOTALE GENERALE DELLE USCITE			**residui presunti**	0,00			
			previsione di competenza	0,00	€ 1.598.983,18		0,00
			previsione di cassa	0,00	€ 1.598.983,18	€ 1.598.983,18	0,00

(*) La compilazione della colonna può essere rinviata, dopo l'approvazione della delibera di variazione di bilancio, a cura del responsabile finanziario.

ENTRATE

TITOLO, TIPOLOGIA	DENOMINAZIONE		PREVISIONI AGGIORNATE ALLA PRECEDENTE VARIAZIONE - DELIBERA N. .... - ESERCIZIO 2019 (*)	VARIAZIONI in aumento	VARIAZIONI in diminuzione	PREVISIONI AGGIORNATE ALLA DELIBERA IN OGGETTO - ESERCIZIO 2019 (*)
Fondo pluriennale vincolato per spese correnti			0,00			0,00
Fondo pluriennale vincolato per spese in conto capitale			0,00			0,00
Utilizzo Avanzo			0,00	€ 1.598.983,18		0,00
TITOLO						
Tipologia		residui presunti	0,00			
		previsione di competenza	0,00			0,00
		previsione di cassa	0,00			0,00
						0,00
TOTALE TITOLO		**residui presunti**	**0,00**			
		previsione di competenza	0,00			0,00
		previsione di cassa	0,00			0,00
						0,00
TOTALE VARIAZIONI IN ENTRATA		**residui presunti**	0,00			
		previsione di competenza	0,00	€ 1.598.983,18		0,00
		previsione di cassa	0,00			0,00
TOTALE GENERALE DELLE ENTRATE		**residui presunti**	0,00			
		previsione di competenza	0,00	€ 1.598.983,18		0,00
		previsione di cassa	0,00			0,00

(*) La compilazione della colonna può essere rinviata, dopo l'approvazione della delibera di variazione di bilancio, a cura del responsabile finanziario.

TIMBRO E FIRMA DELL'ENTE
Responsabile del Servizio Finanziario / Dirigente responsabile della spesa
Il Dirigente della Sezione S.R.S.T.
(Ing. Vito Bavaro)

IL PRESENTE ALLEGATO E' COMPOSTO DA N.01 FACCIATA

Il Dirigente della Sezione S.R.S.T.
(Ing. Vito Bavaro)

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 23 settembre 2019, n. 1728

Recepimento degli Accordi Stato Regioni "Piano per l'innovazione del sistema sanitario basato sulle scienze omiche" (Rep.Atti n. 176/CRS del 26/10/2017) e "Protocollo per la valutazione di idoneità del donatore di organi solidi" (Rep. Atti 17/CSR del 24/01/2018).

Il Presidente, sulla base delle risultanze istruttorie espletate dal responsabile P.O. e dal Dirigente del Servizio "Strategie e Governo Dell'Assistenza Ospedaliera" e confermate dal Dirigente della Sezione "Strategie e Governo dell'Offerta", riferisce.

Gli articoli 2,comma 1, lett. b) e 4, comma 1 del Decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, affidano alla Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano il compito di promuovere e sancire accordi tra Governo e Regioni, in attuazione del principio di leale collaborazione, al fine di coordinare l'esercizio delle rispettive competenze e svolgere attività di interesse comune.

Ai sensi dell'art. 4, comma 1, lettera i) dell'Intesa, le Regioni devono trasmettere al Ministero della Salute e al Ministero dell'Economia e delle Finanze i provvedimenti con i quali vengono posti in essere i contenuti degli accordi sanciti, appunto, in Conferenza Stato - Regioni, sia pure per quelli ritenuti rilevanti nell'applicazione dei Livelli Essenziali di Assistenza.

Per alcuni di detti accordi, benché già in fase di attuazione, necessita un formale atto di recepimento da trasmettere al tavolo di verifica degli adempimenti di cui alla ricordata intesa del 23 marzo 2005.

In sede di Conferenza Stato - Regioni sono stati approvati i seguenti Accordi Stato - Regioni, di cui all'Allegato del presente provvedimento:

a) Piano per l'innovazione del sistema sanitario basato sulle scienze omiche" (Rep.Atti n. 176/CRS del 26/10/2017);

b) "Protocollo per la valutazione di idoneità del donatore di organi solidi (Rep. Atti n. 17/CSR del 24/01/2018)

Al punto W) "Accordi successivi al DPCM 29/11/2001" del Questionario LEA anno 2018 è previsto il recepimento da parte della Regione, tra l'altro, anche dei predetti Accordi Stato - Regioni (Rep. Atti n. 176/CRS del 26/10/2017 e n. 17/CSR del 24/01/2018).

Alla luce di quanto sopra esposto, si propone:

1. di recepire gli Accordi Stato Regioni "Piano per l'innovazione del sistema sanitario basato sulle scienze omiche" (Rep.Atti n. 176/CRS del 26/10/2017) e "Protocollo per la valutazione di idoneità del donatore di organi solidi" (Rep. Atti 17/CSR del 24/01/2018), di cui all'Allegato, parte integrante e sostanziale del presente schema di provvedimento;
2. di stabilire che con successivo provvedimento di Giunta regionale si provvederà a dare attuazione rispetto a quanto espressamente previsto dal predetti Accordi Stato - Regioni;
3. di trasmettere il presente schema di provvedimento al Tavolo di Verifica LEA.

COPERTURA FINANZIARIA di cui al D.Lgs. 118/2011.

La presente deliberazione non comporta implicazioni di natura finanziaria sia di entrata che di spesa e dalla stessa non deriva alcun onere a carico del bilancio regionale.

Il Presidente, sulla base delle risultanze istruttorie come innanzi illustrate, propone alla Giunta l'adozione del seguente atto finale ai sensi della L. R. n. 7/97, art. 4, lett. k.

LA GIUNTA

- udita la relazione e la conseguente proposta del Presidente;
- viste le sottoscrizioni poste in calce al presente provvedimento dal Responsabile A. P., dal Dirigente della Sezione e dal Direttore del Dipartimento;

a voti unanimi espressi nei modi di legge.

DELIBERA

per quanto esposto nella relazione in narrativa, che qui si intende integralmente riportata,

1. di recepire gli Accordi Stato Regioni "Piano per l'innovazione del sistema sanitario basato sulle scienze omiche" (Rep.Atti n. 176/CRS del 26/10/2017) e "Protocollo per la valutazione di idoneità del donatore di organi solidi" (Rep. Atti 17/CSR del 24/01/2018), di cui all'Allegato, parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;
2. di stabilire che con successivo provvedimento di Giunta regionale si provvederà a dare attuazione rispetto a quanto espressamente previsto dai predetti Accordi Stato - Regioni;
3. di trasmettere il presente provvedimento al Tavolo di Verifica LEA;
4. di notificare il presente provvedimento, a cura della Sezione "Strategie e Governo dell'Offerta", alla Sezione "Risorse strumentali e tecnologiche", ai Direttori Generali delle ASL, Aziende Ospedaliero Universitarie, IRCCS pubblici e privati, Enti Ecclesiastici nonché alle Associazioni di categoria della sanità ospedaliera privata pugliese;
5. di notificare il presente provvedimento alle Case di Cura private accreditate, per il tramite dei Direttori Generali delle ASL territorialmente competenti;
6. di disporre la pubblicazione del presente provvedimento sul BURP.

IL SEGRETARIO DELLA GIUNTA
SILVIA PIEMONTE

IL PRESIDENTE DELLA GIUNTA
MICHELE EMILIANO

Presidenza del Consiglio dei Ministri

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCIE AUTONOME
DI TRENTO E DI BOLZANO

Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n.131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante "Piano per l'innovazione del sistema sanitario basata sulle scienze omiche".

Rep. Atti n. 176/CSR del 26 ottobre 2017

LA CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

Nella odierna seduta del 26 ottobre 2017:

VISTO l'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, il quale prevede che il Governo può promuovere la stipula di intese in sede di Conferenza Stato-Regioni, dirette a favorire l'armonizzazione delle rispettive legislazioni o il raggiungimento di posizioni unitarie o il conseguimento di obiettivi comuni;

VISTA l'Intesa sancita in questa Conferenza il 29 aprile 2010 (Rep. Atti n. 63/CSR) concernente l'approvazione del Piano nazionale della prevenzione per gli anni 2010-2012, il quale nell'allegato 2 identifica, tra le azioni da realizzare, la predisposizione di un Protocollo di utilizzo della Public health genomics col significato strategico di "garantire la realizzazione delle politiche fornendo strumenti per realizzare la programmazione";

VISTA l'Intesa sancita in questa Conferenza il 10 febbraio 2011 (Rep. Atti n. 21/CSR) sul "Documento Tecnico di indirizzo per ridurre il carico di malattia del cancro per gli anni 2011-2013" e l'Intesa del 30 ottobre 2014 (Rep. Atti n. 144/CSR) che ne proroga la validità al triennio 2014-16;

VISTA l'Intesa sancita in questa Conferenza il 13 marzo 2013 (Rep. Atti n. 62/CSR) recante "Linee di indirizzo sulla genomica in sanità pubblica", avente lo scopo di rendere concretamente utilizzabile la conoscenza della genomica in modo utile ai destinatari e compatibile con il sistema sanitario;

VISTA la nota del 13 luglio 2017, con la quale il Ministero della salute ha trasmesso il documento in argomento, diramato tempestivamente alle Regioni dall'Ufficio di Segreteria di questa Conferenza;

VISTI gli esiti della riunione tecnica tenutasi il 13 ottobre 2017, nel corso della quale i rappresentanti regionali hanno consegnato un documento di osservazioni condiviso dai rappresentanti del Ministero della salute;

VISTA la nota del 20 ottobre 2017, con la quale l'Ufficio di Segreteria di questa Conferenza ha diramato il testo definitivo del documento in argomento, trasmesso dal Ministero della salute con nota del 19 ottobre 2017, alle Regioni ed alle Province autonome di Trento e Bolzano con richiesta di assenso tecnico, pervenuto con nota del 24 ottobre 2017;

1

REGIONE PUGLIA

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

Presidenza del Consiglio dei Ministri

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCIE AUTONOME
DI TRENTO E DI BOLZANO

ACQUISITO l'assenso del Governo, delle Regioni e delle Province Autonome di Trento e di Bolzano;

SANCISCE INTESA

tra il Governo, le Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante "Piano per l'innovazione del sistema sanitario basata sulle scienze omiche" che, allegato al presente atto, All. sub A), ne costituisce parte integrante;

PREMESSO che:

- la Convenzione per la protezione dei Diritti dell'Uomo e della dignità dell'essere umano nei confronti dell'applicazioni della biologia e della medicina: "Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la biomedicina Oviedo, 4 aprile 1997" al Cap. 4 art. 11 sancisce che ogni forma di discriminazione nei confronti di una persona in ragione del suo patrimonio genetico è vietata e all'art. 12 che non si potrà procedere ai test predittivi di malattie genetiche che permettano sia di identificare il soggetto come portatore di un gene responsabile di una malattia sia di rivelare una predisposizione o una suscettibilità genetica a una malattia se non a fini medici o di ricerca medica, e sotto riserva di una consulenza genetica appropriata;
- l'accordo tra il Ministero della Salute, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano del 15 Luglio 2004, Repertorio Atti n° 2045, recante : "Linee guida per le attività di Genetica Medica" ha la funzione di razionalizzare le attività di genetica medica;
- l'Accordo sancito in questa Conferenza il 26 Novembre 2009 "Attuazione delle linee guida per le attività di Genetica Medica" stabilisce di promuovere ed adottare percorsi diagnostico-assistenziali aderenti a Linee Guida scientificamente validate che prevedano un'adeguata consulenza genetica pre e post test ed una comprensiva ed esaustiva informazione ai pazienti e ai familiari e di avviare una programmazione delle attività di genetica che definisca la distribuzione territoriale ottimale, le caratteristiche delle strutture accreditate ed il loro adeguato assetto organizzativo, al fine di concentrare la casistica presso strutture e operatori che garantiscano un adeguato volume di attività associato ad un costante aggiornamento delle conoscenze e delle tecnologie;

CONSIDERATO che:

- il Piano nazionale della prevenzione 2010-2012 ha identificato al punto 2.4 la medicina predittiva come una delle quattro macroaree rispetto alle quali il Ministero della salute e le Regioni si sono impegnate ad intervenire, fornendo in tal senso indicazioni cogenti per realizzare un nuovo approccio alla prevenzione ponendo la persona al centro del progetto di salute attraverso l'utilizzo appropriato, etico ed efficace dei test genetici in prevenzione;
- il decreto del Ministro della salute 4 agosto 2011 recante "Adozione del documento esecutivo per l'attuazione delle linee di supporto centrali al Piano nazionale della prevenzione 2010-2012" definisce le azioni centrali prioritarie attuative del Piano nazionale della prevenzione per gli anni

2

Presidenza del Consiglio dei Ministri

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCIE AUTONOME
DI TRENTO E DI BOLZANO

2010-2012 e, nel considerare la genomica tra le azioni prioritarie, ha previsto nell'ambito delle azioni centrali di prevenzione un "Protocollo di public health genomics";

- il "Documento Tecnico di indirizzo per ridurre il carico di malattia del cancro", di cui alle predette Intese, nel rilevare l'importanza della genomica nell'ambito della prevenzione oncologica, nell'identificare una serie di problemi ancora aperti (tra i quali: comunicazione, trasparenza, etica, leggi; assicurazione di qualità dei servizi ai pazienti; azioni regolatorie di implementazione), pone l'esigenza di un Piano nazionale di Public health genomics;
- le conclusioni del Consiglio della Comunità Europea "Council conclusions on personalised medicine for patients, adopted by the Council at its 34th meeting held on 7 December 2015" invitano gli Stati membri a:

  - sostenere, come opportuno e in base alle disposizioni nazionali, l'accesso a una medicina personalizzata efficace dal punto di vista clinico e finanziariamente sostenibile sviluppando politiche orientate sui pazienti che contemplino anche, se del caso, la responsabilizzazione dei pazienti e l'integrazione dei loro punti di vista nello sviluppo dei processi di regolamentazione, in cooperazione con le organizzazioni di pazienti ed altri soggetti interessati;
  - far uso dell'informazione genomica per integrare i progressi della genomica umana nella ricerca, nelle politiche e nei programmi relativi alla sanità pubblica, nel rispetto delle vigenti disposizioni nazionali sui dati personali e la genomica;
  - elaborare o potenziare, ove necessario, strategie di comunicazione sulla sanità pubblica basate su dati disponibili, obiettivi, equilibrati e non promozionali per sensibilizzare maggiormente il pubblico riguardo ai vantaggi e ai rischi della medicina personalizzata, così come il ruolo e i diritti dei cittadini, sostenendo in tal modo un corretto accesso ai metodi diagnostici innovativi e a terapie più mirate;
  - mettere in atto strategie di informazione e di sensibilizzazione per i pazienti basate su dati disponibili, obiettivi, equilibrati e non promozionali al fine di migliorare l'alfabetizzazione sanitaria e l'accesso a informazioni affidabili, pertinenti e comprensibili sulle opzioni terapeutiche esistenti, compresi i benefici attesi ed i rischi, permettendo in tal modo ai pazienti di cooperare attivamente con gli operatori sanitari nella scelta delle strategie terapeutiche più adeguate;
  - offrire opportunità di istruzione, formazione e sviluppo professionale continuo agli operatori sanitari al fine di dotarli delle conoscenze, abilità e competenze necessarie per sfruttare al meglio i benefici che la medicina personalizzata arreca ai pazienti ed ai sistemi di assistenza sanitaria;
  - incoraggiare la cooperazione nella raccolta, condivisione, gestione e adeguata standardizzazione dei dati necessari per una ricerca efficace sulla medicina personalizzata e per lo sviluppo e l'applicazione di tale medicina, in conformità con le norme relative alla protezione dei dati;
  - promuovere l'interazione interdisciplinare, in particolare tra gli esperti di genetica, nell'uso delle metodologie statistiche, della bioinformatica, dell'informatica sanitaria e dell'epidemiologia, e tra gli operatori sanitari, onde garantire una migliore comprensione dei dati disponibili, una più efficiente integrazione e interpretazione delle informazioni provenienti da fonti multiple e decisioni appropriate sulle opzioni terapeutiche;
  - sviluppare le procedure volte a valutare l'impatto della medicina personalizzata in

3

Presidenza del Consiglio dei Ministri

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCIE AUTONOME
DI TRENTO E DI BOLZANO

particolare le procedure di valutazione delle tecnologie sanitarie (HTA), o adeguarle, ove necessario, alla natura specifica della medicina personalizzata, tenendo conto, tra l'altro, del valore aggiunto costituito dal punto di vista dei pazienti, nonché di una più ampia cooperazione e dello scambio di migliori pratiche, nel pieno rispetto delle competenze degli Stati membri;

- riconoscere il potenziale delle biobanche basate su dati clinici e di popolazione per accelerare la scoperta e lo sviluppo di nuovi prodotti medicinali; sostenere la standardizzazione e la messa in rete delle biobanche per combinare e condividere le risorse, nel rispetto delle norme sulla protezione dei dati;
- valutare l'eventuale scambio di informazioni e migliori pratiche all'interno delle sedi esistenti, cosa che potrebbe contribuire sia ad un accesso adeguato dei pazienti a farmaci personalizzati, sia alla sostenibilità dei sistemi sanitari;
- prendere in considerazione lo sviluppo di approcci strategici a lungo termine e orientati sul paziente per far fronte, in un'ottica incentrata sulla sanità pubblica, alle sfide connesse con l'accesso alla medicina personalizzata, garantendo al tempo stesso la sostenibilità dei sistemi sanitari nazionali e nel pieno rispetto delle competenze degli Stati membri;
- scambiare le migliori pratiche nel campo della medicina personalizzata e facilitarne l'impiego appropriato nella pratica sanitaria;

- il decreto del Ministro della salute del 25 gennaio 2016 recante "Adozione del documento di indirizzo per l'attuazione delle linee di supporto centrali al Piano nazionale della prevenzione 2014-2018", nel considerare la genomica tra le azioni prioritarie, ha previsto un'azione di "Pianificazione nel campo della genomica" (Azione A.1.7) e che tale azione:
  - tiene in conto quanto definito dalla citata Intesa del 13 marzo 2013 al fine di incorporare la Public Health Genomics nel sistema sanitario costruendo una capacità di sistema e impostando una governance adeguata;
  - identifica la necessità di ulteriori necessari interventi di 'potenziamento della capacità di governo' e segnatamente: rendere normativamente agevole il data-sharing, comprensivamente della normazione per la privacy e regolamentare l'acquisto on-line dei test genetici (in collaborazione con gli altri Paesi europei);
  - definisce di dovere affiancare alla linea strategica di cui alla citata Intesa del 13 marzo 2013, una linea strategica per l' innovazione del sistema stesso, mediante un atto di pianificazione che integri : la genesi della nuova conoscenza (in particolare mediante l'Interrogazione del Big Data); la fruibilità della conoscenza (nei suoi aspetti teorici e pratici); la definizione del processo sanitario" (sequenza degli atti tecnico-professionali evidence-based per raggiungere l'obiettivo di salute) per l'adeguamento dell'organizzazione; l'erogazione del servizio; la valutazione; la ricerca e l'utilizzo di tecnologie innovative (anche mediante accordi pubblico-privato ed iniziative di Start-up;
  - porti alla definizione di un "documento di pianificazione";

Dipartimento Promozione della Salute, del... Sezione Strategie e Go... REGIONE PUGLIA

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI SEGRETERIA

Presidenza del Consiglio dei Ministri

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCIE AUTONOME
DI TRENTO E DI BOLZANO

SI CONVIENE

Articolo 1

Si recepisce il documento recante "Piano per l'innovazione del sistema sanitario basata sulle scienze omiche", che, allegato al presente atto, ne costituisce parte integrante. Le Regioni si impegnano a recepire obiettivi, azioni e indicatori sintetizzati nel capitolo 9 per delineare le modalità con cui l'innovazione della genomica si debba innestare nel SSN negli ambiti della prevenzione, diagnosi e cura, conseguentemente ai risultati degli interventi di responsabilità centrale.
Le azioni previste nel capitolo 9, con particolare riferimento alla definizione di PDTA, piani di implementazione, registri e regolamenti, andranno adottate mediante intesa da sancire in questa Conferenza.

Articolo 2

Il Centro nazionale per la prevenzione ed il controllo delle malattie contribuisce alla realizzazione del Piano per l'innovazione del sistema sanitario basata sulle scienze omiche prevedendo specifiche aree di intervento all'interno dei programmi annuali di attività, a sostegno delle attività di sviluppo previste nel documento in allegato.

Articolo 3

L'Istituto Superiore di Sanità concorre nell'ambito dei suoi finanziamenti ordinari alle attività previste riconducibili al suo ruolo istituzionale.

Articolo 4

Alle attività previste dalla presente Intesa si provvede nei limiti delle risorse umane, strumentali e finanziarie disponibili a legislazione vigente e comunque senza nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica.

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI – SEGRETERIA

IL SEGRETARIO
Antonio Naddeo

IL PRESIDENTE
Sottosegretario Gianclaudio Bressa

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti – Sezione Strategie e Governo dell'Offerta – REGIONE PUGLIA

5

All. sub A

TITOLO

PIANO PER L'INNOVAZIONE DEL SISTEMA SANITARIO BASATA SULLE SCIENZE OMICHE

INDICE	PAG.
PARTE PRIMA	
1. **Introduzione: perché questo Piano?**	3
a. Il contesto programmatorio	5
b. Vision, principi, struttura e obiettivi generali	8
2. **Basi scientifiche e concettuali delle tecniche omiche**	11

PARTE SECONDA	
3. **La genomica nella diagnosi**	19
a. Malattie Mendeliane	19
b. Malattie Complesse e multifattoriali	24
c. Tumori i. Mutazioni germinali ii. Mutazioni somatiche	26
4. **La prevenzione personalizzata**	32
a. Test Pre-concezionali	32
b. Test Prenatali 1. NIPT 2. La diagnosi prenatale genomica (NGPD)	36
c. Screening Neonatale ed Approcci genomici	44
d. Test postnatali per:	47
1. Malattie Mendeliane	47
2. Malattie Complesse	53

6

Dipartimento alla Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta REGIONE PUGLIA

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

i. Concetti generali ii. Malattie cardiovascolari multifattoriali	
3. Tumori i. Mutazioni germinali per tumori ereditari 1. Tumore della mammella 2. Sindrome di Lynch ii. Mutazioni germinali per suscettibilità a tumori 1. Cancro alla Prostata iii. Mutazioni somatiche	59
5. La genomica nella terapia	72
a. Risposta ai farmaci e farmaco genomica	
b. Terapia personalizzata dei tumori	
6. Funzione di governo centrale e azioni di supporto alla implementazione del piano	97
7. Indicazioni per la ricerca e l'innovazione	103
8. Approfondimenti	118
a. Aspetti etici degli approcci genomici	118
b. Test genetici diretti al consumatore	119
c. L'omica batterica	121
d. Test post-natali per le malattie cardiache mendeliane	125
e. Valutazioni economiche	129
9. Obiettivi e Raccomandazioni	141
10. Glossario ed acronimi	152

7

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta REGIONE PUGLIA

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

PARTE PRIMA

CAPITOLO 1

Introduzione: perché questo Piano?

- *La finalità.* I progressi nell'ambito della genomica hanno implicazioni evidenti e cruciali per la salute pubblica; tali conoscenze permettono infatti di riconoscere più facilmente le basi genetiche delle malattie ereditarie ed offrono l'opportunità di differenziare, all'interno delle popolazioni, individui e gruppi maggiormente suscettibili di sviluppare determinate condizioni, e questo con modalità nuove rispetto a quelle tradizionalmente usate dai professionisti di sanità pubblica. Nonostante la genomica abbia visto uno sviluppo notevole nell'ultimo decennio, ed un progresso ancora più rapido sia atteso nel prossimo futuro, fino ad oggi il suo impatto sulle politiche sanitarie è stato limitato. Questo atto di pianificazione nasce quindi dalla esigenza di integrare la sempre maggiore disponibilità di strumenti sofisticati nel settore delle scienze genomiche con le pratiche correnti di sanità pubblica. Nello specifico, la finalità del piano è delineare le modalità con cui l'innovazione nel settore della genomica si debba innestare nel SSN negli ambiti della prevenzione, diagnosi e cura, in un'ottica di efficacia (*evidence-based*) e di sostenibilità (*cost-effectiveness*) del SSN ai fini del miglioramento della salute dell'individuo e della popolazione.

  Il Piano si inserisce in una strutturazione di '*governance*' e 'capacità di sistema' che da un lato si basa su e valorizza iniziative già in corso (es. progetti supportati dal Ministero della Salute ed altri Enti Finanziatori), e dall'altro necessita di una pianificazione adeguata a livello nazionale (interventi legislativi).

- *Lo scenario.* I sistemi sanitari di tutto il mondo stanno affrontando una fase cruciale e delicata, caratterizzata da un'elevata pressione finanziaria che rischia di minare la sostenibilità di tali sistemi. Per affrontare la sfida di questo scenario in evoluzione, i sistemi sanitari dovranno gestire tre nodi cruciali: ridare centralità al cittadino nel contesto del sistema; dare maggiore enfasi alle attività di prevenzione; riorganizzare radicalmente il servizio spostando le cure dall'ospedale al territorio. Tuttavia, nei report più recenti né la genomica né le scienze della vita sono state considerate e discusse come settori importanti per lo scioglimento di questi nodi. Si suggerisce quindi, in linea con recenti report di esperti, che questi punti critici vengano affrontati anche con l'ausilio delle conoscenze e dei principi della genomica, in virtù di una consapevolezza che negli ultimi anni sta maturando sempre di più su queste tematiche tra i professionisti di sanità pubblica. Nello specifico, la genomica ed altre innovazioni scientifiche possono inserirsi in un trend sociale già in atto, cioè la sempre maggiore centralità dell'individuo, per rendere la salute pubblica e l'assistenza sanitaria più efficaci ed efficienti. La presente proposta quindi si focalizza su un nuovo paradigma che guarda oltre la genomica di sanità pubblica, e che sia indirizzato ai mutevoli bisogni sanitari delle popolazioni. Questo nuovo paradigma dovrebbe fondarsi sui seguenti pilastri: la personalizzazione dell'assistenza sanitaria; l'adozione di nuove tecnologie, accanto a quelle genomiche, al fine di incrementare la conoscenza degli individui, del loro stato di salute e di malattia - includendo in particolare nuove tecnologie biomediche e digitali come l'*imaging* ed i sensori *wireless*; lo sviluppo e l'integrazione di

8

una prevenzione personalizzata, come approccio complementare alle classiche pratiche esistenti in sanità pubblica; l'uso della connettività mobile e delle crescenti capacità computazionali al fine di generare grandi quantità di dati (*big data*) da utilizzare per il progresso della sanità e di altri settori. Questo nuovo approccio supera esplicitamente quello della genomica classica, e unisce quelli che possono apparire campi totalmente distanti tra loro al fine di fornire un approccio più olistico all'assistenza sanitaria.

- *La sfida.* Sarà essenziale affrontare alcune sfide, man mano che i progressi nel campo della genomica aprono nuove opportunità per il miglioramento della salute attraverso l'uso di applicazioni genomiche e strumenti per la valutazione della storia di salute delle famiglie. È infatti sempre più difficile per i comitati di esperti valutare in tempo reale e meticolosamente i benefici ed i possibili danni derivanti delle applicazioni genomiche e degli strumenti di valutazione del rischio, visto il loro rapido aumento. Sono quindi necessari dati nazionali validi ed affidabili per stabilire le misure di riferimento e per monitorare i progressi. Le classiche fonti di dati amministrativi dei sistemi sanitari probabilmente non sono ancora adeguate a questo scopo. Lo sviluppo di un programma sulla stregua di *Healthy People* potrebbe pertanto essere ostacolato dalla limitata disponibilità sia di raccomandazioni basate sull'evidenza sia di dati nazionali per monitorare i progressi.

- *Lo sviluppo della genomica* (e delle scienze 'omiche' in generale) non comporta solo conseguenze sul piano della salute e della medicina. Per sua stessa natura la genomica contribuisce alla (e si alimenta della) innovazione della IT, tanto che è considerata componente e "funzione" dei Big Data. Questo comporta delle conseguenze almeno nelle seguenti tre dimensioni, che quindi entrano per tale motivo in questo Piano come garanzia di governabilità per il sistema Paese dell'innovazione basata sulle scienze omiche:

  - Norme e regole: l'innovatività degli scenari generati dalla ricerca omica, il carattere dei problemi posti, le esigenze nuove che scaturiscono dall'impetuoso sviluppo in questo campo, impongono un adeguamento del quadro di riferimento normativo. Ciò è evidente per la valutazione della conoscenza fruibile (con un ruolo per *l'Health Technology Assessment*) oppure per il governo della vendita *direct to consumer*, oppure per il *data sharing* (per rendere fattibile e governare tale cruciale fenomeno sia in Italia che nel contesto internazionale).

  - Logistica: le esigenze poste dalla "interrogazione dei Big Data" definiscono la necessità di costruire una capacità di sistema che riesca a integrare le capacità super-computazionali disponibili in Italia ma anche a farle interagire con risorse di questo tipo in altri Paesi. Il *networking* in questo campo assume quindi la caratteristica di una soluzione logistica automa ma non autarchica che, a sua volta, è *conditio sine qua non* per produrre nuova conoscenza rispetto alle esigenze "di scala" peculiari delle scienze omiche.

  - Innovazione: da un lato questo Piano intende acquisire all'interno del SSN le innovazioni culturali, scientifiche, tecnologiche ed erogative già in qualche modo acquisite dalla ricerca nelle scienze omiche. Intende anche promuovere le necessarie innovazioni congeniali alle caratteristiche di questo campo (per esempio tecnologie per rendere fruibili ai 'medici di prossimità' il corpus delle evidenze scientifiche effettivamente utilizzabili nel rapporto col

9

una prevenzione personalizzata, come approccio complementare alle classiche pratiche esistenti in sanità pubblica; l'uso della connettività mobile e delle crescenti capacità computazionali al fine di generare grandi quantità di dati (*big data*) da utilizzare per il progresso della sanità e di altri settori. Questo nuovo approccio supera esplicitamente quello della genomica classica, e unisce quelli che possono apparire campi totalmente distanti tra loro al fine di fornire un approccio più olistico all'assistenza sanitaria.

- *La sfida.* Sarà essenziale affrontare alcune sfide, man mano che i progressi nel campo della genomica aprono nuove opportunità per il miglioramento della salute attraverso l'uso di applicazioni genomiche e strumenti per la valutazione della storia di salute delle famiglie. È infatti sempre più difficile per i comitati di esperti valutare in tempo reale e meticolosamente i benefici ed i possibili danni derivanti delle applicazioni genomiche e degli strumenti di valutazione del rischio, visto il loro rapido aumento. Sono quindi necessari dati nazionali validi ed affidabili per stabilire le misure di riferimento e per monitorare i progressi. Le classiche fonti di dati amministrativi dei sistemi sanitari probabilmente non sono ancora adeguate a questo scopo. Lo sviluppo di un programma sulla stregua di *Healthy People* potrebbe pertanto essere ostacolato dalla limitata disponibilità sia di raccomandazioni basate sull'evidenza sia di dati nazionali per monitorare i progressi.

- *Lo sviluppo della genomica* (e delle scienze 'omiche' in generale) non comporta solo conseguenze sul piano della salute e della medicina. Per sua stessa natura la genomica contribuisce alla (e si alimenta della) innovazione della IT, tanto che è considerata componente e "funzione" dei Big Data. Questo comporta delle conseguenze almeno nelle seguenti tre dimensioni, che quindi entrano per tale motivo in questo Piano come garanzia di governabilità per il sistema Paese dell'innovazione basata sulle scienze omiche:

  - Norme e regole: l'innovatività degli scenari generati dalla ricerca omica, il carattere dei problemi posti, le esigenze nuove che scaturiscono dall'impetuoso sviluppo in questo campo, impongono un adeguamento del quadro di riferimento normativo. Ciò è evidente per la valutazione della conoscenza fruibile (con un ruolo per *l'Health Technology Assessment*) oppure per il governo della vendita *direct to consumer*, oppure per il *data sharing* (per rendere fattibile e governare tale cruciale fenomeno sia in Italia che nel contesto internazionale).

  - Logistica: le esigenze poste dalla "interrogazione dei Big Data" definiscono la necessità di costruire una capacità di sistema che riesca a integrare le capacità super-computazionali disponibili in Italia ma anche a farle interagire con risorse di questo tipo in altri Paesi. Il *networking* in questo campo assume quindi la caratteristica di una soluzione logistica automa ma non autarchica che, a sua volta, è *conditio sine qua non* per produrre nuova conoscenza rispetto alle esigenze "di scala" peculiari delle scienze omiche.

  - Innovazione: da un lato questo Piano intende acquisire all'interno del SSN le innovazioni culturali, scientifiche, tecnologiche ed erogative già in qualche modo acquisite dalla ricerca nelle scienze omiche. Intende anche promuovere le necessarie innovazioni congeniali alle caratteristiche di questo campo (per esempio tecnologie per rendere fruibili ai 'medici di prossimità' il corpus delle evidenze scientifiche effettivamente utilizzabili nel rapporto col

singolo paziente). Ma bisogna anche riconoscere una fondamentale questione che riguarda la necessità di assicurare al nostro Paese una dimensione di "innovazione continua"; in questo senso si deve riconoscere il legame specifico che lo sviluppo delle scienze omiche ha con la crescita economica. Pertanto, si tratta di attivare una capacità sistemica di "Ricerca e sviluppo" che garantisca tale prospettiva di crescita mediante un uso sistematico di concorsi di idee e bandi di start-up.

Considerazioni riguardo l'implementazione

- L'applicazione della genomica nell'assistenza sanitaria ha il potenziale di ridurre l'impatto delle malattie sulla salute della popolazione. Il successo sarà tanto maggiore quanto questa applicazione avverrà come naturale ampliamento e complemento dei tradizionali approcci di sanità pubblica.

- I professionisti che lavorano nel campo della salute pubblica e coloro che hanno ruoli di responsabilità nell'organizzazione del sistema sanitario hanno il compito di iniziare e facilitare il processo di implementazione al fine di assicurare un giusto equilibrio e di favorire la consapevolezza nei decisori politici.

- Per una corretta implementazione della medicina genomica è di importanza centrale l'educazione di professionisti, cittadini, decisori politici ed altri portatori di interesse.

1.a Il contesto programmatorio

I contenuti del presente Piano tengono conto in primo luogo e in senso generale degli assetti specifici del SSN ed in secondo luogo dei seguenti atti di pianificazione strategica internazionale e nazionale:

- ✓ **WHO *Global action plan for the prevention and control of non-communicable diseases* 2013-2020**.
  L'Italia ha sottoscritto l'obiettivo di ridurre, per il 2010, del 25% il rischio di mortalità prematura per malattie cardiovascolari, cancro, diabete e malattie respiratorie croniche. Come è evidente, questo obiettivo solleva potenzialmente il nostro sistema paese da un carico prevenibile di eventi morbosi e mortali, rafforzando il contributo da parte del servizio sanitario al sistema di *welfare* e rendendo questo più sostenibile, anche in relazione agli andamenti demografici tipici del nostro Paese. Questa caratteristica è, in modo particolare, attribuibile all'obiettivo sulla riduzione della mortalità prematura da malattie croniche non trasmissibili, pur essendo valorizzabili in tal senso anche gli obiettivi sulla riduzione degli effetti dell'inquinamento, delle alterazioni epigenetiche e delle malattie infettive.

- ✓ **WHO *The Human Genetic Programme***.
  La WHO ha definito una propria *policy* di indirizzo in questo campo. Essa è basata sulla necessità di utilizzare le potenzialità della genomica (e delle biotecnologie correlate) identificando interventi innovativi per raggiungere gli obiettivi di salute e mezzi costo-efficaci per la prevenzione, diagnosi e

Dipartimento Promozione della Salute del Benessere Sociale e dello Sport per tutti
Sezione Strategie e Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA
CONSIGLIO DEI MINISTRI

cura delle malattie. Nello stesso tempo, è identificato come fondamentale considerare le implicazioni etiche, legali e sociali nonché potenziare la ricerca.

✓ ***European Union Council conclusions on personalized medicine for patients.***
Riguarda la medicina personalizzata come "modello che utilizza la caratterizzazione del fenotipo e del genotipo degli individui per personalizzare la strategia terapeutica per la persona giusta al momento giusto, e/o per determinare la predisposizione alla malattia e/o per erogare tempestivamente interventi di prevenzione mirati".
Invita gli Stati membri a sviluppare politiche centrate sul paziente e basate sull'uso delle informazioni genomiche, integrandole nei programmi di sanità pubblica e di ricerca e, nel contempo, assicurando l'adeguata valutazione delle nuove conoscenze e la sostenibilità del sistema sanitario nazionale. Le conclusioni, tra l'altro (v.), forniscono indicazioni sull'equità di accesso ai servizi, sull'approccio multidisciplinare, sul coinvolgimento degli *stakeholders*, sulla comunicazione, sulla formazione dei professionisti, sull'importanza dell'acquisizione di nuove conoscenze (biobanche ecc.) per lo sviluppo di nuove tecnologie.

✓ **Intesa Stato Regioni e PPAA del 13/3/13 recante "Linee di indirizzo sulla genomica in sanità pubblica".**
L'Intesa ha lo scopo di fornire, in modo sistematico e organico, indirizzi generali che consentano il governo di questa tematica - fortemente innovativa e strategica per il futuro del SSN - nell'ambito della sanità pubblica. A tale scopo vengono identificate le azioni finalizzate a definire una 'capacità di sistema' adeguata all'entità delle sfide che i progressi nelle scienze genomiche offrono e pongono al sistema sanitario.

✓ **Intesa Stato Regioni e PPAA del 30/10/14 recante "Documento Tecnico di indirizzo per ridurre il carico di malattia del cancro"**
L'intesa, nel quadro delle azioni necessarie alla lotta contro il cancro, sottolinea l'importanza di sviluppare pienamente le potenzialità della genomica e della proteomica come definizione della suscettibilità individuale; ribadisce inoltre che, in relazione alla grande crescita di conoscenze genetiche nella ricerca di base e nell'applicazione agli individui, è emergente la necessità di governare lo sviluppo di tale ricerca, la valutazione della sua applicabilità nell'ambito del sistema sanitario, in particolare della prevenzione, e la costruzione di una rete per promuovere gli obiettivi della genomica a livello di popolazione.

✓ **Piano Nazionale della Prevenzione 2014-18 (di cui all'intesa Stato regioni e PPAA del 13/11/14).**
Il PNP, nell'ambito della lotta alle malattie croniche non trasmissibili, identifica uno specifico obiettivo riguardante la prevenzione secondaria del tumore della mammella dovuto a rischio genetico (Definizione di percorsi diagnostico-terapeutici integrati con i programmi di screening).

✓ **DM 13/2/16 Documento di indirizzo per l'attuazione delle linee di supporto centrali al Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018.**
Il DM definisce due linee strategiche:

12

- una pianificazione finalizzata all'innovazione dell'erogazione dei servizi: si tratta di promuovere sistematicamente l'adeguamento dell'erogazione dei servizi con le acquisizioni della genomica soprattutto rispetto agli obiettivi già identificati dal PNP 2014-18 come maggiormente sfidanti per il sistema paese (innanzitutto, le malattie croniche non trasmissibili-macro-obiettivo 1). Tale linea strategica è sostanzialmente imperniata sul Consiglio Superiore della Sanità e in particolare sull'obiettivo assegnato al "Tavolo per la genomica" di proporre uno specifico atto di pianificazione;
- la promozione di una capacità di sistema, secondo le seguenti priorità: promuovere una autonoma ma non autarchica capacità di analisi dei Big data; rendere normativamente agevole il *data-sharing*, comprensivamente della normazione per la *privacy*; regolamentare l'acquisto on-line dei test genetici (in collaborazione con gli altri Paesi europei); definire un assetto di sistema delle valutazioni HTA applicate a questo campo; promuovere la *literacy* e il *capacity building* del mondo professionale e degli utilizzatori finali.

In definitiva, oltre allo scopo di valorizzare le acquisizioni della genomica innanzitutto a sostegno degli e in coerenza con gli obiettivi del PNP, si definisce quello di promuovere un complessivo innalzamento delle capacità di sistema di promuovere, governare e gestire il previsto impetuoso sviluppo delle conoscenze genomiche.

✓ **"Linee guida per le attività di Genetica Medica"** approvate dalla Conferenza Permanente per i Rapporti fra Stato e Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano (**G.U. n. 224 del 23.09.2004**), che forniscono le indicazione per la corretta organizzazione e sviluppo delle attività di genetica medica. Successivamente, con proprio Decreto il Ministero della Salute (D.M. 8 Maggio 2007) ha costituito un'apposita Commissione Nazionale con il compito di dare attuazione alle suddette linee guida definendo i servizi di Genetica Medica e il loro ruolo nell'ambito del Servizio Sanitario Regionale, fissare i criteri per la certificazione e l'accreditamento istituzionale delle strutture di Genetica Medica, pianificarne le attività per l'utilizzo ottimale delle risorse del SSN e SSR da destinarvi, fornire indicazioni sul corretto utilizzo dei test genetici, determinare le forme di collegamento con la rete delle malattie rare, definire indicatori di valutazione economica, fissare regole sulla pubblicizzazione e sulla promozione dei test genetici e sulla consulenza genetica, procedere alla divulgazione di raccomandazioni basate sull'evidenza scientifica in tema di Genetica medica.
Nel successivo Accordo sull' **"Attuazione delle linee guida per le attività di genetica medica" n. 241 del 26-11-2009**, si sottolinea come i test genetici costituiscano un importante strumento diagnostico che prevede una valutazione clinica preliminare delle indicazioni ed una successiva interpretazione con il coinvolgimento non solo dell'individuo ma anche dei familiari, e si invitano le Regioni ad impegnarsi a promuovere ed adottare percorsi diagnostico-assistenziali aderenti alle linee guida nazionali.

13

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta - REGIONE PUGLIA

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

1.b Vision, principi, struttura e obiettivi generali

Vision

Il presente Piano postula, all'interno dell'assetto istituzionale attuale e relativamente alle materie trattate, un SSN che vuole:

- essere pienamente consapevole della profonda, copernicana innovatività delle scienze 'omiche' per gli effetti possibili sulla salute degli individui e delle popolazioni, sull'innovazione tecnologica, sulla spinta propulsiva allo sviluppo dell'intero sistema Paese;
- esprimere una strategia di 'governo dell'innovazione' della genomica ma anche inserirla nell'attuale contesto pianificatorio / programmatorio;
- cogliere con prudenza e saggezza le opportunità attualmente già offerte dalla genomica come contributo alle sfide già in atto e al raggiungimento degli obiettivi di salute già definiti.

Principi

- Il Piano recepisce gli obiettivi sottoscritti a livello internazionale e incorpora gli obiettivi già decisi all'interno di Piani nazionali di settore. Nel fare ciò intende promuovere l'armonizzazione degli obiettivi formalizzati in tali atti garantendo un approccio complessivo di sanità pubblica.

- Il Piano fissa obiettivi supportati da strategie ed azioni *evidence based*, in grado nel medio-lungo termine di produrre un impatto sia di salute sia di sistema e quindi di essere realizzati attraverso interventi sostenibili e "ordinari".

- Il Piano nel definire i propri obiettivi riconosce che è in corso (e che esso stesso contribuirà a) un rapido evolversi delle conoscenze basate sulla genomica (e su scienze affini) e quindi incorpora elementi di sviluppo e prevede un processo continuo e per quanto possibile tempestivo di aggiornamento.

- Il Piano riconosce l'importanza fondamentale della genesi e fruizione della conoscenza e pertanto riconosce la genesi di informazioni e la loro valutazione come elementi infrastrutturali indispensabili per il raggiungimento degli obiettivi di salute.

- Le azioni previste come attuative degli obiettivi di questo Piano tengono in conto:
  - il carattere universalistico del nostro sistema sanitario e la garanzia dell'equità
  - le implicazioni etiche, legali e sociali
  - un approccio *Life-course*
  - l'*empowerment* degli individui e delle comunità
  - l'importanza della responsabilità nella produzione, condivisone e uso dei dati.

Struttura del piano

La struttura del piano è finalizzata a identificare obiettivi specifici per le strutture del sistema sanitario, in riferimento quindi alla attuale tripartizione dei macrolivelli di assistenza di cui al DPCM 29/11/2001 (assistenza sanitaria collettiva, assistenza distrettuale, assistenza ospedaliera).

16

In particolare, i contenuti saranno articolati tenendo conto dell'apporto della genomica rispetto a: prevenzione, diagnosi e terapia.

Nell'affrontare i contenuti, sarà applicata la seguente struttura logica (che diventa il 'quadro logico centrale' del presente Piano):

a) Genesi della conoscenza: quale è la conoscenza disponibile?
Questo primo 'aspetto' nella scrittura riguarda il fatto che la produzione e la sintesi della nuova conoscenza alla base del presente atto di pianificazione assume alcuni caratteri innovativi. Quindi, oltre al 'razionale' scientifico di merito sembra opportuno evidenziare le 'innovazioni' possibili e sostenibili nel SSN. Tra questi emerge, sia sul piano epistemologico che organizzativo, il problema di "Interrogare i Big Data".

b) Fruibilità della conoscenza: quali conoscenze sono utilizzabili e mediante quali strumenti?
Questo aspetto definisce innanzitutto il campo delle nuove conoscenze basate sulla genomica che hanno, secondo i criteri HTA, sufficiente forza di evidenza da potere essere implementati (nonché in generale di 'utilizzabilità' secondo i principi ELSI), e le relative modalità di erogazione degli stessi (v. anche dopo).

c) Definizione del processo sanitario: quale sequenza di atti tecnico-professionali è *evidence-based* per raggiungere l'obiettivo di salute?
Questo aspetto ambisce a identificare quali siano sul piano delle evidenze scientifiche le 'conseguenze' operative (finalizzate ad un radicale riorganizzazione dei servizi) per la gestione dei cittadini e dei pazienti (mediante produzione di linee-guida ecc).

d) Erogazione dei servizi: sulla base degli aspetti trattati nei paragrafi precedenti, quali strumenti sono necessari per innovare l'erogazione dei servizi?
Questo aspetto riguarda gli strumenti (protocolli, percorsi diagnostico-terapeutici, sistemi d accreditamento) che dovranno essere messi a disposizione delle Regioni per l'organizzazione innovativa dei propri sistemi sanitari.

e) Valutazione: quali sistemi sono utilizzabili/devono essere progettati per valutare l'innovazione pianificata?
Questo aspetto riguarda il disegno e l'implementazione di sistemi di valutazione di processo e di impatto (a carattere ricorsivo) e la definizione di indicatori.

Gli obiettivi generali del Piano
Questo Piano identifica i seguenti obiettivi generali:

1) Traferire le conoscenze genomiche nella pratica dei servizi sanitari, in un approccio che metta al centro l'individuo.

2) Aumentare l'efficacia degli interventi di prevenzione, diagnosi e cura delle malattie a più alto *burden* tenendo in conto le differenze individuali relativamente a patrimonio genetico, stili di vita e ambiente e fornendo ai professionisti le risorse necessarie alla personalizzazione degli interventi.

15

3) Promuovere l'innovazione culturale, scientifica e tecnologica del sistema sanitario.

Bibliografia

1. Healthy People U.S. Department for Health and Human Services Offices of Disease Prevention and Health promotion https://www.healthypeople.gov/
2. Global Action Plan for the Prevention and Control of NCDs 2013-2020. http://www.who.int/nmh/events/ncd_action_plan/en/
3. Boccia S. Why is personalized medicine relevant to public health? Eur J Public Health 2014;24:349–50
4. Healthcare, E.S.G.o.S., Acting Together: A roadmap for sustainable healthcare, in White Paper. 2014
5. Beyond Public Health Genomics A Framework for Future Personalised Healthcare
6. http://www.healthypeople.gov/2020/topics-objectives/topic/genomics
7. Floridi L The 4th Revolution Oxford University Press 2014
8. Council conclusions on personalized medicine for patients adopted by the Council at its 3434th meeting held on 7 December 2015; http://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-15054-2015-INIT/en/pdf

16

CAPITOLO 2

Basi scientifiche e concettuali delle tecniche omiche.

- *Origine del suffisso -oma.* Il suffisso "-oma/omica" assume significati diversi a seconda del campo di applicazione. In biologia cellulare e molecolare viene in genere utilizzato per caratterizzare e quantificare insiemi di molecole biologiche rappresentative della struttura, funzione e dinamica di uno o più organismi. Le prime utilizzazioni di questo suffisso risalgono all'800 quando vennero coniati i termini "rizoma" (1832; modificazione del fusto di una pianta, di solito a decorso orizzontale, con funzioni di riserva) e "scleroma/rinoscleroma" (1870; una malattia batterica, cronica, granulomatosa), seguite, a distanza di diversi anni, dai termini "mitoma" (1913; la parte più densa del protoplasma di una cellula), "bioma" (1916; complesso delle comunità climax mantenuto dalle condizioni ambientali di una regione e distinto dalle altre comunità) e "genoma", un sostantivo coniato da Hans Winkler nel 1920, correntemente utilizzato per indicare la totalità aploide del DNA contenuto nella cellula di un organismo.
  I bioinformatici ed i biologi molecolari sono stati tra i primi ad utilizzare su larga scala il suffisso "-oma", che oggi annovera oltre 1000 neologismi.

- *Dalla Citogenetica alla citogenomica.* L'analisi citogenetica ha rappresentato, dal punto di vista storico, il primo esempio traslazionale di analisi del genoma, sia pure a bassissima risoluzione. Infatti, le tecniche citogenetiche standard, ad una risoluzione media di 320 bande, consentono di identificare riarrangiamenti (patologie cromosomiche) di dimensioni di poco inferiori alle 10 megabasi (Mb), ovvero 10 milioni di basi, mentre le tecniche molecolari hanno livelli risolutivi significativamente più elevati, da svariate chilobasi (una kb = 1000 coppie di basi), alle singole basi.
  Negli anni '80 la citogenetica ha sviluppato alcuni protocolli in grado di analizzare le piastre cromosomiche decondensate, allo stadio prometafasico o profasico, permettendo di ottenere risoluzioni crescenti del genoma e di standardizzare ideogrammi contenenti fino a 850 bande per assetto cromosomico aploide, riuscendo cioè a raddoppiare il livello di definizione, rispetto ai preparati metafasici standard (cosiddette tecniche ad alta risoluzione).
  Una parte del significativo divario esistente tra l'analisi del cromosoma visibile al microscopio ottico ed il gene è stato colmato dalle tecniche di citogenetica molecolare. La prima applicazione di questo tipo sui vetrini dei preparati cromosomici, l'ibridazione in situ, permetteva di riconoscere sulle cellule o sui cromosomi specifiche sequenze di acidi nucleici. Questa tecnica si basava sulla ibridizzazione, sui cromosomi acrocentrici, dell'RNA ribosomiale marcato con isotopi radioattivi e forniva una nuova dimensione allo studio dei cromosomi, in quando facilitava la visualizzazione, sui preparati, di sequenze complementari di DNA o di RNA. L'uso di molecole fluorescenti degli anni '80 ha consentito di sviluppare e standardizzare l'ibridazione in situ fluorescente (FISH), basata sul legame diretto (combinato con un fluorocromo) o indiretto (attraverso una molecola intermedia incorporata nella sonda) con le basi del DNA. In questo modo è stato possibile elevare significativamente la risoluzione dell'analisi ed identificare riarrangiamenti cromosomici submicroscopici, creando una vera e propria rivoluzione citogenetica (la seconda dopo l'introduzione delle tecniche di bandeggiamento). Negli anni sono state messe a punto varie tecniche di crescente sensibilità, basate sulla FISH, e sono stati sviluppati strumenti sempre più sofisticati per l'acquisizione digitale, il pre-processamento e l'analisi

digitale delle immagini. Queste tecniche hanno consentito di utilizzare simultaneamente una o più sonde di DNA.

L'ibridizzazione genomica comparativa (CGH) è una tecnica che, con un singolo esperimento, analizza sui cromosomi le variazioni del numero delle copie (CNV), in termini di guadagno/duplicazione o perdita/delezione. Sviluppata all'inizio degli anni '90, si basa su una FISH quantitativa a due colori, che analizza direttamente il DNA. Sebbene questa tecnica abbia segnato un sostanziale progresso nella risoluzione degli sbilanciamenti genomici, il guadagno di informazione risultava ancora relativamente limitato (<3Mb) rispetto a quella dei preparati cromosomici bandeggiati.
In questo contesto ha rappresentato un significativo progresso, alla fine degli anni '90, lo sviluppo di strumenti di CGH basati sugli array (array-CGH), nei quali i cromosomi metafasici sono stati sostituiti da sequenze di DNA adese ad un vetrino di supporto. L'array-CGH ha perciò sostituito in larga misura l'analisi citogenetica nella pratica clinica. Il suo principio è sostanzialmente quello della CGH e si basa su un'ibridizzazione genomica comparativa che utilizza come substrato un array anziché le metafasi.

Con gli SNP-array, basati sui polimorfismi dei singoli nucleotidi, è stata ottenuta una risoluzione fino a 5-10 kb. In questi casi non è necessaria la co-ibridizzazione del DNA di riferimento e del campione in esame, in quanto quest'ultimo può essere ibridizzato direttamente sull'array. Oltre a fornire informazioni sulle variazioni nel numero delle copie (CNV), queste piattaforme consentono di identificare le regioni di omozigosi e perciò i geni potenzialmente correlati alle malattie recessive, le aneuploidie in mosaico e le disomie uniparentali. La capacità diagnostica di queste tecniche può essere ulteriormente ottimizzata dalla associazione, sulla stessa piattaforma, dell'array-CGH e dello SNP-array.
La risoluzione degli array viene definita dal numero, dalle dimensioni e dalla distribuzione dei frammenti di DNA sul vetrino e correla con il numero dei frammenti fissati. Il loro limite resta l'impossibilità di identificare i riarrangiamenti cromosomici bilanciati.

In conclusione, le analisi citogenetiche e le tecniche di citogenetica molecolare offrono la possibilità di indagare il genoma umano a diversi livelli di risoluzione, per finalità diagnostiche e di ricerca. Sebbene le tecniche di citogenetica standard e molecolare, basate sulla FISH, siano state progressivamente sostituite dagli array, l'analisi dei cromosomi bandeggiati resta ancora la tecnica maggiormente utilizzata a livello mondiale per l'analisi genomica.
In parallelo con il progressivo aumento del numero delle malattie genomiche e cromosomiche diagnosticate con le analisi citogenetiche e citogenomiche, è diventato sempre più difficile riconoscere, in base al solo fenotipo clinico, la specifica condizione presente in un paziente. Anche se l'array-CGH è diventato uno strumento consolidato di diagnosi e da tempo sono disponibili algoritmi in grado di definire il numero delle copie, la risoluzione delle piattaforme è in continuo sviluppo. I dati clinici e citogenetici raccolti nei database a libero accesso contribuiscono a conoscere le combinazioni delle varianti ad effetto patogenetico, ma al momento resta ancora spesso problematico differenziare le perdite e le acquisizioni di significato patogenetico. Per questo, nella pratica corrente, le CNV vengono ancora classificate come "benigne" o varianti genomiche normali, "patogenetiche" o di potenziale rilevanza clinica, e di "incerto" significato clinico (o VUS - *Variant of Unknown Significance*).
Il numero delle tecnologie applicate allo studio del genoma umano è in continua trasformazione. L'uso

18

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti - Sezione Strategie del Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA
PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

di piattaforme per il sequenziamento di seconda generazione si è progressivamente trasferito dalla ricerca nella pratica clinica. Si tratta di tecniche per molti aspetti alternative ai microarray, anche se, analogamente ad essi, al momento non risolvono tutti i problemi di tipo interpretativo.

- *Dal sequenziamento di un gene a quello dell'intero genoma*. Le prime metodologie di sequenziamento del DNA risalgono agli anni '70. Tra queste, la strategia sviluppata da Sanger, basata sul metodo enzimatico dei terminatori di catena e sulla migrazione elettroforetica dei prodotti della reazione di sequenziamento, è ancora oggi ampiamente utilizzata per il sequenziamento di singoli frammenti di DNA, Questo metodo, che consente di ottenere prodotti di sequenziamento lunghi fino a 800-1000 basi, è stato automatizzato per aumentarne la processività. Tuttavia, le limitazioni intrinseche alla metodologia (alto costo di esecuzione e bassa efficienza) non permettono la sua applicazione nel sequenziamento su larga scala.
  Più recentemente, sono state sviluppate nuove metodologie, riunite sotto il nome di sequenziamento ad elevato parallelismo o sequenziamento di seconda generazione (cosiddetto Next Generation Sequencing - NGS), che hanno la capacità di sequenziare molti frammenti di DNA contemporaneamente, anche se con efficienza minore in termini di numero di basi sequenziate per frammento. Queste nuove tecnologie possono fornire, a prezzo contenuto, milioni di sequenze di DNA per singolo esperimento e, grazie alla loro alta processività, consentono di acquisire un'enorme quantità di informazioni sul patrimonio genetico individuale. Il loro uso rende possibile, ad esempio, il sequenziamento di un intero genoma in pochi giorni, un'analisi che richiederebbe anni per essere completata con le tecniche tradizionali di sequenziamento. Queste tecnologie, anche grazie allo sviluppo degli strumenti bioinformatici richiesti per la gestione e l'analisi dei dati di sequenziamento, consentono di raggiungere obiettivi impensabili fino a pochi anni fa, sia sul piano della ricerca, rendendo più facile l'individuazione di nuovi geni implicati nelle malattie rare e ultra-rare, sia sul piano clinico, favorendo lo sviluppo di test diagnostici più rapidi ed efficienti.
  La maggior parte delle malattie geniche sono eterogenee, cioè possono essere causate dalle mutazioni di geni diversi. La loro diagnosi molecolare ha utilizzato in prevalenza, per alcuni lustri, il sequenziamento secondo un approccio gene per gene. Tuttavia, nelle malattie causate dalla mutazione di molti geni, potenzialmente diversi nei singoli pazienti, questo approccio è costoso e richiede molto tempo, addirittura mesi o anni. Le tecniche di sequenziamento di seconda generazione consentono di superare tali limiti e molti laboratori le utilizzano oggi correntemente per caratterizzare il difetto molecolare delle malattie rare. Queste tecniche consentono di arricchire specifiche regioni genomiche (geni-malattia), sequenziare massivamente e in parallelo ampi tratti di DNA delle regioni selezionate ed analizzare diversi pazienti contemporaneamente.
  Utilizzando le tecniche NGS è possibile analizzare fino a 96 campioni contemporaneamente, ciascuno per il pannello dei geni-malattia responsabili della condizione sospettata a livello clinico, ed ottenere dati analizzabili in circa 10-15 giorni. Le NGS hanno perciò rivoluzionato i protocolli dei test genetici, in quanto consentono di ottenere diagnosi molecolari in tempi brevi, ad un costo ridotto, mantenendo elevata la qualità dei risultati. Inoltre, hanno portato notevoli vantaggi a livello clinico, sia nel caso delle malattie ad elevata eterogeneità, sia in quelle associate ad un fenotipo sfumato, in cui può risultare maggiormente problematico ipotizzare il gene causativo coinvolto. Infatti, l'analisi simultanea di tutti i geni potenzialmente associati alla malattia in esame riduce i tempi necessari ad identificare il difetto molecolare, migliorando la presa in carico e la consulenza genetica.

13

L'elevata potenzialità delle tecniche NGS ne ha determinato l'uso routinario nella diagnostica molecolare, in particolare nello studio delle malattie che condividono segni clinici, come ad esempio le Rasopatie (malattie collegate alle mutazioni dei geni della cascata di RAS). E' stato dimostrato che, in questi pazienti, l'uso di un pannello NGS contenente i geni-malattia noti riduce di circa otto volte i tempi necessari ad identificare il difetto molecolare e di circa sei volte i costi dell'analisi, rispetto al tradizionale sequenziamento Sanger. Inoltre permette, nei casi dubbi, di identificare il difetto molecolare prima dell'inquadramento clinico.

L'applicazione delle tecniche NGS, oltre ad essere utile nello studio delle malattie ad elevata eterogeneità, è importante anche nella diagnosi molecolare delle patologie causate dalla mutazione di geni di grosse dimensioni e delle malattie spesso causate da mutazioni in mosaico, ad esempio la sclerosi tuberosa, una malattia rara caratterizzata dallo sviluppo di tumori benigni, in particolare sulla pelle, nel cervello e nei reni.

L'analisi basata sulle tecniche NGS ha prodotto una significativa accelerazione nello studio delle malattie genetiche e spesso è risolutiva nell'inquadramento dei pazienti. Tuttavia, considerato l'elevato numero di regioni genomiche analizzate nel singolo paziente, identifica varianti di incerto significato, che possono creare problemi interpretativi, con ricadute negative sulla gestione clinica del paziente e sulla strutturazione della consulenza genetica. E' perciò indispensabile che i pazienti analizzati mediante NGS siano correttamente informati attraverso una consulenza genetica pre-test delle potenzialità e dei limiti della tecnica e che i risultati del test siano spiegati e commentati attraverso una consulenza successiva all'analisi.

- *Analisi esomica.* Sebbene il sequenziamento dell'intero genoma sia la strategia d'eccellenza per lo studio della variabilità genetica interindividuale, esso presenta ancora alcune problematiche che ne limitano l'applicazione su larga scala, in particolare le capacità computazionali richieste per l'analisi e l'archiviazione dell'enorme massa di dati prodotta. Per queste ragioni, le tecniche di sequenziamento di seconda generazione vengono oggi spesso utilizzate per sequenziare l'esoma, cioè la porzione codificante del genoma. Con questo approccio, basato sull'arricchimento dei frammenti genomici che si riferiscono alle sequenze geniche codificanti per proteine e per sottoclassi selezionate di RNA che hanno una funzione regolatoria (cioè microRNA), è possibile esaminare solo una piccola porzione del genoma (1-2%). Questa analisi non prende in considerazione le regioni non codificanti del genoma, che peraltro possono avere un impatto sull'espressione genica. Tuttavia, in base alle attuali conoscenze sulle cause genetiche delle malattie mendeliane, è largamente accettato che la maggior parte delle mutazioni responsabili delle malattie mendeliane causi cambiamenti nella sequenza codificante di un gene o determini un processamento aberrante del trascritto. Per questo motivo, l'esoma rappresenta un sottoinsieme particolarmente arricchito del genoma nel quale è utile cercare eventuali mutazioni di potenziale impatto funzionale. In accordo con questa nozione, il sequenziamento mirato della porzione codificante del genoma si è dimostrato un approccio particolarmente efficiente per comprendere le basi molecolari delle malattie mendeliane, al punto che negli ultimi anni ha consentito di identificare oltre 500 geni-malattia.

  Nonostante che i dati prodotti dal sequenziamento di un esoma siano maggiormente maneggevoli rispetto a quelli ottenuti dal sequenziamento dell'intero genoma, la fase di analisi e di interpretazione delle varianti rappresenta una sfida piuttosto complessa. Negli ultimi anni, sono stati sviluppati numerosi strumenti bioinformatici per il processamento, l'analisi e l'annotazione dell'informazione

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA
PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI
SEGRETERIA

contenuta in un esoma. In generale, le piattaforme di sequenziamento generano un'enorme quantità di dati grezzi, che vengono convertiti in sequenze nucleotidiche mediante strumenti computazionali. I *file* così generati di solito si trovano in un formato che contiene, oltre alla lettura delle sequenze nucleotidiche, *score* di qualità associati ad ogni base letta. La risoluzione a singola base di un esoma richiede l'analisi di questi *file* mediante l'uso di un complesso flusso di lavoro bioinformatico che permette, in una prima fase, di allineare le sequenze prodotte al genoma di riferimento e, successivamente, di identificare e annotare funzionalmente le varianti che lo caratterizzano. La fase di allineamento viene eseguita con sistemi computazionali che confrontano ciascuna delle sequenze prodotte con il genoma di riferimento, permettendone il loro corretto posizionamento. Per garantire l'affidabilità di questi sistemi ed ottenere una valutazione globale dell'efficienza di sequenziamento, si applicano di solito diversi parametri di qualità. Tra essi, particolarmente rilevanti sono la copertura (*coverage*), cioè la percentuale di sequenze genomiche bersaglio coperte dal sequenziamento, e la profondità (*depth*), ossia il numero di letture riferite ad una specifica base della sequenza genomica d'interesse. La fase successiva dell'approccio bioinformatico è la "chiamata delle varianti", che identifica i siti varianti in cui le sequenze allineate differiscono dalle sequenze note nella posizione di riferimento. Le varianti così ottenute, possono essere processate con metodi euristici di prioritizzazione e filtraggio, al fine di ridurre l'alto numero di varianti annotate e selezionare quelle con significato funzionale. Generalmente, nella prima fase di questo approccio vengono eliminate le varianti polimorfiche che si suppone non abbiano un impatto patologico su un fenotipo assunto come "raro". A tale scopo, si utilizzano di solito banche-dati pubbliche come dbSNP (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/) e ExAC (http://exac.broadinstitute.org/), che permettono di identificare le varianti di bassa frequenza nella popolazione o non annotate. In una seconda fase, si raccolgono e valutano le informazioni disponibili su ciascuna variante e sul relativo gene, in modo da ordinare, per priorità, le prime in base al loro effetto predetto, ed i geni in base alla loro rilevanza biologica (ad es. espressione, funzione), rispetto al fenotipo d'interesse. Per l'annotazione e la predizione funzionale delle varianti si utilizzano diversi strumenti, ognuno dei quali ha punti di forza e debolezza. Per questa ragione, in genere si consiglia di attuare una strategia di prioritizzazione in grado di sfruttare più strumenti di predizione. Ad esempio, in questo contesto, un metodo recente, dbNSFPv.2.0 (*database for Nonsynonymous SNPs' Functional Predictions*), facilita questo processo perché integra gli *score* di previsione e di conservazione derivati da alcuni dei più comuni algoritmi in uso. Data la sua potenzialità, questo strumento bioinformatico è facilmente applicabile al filtraggio ed alla prioritizzazione delle varianti ottenute per lo studio delle malattie mendeliane. Analogamente, sono stati sviluppati diversi strumenti per integrare l'informazione disponibile nelle banche-dati e facilitare approcci di prioritizzazione basati su criteri oggettivi.

Il sequenziamento dell'esoma si è dimostrato particolarmente efficiente in ambito diagnostico. Recenti studi concordano per una *detection rate* del 40% circa per le patologie senza nome o con diagnosi non accertata. Occorre tuttavia precisare che il successo nel raggiungere una diagnosi su base molecolare attraverso il sequenziamento dell'esoma può variare considerevolmente in base al tipo di patologia in esame ed alla strategia di sequenziamento utilizzata (analisi del solo probando *vs* analisi del nucleo familiare). L'uso del sequenziamento dell'esoma nella pratica clinica ha confermato le grandi potenzialità, ma anche la difficoltà di interpretazione dei dati ottenuti, particolarmente nel caso delle varianti in precedenza non annotate. Si deve anche considerare l'aspetto relativo all'identificazione delle variazioni di sequenza nei geni implicati in malattie non correlate con il quadro

21

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA
ESENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

clinico che ha motivato l'accertamento molecolare. Questo problema è particolarmente rilevante per il maggior potere risolutivo dell'analisi esomica e per l'attuale scarsa conoscenza sulla ricaduta fenotipica della maggior parte delle varianti genetiche.
Occorre infine sottolineare che i dati attualmente disponibili indicano che il tasso di errore del sequenziamento di seconda generazione è basso, ma non trascurabile, ed è strettamente dipendente dal tipo di variazione (singolo cambiamento nucleotidico *vs* inserzione/delezione di più basi) e dal suo contesto di sequenza. Di conseguenza, è sempre necessario validare la variante selezionata con il sequenziamento Sanger che rappresenta, ancora oggi, il metodo di sequenziamento di riferimento.

- *Sequenziamento dell'intero genoma.* Le tecniche di sequenziamento di seconda generazione hanno reso possibile l'analisi dell'intero genoma a costi e tempi stimati oggi oltre 100mila volte più bassi rispetto a quelli necessari nel 2000, quando è stata prodotta la prima mappa del genoma umano. In pratica si è passati dagli oltre 100 milioni di dollari e dai tempi allora necessari, che venivano misurati in anni, ad un migliaio di dollari e a pochi giorni per il completamento di questi studi. Di conseguenza, oggi sono diventati in proporzione significativamente più elevati i costi dell'analisi bioinformatica, necessaria ad interpretare i milioni di dati prodotti, rispetto a quelli della genotipizzazione.
Le analisi *genome wide* hanno avuto un grande impatto nella comprensione delle differenze e perciò della variabilità interindividuale e hanno dato un senso ad una celebre affermazione di Sir William Osler, risalente al 1892, che asseriva *"se non esistesse la variabilità tra le persone la medicina sarebbe una scienza e non un'arte"*, a sottolineare che *"esistono i malati, non le malattie"*. Per lungo tempo il senso di questa variabilità non è apparso chiaro, anche se, proprio in quel periodo, una scuola di pensiero, quella del determinismo, tendeva a ricondurla alle caratteristiche ereditate al momento del concepimento, in un momento in cui si era ancora ben lontani dal comprenderne le basi biologiche. Nel secolo scorso, di pari passo con la scoperta della struttura e della funzione del DNA, si è affermato il concetto che lo stato di salute e di malattia sono il risultato dell'interazione tra le caratteristiche genetiche e l'ambiente. E' diventato contestualmente chiaro che, mentre alcune malattie sono prioritariamente riconducibili ai fattori genetici (patologie cromosomiche, genomiche, mendeliane, mitocondriali) ed altre all'ambiente (traumi, ustioni, ecc.), altre ancora, in particolare molte malattie comuni (cardiovascolari, diabete, ipertensione, osteoporosi, ecc.) e diversi difetti congeniti (cardiopatie congenite, difetti del tubo neurale, labio-platoschisi, ecc.), originano dall'effetto additivo tra la suscettibilità geneticamente determinata e l'ambiente. La componente genetica di questo sistema complesso è definita "ereditabilità" (h^2) ed è perciò riconducibile alle caratteristiche del genoma, mentre la componente ambientale, intesa come alimentazione, farmaci, microbioma, stili di vita, è sintetizzabile nell' "esposoma", letteralmente tutto ciò a cui siamo esposti e con cui veniamo a contatto nel corso della nostra esistenza.
La rivoluzione genetica è stata trainata dalla rivoluzione tecnologica, che ha permesso di indagare per la prima volta i meccanismi biologici della variabilità interindividuale, nonché dell'ereditabilità. E' stato così scoperto che le persone differiscono tra loro di circa 4 milioni di basi, che circa una base ogni 200 basi è diversa e che ogni persona possiede oltre 1500 variazioni che la rendono diversa rispetto alle mappe di riferimento. L'unicità dell'individuo è ulteriormente definita dalle variazioni funzionali dei geni (il trascrittoma) e dei loro prodotti (proteoma e metaboloma), che variano nel tempo a livello tessutale e cellulare. Questo aspetto è bene illustrato dallo studio dei gemelli identici che, pur condividendo lo stesso patrimonio genetico, negli anni tendono a divergere sempre più a livello del loro fenotipo.

22

clinico, in particolare per l'effetto modulante dell'esposoma sul genoma, nonché delle mutazioni somatiche.

A partire dal 2005, sono stati eseguiti oltre 2000 studi *genome wide* che hanno reclutato individualmente migliaia o diverse decine di migliaia di pazienti affetti da oltre 250 malattie complesse ed un numero analogo di soggetti non affetti, con lo scopo di identificare eventuali variazioni (mutazioni comuni o polimorfismi) differentemente rappresentati nei due gruppi. Le differenze osservate tra gli affetti ed i controlli sono riuscite a definire geni e regioni genomiche potenzialmente associate alla malattia in esame, che concorrono perciò alla sua ereditabilità. Complessivamente sono state identificate oltre 12.000 variazioni. Tuttavia, il potere predittivo dei singoli polimorfismi è basso, con un rischio aggiuntivo medio di 1,1-1,5; inoltre al momento, fatto salve alcune eccezioni, questi studi hanno definito solo il 15% o meno dell'ereditabilità delle singole malattie; infine, l'impatto traslazionale di queste ricerche rimane molto limitato, anche perché la frequenza di molti polimorfismi varia in maniera spesso molto significativa nelle diverse popolazioni e gli studi effettuati in una determinata area geografica necessitano di essere verificati e validati sulle altre popolazioni, prima di essere utilizzati a livello clinico. Pur con queste cautele, che rendono problematico il trasferimento delle ricerche nella consulenza genetica, non va ignorato che questo limitato potere predittivo non è in certi casi inferiore a quello in base al quale oggi viene calcolato il rischio mediante test non-genetici, utilizzati nella clinica, come ad esempio quelli relativi ai livelli del colesterolo LDL o agli antigeni prostata-specifici.

Non vi è dubbio che le analisi genomiche stiano comunque contribuendo alla comprensione delle basi biologiche delle malattie e dei caratteri poligenici. Così, ad esempio, alcuni studi hanno riscoperto una serie di geni indiziati da tempo per essere implicati in queste condizioni, oppure che erano già noti per essere mutati in alcune malattie mendeliane correlate; inoltre hanno evidenziato l'importanza di certi geni che codificano per i siti di azione di alcuni farmaci, come la sulfonilurea (negli studi del diabete tipo 2), le statine (negli studi che indagano i meccanismi di controllo dei livelli lipidici), gli estrogeni (negli studi sulla densitometria dell'osso), suggerendo potenziali strategie per la terapia delle malattie comuni. Infine, alcuni studi hanno messo in correlazione certe malattie complesse con nuove vie metaboliche. Ad esempio, le variazioni geniche associate alla degenerazione maculare senile hanno dimostrato la criticità di alcune componenti del sistema del complemento, mentre gli studi sulle malattie infiammatorie croniche dell'intestino, in particolare la malattia di Crohn, hanno evidenziato l'importanza dell'autofagia e dell'interleukina-23, e quelli sulla statura il ruolo dei geni che codificano proteine della cromatina e della via di *hedgehog* (una famiglia di geni che codificano segnali induttivi durante l'embriogenesi), in particolare una proteina secreta che stabilisce il destino delle cellule durante lo sviluppo.

<u>L'eventuale uso clinico di queste analisi dovrebbe tuttavia tenere conto di una serie di cautele:</u>

1. le persone non dovrebbero sottoporsi a questi test senza conoscere a priori come utilizzare i risultati;
2. almeno un test ogni 20, tra quelli con una dichiarata specificità del 95%, fornisce un risultato falso positivo e quindi il sequenziamento completo del genoma di una persona produce un risultato che contiene non meno di 6000 errori;

23

3. all'interno dei dati ottenuti, alcuni non hanno un chiaro significato clinico (i cosiddetti VUS – *Variations of Unknown Significance*), il che limita ulteriormente il potere predittivo di queste analisi;
4. il valore clinico di queste indagini dipende dalla possibilità di collegare specifiche varianti ad un miglioramento dell'esito clinico

Sebbene le indagini sulla suscettibilità appaiano al momento premature per quasi tutte le malattie complesse, questo scenario potrebbe cambiare nei prossimi anni. Ad oggi, comunque, le analisi sull'ereditabilità dei caratteri complessi restano essenzialmente oggetto di studio e di ricerca.

Quanto sopra raccomanda interventi di formazione e di informazione sulle potenzialità ed i limiti della cosiddetta medicina predittiva rivolta alle malattie complesse, basata sulle analisi genomiche, nonché di contrasto alla pubblicità ingannevole, al fine di limitare l'uso dei *test rivolti direttamente ai consumatori* che una commercializzazione spesso spregiudicata reclamizza con il miraggio di acquisire informazioni utili a cambiare il destino delle persone. Uno studio, che ha intervistato un campione rappresentativo di persone che si sono sottoposte alle analisi *genome wide* con finalità predittive, ha indicato che, dopo il test, il 34% ha cambiato la dieta, il 14% ha aumentato l'attività fisica, il 43% si è informato sulla patologia per la quale era stato ipotizzato un aumento della suscettibilità, il 28% ha condiviso i risultati con il medico di famiglia, il 9% ha effettuato ulteriori approfondimenti di laboratorio. Un risultato che complessivamente non giustifica i costi di un test così sofisticato!

Al momento stenta a decollare la promessa di Francis Collins formulta in occasione della conferenza di presentazione della prima bozza della mappa del genoma umano, il 26 giugno 2000: *"La medicina personalizzata sarà disponibile dall'anno 2010: avremo test in grado di identificare il rischio individuale di sviluppare malattie comuni e subito dopo disporremo di protocolli individualizzati di prevenzione e terapia"*. Tuttavia il divario, tra quanto anticipato e lo stato dell'arte, può costituire il volano per aiutare la ricerca a completare il processo di integrazione delle analisi –omiche nella pratica clinica.

Bibliografia

1. Monia Baker. Nature 2013; 494:416-419
2. ISCN 2013: An International System for Human Chromosome Nomeclature, Karger, Basel
3. Lepri et al. BMC Med Genet. 2014; 23;15:14
4. Kaufman et al. J Genet Couns, 2012; 21:413-22

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta REGIONE PUGLIA

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI SEGRETERIA

29

PARTE SECONDA

CAPITOLO 3

La genomica nella diagnosi.

3.a Malattie mendeliane: impatto clinico del sequenziamento di seconda generazione

Dal sequenziamento Sanger al sequenziamento di seconda generazione.

Fino alla recente introduzione nella pratica clinica del sequenziamento di seconda generazione, l'analisi molecolare utilizzata per confermare la diagnosi clinica di una malattia potenzialmente genica, era il sequenziamento del gene o di un gruppo di geni d'interesse, utilizzando la tecnica sviluppata da Sanger. Questa metodologia, basata sull'analisi di frammenti di DNA della lunghezza di 200-500 basi, ottenuti per amplificazione *in vitro* con la reazione a catena della polimerasi (PCR), costituisce ancora oggi la strategia analitica elettiva per le malattie caratterizzate da bassa eterogeneità genetica, cioè causate da mutazioni in un ristretto numero di geni, o dovute alla mutazione di geni di piccole dimensioni. Nonostante le recenti implementazioni che ne hanno aumentato la processività, un limite principale di questa tecnologia risiede nella necessità di analizzare singolarmente i frammenti genomici d'interesse. Ciò diventa particolarmente problematico per le malattie causate dalle mutazioni di geni di grosse dimensioni e/o contenenti numerosi esoni, oppure per le malattie geneticamente eterogenee, cioè causate dalle mutazioni di geni diversi. Inoltre, l'elevato costo di esecuzione non consente di applicare questa tecnologia al sequenziamento su larga scala. Questi limiti sono stati oggi superati dall'uso, sempre più esteso, anche in ambito clinico, delle tecnologie di sequenziamento di seconda generazione. Grazie al loro basso costo, queste tecnologie consentono di analizzare un elevato numero di frammenti di DNA in parallelo e di sequenziare contemporaneamente molti geni, l'intera porzione del genoma che codifica per proteine (esoma), o addirittura l'intero genoma di una persona in pochi giorni. Queste tecniche permettono anche, in linea di principio, di identificare le varianti strutturali, ad esempio, le duplicazioni e le delezioni delle regioni genomiche. Per queste caratteristiche, il sequenziamento di seconda generazione e i diversi approcci diagnostici basati su questa tecnologia, rappresentano uno strumento diagnostico innovativo, di elevato interesse clinico, in quanto consentendo di effettuare indagini in precedenza tecnicamente impraticabili oppure economicamente onerose, nonché di abbattere sensibilmente i tempi e i costi della diagnosi molecolare.

Attualmente l'applicazione del sequenziamento di seconda generazione in ambito clinico si basa su tre principali strategie diagnostiche: il sequenziamento mirato di pannelli di geni-malattia (*targeted resequencing*), il sequenziamento dell'esoma e il sequenziamento dell'insieme dei geni noti per essere implicati nelle malattie. Una quarta strategia consiste nel sequenziamento dell'intero genoma, che consente, tra l'altro, una più estesa e omogenea copertura rispetto all'esoma. Tuttavia le criticità relative all'analisi, compresa l'interpretazione di tutte le variazioni identificate, l'archiviazione della massa dei dati prodotti ed i costi ancora troppo elevati, ne limitano il suo impiego in campo clinico-diagnostico. L'uso appropriato di queste strategie di sequenziamento e l'ulteriore evoluzione tecnologica, consentirà di ridurre i costi e i tempi della diagnosi e di ottenere la conferma molecolare di un'ipotesi diagnostica formulata attraverso una valutazione puramente clinica.

25

- *Targeted resequencing*. Il sequenziamento selettivo di un pannello di geni-malattia scelti sulla base della loro associazione con la malattia in esame costituisce la strategia d'eccellenza per la diagnosi molecolare delle malattie causate dalle mutazioni in geni di grandi dimensioni o di malattie geneticamente eterogenee. In quest'ultimo caso, l'analisi è indicata quando le mutazioni nei geni-malattia inseriti nel pannello spiegano una percentuale significativa dei casi o quando si sospetti la presenza di un mosaicismo. Considerato l'elevato beneficio in termini di costi, sensibilità e velocità dell'analisi, questa strategia di sequenziamento è già ampiamente utilizzata nella pratica clinica, ed è destinata a diventare l'approccio di prima scelta nell'analisi delle malattie geneticamente eterogenee (ad esempio le cardiomiopatie, le distrofie muscolari, le malattie metaboliche, la retinite pigmentosa, ecc.); delle malattie dovute a mutazioni di famiglie di geni (condizioni nosologicamente distinte che condividono una serie di segni clinici, ad esempio le RASopatie, le ciliopatie, ecc.); dello screening di geni di grandi dimensioni (*e.g.*, *DMD, ATM, FBN1, MLL2, NF1, ecc.*).
  Il sequenziamento di pannelli di geni consente anche di analizzare contemporaneamente decine di campioni. Questa maggiore efficienza è essenzialmente legata alla elevata profondità di lettura dei geni sequenziati, nettamente superiore a quella mediamente ottenuta con il sequenziamento dell'esoma. Tuttavia questo test non rileva le varianti strutturali e, ovviamente, non può rilevare varianti che interessano le regioni non codificanti dei geni esaminati. Lo svantaggio del sequenziamento mirato di pannelli di geni-malattia è legato essenzialmente alla necessità di un loro continuo aggiornamento, man mano che nuovi geni vengono associati alla malattia d'interesse e alla necessità, nel caso di esito negativo dello screening, di analizzare i pazienti attraverso sequenziamento dell'esoma.

- *Sequenziamento dell'esoma*. Il sequenziamento dell'esoma rappresenta, in linea di principio, la migliore strategia per arrivare alla diagnosi molecolare nel caso di una condizione per la quale i dati disponibili suggeriscono una base genetica non associata ad anomalie strutturali del genoma (ipotesi verificabile attraverso l'uso di approcci complementari quali l'ibridazione genomica comparativa e la genotipizzazione ad alta risoluzione), e quando il quadro clinico non è riconducibile ad una malattia nota, oppure sono stati in precedenza esclusi i geni associati ad una malattia nota. L'analisi dell'esoma può essere utilizzata anche come valida alternativa al *targeted resequencing* nel caso in cui la malattia presenti elevata eterogeneità genetica.
  Numerosi studi finalizzati a stimare l'efficienza diagnostica dell'analisi dell'esoma convergono nell'indicare un tasso di successo superiore al 25% per le condizioni prive di un inquadramento diagnostico. Tale percentuale varia tuttavia in rapporto al tipo di malattia, alla selezione clinica, alla strategia di sequenziamento utilizzata. In particolare, il sequenziamento del nucleo familiare, anche se maggiormente costoso, è di solito più informativo. Tuttavia, il sequenziamento dell'esoma non è sempre in grado di rilevare le varianti strutturali e, come anticipato, neppure le varianti presenti nelle regioni non codificanti del genoma (il 98-99% del genoma non viene analizzato).
  L'uso del sequenziamento dell'esoma nella pratica clinica ha confermato le grandi potenzialità, ma anche la difficoltà di interpretazione dei dati ottenuti, particolarmente nel caso di varianti in precedenza non annotate. La variabilità genetica inter- e intra-popolazione può rendere maggiormente difficile l'analisi di filtraggio e priorizzazione delle varianti identificate e rende necessaria la creazione di banche-dati popolazione-specifiche per una più precisa valutazione della ricorrenza delle varianti rare.
  Nonostante il sostanziale miglioramento delle metodologie di cattura e di arricchimento delle regioni

26

genomiche codificanti, e la sempre più dettagliata caratterizzazione della topologia funzionale del genoma, ancora oggi non sono disponibili kit in grado di coprire omogeneamente il 100% dell'esoma, incluse le regioni particolarmente ricche in GC, come il primo esone codificante di numerosi geni.

- *Esoma clinico. Il cosidetto* 'esoma clinico si pone tra l'analisi di pannelli di geni-malattia e l'analisi dell'intero esoma. Si basa sul sequenziamento dell'intera porzione codificante di tutti i geni noti per la loro rilevanza clinica, cioè in precedenza associati alle malattie. Questa strategia, a differenza del sequenziamento dell'esoma, per definizione non consente di identificare nuovi geni-malattia, ma è utile nel caso in cui la malattia presenti un'elevata eterogeneità genetica e i singoli geni-malattia siano mutati solo in una bassa percentuale dei casi; oppure, nel caso di malattie che, per la loro rarità, non sono state sufficientemente caratterizzate dal punto di vista clinico. Analogamente all'analisi dell'esoma, l'esoma clinico permette in linea di principio di identificare la coesistenza in un paziente di mutazioni responsabili di malattie genetiche distinte. Questa situazione non deve essere sottovalutata, in quanto questo tipo di associazione è stato documentato nel 5% dei casi in coorti non selezionate di pazienti analizzati utilizzando il sequenziamento dell'esoma per finalità diagnostiche.

La mole di dati acquisita con il sequenziamento dell'esoma può eventualmente essere analizzata considerando esclusivamente sottogruppi di geni di interesse. Questo approccio, noto come *targeted data analysis*, consente di focalizzare l'analisi sui dati genomici riguardanti pannelli selezionati "in silico" di geni-malattia precedentemente implicati nella patologia in esame. Questo approccio rende il sequenziamento dell'esoma particolarmente vantaggioso, in quanto consente di acquisire il più elevato livello di informazione in un singolo esame di laboratorio, e permette di analizzare successivamente i dati prodotti, tenendo conto delle conoscenze acquisite negli anni, o di formulare una diversa ipotesi diagnostica dopo la rivalutazione clinica del paziente.

Impatto clinico delle tecnologie di sequenziamento di seconda generazione

Le tecnologie di sequenziamento di seconda generazione trovano applicazione in diversi ambiti della medicina. Accanto alla diagnosi di malattie mendeliane, il loro uso trova impiego crescente in campo oncologico, nella caratterizzazione molecolare dei tumori, nell'identificazione di potenziali bersagli molecolari di terapia o di varianti di predisposizione all'insorgenza di tumori. Un'altra importante applicazione riguarda lo screening prenatale non invasivo sul sangue materno *(Non Invasive Prenatal Testing – NIPT)*. Nonostante le difficoltà interpretative dovute all'alta densità dei dati prodotti, le informazioni generate dall'applicazione delle tecnologie di sequenziamento di seconda generazione, in particolare dall'analisi dell'esoma, offrono importanti opportunità per diagnosi più rapide e corrette, con enormi ricadute a livello clinico, consentendo una più rapida ed efficace presa in carico del paziente affetto da malattia genetica.

Anche se il tasso di errore del sequenziamento di seconda generazione è basso, esso non è trascurabile ed è strettamente dipendente dal tipo di variazione (singolo cambiamento nucleotidico *vs* inserzione/delezione di più basi) e dal suo contesto di sequenza. Di conseguenza, è sempre necessario validare le varianti identificate con il sequenziamento Sanger, che rappresenta ancora oggi il metodo di sequenziamento di riferimento, e con la stessa metodica, verificarne la co-segregazione con la malattia nel nucleo familiare.

27

Un aspetto non marginale riguarda la gestione dei cosiddetti "risultati inattesi" *(incidental findings)*, cioè l'identificazione di varianti di potenziale significato patogenetico all'interno di geni-malattia, ma non correlati con il quadro clinico che ha determinato l'indicazione all'accertamento molecolare. Alcuni di questi risultati potrebbero essere clinicamente rilevanti, come ad esempio le varianti d'interesse farmacogenetico, di predisposizione alle neoplasie o relativi alle malattie per le quali sono disponibili approcci terapeutici o di prevenzione. Questo problema è particolarmente rilevante stante l'elevato potere risolutivo dell'analisi esomica, ma anche per l'attuale scarsa conoscenza del significato funzionale e della rilevanza clinica della maggior parte delle varianti genetiche. Le conseguenti implicazioni sanitarie ed etiche devono essere gestite nel corso della consulenza genetica.

Obiettivi e Raccomandazioni

Da quanto esposto emergono le seguenti priorità, rispetto alle quali sono identificabili i relativi interventi (Tabella 1):

- **Programmazione dell'Implementazione delle tecniche di sequenziamento di seconda generazione**. E' necessaria un'accorta programmazione, che parta dal censimento delle piattaforme già implementate e delle competenze già disponibili. Tale indagine è di interesse nazionale e può essere condotta utilizzando il questionario prodotto, ai sensi dell'Intesa 13/3/13 con il relativo progetto CCM (Definizione e promozione di programmi per il sostegno all'attuazione del Piano d'Intesa del13/3/13 recante Linee di indirizzo su "La Genomica in Sanità Pubblica). Il successivo piano di potenziamento, anche in relazione ai costi connessi, dovrà essere oggetto di uno specifico accordo Stato - Regioni.

- **Produrre, a partire dai documenti delle società scientifiche già disponibili e dalle indicazioni internazionali, linee-guida per l'utilizzo del sequenziamento**. L'implementazione di una capacità di sequenziamento evidentemente postula anche un suo appropriato utilizzo. Il Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG) elabora raccomandazioni di comportamento clinico basate sugli studi scientifici più aggiornati, secondo il proprio metodo; è riconducibile a tale processo anche la collaborazione con società scientifiche ed esperti di settore. In tale *framework* di livello nazionale potrà essere prodotta una linea-guida per l'uso appropriato del sequenziamento; la successiva fase di implementazione è riconducibile alle responsabilità e metodi della programmazione e *management* dei servizi sanitari regionali e richiede un processo esplicito di recepimento e applicazione.

Raccomandazioni.

In accordo con le linee guida che la Società Italiana di Genetica Umana (SIGU) ha prodotto per dare elementi di indirizzo circa l'utilizzo dei test di sequenziamento di nuova generazione nell'ambito della Genetica Medica, si forniscono le seguenti raccomandazioni:

- ✓ La caratterizzazione fenotipica è fondamentale per la scelta della tecnica di diagnosi molecolare (sequenziamento Sanger, *Targeted resequencing*, WES) e per la successiva analisi delle varianti identificate.
- ✓ Nel caso di fenotipi specifici, caratterizzati da bassa eterogeneità genetica e coinvolgenti geni di piccole dimensioni, può essere opportuno ricorrere ad analisi con metodiche molecolari

28

convenzionali (ad esempio: sequenziamento Sanger, PCR mirata per mutazioni dinamiche). Anche la lunghezza del gene può influenzare la scelta della tecnica analitica da utilizzare. In generale, è auspicabile che l'analisi molecolare di geni molto grandi (numerosi esoni; per esempio NF1, CFTR, etc.) sia trasferita su piattaforme NGS per l'abbattimento dei costi e dei tempi di refertazione.

- ✓ Nel caso di condizioni con elevata eterogeneità genetica nelle quali mutazioni in un numero ridotto di geni sono responsabili della maggioranza dei casi è auspicabile l'uso di un *targeted resequencing* (pannelli di geni noti). Tale strategia è indicata anche in caso di sospetto mosaicismo.
- ✓ Nel caso di condizioni con eterogeneità genetica particolarmente marcata dove è coinvolto un numero sempre crescente di geni, ognuno dei quali è responsabile di una bassa percentuale di casi (per esempio paraparesi spastiche ereditarie, retiniti pigmentose, etc.) è indicata l'esecuzione di un WES con un filtro limitato all'analisi di un pannello di geni noti (pannello "in silico"). In caso di negatività dell'analisi di un pannello di geni, i dati esomici restano quindi a disposizione per le eventuali indagini successive indirizzate alla ricerca di nuovi geni candidati o per l'analisi di geni causativi identificati in un secondo tempo.
- ✓ Infine in tutti i casi in cui non può essere formulata un'ipotesi diagnostica su base clinica è preferibile l'analisi dell'intero esoma per l'individuazione del difetto genetico responsabile, che può riguardare mutazioni/geni già noti (ambito diagnostico) o nuovi geni candidati (ambito di ricerca) che necessitano di ulteriori conferme. E' auspicabile che tali indagini siano eseguite in centri con comprovata esperienza nell'ambito dell'analisi di dati esomici per garantire la più alta probabilità di successo, che al momento, secondo la letteratura medica, si attesta attorno al 25%.
- ✓ E' utile confermare sempre la mutazione identificata tramite metodica NGS con sequenziamento Sanger e stabilirne la segregazione nella famiglia quando possibile.

Tabella 1. Interventi identificabili

Argomento: *capacità di sequenziamento*		
	Responsabilità operativa	**Indicatori per la valutazione di processo e di output**
Intervento 1: ***implementazione ed eventuale potenziamento piattaforme di NGS***		
Azioni .		
• Condurre *survey*	intervento 'Centrale'	Disponibilità di risultati della *survey*: indicatore dicotomico S/N

29

• Definire un piano di implementazione	intervento Centrale e 'Regionale'	Definizione del piano: indicatore dicotomico S/N
		Percentuale sul totale delle regioni dei piani regionali implementati in ambito strutture pubbliche/accreditate
Intervento 2: ***rendere disponibili linee guida per l'utilizzo del sequenziamento***		
Azioni		
• Definire linee-guida	intervento 'Centrale'	Disponibilità di linee-guida: indicatore dicotomico S/N
• Implementare linee-guida	intervento 'Regionale'	Recepimento regionale Linee-guida: indicatore dicotomico S/N

3.b Genomica nella diagnosi delle Malattie Complesse e Multifattoriali

Lo studio della variabilità interindividuale è definito dall'analisi della distribuzione e della frequenza dei geni nelle popolazioni. Lo sviluppo di questi studi ha fornito risposte a numerosi quesiti circa l'origine della nostra specie, le grandi migrazioni che hanno caratterizzato l'evoluzione dell'uomo moderno, il ruolo della selezione naturale nel mantenere le frequenze geniche nelle popolazioni e, sul piano applicativo, la comprensione di parte delle basi biologiche di molte malattie complesse e multifattoriali.

La variabilità genica della nostra specie è talmente elevata da definire mappe geografiche basate sulla frequenza di particolari alleli, ed è misurata attraverso il polimorfismo, cioè la percentuale di loci per i quali è presente più di un allele, e l'eterozigosità, cioè la percentuale di individui in una popolazione che porta alleli diversi nello stesso gene. Il valore medio di polimorfismo nei mammiferi è circa 15%, mentre l'eterozigosità è circa 4% se riferita alle proteine, ma è molto più elevata (>90%), se l'analisi è basata sul DNA. L'esistenza di questa straordinaria variabilità ha permesso di dimostrare che nella popolazione umana non esistono le razze.

I polimorfismi sono indicatori della variabilità e perciò sono dei marcatori genetici. Le categorie più importanti di questi marcatori sono i gruppi sanguigni, le proteine del siero o dei globuli rossi, gli antigeni linfocitari, i polimorfismi del DNA. La disponibilità di questi sistemi consente di ottenere informazioni sull'evoluzione delle frequenze geniche, che cambiano nel tempo in rapporto all'effetto delle mutazioni, della migrazioni, della selezione naturale e della deriva genetica casuale.

La mutazione è un elemento chiave dell'evoluzione e la sua assenza determinerebbe l'arresto evolutivo di una specie. A meno che la quota di radiazioni a cui siamo esposti non aumenti considerevolmente o che un nuovo potente mutageno sia introdotto nella nostra dieta, è probabile che il tasso di mutazione per qualsiasi gene rimanga abbastanza costante (tasso di mutazione medio: 10^{-5} - 10^{-9}). Oggi si stima che il tasso reale di

30

mutazioni nell'uomo, stimato mediante il sequenziamento completo dei genitori e dei figli, sia di circa 75 nuove mutazioni per generazione. Analogamente, la deriva genetica non ha conseguenze in popolazioni estese, ma può invece, avere un effetto notevole sulle frequenze geniche, nelle piccole popolazioni.

Nel secolo scorso, di pari passo con la scoperta della struttura e della funzione del DNA, si è affermato il concetto che lo stato di salute e di malattia sono il risultato dell'interazione tra le caratteristiche genetiche e l'ambiente. Le tecniche di sequenziamento di seconda generazione stanno contribuendo a decodificare l'ereditabilità delle malattie complesse, anche se dopo una decina di anni di ricerche hanno definito mediamente, fatte salve alcune eccezioni, meno del 15% della loro componente genetica. Una possibile spiegazione di questa "ereditabilità mancante" è da attribuire certamente a valutazioni sovrastimate dell'ereditabilità calcolata su base empirica in quanto gli effetti ambientali intra-familiari non sono stati inclusi nel modello di calcolo o perché essi non potevano essere stimati. Inoltre, la variabilità della frequenza di molti polimorfismi nelle popolazioni hanno contribuito a "diluire" il peso dei singoli marcatori nel calcolo delle loro associazioni e, di conseguenza, la loro utilizzazione clinica. E' stato chiarito da uno studio effettuato sulla popolazione Islandese che una parte sostanziale dell'ereditabilità mancante è dovuta a variazioni polimorfiche rare, che non sono incluse nei pannelli di genotipizzazione utilizzati.

Per queste ed analoghe considerazioni è necessario utilizzare con cautela i polimorfismi genetici associati alle malattie complesse, valutare con attenzione la sensibilità e la specificità dei test genetici e perciò l'accuratezza di predizione del rischio utilizzando curve ROC *(Receiver-Operating Characteristic)* e definendo le conseguenti aree AUC *(Area Under the Curve)*, che costituiscono la misura del potere discriminante del test. E' però importante osservare che anche la predizione AUC può avere una scarsa utilità clinica se la malattia è rara nella popolazione. Ad esempio, l'allele HLAB27 è fortemente associato al rischio di spondilite anchilosante, una rara forma di artrite cronica che colpisce mediamente 1-5% della popolazione. Nonostante il potere predittivo del biomarcatore in termini di specificità e sensibilità (99%), con una OR di circa 70, il rischio di sviluppare la malattia dopo un test HLAB27 positivo, è molto basso. Pur con queste limitazioni, non va ignorato che questo limitato potere predittivo è spesso assimilabile a quello con il quale oggi si calcola un rischio utilizzando nella clinica test non-genetici.

Sebbene le analisi della suscettibilità alla maggior parte dei fenotipi complessi appaiano al momento poco utilizzabili ai fini clinici, molti polimorfismi associati a malattie complesse, trovano interesse come biomarcatori genomici per definire la patogenesi delle malattie complesse (ad esempio malattie infiammatorie intestinali) e quali indicatori della risposta terapeutica. Ad esempio, l'allele C del polimorfismo rs8192675 del gene SLC2A2, che codifica per un trasportatore del glucosio, presenta una correlazione positiva con l'efficacia della metformina nel ridurre i livelli di emoglobina glicosilata, influenzando direttamente l'espressione del gene SLC2A nel fegato. Per questo viene considerato un potenziale marcatore di medicina personalizzata. Questo esempio illustra come, nel breve periodo, le analisi *genome wide (GWA)*, integrate con quelle di espressione genica estesa *(Genome-Wide Expression - GWE)* e di epigenomica *(Epigenome-Wide Association Studies, EWAS)* potrebbero diventare uno strumento privilegiato per l'identificazione di una serie di biomarcatori genomici fondamentali per la medicina personalizzata o di precisione. Questi approcci integrativi e convergenti consentono infatti di definire network biologici di geni e proteine, che, attraverso l'analisi bioinformatica di banche-dati disponibili, potrebbero modificare lo scenario diagnostico e terapeutico delle patologie multifattoriali.

<u>Obiettivi e Raccomandazioni</u>

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA

31

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

Da quanto esposto emergono le seguenti priorità, rispetto alle quali sono identificabili i relativi interventi (Tabella 2):

- **Garantire l'uso appropriato dei polimorfismi nella pratica clinica.** Poiché bisogna utilizzare con cautela i polimorfismi genetici associati a malattie complesse, e considerando, d'altra parte, il grande potenziale di nuove conoscenze che caratterizza la ricerca in questo campo, è necessario che l'uso clinico delle analisi genomiche applicato alle malattie complesse sia sostenuto da chiare indicazioni basate sull'evidenza. È quindi necessario prevedere sia un'accurata valutazione del loro uso nella clinica, sia un loro continuo aggiornamento in base alle evidenze scientifiche prodotte; ciò è conseguibile mediante la produzione di linee-guida con una funzione di *quick-review* periodica della letteratura sia primaria che secondaria; tale funzione dovrebbe essere assicurata dal network HTA previsto nel Cap. 6.

Tabella 2. Interventi identificabili

Argomento: *polimorfismi nella pratica clinica relativamente alle malattie complesse*		
	Responsabilità operativa	**Indicatori per la valutazione di processo e di output**
Intervento 1: ***rendere disponibili linee guida per l'uso dei polimorfismi nella pratica clinica relativamente alle malattie complesse***		
Azioni		
• Definire linee-guida	intervento 'Centrale'	Disponibilità di linee-guida: indicatore dicotomico S/N
• Implementare linee-guida	intervento 'Regionale'	Recepimento regionale Linee-guida : indicatore dicotomico S/N
Intervento 2: ***programmare un rapporto periodico di aggiornamento delle linee-guida***	Intervento 'Centrale'	Disponibilità almeno annuale del report: indicatore dicotomico S/N

3.c Tumori

3.c.i *Mutazioni germinali*

I tumori ereditari rappresentano solo una piccola frazione di tutti i tumori (5-10%). La ricerca di mutazioni germinali è funzionale all'identificazione di un aumentato rischio familiare, e un percorso da strutturare

correttamente tramite la Consulenza Genetica Oncologica (CGO) ed è strettamente focalizzato alla prevenzione e all'analisi precoce della malattia. La sua applicabilità è quindi nell'individuazione preventiva di pazienti sani con un aumentato rischio per patologie oncologiche quali ad esempio il carcinoma della mammella e dell'ovaio, il carcinoma del colon, la sindrome di Lynch.

Il numero di geni responsabili di forme di predisposizione ereditaria al cancro è in continua crescita e attualmente se ne conoscono quasi un centinaio, implicati in una cinquantina di diverse sindromi, ciascuna delle quali presenta le sue specificità, legate alla sede e tipologia dei tumori.

Nella maggior parte dei pazienti la predisposizione viene ereditata con modalità autosomica dominante con penetranza incompleta e interessa un gene oncosoppressore. In questi casi la cancerogenesi segue il modello *two-hits*, per cui la prima mutazione è ereditata mentre la seconda, somatica, disattiva l'altro allele. Viceversa nelle forme tumorali sporadiche entrambe le mutazioni devono avvenire a livello somatico. Noto anche come "ipotesi di Knudson", questo modello è stato formulato la prima volta più di 40 anni fa per spiegare l'origine del Retinoblastoma, un raro tumore infantile della retina, ma viene oggi esteso a moltissime altre forme tumorali ereditarie (ad esempio geni APC, PTEN, p53, VHL, NF1, NF2).

Anche alcuni geni della riparazione del DNA trasmettono la predisposizione con analogo meccanismo autosomico dominante, in accordo con il suddetto modello (ad esempio geni Mismatch Repair-MMR, BRCA1, BRCA2). Meno frequentemente l'ereditarietà imputabile ad essi è autosomica recessiva (ad esempio gene MUTYH del sistema Base Excision Repair-BER).

Numerose sono inoltre le sindromi da instabilità genetica, spesso associate allo sviluppo di tumori, con ereditarietà di tipo autosomico recessivo legate a mutazioni in geni appartenenti a diversi sistemi di riparazione e/o di controllo dell'integrità del DNA (ad esempio geni FANC, BLM,ATM, geni XP del sistema Nucleotide Excision Repair–NER). Le rare forme di predisposizione dovute a oncogeni sono invece sempre dominanti (ad esempio geni RET, KIT, MET).

Nella Tabella 3 sono riportati alcuni esempi relativi ad alcune tra le sindromi di predisposizione al cancro più note, le principali manifestazioni cliniche (tumorali e non), le modalità di trasmissione (AD, autosomico dominante; AR, autosomico recessivo) e i geni coinvolti.

Tabella 3. Esempi relativi ad alcune sindromi di predisposizione al cancro

Sindrome/malattia	Patologia	Trasmissione	Gene (i)
Retinoblastoma ereditario	Retinoblastoma	AD	Rb
Poliposi Adenomatosa Familiare (FAP)	Adenomi colo-rettali, cancro colo-rettale, adenomi gastroduodenali	AD	APC
Sindrome Li-Fraumeni	Sarcomi, cancro mammella, tumori cerebrali, carcinoma surrene	AD	P53
Sindrome di Cowden	Cancro mammella, cancro tiroide	AD	PTEN
Neurofibromatosi	Neurofibromi, gliomi, schwannomi, meningiomi, leucemie, macchie *cafe-au-lait*	AD	NF1, NF2
Von Hippel-Lindau	Tumore renale, feocromocitoma, angiomi	AD	VHL
Sindrome di Lynch (HNPCC)	Cancro colo-rettale, cancro endometrio	AD	MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, EPCAM

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere, Sezione Strategie e Governo dell'Offerta - Sport per tutti - REGIONE PUGLIA
PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

Cancro Mammella e Ovaio Ereditario	Cancro mammella, cancro ovarico	AD	BRCA1, BRCA2
Poliposi MUTYH-Associata (MAP)	Polipi colo-rettali, cancro colo-rettale	AR	MUTYH
Anemia di Fanconi	Pancitopenia, leucemia acuta, tumori solidi, malformazioni varie	AR	FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1 (BRCA2), FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCL
Sindrome di Bloom	Eritema, diabete, ipogonadismo, leucemie, tumori solidi	AR	BLM
Atassia-Telengectasia	Atassia, telengectasie, linfomi, leucemie linfatiche B	AR	ATM
Xeroderma Pigmentoso	Lesioni cutanee da ipersensibilità UV, carcinomi epiteliali	AR	XPA, XPB, XPC, XPD, XPE, XPF, XPG, XPV
Neoplasia Endocrina Multipla di tipo 2	Carcinoma midollare tiroide, feocromocitoma, adenomi paratiroide	AD	RET
GIST ereditari	Tumori stromali gastrointestinali	AD	KIT
Carcinoma delle cellule renali papillare ereditario (HPRCC)	Tumori renali	AD	MET

Nel caso specifico di ricerca di una mutazione in pazienti già affetti da patologia oncologica il test per le mutazioni germinali oggi è uno strumento utile per stimare il rischio di secondi tumori e per screenare i consanguinei al fine di attuare strategie preventive. Inoltre il test genetico può oggi consentire una terapia personalizzata, come ad esempio nel caso dei nuovi farmaci quali i PARP inibitori che hanno mostrato efficacia nelle pazienti con carcinoma ovarico BRCA mutato.

3.c.ii *Mutazioni somatiche*

La maggior parte dei tumori sono sporadici e contraddistinti esclusivamente da mutazioni acquisite nel corso della vita, a carico di oncogeni, oncosoppressori e geni della riparazione del DNA.

Gli oncogeni sono geni cellulari dotati di proprietà oncogene trasformanti; si tratta spesso di sequenze di DNA omologhe, cioè molto simili, a sequenze "v-onc" presenti in alcuni Retrovirus, ossia in virus a RNA capaci di causare tumori in animali. Gli oncogeni vengono classificati in base a localizzazione cellulare e funzione del loro prodotto proteico in:

- ✓ fattori di crescita
- ✓ recettori per fattori di crescita
- ✓ trasduttori intracellulari
- ✓ fattori di trascrizione nucleare e inibitori dell'apoptosi (morte cellulare).

I geni oncosoppressori hanno la funzione di "sopprimere" una proliferazione cellulare inappropriata o, più in generale, la trasformazione neoplastica. Hanno quindi funzioni opposte a quelle degli oncogeni. In condizioni normali, i processi di proliferazione, differenziamento e morte cellulare sono il risultato di un delicato equilibrio

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA
PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

34

che deriva dall'azione bilanciata di entrambe le categorie di geni, oncogeni e oncosoppressori. La mutazione di una singola copia dell'oncosoppressore consente ancora il funzionamento del gene a livelli sufficienti e quindi non è associato allo sviluppo del tumore, mentre il danneggiamento o la perdita di entrambe le copie determina invece la "*loss of function*", ossia l'inattivazione completa della sua funzione che induce perciò la comparsa del tumore.

I geni della riparazione del DNA sono in grado di determinare, quando alterati, un aumento del tasso di mutazione e/o un'instabilità genetica che facilita l'acquisizione progressiva di mutazioni in oncogeni e oncosoppressori che portano allo sviluppo di un tumore. A differenza dei geni precedenti, essi hanno quindi un ruolo indiretto nella genesi del cancro: la mutazione di un gene mutatore determina infatti una perdita della sua funzione riparativa e quindi del meccanismo di controllo sulla stabilità del materiale genetico che è essenziale per uno sviluppo normale delle cellule.

L'identificazione nei tumori di alcune anomalie genetiche, soprattutto quelle a carico degli oncogeni, è importante in termini di diagnosi, prognosi e terapia. Ad esempio la traslocazione 9;22 che attiva l'oncogene *abl* e che comporta la formazione di un cromosoma 22 anomalo (detto cromosoma Philadelphia) è specifica della leucemia mieloide cronica ed è fondamentale per fare correttamente questa diagnosi. Inoltre, il monitoraggio del midollo osseo mediante citogenetica o analisi molecolare può documentare il raggiungimento e la persistenza della guarigione o, alternativamente, può diagnosticare precocemente la ripresa della malattia. L'amplificazione di alcuni oncogeni, quali ad esempio N-MYC (nel neuroblastoma) e HER-2 (nel carcinoma della mammella e dello stomaco), è riscontrata spesso in fasi avanzate di malattia ed ha significato prognostico negativo. Infine, molti sforzi vengono oggi rivolti alla *target therapy* per lo sviluppo di farmaci mirati che agiscono in maniera specifica sulle proteine alterate o iperespresse prodotte da un oncogene attivato, quali ad esempio Imatinib (inibitore di *abl*) nella leucemia mieloide cronica e Trastuzumab e Pertuzumab (anticorpi anti-HER2) nel carcinoma mammario, Cetuximab e Panitumumab nel carcinoma del colon RAS *wild type*, Gefitinib e altri TKI nell'adenocarcinoma del polmone con mutazione di EGFR.

Obiettivi e Raccomandazioni

Da quanto esposto emergono le seguenti priorità, rispetto alle quali sono identificabili i relativi interventi (Tabella 4):

- **Test per le mutazioni germinali.** La ricerca di mutazioni germinali è funzionale all'identificazione di un aumentato rischio familiare, è un percorso da sviluppare correttamente tramite la Consulenza Genetica Oncologica ed è strettamente focalizzato alla prevenzione e all'analisi precoce della malattia. Quindi, la somministrazione di test per le mutazioni germinali oggi è uno strumento utile per stimare il rischio di secondi tumori e per screenare i consanguinei al fine di attuare strategie preventive. A questo riguardo v.4.3.i. Inoltre il test genetico può oggi consentire una terapia personalizzata, come ad esempio nel caso dei nuovi farmaci quali i PARP inibitori che hanno mostrato efficacia nelle pazienti con carcinoma ovarico BRCA mutato. A questo riguardo v 5.b.
- **Test per le mutazioni somatiche.** L'identificazione nei tumori di alcune anomalie genetiche, soprattutto quelle a carico degli oncogeni, è importante in termini di diagnosi, prognosi e terapia. Poiché bisogna utilizzare appropriatamente tali test, e considerando, d'altra parte, il grande potenziale di nuove conoscenze che caratterizza la ricerca in questo campo, è necessario che l'uso clinico di tali test sia sostenuto da chiare indicazioni *evidence-based*. È quindi necessario prevedere, sia

35

un'accurata valutazione di utilizzabilità clinica sia un suo tempestivo aggiornamento in base alle evidenze scientifiche prodotte. Il SNLG elabora raccomandazioni di comportamento clinico basate sugli studi scientifici più aggiornati, secondo il proprio metodo; è riconducibile a tale processo anche la collaborazione con società scientifiche ed esperti di settore. In tale *framework* di livello nazionale potrà essere prodotta una linea-guida per l'uso appropriato dei test per le mutazioni somatiche nonché una *quick-review* periodica della letteratura sia primaria che secondaria; tale funzione dovrebbe essere assicurata dal network HTA previsto nel Cap. 6.

Tabella 4. Interventi identificabili

Argomento: *Tumori - mutazioni germinali*		
	Responsabilità operativa	**Indicatori per la valutazione di processo e di output**
Intervento 1: ***test per le mutazioni germinali per stimare il rischio di secondi tumori e per screenare i consanguinei al fine di attuare strategie preventive***	*Vedi cap- 4.3.i*	
Argomento: *Tumori - mutazioni somatiche*		
Intervento 1: ***rendere disponibili linee guida per l'utilizzo appropriato dei test per mutazioni somatiche***		
• Definire linee-guida	intervento 'Centrale'	Disponibilità di linee-guida: indicatore dicotomico S/N
• Implementare linee-guida	intervento 'Regionale'	Recepimento Regionale Linee-guida: indicatore dicotomico S/N
Intervento 2: ***programmare un rapporto periodico di aggiornamento delle linee-guida***	intervento 'Centrale'	Disponibilità almeno annuale del report: indicatore dicotomico S/N

Bibliografia.

36

1. Società Italiana di Genetica Umana (SIGU). Il sequenziamento del DNA di nuova generazione: indicazioni per l'impiego clinico. Disponibile su: http://www.sigu.net/show/documenti/5/1/linee%20guida
2. Yang Y et al. Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of mendelian disorders. N Engl J Med. 2013 Oct 17;369(16):1502-11.
3. Lee H et al. Clinical exome sequencing for genetic identification of rare Mendelian disorders. JAMA. 2014 Nov 12;312(18):1880-7.
4. Yang Y et al. Molecular findings among patients referred for clinical whole-exome sequencing. JAMA. 2014 Nov 12;312(18):1870-9.
5. Zaitlen N et al. Using extended genealogy to estimate components of heritability for 23 quantitative and dichotomous traits. PLoS Genet. 2013 May;9(5):e1003520
6. Zhou K et al. Variation in the glucose transporter gene SLC2A2 is associated with glycemic response to metformin. Nat Genet. 2016 Sep;48(9):1055-9.

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA

37

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

CAPITOLO 4

La prevenzione personalizzata.

4.a. Test preconcezionali

La prevenzione delle malattie mendeliane da tempo utilizza lo screening dei "portatori sani" per intercettare le coppie a rischio di malattie recessive comuni o per le quali esiste nella famiglia uno specifico rischio (cosiddetto screening a cascata). Un esempio illustrativo è la prevenzione della beta talassemia omozigote, la cui incidenza è stata drasticamente abbattuta in varie aree del mondo, combinando lo screening degli eterozigoti con la consulenza genetica e la diagnosi prenatale. Negli ultimi anni si è proposto di allargare la ricerca dei portatori anche per altre malattie recessive comuni, come la fibrosi cistica (FC), causata dalle mutazioni del gene CFTR. L'offerta attiva dello screening a cascata tra i fratelli e le sorelle di una persona affetta da una *malattia recessiva* appare giustificato solo per le condizioni che hanno una frequenza non inferiore a 1:10.000 nella popolazione, il che corrisponde ad una frequenza di eterozigoti di almeno 1:50. Di regola tale screening non è giustificato per i consanguinei più remoti, se la frequenza della malattia non è elevata nella popolazione.

Negli Stati Uniti, *l'American College of Obstetrics and Gynecology* (ACOG) e *l'American College of Medical Genetics* (ACMG) hanno raccomandato di offrire questo screening alle coppie che intendono affrontare una gravidanza. Il test, inoltre, viene offerto dalla sanità pubblica in Israele nell'ambito di un pannello di diagnosi genetiche. Esistono comunque diverse altre esperienze di screening genetico limitate a piccoli gruppi, per la ricerca degli eterozigoti per la FC ed altre malattie genetiche. Gli obiettivi di queste raccomandazioni sono il miglioramento della consapevolezza procreativa e/o la riduzione dell'incidenza delle malattie sottoposte allo screening.

Oggi è in forte espansione l'offerta dei test genetici diretti ai consumatori, favorita dalla disseminazione di informazioni attraverso internet. In alcune aree geografiche il test del portatore della FC è relativamente diffuso, per l'adesione spontanea all'offerta che proviene da laboratori pubblici e privati, anche se non viene raccomandato dalle società scientifiche e neppure promosso dalle autorità sanitarie. Per quanto riguarda l'Italia, si stima che negli ultimi 20 anni siano stati eseguiti nel Veneto oltre 130.000 test per lo screening dei portatori della FC, una campagna a cui ha fatto seguito una significativa diminuzione dell'incidenza della malattia. Analogamente, negli Stati Uniti, dopo le raccomandazioni della ACOG-ACMG a favore dello screening della mutazione più comune (F508del), si è registrata una significativa riduzione dell'incidenza della malattia. Ovviamente si tratta di un approccio mirato all'analisi di specifici geni-malattia, che non incide sulla frequenza delle altre malattie recessive.

L'introduzione delle tecnologie NGS consente, in teoria, di verificare, nelle coppie che vogliono avviare una gravidanza, la condizione di portatore per una specifica malattia mendeliana, oppure escludere la presenza di mutazioni in geni responsabili di malattie dominanti a penetranza incompleta o espressività variabile, non diagnosticate clinicamente.

Il primo scenario è esemplificato dall'analisi delle mutazioni del gene CFTR, (www.genet.sickkids.on.ca). Molte variazioni nella sequenza di questo gene non hanno significato patogenetico, per altre non è chiaro il rapporto con la malattia. Nessun metodo commerciale permette oggi di identificare tutte le mutazioni del gene malattia, la cui frequenza varia significativamente a livello geografico. Questo problema sta diventando rilevante

30

alcune regioni italiane per la costante crescita della multietnicità. Sono invece disponibili test commerciali di primo livello per la ricerca delle mutazioni più frequenti di CFTR che garantiscono in Italia una *detection rate* del 70-90%. Alcuni laboratori utilizzano metodi sviluppati in casa, in grado di ridurre i costi. Un risultato negativo di questi test non esclude la presenza di mutazioni non ricercate. Il rischio residuo può essere quantificato in base alla frequenza delle mutazioni nella popolazione in esame e alla *detection rate* del test. Questo limite ha rappresentato finora una delle principali obiezioni alla raccomandazione dello screening del portatore nella popolazione generale, data la particolare difficoltà di spiegare adeguatamente il significato di un test negativo.

Le tecniche NGS hanno migliorato la sensibilità e già oggi hanno costi minori e potrebbero in futuro essere utili per lo screening di popolazione per diverse malattie a maggiore incidenza. La loro evoluzione tecnologica è rapida, ma il loro limite sta nella loro capacità di evidenziare variazioni di sequenza al momento di significato clinico non noto. Ciò comporta da un lato il ricorso ad un grande numero di consulenze genetiche complesse, e dall'altro lato il rischio di una mancata comprensione da parte dei probandi e/o dei medici curanti dei risultati del test, un aumento del numero dei test nei partner, l'esecuzione di indagini prenatali non interpretabili e l'ansia dei futuri genitori che si troverebbero a prendere decisioni riproduttive in assenza di informazioni certe o affidabili. A tutto ciò si deve aggiungere che persino nel caso delle mutazioni delle quali è nota l'associazione con la malattia non è sempre possibile predire, a livello individuale, la gravità del quadro clinico, in quanto l'effetto modulante di altri geni e dell'ambiente può dare origine a fenotipi variabili.

Per altre malattie recessive ad elevata frequenza sono disponibili evidenze che giustificherebbero l'introduzione delle tecniche NGS nella pratica clinica, come dimostra il caso dell'atrofia muscolare spinale o della distrofia muscolare di Duchenne/Becker. Le tecnologie NGS hanno maggiore sensibilità rispetto alle tecniche tradizionali e abbattono i tempi ed i costi dei test di screening dei portatori di mutazioni associate a malattie mendeliane eterogenee, come la sindrome di Alport.

Gli altri scenari, ovvero la ricerca simultanea di mutazioni in diversi geni responsabili di malattie recessive, oppure la ricerca di mutazioni ipomorfe in malattie dominanti, non trovano ancora sufficiente supporto dai dati della letteratura. Se è vero che le tecniche NGS consentono in linea teorica di intercettare i portatori sani per le malattie recessive di cui sono note le basi molecolari, di fatto l'estensione dello screening preconcezionale alla maggior parte dei geni delle malattie gravi è considerato finora impraticabile, anche se esistono prove di concetto che indicano, in prospettiva, la possibilità di introdurlo nella pratica sanitaria.

In conclusione i test che hanno come oggetto lo screening dei portatori di mutazioni genetiche responsabili di malattie recessive comuni, come la fibrosi cistica, sono altamente attendibili e sono facilmente eseguibili con le tecniche tradizionali. Esistono quindi le condizioni per la loro implementazione, una volta che sia garantita la qualità e la disponibilità della consulenza genetica e siano avviate campagne di informazione a livello di popolazione. La prevedibile evoluzione delle tecnologie NGS amplierà le possibilità di screening dei portatori di geni associati a molte malattie genetiche. Tuttavia, l'eventuale implementazione di programmi di screening di questo tipo dovrà essere testata su programmi pilota.

Obiettivi e Raccomandazioni

Da quanto esposto emergono le seguenti priorità, rispetto alle quali sono identificabili i relativi interventi (Tabella 5):

39

- **Programmazione dell'Implementazione delle piattaforme NGS** (tale priorità è già definita nel Cap. 3.a)
- **Promuovere programmi evidence-based di screening dei portatori di mutazioni genetiche responsabili di malattie recessive comuni**. La disponibilità di sufficienti evidenze scientifiche mette il Sistema Sanitario in condizione di inserire tale screening in modo sistematico nell'ambito dei servizi offerti alla popolazione di riferimento (come definita dalle Linee-guida: v. dopo). Si identifica quindi un intervento di sanità pubblica con le seguenti caratteristiche: basato su valutazioni di efficacia sperimentale; organizzato per profili di assistenza e quindi non soltanto delegato alla competenza /sensibilità/ iniziativa tecnico-professionale; mirato all'equità e quindi basato sul coinvolgimento attivo della popolazione destinataria; dotato di un esplicito sistema informativo e di valutazione.
  Il processo di trasferimento delle nuove conoscenze scientifiche nella pratica, impone la sua articolazione nelle seguenti fasi:

  - Produzione di linee guida per screening dei portatori di mutazioni genetiche responsabili di malattie recessive comuni. Il Sistema nazionale linee guida (SNLG) elabora raccomandazioni di comportamento clinico basate sugli studi scientifici più aggiornati, secondo il proprio metodo; è riconducibile a tale processo anche la collaborazione con società scientifiche ed esperti di settore. In tale *framework* di livello nazionale potrà essere prodotta una linea-guida per l'uso appropriato dello screening.
  - La successiva fase di implementazione è riconducibile alle responsabilità e metodi della programmazione e management dei servizi sanitari regionali e richiede un processo esplicito di recepimento e applicazione.
  - Organizzazione di un percorso. Assunto che la linea-guida riguarda per definizione la dimensione tecnico-professionale, le raccomandazioni derivate dalla LG devono portare alla implementazione di un'organizzazione in grado di accogliere la popolazione target in un percorso esplicito, basato su 'nodi organizzativi' chiaramente definiti e procedure di 'ingaggio' precise ed esplicite. Si tratta quindi di definire un percorso diagnostico- terapeutico-assistenziale (PDTA: *sequenza predefinita, articolata e coordinata di prestazioni, ambulatoriali e/o di ricovero, che prevede la partecipazione integrata di diversi specialisti e professionisti, al fine di realizzare la diagnosi e la terapia più adeguate per una specifica patologia. Questo contesto comprende l'identificazione nel territorio regionale delle strutture/risorse responsabili dei vari step del percorso*) che prenda in carico gli individui destinatari dello screening.

- **Progetti pilota di screening dei portatori di geni associati a (molte) malattie genetiche (con tecnologia NGS).** La forza delle evidenze scientifiche relative allo screening dei portatori di geni associati a molte malattie genetiche è ritenuta sufficiente per proporre un intervento sulla popolazione target. Tuttavia le modalità organizzative e, complessivamente la sua fattibilità devono ancora essere definite e valutate; inoltre, le patologie 'bersaglio' di tale intervento devono essere accuratamente definite. Per tali motivi è richiesta la definizione di una linea-guida (nell'ambito già sopra ricordato del SNLG) e relativamente a questa è opportuno, per la sua implementazione, organizzare progetti pilota accuratamente disegnati e valutati.

40

- **Campagne di informazione**. Come espresso nel Capitolo 7, nella attuale fase di sviluppo dell'uso delle scienze omiche, si tratta prioritariamente di sviluppare una vera e propria *literacy* sia del personale non specializzato del SSN sia della popolazione piuttosto che programmare direttamente l'uso dei media di massa. Pertanto le esigenze divulgative ed informative sull'uso appropriato dei test preconcezionali di carattere genomico vanno perseguite con le strategie e metodologie previste nel cap 7.

Tabella 5. Interventi identificabili

Argomento: *test preconcezionali*		
	Responsabilità operativa	**Indicatori per la valutazione di processo**
Intervento 1: ***screening dei portatori di mutazioni genetiche responsabili di malattie recessive comuni***		
Azioni .		
• Definire linee-guida	intervento 'Centrale'	Disponibilità di linee guida: indicatore dicotomico S/N
• Implementare linee-guida	intervento 'Regionale'	Recepimento Regionale Linee-guida: indicatore dicotomico S/N
• Definire PDTA	intervento 'Regionale'	Definizione del PDTA da parte della Regione: indicatore dicotomico S/N
		Casi trattati all'interno del PDTA: indicatore quantitativo Percentuale sul totale delle prestazioni eseguite in ambito strutture pubbliche/accreditate
Intervento 2: ***Progetto pilota di screening dei portatori di geni associati a molte malattie genetiche***	Centrale/Regionale	
Azioni		

41

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per tutti
Sezione Strategie e Governo dell'Offerta
PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

• Definire linee-guida	intervento 'Centrale'	Disponibilità di linee guida: indicatore dicotomico S/N
• Attuare progetto/i pilota	Centrale/Regionale	Attuazione di almeno uno studio pilota: indicatore dicotomico S/N

4.b Test Prenatali

Le tecniche di diagnosi prenatale comprendono indagini strumentali e di laboratorio sviluppate negli ultimi 50 anni, con l'obiettivo di monitorare il concepito, a partire dalle prime fasi dello sviluppo embrionale fino ai momenti che precedono il parto.

L'**ecografia prenatale** è la tecnica non invasiva di diagnosi prenatale più importante e diffusa. Viene impiegata per monitorizzare lo sviluppo dell'embrione e del feto, verificarne il benessere, seguire l'evoluzione della gravidanza e come supporto alle indagini invasive che prevedono l'acquisizione dei tessuti fetali. La sua non invasività e l'elevato grado di risoluzione ottenuta con le apparecchiature di ultima generazione ne giustificano la straordinaria diffusione ed il suo impiego sistematico, nei paesi industrializzati, pressoché in tutte le gravidanze. Le sue potenzialità correlano con l'epoca gestazionale in cui viene utilizzata, la risoluzione dell'apparecchiatura e l'esperienza dell'operatore.

L'**amniocentesi** è la tecnica invasiva di diagnosi prenatale maggiormente utilizzata ed è finalizzata all'acquisizione, mediante puntura transaddominale, sotto controllo ecografico, del liquido amniotico, idealmente attorno alla XV-XVI settimana di amenorrea. Il rischio di aborto, collegato all'invasività della tecnica è calcolato in circa 1:200, ma varia in rapporto all'esperienza dell'operatore. Il liquido amniotico contiene una parte non corpuscolata, cioè priva di cellule, che viene isolata, per centrifugazione del campione, ed una parte corpuscolata, formata dagli amniociti, le cellule che derivano dalla cute, dalle mucose, dalle vie genito-urinarie, dall'apparato gastrointestinale del feto e dalle membrane amniotiche. Sulla porzione non corpuscolata è possibile dosare *l'alfafetoproteina (AFP)* ed, eventualmente, altri marcatori biochimici, mentre gli amniociti si utilizzano, in primo luogo, per le analisi citogenetiche, ed eventualmente quelle molecolari e biochimiche, sia direttamente che sulle cellule coltivate.

La **villocentesi** è una tecnica invasiva, utilizzata per il prelievo del trofoblasto mediante puntura transaddominale, sotto controllo ecografico, idealmente attorno alla X-XII settimana di amenorrea. Il rischio di aborto, collegato all'invasività della tecnica, è circa 2-3%, ma varia significativamente in rapporto all'esperienza dell'operatore. Il tessuto acquisito può essere utilizzato per l'analisi citogenetica, direttamente sulle cellule del citotrofoblasto o sulle colture (cellule mesenchimali del villo). L'uso combinato delle due tecniche fornisce informazioni su popolazioni cellulari che hanno un'origine embrionale diversa, consentendo, nella maggior parte dei casi, di risolvere il potenziale problema delle discrepanze tra il cariotipo placentare ed il cariotipo fetale (riscontrabile in circa il 2% dei campioni), che è riconducibile ad una condizione di mosaicismo postzigotico. La villocentesi permette di acquisire materiale biologico in quantità relativamente abbondanti ed è perciò la tecnica di elezione per la diagnosi molecolare dei geni-malattia e per le analisi

42

biochimiche. La precocità della tecnica, rispetto all'amniocentesi, è controbilanciata dalla sua maggiore invasività e dall'acquisizione di tessuto placentare e non fetale.

La **cordocentesi** è la tecnica di acquisizione del sangue fetale, per puntura transaddominale, attorno alla XVIII settimana di amenorrea. Il rischio di aborto, collegato all'invasività della tecnica, è circa 2%, ma varia significativamente in base all'esperienza dell'operatore. La tecnica è fortemente in disuso, essendo utilizzata soprattutto per monitorizzare alcune patologie infettive ed eventualmente per tentare di chiarire dubbi emersi dall'analisi citogenetica sugli amniociti.

Gli **screening prenatali non invasivi,** sviluppati negli ultimi 40 anni, si basano essenzialmente sull'analisi di marcatori biochimici sul sangue materno, combinati con le indagini ecografiche. Il prototipo di queste analisi è il dosaggio dell'AFP, inizialmente utilizzato come marcatore dei difetti del tubo neurale (valore aumentato) e, successivamente, della sindrome di Down (SD; valore ridotto). Con il tempo questi screening, basati sull'associazione di marcatori diversi, hanno ottenuto un crescente sviluppo nel calcolo della probabilità delle aneuploidie fetali, soprattutto nelle madri che rientravano nella fascia di età a bassa probabilità di patologia cromosomica nel feto, e perciò non candidate al monitoraggio invasivo della gravidanza. Il *triplo-test (o tri-test)* basato sul dosaggio, nel secondo trimestre, dell'AFP, della gonadotropina corionica e dell'estriolo non coniugato, combinato con l'età materna e con l'età gestazionale misurata ecograficamente, consentiva di predire circa il 65% delle SD, con una percentuale di falsi positivi (FPR) compresa tra il 5 ed il 10%. A questo protocollo ne sono stati affiancati nel tempo numerosi altri, basati su vari marcatori, in diverse combinazioni, e sull'anticipazione dello screening dal secondo al primo trimestre. Parallelamente, i marcatori biochimici sono stati integrati con quelli ecografici, in particolare l'analisi dello spessore della cute nucale (*translucenza nucale - TN*), che, sebbene non patognomonico della SD, tra l'XI e la XIV settimana di amenorrea, diagnostica circa il 75% dei casi, con una FPR del 5%. Successivamente, si è affermato il *bi-test*, che utilizza il sangue materno acquisito attorno alla X-XI settimana, sul quale viene dosata la frazione libera della beta gonadotropina corionica ed una glicoproteina ad elevato peso molecolare, la *Pregnancy Associated Plasma Protein A* (PAPP-A). Questa analisi, integrata con la misurazione della TN e l'età materna, predice circa l'80% delle SD, con una percentuale di falsi positivi pari a circa il 6%. In questo contesto va considerato anche il test contingente (TN + marker biochimici a 11-13 settimane; marker ecografici a 12-13 settimane o biochimici a 14-16 settimane nei gruppi a probabilità intermedia), che consente di migliorare la specificità del test.

4.b.1 Diagnosi prenatale non invasiva sul DNA fetale presente nel circolo materno: il *Non Invasive Prenatal Testing* (NIPT)

E' stato dimostrato che, a partire dal I trimestre di gravidanza, è presente nel circolo ematico materno DNA libero (*cell free fetal DNA*, cfDNA), parte del quale è di origine fetale (*cell free fetal DNA*, cffDNA), che può essere recuperato in maniera non-invasiva ed utilizzato per lo screening di alcune patologie fetali. Il cfDNA origina dalla lisi delle cellule materne e placentari. I frammenti di DNA fetale degradato contengono mediamente 180 paia di basi (bp) e sono sospesi nel plasma arterioso. Il cffDNA può essere isolato a partire dalla X settimana, quando raggiunge quantità sufficienti per un potenziale impiego clinico. La sua percentuale può variare tra <4%, una quantità non utile per lo screening, a circa il 40%, con una media del 10%, alla XII settimana, quando il 90% circa dei frammenti di DNA libero circolante nel plasma originano dall'apoptosi degli epiteli materni, creando una commistione di cfDNA materno e cffDNA. Il cffDNA scompare dal circolo materno poche ore dopo il parto, probabilmente per escrezione renale.

Dipartimento Promozione della Salute del Benessere Sociale e dello Sport per tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta - REGIONE PUGLIA
PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

G3

Il cffDNA viene utilizzato nei protocolli di *Non Invasive Prenatal Testing* (NIPT), soprattutto per lo screening delle aneuploidie cromosomiche. Indipendentemente dalla tecnica utilizzata, l'analisi si basa su comparazioni. Ad esempio, nel caso del cromosoma 21 (CR21), la tecnica confronta il numero dei frammenti del CR21 nella gravidanza in esame, con il numero dei frammenti di un altro cromosoma dello stesso campione atteso in una condizione di disomia, oppure con quelli di un pool di gravidanze disomiche (due CR21) di riferimento. Se il campione ottenuto dalla gravidanza in esame contiene due coppie di CR21 (due della madre e due del feto), il rapporto tra i conteggi (numero dei frammenti del CR21 nel test/numero dei frammenti nei campioni di riferimento disomici) è all'incirca uguale a 1. Se nella gravidanza in esame è presente un feto con trisomia 21 (T21), aumenta la frazione fetale (FF) per la presenza di frammenti circolanti aggiuntivi rilasciati dal CR21 soprannumerario del feto. L'entità dell'aumento dipende dalla percentuale della FF totale e dal numero delle bp del CR21, in rapporto alle bp del genoma complessivo del feto.
In circa il 2% dei diversi campioni analizzati attorno alla XII settimana la FF non supera la soglia del 4% e pertanto non sono idonei per lo screening. E' possibile che in questi campioni la percentuale delle patologie cromosomiche sia significativamente più elevata, rispetto a quella dei campioni con FF ≥4%.

Il NIPT non differenzia il DNA feto-placentare da quello materno. Pertanto non è un test diagnostico, ma di screening, che, mediante algoritmi dedicati, definisce la probabilità che il feto sia affetto da una delle principali trisomie autosomiche (trisomia 21 [T21], trisomia 18 [T18], trisomia 13 [T13]) o da un'aneuploidia dei cromosomi sessuali (X, XXX, XXY, XYY), analizzando selettivamente, nel cffDNA, il numero dei frammenti contribuiti da ciascuno dei cromosomi oggetto del test.

Una recente metanalisi ha riportato, per le tre principali aneuploidie autosomiche, nelle gravidanze singole, le seguenti percentuali di sensibilità (*detection rate* - DR) e di specificità (FPR) del NIPT:

- T21 - DR 99,2% (95% CI, 98,5-99,6%); FPR 0,09% (95% CI, 0,05-0,14%)
- T18 - DR 96,3% (95% CI, 94,3-97,9%); FPR 0,13% (95% CI, 0,07-0,20%)
- T13 - DR 91,0% (95% CI, 85,0-95,6%); FPR 0,13% (95% CI, 0,05-0,26%).

Vari fattori spiegano queste discrepanze, in particolare i mosaicismi feto-placentari, la presenza di un *vanishing twin*, le malattie tumorali materne, i mosaicismi cromosomici materni, l'assenza/insufficienza della FF.

L'analisi del cffDNA può essere effettuata anche sulle gravidanze bigemine, limitatamente allo screening delle principali trisomie autosomiche; il risultato esprime una probabilità distribuita tra i due feti. Il gemello più piccolo, che fornisce una quantità minore di DNA, produce una FF statisticamente inferiore alla media della FF presente nelle gravidanze singole, suggerendo che il contributo al cffDNA della FF da parte delle due placente sia disomogeneo e sia addirittura possibile che una di esse non sia sufficientemente rappresentata (FF <4%), con il rischio di una percentuale di falsi negativi (FNR). I dati disponibili suggeriscono per la T21, una sensibilità del 95%; per la T18, dell'86%; per la T13, del 100% (i dati numerici delle T13 e T18 sono comunque troppo limitati per raggiungere un valore verosimile di sensibilità), in assenza di FPR per nessuna delle tre trisomie. In presenza di un risultato positivo, il test non indica quale feto sia affetto.
La specificità del NIPT nello screening delle aneuploidie dei cromosomi sessuali è inferiore rispetto a quella degli autosomi. Una metanalisi ha indicato per la monosomia X una sensibilità (DR) del 90,3% (95% CI, 85,7-94,2%) ed una specificità (FPR) dello 0,23% (95% CI, 0,14-0,34%). Per tutte le altre aneuploidie dei

cromosomi sessuali, la sensibilità è risultata del 93,0% (95% CI, 85,8-97,8%) e la specificità dello 0,14% (95% CI, 0,06-0,24%).

Nella prospettiva di sviluppare tecniche in grado di analizzare l'intero genoma, sono stati messi a punto pannelli che analizzano singole microdelezioni associate ad alcune sindromi clinicamente riconoscibili, ma questi test necessitano tutti di essere validati. Analogamente, si stanno mettendo a punto test per lo screening molecolare di malattie mendeliane. I primi screening hanno riguardato la determinazione del sesso del feto, basata sulla ricerca nel plasma materno di sequenze di SRY e DYS14 del cromosoma Y, una tecnica attualmente utilizzata in alcuni Paesi per monitorizzare le gravidanze a rischio per alcune malattie legate al cromosoma X. Altri protocolli riguardano lo screening del fenotipo Rh del feto concepito da madri RhD-negative, dell'acondroplasia originata de novo al concepimento o segregata da un padre affetto, del nanismo tanatoforo, della sindrome di Apert. Analogamente possono essere sottoposte a screening le malattie autosomiche recessive, nelle quali i genitori sono eterozigoti per mutazioni diverse. In questi casi, l'esclusione o la presenza dell'allele paterno possono essere utilizzate per precisare la probabilità che il feto sia affetto, come nel caso della talassemia o della fibrosi cistica. La maggior parte di questi protocolli sono ancora sperimentali.

Le linee-guida del Ministero della Salute hanno formulato una serie di raccomandazioni:

- ✓ Il cfDNA/NIPT è il test di screening prenatale dotato al momento di maggiore sensibilità e specificità per lo screening della trisomia 21.
- ✓ Il cfDNA/NIPT riduce il ricorso alle indagini diagnostiche invasive, che hanno costi più elevati, e, di conseguenza, riduce il rischio di aborto collegato a quelle tecniche.
- ✓ Il cfDNA/NIPT non fornisce un risultato in circa il 2% dei casi, per l'inadeguatezza del campione correlata alla bassa concentrazione del cfDNA nel plasma materno; al momento non sono disponibili studi in grado di chiarire se questi fallimenti si associno alla presenza, nel feto, di altre anomalie cromosomiche al di fuori delle trisomie 13 e 18.

L'utilizzo del cfDNA/NIPT come screening contingente dopo il Test Combinato (eseguito da operatori certificati) appare il modello migliore per la sua implementazione a livello nazionale, in quanto avrebbe un limitato impatto complessivo sulla spesa sanitaria, a differenza dello screening universale, ed appare in grado di superare il problema dei casi senza risultato.

L'estensione del cfDNA/NIPT alle trisomie 18 e 13, utilizzandolo come screening contingente, non aumenterebbe il ricorso alle tecniche invasive, qualora i casi senza risultato fossero gestiti con il Test Combinato.

Il cfDNA/NIPT deve essere offerto nell'ambito di una consulenza con specialisti di genetica medica/medicina fetale, integrata da un esaustivo consenso informato, nel quale deve essere fatto specifico riferimento alla volontà di essere o di non essere informati su eventuali risultati incidentali, clinicamente rilevanti, emersi dall'analisi.

Il cfDNA/NIPT non è sostitutivo e perciò non evita di effettuare le altre indagini cliniche, laboratoristiche e strumentali che fanno parte integrante del monitoraggio della gravidanza.

I Centri che erogano il test devono avere competenze nella diagnosi ecografica e nella diagnosi prenatale; essere in grado di offrire la consulenza prima e dopo il test; devono essere collegati con laboratori certificati, che partecipano a programmi di controllo della qualità, nazionali ed internazionali e sono dotati di personale con competenza specifica nelle tecniche NGS.

45

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta - REGIONE PUGLIA

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

Le caratteristiche del test raccomandano che esso venga eseguito presso un numero ristretto di laboratori a livello nazionale; per questo è auspicabile una pianificazione ed un accordo interregionale.
Devono essere predisposte campagne di informazione alla popolazione e di formazione dei professionisti, per garantire equità nell'accesso al test.

4.b.2 La diagnosi prenatale genomica (NGPD - *Next Generation Prenatal Diagnosis*)

Il DNA estratto dalle cellule fetali acquisite mediante amniocentesi o villocentesi, viene di solito esaminato per singoli geni le cui mutazioni sono causa di malattie mendeliane per le quali la coppia è a rischio. I dati raccolti dalla SIGU hanno stimato che il 5-10% di tutte le indagini molecolari effettuate in Italia riguardino la diagnosi prenatale di malattie mendeliane. I test molecolari nel loro complesso sono aumentati negli anni. L'ultima rilevazione, del 2011 ne aveva censiti più di 260.000 (con un incremento del 6% rispetto alla precedente rilevazione del 2007). Queste analisi fanno ovviamente riferimento al gene-malattia indagato (al momento sono note le basi molecolari di circa 4500 malattie mendeliane per le quali sono disponibili specifici test).
Il sequenziamento tradizionale (secondo la metodica di Sanger) è attualmente il *gold standard* per la diagnosi molecolare prenatale delle malattie genetiche a difetto molecolare noto. Le tecnologie NGS hanno rivoluzionato i protocolli diagnostici, rendendo in teoria possibile l'analisi di tutte le malattie mendeliane. Nelle sue applicazioni allo studio del DNA fetale, questa procedura viene definita amniocentesi genomica o diagnosi prenatale con sequenziamento di seconda generazione o NGPD (*Next Generation Prenatal Diagnosis*), impropriamente "super-amniocentesi". Questa analisi consente di effettuare lo screening di circa il 50% delle malattie mendeliane (di molte malattie genetiche non è ancora noto il difetto molecolare; inoltre dallo screening sono escluse le malattie estremamente rare e quelle per le quali non viene ritenuta etica la diagnosi prenatale). La NGPD non analizza i polimorfismi di suscettibilità (SNP), cioè le varianti che predispongono allo sviluppo delle malattie complesse, e neppure le malattie ad esordio tardivo, né le malattie del comportamento né quelle psichiatriche.

Si possono considerare tre principali scenari all'interno dei quali effettuare la diagnosi prenatale molecolare, con tecniche tradizionali e/o NGS.
Il primo, riguarda la diagnosi di una specifica malattia mendeliana per la quale la gravidanza è a rischio; il secondo, l'esclusione di una malattia mendeliana in un feto affetto da difetti eco-evidenziati, in una gravidanza che non presentava un rischio a priori aumentato, in base alla storia familiare; il terzo, lo screening allargato delle mutazioni correlate a molte malattie mendeliane, in una gravidanza che non presenta a priori uno specifico aumento del rischio.
Nel primo caso, è indispensabile identificare nella famiglia o in un probando la mutazione responsabile della malattia per la quale la gravidanza è a rischio. L'approccio più efficace è quello di definire, prima della gravidanza, il difetto molecolare responsabile della malattia. In questo caso, la NGS può eventualmente essere utilizzata per ricercare nella famiglia la mutazione patogenetica, mentre la successiva diagnosi prenatale viene effettuata con un test molecolare tradizionale.
Nel secondo caso, la NGPD può intercettare una malattia mendeliana non sospettata in base alla storia familiare, qualora il feto presenti dei difetti, non interpretabili con le tecniche strumentali e di laboratorio tradizionali. Tuttavia, la *detection rate* in questi casi è molto bassa: in una piccola coorte di feti e neonati con anomalie ecografiche prenatali e cariotipo normale, la NGPD ha identificato varianti patogenetiche nel 10% dei

46

casi. Sono inoltre noti singoli casi di malattie mendeliane sospettate nel corso della gravidanza, poi risolte con la NGS.

Nel terzo caso, al fine di escludere la presenza di una malattia mendeliana nel feto, la NGPD può trovare applicazione nello screening delle gravidanze senza rischi specifici, utilizzando le cellule fetali acquisite con le tecniche invasive routinarie.

Questo test è oggi disponibile presso alcune strutture private, ma presenta una serie di criticità, ad esempio, l'incapacità di individuare tutte le mutazioni presenti nei geni analizzati, cioè un limite nella sensibilità del test, che dipende essenzialmente dal numero delle volte in cui la stessa sequenza di DNA viene decodificata (cosiddetto *coverage*). Di fatto, non è chiaro in quale misura i geni in esame siano "coperti", il che comporta una percentuale non piccola di risultati falsi negativi. Inoltre, la capacità di questi test di individuare le malattie genetiche nel feto è di solito sovrastimata. Infatti, il test individua le mutazioni presenti in un numero limitato di geni-malattia, di solito quelli responsabili delle malattie più comuni, mentre le malattie genetiche a difetto molecolare noto sono ben più numerose. Inoltre, il test non riconosce alcuni tipi di errore presenti nel DNA (ad esempio le mutazioni da espansione del DNA, le inserzioni e le delezioni). A tutto ciò va aggiunto che le analisi genomiche identificano migliaia di variazioni nella sequenza del DNA, molte delle quali prive di significato patologico e molte di interpretazione non univoca. Perciò, questo test necessita di essere preceduto e seguito da una complessa consulenza genetica.

In conclusione, l'uso di questi test non ha al momento sufficienti supporti scientifici per giustificarne l'applicazione nella diagnosi prenatale. A fronte della strabordante pubblicità ingannevole del settore, è indispensabile che le donne che intendono sottoporsi a questo test ricevano informazioni complete e veritiere da un genetista medico.

Obiettivi e Raccomandazioni

Da quanto esposto emergono le seguenti priorità, rispetto alle quali sono identificabili i relativi interventi (Tabella 6):

- **Promuovere la diffusione della diagnosi prenatale non invasiva sul DNA fetale presente nel circolo materno.** Relativamente all'uso del test cfDNA/NIPT per lo screening della trisomia 21, il CSS ha già prodotto la relativa LG. È tuttavia da garantire l'accesso a tutta la popolazione target; pertanto permane l'esigenza di promuovere/monitorare la diffusione dei Percorsi di presa in carico (PDTA) e la consapevolezza nella popolazione in tutto il personale sanitario teoricamente coinvolto (*Literacy*).
    - Organizzazione di un percorso. Assunto che la linea-guida riguarda per definizione la dimensione tecnico-professionale; le raccomandazioni derivate dalla LG devono portare alla implementazione di un'organizzazione in grado di accogliere la popolazione target in un percorso esplicito, basato su 'nodi organizzativi' chiaramente definiti e procedure di 'ingaggio' precise ed esplicite. Si tratta quindi di definire un PDTA che prenda in carico gli individui destinatari dello screening.
    - Campagne di informazione: Come espresso nel Capitolo 7, nella attuale fase di sviluppo dell'uso delle scienze omiche, si tratta prioritariamente di sviluppare una vera e propria *literacy* sia del personale non specializzato del servizio sanitario nazionale sia della popolazione piuttosto che programmare direttamente l'uso dei media. Pertanto le esigenze

Dipartimento Promozione della Salute e Benessere Sezione Strategie e Governo dell'Assistenza Ospedaliera REGIONE PUGLIA

divulgative ed informative sull'uso appropriato dei test prenatali di carattere genomico vanno perseguite con le strategie e metodologie previste nel cap 7.

- **Definire percorsi per diagnosi prenatale genomica (NGPD - *Next Generation Prenatal Diagnosis*).** La disponibilità di sufficienti evidenze scientifiche mette il Sistema Sanitario in condizione di inserire tale valutazione in modo sistematico nell'ambito dei servizi offerti alla popolazione di riferimento (secondo le modalità identificate dalle Linee-guida: v. dopo). Si identifica quindi un intervento di sanità pubblica con le seguenti caratteristiche: basato su valutazioni di efficacia sperimentale; organizzato per profili di assistenza e quindi non soltanto delegato alla competenza /sensibilità/ iniziativa tecnico-professionale; mirato all'equità e quindi basato sul coinvolgimento attivo della popolazione destinataria; dotato di un esplicito sistema informativo e di valutazione. Il processo di trasferimento delle nuove conoscenze scientifiche nella pratica, impone la sua articolazione nei seguenti step:

  - Produrre line-guida per la definizione di percorsi per diagnosi prenatale genomica (NGPD - *Next Generation Prenatal Diagnosis*). Tale obiettivo può essere conseguito in armonia con il Sistema nazionale linee guida (SNLG) che è impostato per elaborare raccomandazioni di comportamento clinico basate sugli studi scientifici più aggiornati, secondo il proprio metodo; è riconducibile a tale processo anche la collaborazione con società scientifiche ed esperti di settore. In tale *framework* di livello nazionale potrà essere prodotta una linea-guida per l'uso appropriato della diagnosi prenatale genomica (*NGPD - Next Generation Prenatal Diagnosis*). La successiva fase di implementazione è riconducibile alle responsabilità e metodi della programmazione e management dei servizi sanitari regionali e richiede un processo esplicito di recepimento e applicazione .
  - Organizzazione di un percorso. Assunto che la linea-guida riguarda per definizione la dimensione tecnico-professionale; le raccomandazioni derivate dalla LG devono portare alla implementazione di un'organizzazione in grado di accogliere la popolazione target in un percorso esplicito, basato su 'nodi organizzativi' chiaramente definiti e procedure di 'ingaggio' precise ed esplicite. Si tratta quindi di definire un PDTA che prenda in carico gli individui destinatari dello screening.

- **Campagne di informazione:** Come espresso nel Capitolo 7, nella attuale fase di sviluppo dell'uso delle scienze omiche, si tratta prioritariamente di sviluppare una vera e propria *literacy* sia del personale non specializzato del servizio sanitario nazionale sia della popolazione piuttosto che programmare direttamente l'uso dei media. Pertanto le esigenze divulgative ed informative sull'uso appropriato dei test prenatali di carattere genomico vanno perseguite con le strategie e metodologie previste nel cap 7.

Tabella 6. Interventi identificabili

Argomento: *test prenatali*

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA
PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI
SEGRETERIA

48

	Responsabilità operativa	Indicatori per la valutazione di processo
Intervento 1: ***promuovere la diffusione della diagnosi prenatale non invasiva sul DNA fetale presente nel circolo materno***		
Azioni		
• Definire PDTA	intervento 'Regionale'	Definizione del PDTA da parte della Regione: indicatore dicotomico S/N
		Casi trattati all'interno del PDTA: indicatore quantitativo Percentuale sul totale delle prestazioni eseguite in ambito strutture pubbliche/accreditate
Intervento 2: ***definizione di percorsi per diagnosi prenatale genomica (NGPD - Next Generation Prenatal Diagnosis)***		
Azioni .		
• Definire linee-guida	intervento 'Centrale'	Disponibilità di linee guida: indicatore dicotomico S/N
• Implementare linee-guida	intervento 'Regionale'	Recepimento regionale Linee-guida: indicatore dicotomico S/N
• Definire PDTA	intervento 'Regionale'	Definizione del PDTA da parte della Regione: indicatore dicotomico S/N
		Casi trattati all'interno del PDTA: indicatore quantitativo

49

		Percentuale sul totale delle prestazioni eseguite in ambito strutture pubbliche/accreditate

4.c Screening neonatale ed approcci genomici

- *Introduzione*. Lo screening neonatale ha lo scopo di individuare i neonati affetti da malattie congenite genetiche del metabolismo ed avviare il più precocemente possibile un trattamento in grado di impedire lo sviluppo e la progressione della malattia. In Italia dal 1999 tutti i neonati sono sottoposti a screening neonatale per ipotiroidismo congenito, fibrosi cistica, fenilchetonuria. Ulteriori malattie oggetto di screening introdotte successivamente sono il deficit di biotinidasi, la galattosemia, l'iperplasia surrenale congenita. Alcune Regioni hanno promosso uno screening allargato a più di 40 malattie metaboliche, indicazione recepita anche dalle recenti proposte dei LEA.
  Attualmente la "Spettrometria di massa tandem" (MS/MS) spettrometria di massa è la tecnica utilizzata per l'analisi di screening delle malattie metaboliche ereditarie e si basa sul dosaggio dell'attività enzimatica e/o l'identificazione di metaboliti su spot di sangue essiccato. Come tutti i test di screening, l'analisi biochimica ha un elevata sensibilità che riduce al minimo i "falsi negativi", a scapito di una specificità più bassa con un numero relativamente elevato di "falsi positivi".
  L'analisi genetica nello screening neonatale è al momento considerata un esame di II livello, riservato a quei campioni risultati positivi al test biochimico (I livello), al fine di ridurre il numero di "falsi positivi". Il suo ruolo è determinato dalle caratteristiche intrinseche delle tecnologie utilizzate, quali la quantità di DNA necessaria, il costo elevato, i tempi di refertazione e i limiti tecnici di analisi.

- *Introduzione di approcci genomici nello Screening neonatale.* Le tecnologie NGS consentono di rivalutare l'uso dell'analisi genetica nell'ambito dello screening neonatale, come potenziale test di I livello in sostituzione dell'analisi biochimica. I vantaggi che ne deriverebbero comprendono la possibilità di aumentare lo spettro delle mutazioni indagabile e l'estensione dell'analisi anche ai geni responsabili di patologie non metaboliche, comunque trattabili.
  Alcuni aspetti renderebbero però problematico l'uso delle tecniche NGS nello screening neonatale. Tra essi, i limiti tecnici dell'analisi (*coverage*, riproducibilità, quantità di DNA necessaria e tipo di campione), l'interpretazione delle varianti di significato incerto e la loro rivalutazione a distanza di tempo, la refertazione di dati non propriamente relativi a malattie metaboliche soggette a screening (ad es quelli relativi alle malattie ad insorgenza nell'età adulta, la suscettibilità allo sviluppo di neoplasie, i dati di farmacogenetica, ecc).
  Per tentare di valutare l'efficacia e la riproducibilità delle tecniche NGS nello screening neonatale, sono stati condotti alcuni studi,che hanno utilizzato piccole quantità di DNA estratto da spot di sangue essiccato su cartine di Guthrie mediante *targeted resequencing*, *whole genome sequencing* (WGS) e *whole exome sequencing* (WES), con risultati pressoché sovrapponibili a dimostrazione di una elevata concordanza e riproducibilità dei risultati.
  Altri studi hanno effettuato in parallelo lo screening neonatale biochimico e l'analisi con tecniche NGS

50

per confrontarne i risultati. In uno studio di *Bodian et al.* sono stati analizzati i campioni di 1696 neonati di diversa origine geografica, sia sani che affetti o prematuri, ed è stata ottenuta una buona concordanza tra i risultati biochimici e quelli genetici in 1183 campioni, con una discordanza in 513 casi, comprendenti tra l'altro varianti di significato incerto (80%), falsi positivi all'analisi biochimica (16%), falsi positivi all'analisi genetica (3%), falsi negativi all'analisi genomica (1%).

- *Aspetti etici e legali.* Lo screening neonatale biochimico viene attualmente eseguito senza richiesta del consenso dei genitori nell'ambito degli screening obbligatori. L'introduzione dell'NGS nello screening neonatale comporterebbe l'acquisizione del consenso dopo aver adeguatamente informato le famiglie riguardo al tipo di analisi, ai possibili risultati, soprattutto per l'analisi di genoma o esoma. I genitori avrebbero la possibilità di scegliere se fare sottoporre i propri figli al test, con la conseguenza che non tutti i neonati potrebbero essere sottoposti a screening. I genitori dovrebbero inoltre decidere se ricevere i risultati relativi alle patologie metaboliche dello screening e sugli eventuali "*incidental findings*" riguardanti malattie ad insorgenza in età adulta. Su questo punto le attuali linee guida sconsigliano l'analisi di WGS e WES in soggetti sani, soprattutto in minorenni: questa raccomandazione si basa sulla tutela del diritto di scelta del singolo individuo di essere informato riguardo ai propri dati genetici e il consenso può essere espresso solo al raggiungimento della maggiore età in caso di dati relativi a patologie di "rilevanza non immediata".

- *La propensione dei genitori.* Alcuni studi si sono proposti di indagare l'interesse dei genitori in relazione alla possibilità di sottoporre i propri figli al sequenziamento del genoma. Waisbren et al. hanno sottoposto un questionario a 663 genitori, subito dopo la nascita del loro figlio e qualche mese dopo. Dai risultati è emerso che la scelta dei genitori è influenzata in parte dallo stress del periodo neonatale, e ci sono stati più genitori favorevoli all'analisi WGS tra i casi in cui lo screening biochimico aveva fornito un risultato patologico. Questi dati sono stati confermati da un altro studio di Frankel et al., in cui è stato anche osservato che il riscontro di mutazioni o varianti comporta un senso di colpa nei genitori tale da incrementare lo stress e l'ansia del periodo neonatale. Secondo Waisbren et al, la proposta dell'analisi WGS dopo qualche mese dal parto ha avuto meno consensi rispetto alla proposta alla nascita, per cui è stato concluso che le tempistiche del test influenzano il parere delle famiglie, probabilmente in relazione allo stress del periodo neonatale. Joseph e al. hanno proposto di estendere l'analisi WGS ai genitori di bambini affetti da deficit immunitario congenito, dopo l'acquisizione del consenso informato ed un colloquio con le famiglie. Nonostante la differenza dei livelli culturali e socioeconomici, tutti i genitori erano favorevoli a ricevere i risultati dell'analisi WGS relativi allo screening neonatale, ma non tutti concordavano sulle informazioni riguardanti le malattie a esordio nella vita adulta e sui dati di farmacogenetica.

Obiettivi e Raccomandazioni

Da quanto esposto emergono le seguenti priorità, rispetto alle quali sono identificabili i relativi interventi (Tabella 7):

- **Definire i percorsi di presa in carico**. Considerata l'evoluzione della conoscenza scientifica e del quadro legislativo, emerge la priorità di garantire l'organizzazione della presa in carico per assicurare

51

qualità ed equità di accesso.

Raccomandazioni.

Finora è stata dimostrata l'efficacia e la riproducibilità dell'analisi NGS, anche su campioni utilizzati di routine nello screening neonatale, caratteristiche tecniche che consentono la potenziale introduzione di approcci genomici come indagini per lo screening neonatale. Tuttavia, l'interpretazione delle varianti di significato incerto e le tempistiche di refertazione delle analisi di migliaia di campioni, lo stoccaggio dei numerosi dati, rendono poco realistico al momento il loro impiego come analisi di I livello.
Pertanto attualmente si raccomanda che tecniche di analisi NGS siano eseguite solo in seconda istanza, successivamente allo screening biochimico positivo, per ridurre il numero di falsi positivi, risolvere diagnosi dubbie, distinguere mutazioni causative di condizioni non identificabili con lo screening biochimico.
A questo proposito la Società Europea di Genetica Umana (ESHG https://www.eshg.org/home.0.html) consiglia di ricorrere al *target sequencing* in ambito di screening neonatale, per focalizzare l'analisi solo alle condizioni genetiche di patologie metaboliche per le quali è possibile un trattamento efficace.
Infine, l'introduzione dell'analisi genetica nello screening implica una riflessione su alcune tematiche, principalmente etiche, sulla possibilità di sottoporre un neonato apparentemente sano, che non ha manifestato ancora sintomi o segni di alcuna patologia, ad analisi WGS e WES, con conseguente consenso dei genitori all'informazione dei dati genetici.

Tabella 7. Interventi identificabili

Argomento: *malattie genetiche congenite*		
	Responsabilità operativa	**Indicatori per la valutazione di processo**
Intervento 1: ***presa in carico dei neonati positivi allo screening neonatale delle malattie metaboliche ereditarie***		
Azioni .		
• Progressivo utilizzo delle tecnologie di NGS nei test di conferma diagnostica (II livello)	intervento 'Regionale'	Percentuale di centri di conferma diagnostica che utilizzano tecnologie NGS
• Definizione di linee-guida per la presa in carico dei pazienti positivi alla conferma diagnostica, complete dei requisiti standard dei Centri Clinici per il follow up	intervento 'Centrale'	Disponibilità di linee guida: indicatore dicotomico S/N
• Definire percorso clinico di presa in carico (PDTA)	intervento 'Regionale'	Definizione del PDTA da parte della Regione: indicatore dicotomico S/N

52

		Casi trattati all'interno del PDTA: indicatore quantitativo Percentuale sul totale delle prestazioni eseguite in ambito strutture pubbliche/accreditate

4.d Test post-natali

4.d.1 Malattie Mendeliane

La possibilità di analizzare l'intera sequenza del genoma con le nuove tecniche di sequenziamento di seconda generazione ha trovato un'estesa applicazione nel riconoscimento delle mutazioni responsabili di malattie ereditarie. L'approccio genomico ha rivoluzionato lo studio di queste malattie, supera spesso l'analisi del singolo gene (o di una sua porzione) considerato responsabile, quando mutato, della malattia, ma utilizza l'analisi dell'intera sequenza del DNA genomico, o della porzione codificante (esoma), o di un pannello allargato di geni potenzialmente coinvolti nella malattia (*targeting resequencing*). Il capitolo 3a ha già discusso l'approccio genomico nella diagnosi delle malattie Mendeliane. In questa sezione del documento vengono sviluppati alcuni concetti in relazione all'impiego dell'indagine genomica nella prevenzione personalizzata di queste malattie.

I test genetici

La ricerca genetica applicata all'uomo ha prodotto negli ultimi 30 anni un risultato traslazionale principale, ovvero il trasferimento delle conoscenze nella pratica clinica, con lo sviluppo dei test genetici. Secondo una definizione accreditata, "i test genetici consistono nell'analisi di un gene, del suo prodotto o della sua funzione, dei cromosomi o di altro DNA, per identificare o escludere una modificazione che può associarsi ad una malattia genetica" (Harper, 1997).
Tuttavia, dato che i test genetici non analizzano necessariamente solo le condizioni patologiche, l'autorevole *Human Genetic Commission* britannica (2009) ha ridefinito i test genetici indicandoli come "le analisi rivolte ad individuare la presenza, l'assenza o la mutazione di un particolare gene, di un cromosoma, di un prodotto di un gene o di un metabolita, che sono indicative di una specifica modificazione genetica".
Questa definizione viene correntemente utilizzata come il contenitore di alcune indagini di largo impatto, soprattutto, ma non esclusivamente, nella professione medica. Esse comprendono, secondo la modalità ricercata: i test diagnostici, i test presintomatici, i test per l'identificazione dei portatori sani, i test di farmaco genetica, i test predittivi o di suscettibilità, i test comportamentali e di orientamento sugli stili di vita, i test di nutri genetica, i test fenotipici, i test rivolti a definire i rapporti di parentela, i test ancestrali, i test di compatibilità genetica.

I *test diagnostici* si applicano alle persone affette da qualche patologia, spesso trasmessa con il modello

dell'eredità semplice o mendeliana (ad es. distrofia muscolare di Duchenne, da mutazione del gene *DMD*), oppure a dismorfismi causati da una patologia cromosomica (ad es. sindrome di Down da trisomia 21) o genomica (ad es. sindrome di Williams, da microdelezione 7q11.23), e vengono utilizzati per confermare un sospetto clinico o per aiutare il clinico in una diagnosi, per sottoclassificare una malattia, per stabilire correlazioni genotipo-fenotipo (cioè tra la costituzione genetica e l'insieme delle caratteristiche morfologiche e funzionali), e perciò definire la storia naturale della malattia. In generale, per migliorare la consulenza genetica e, occasionalmente, per orientare la terapia.

I *test presintomatici* si eseguono sulle persone non affette, che appartengono alle famiglie nelle quali una malattia, ad esordio tardivo, si trasmette in maniera autosomica dominante (ad es. corea di Huntington, rene policistico tipo adulto, atassie spino-cerebellari, distrofia miotonica, ecc.). L'identificazione di una mutazione nel gene-malattia stabilisce che quella persona, se vivrà sufficientemente a lungo, svilupperà la malattia.

I *test per l'identificazione dei portatori sani* riguardano in teoria tutta la popolazione, in quanto, per definizione, ogni persona è eterozigote (portatore sano) per un piccolo numero di geni che, se mutati, possono causare delle malattie e che possono essere trasmessi da una generazione all'altra. Nel caso di pazienti affetti da malattie recessive (sia autosomiche sia legate all'X), il test genetico è indicato per i familiari in età riproduttiva, per definire il rischio di ricorrenza collegato alla condizione di portatore sano. Nel caso specifico delle malattie autosomiche recessive, può essere orientativamente indicata la frequenza di 1:10.000 nella popolazione degli omozigoti affetti da tale condizione, per indicare la soglia, al di sotto della quale i familiari potenzialmente a rischio di essere portatori dovrebbero essere testati. Di fatto, per una frequenza di 1:10.000 omozigoti affetti è attesa una frequenza di eterozigoti di 1:50. In questo caso un fratello/sorella di un affetto ha 2/3 di probabilità di essere eterozigote e, considerata la frequenza di 1:50 eterozigoti attesa nella popolazione, il loro rischio riproduttivo sale da 1:10.000 (frequenza di quella malattia nella popolazione) a 1:300.

I *test di farmacogenetica* predicono la risposta individuale ai farmaci, in termini di efficacia e di rischio relativo di eventi avversi (ad es. il gene della tiopurina metiltransferasi definisce la risposta alla 6-mercaptopurina, un farmaco utilizzato nel trattamento delle leucemie).

I *test predittivi o di suscettibilità* valutano, nella persona che si sottopone al test, la presenza di una suscettibilità o di una resistenza nei confronti di una malattia complessa e comune (cosiddette "malattie multifattoriali" che originano dall'interazione tra i geni e l'ambiente), diversa da quella media della popolazione (ad es. suscettibilità alla celiachia, al diabete tipo 2; alla malattia di Crohn).

I *test comportamentali e di orientamento sugli stili di vita* forniscono informazioni sulle tendenze comportamentali individuali, sulle capacità fisiche e cognitive, sulla risposta a certe condizioni ambientali. Hanno lo scopo di aiutare la persona a modificarne le conseguenze potenzialmente negative di tali comportamenti, attraverso cambiamenti elettivi (ad es. analisi dell'HLA per definire la sensibilità al berillio, un metallo utilizzato in vari tipi di lavorazione industriale).

I *test di nutrigenetica* forniscono informazioni sulle modalità con le quali una persona metabolizza i cibi (ad es. geni coinvolti nel metabolismo dei lipidi, degli acidi grassi, degli zuccheri, degli aminoacidi).

SG

I *test fenotipici* identificano le modalità con le quali il genotipo condiziona il fenotipo (ad es. correlazione tra certe mutazioni alleliche del gene *LAMNA/C* e quadri clinici nosologicamente distinti).

I *test per la definizione dei rapporti di parentela* definiscono la percentuale di geni condivisi dalle persone potenzialmente correlate a livello genetico (ad es. paternità e maternità biologica).

I *test ancestrali* stabiliscono i rapporti di una persona nei confronti di un antenato o di una determinata popolazione e quanto del suo genoma sia stato ereditato dagli antenati appartenenti ad una particolare area geografica o gruppo etnico.

I *test di identificazione genetica* determinano la probabilità con la quale un campione o una traccia di DNA recuperato da un oggetto o da altro materiale appartenga ad una determinata persona.

L'approccio finora utilizzato prevede l'analisi di singoli sequenze di DNA, in relazione al problema che si intende indagare. E' evidente che con uno studio genomico si raccolgono tutte le informazioni relative al genotipo di una persona, che di fatto comprendono tutte le tipologie dei test genetici sopra riportati. Perciò in teoria fornisce informazioni sulle mutazioni responsabili di malattie mendeliane, permette di riconoscere i geni-malattia per i quali l'individuo è portatore sano, fornisce informazioni sulle reazioni ai farmaci, sulle abitudini alimentari, sui tratti somatici e comportamentali, sulle malattie complesse per le quali è a rischio o nei confronti delle quali è protetto, e può predire le condizioni di rischio nei confronti di malattie monogeniche ad insorgenza nell'età adulta e/o a penetranza incompleta. Ad esempio, la mutazione del gene *BRCA1* ha una probabilità di circa il 70 ed il 40% rispettivamente di esprimersi come tumore della mammella o come carcinoma dell'ovaio nell'arco della vita di una donna eterozigote. Questa caratteristica fa assimilare questo test alla categoria dei predittivi, in quanto è in grado di identificare una suscettibilità diversa da quella media della popolazione. Tuttavia si tende ad utilizzare la definizione di predittivo solo per i test che identificano la componente genetica delle malattie multifattoriali, quelle dovute all'interazione tra l'effetto additivo di più geni e l'ambiente. Analogamente, i test comportamentali e di orientamento sugli stili di vita e i test di nutrigenetica sono, di fatto, test predittivi o di suscettibilità (in quanto si applicano a caratteri complessi), mentre quelli fenotipici possono essere considerati test diagnostici (in quanto si applicano a caratteri semplici).
Il sequenziamento del genoma umano e l'impressionante sviluppo tecnologico, consentono dunque di analizzare in tempi rapidi e a costi relativamente contenuti l'intero genoma, promettono di rendere disponibile su larga scala la decodificazione del profilo genomico individuale e, in teoria, di identificare le variazioni costituzionali che ci rendono suscettibili alle malattie e che influenzano i nostri stili di vita.

I test di suscettibilità e predittivi nel mercato della salute: la categoria dei "non-pazienti"

Il bioeticista George Annas (2000) aveva immaginato che la decodificazione del genoma umano avrebbe identificato nella molecola del DNA una sorta di cartella clinica. Aveva anche anticipato che, prima di raggiungere quell'obiettivo, sarebbe stato necessario rispondere ad alcune domande fondamentali, fra le quali: chi è autorizzato a creare il 'CD' che contiene l'informazione genetica? Chi lo conserva? Chi ne controlla l'uso? In che maniera il 'CD' potrebbe essere trattato come un'informazione medica sensibile? A distanza di oltre tre lustri da quella previsione, lo scenario anticipato sembra a portata di mano. Non solo l'obiettivo di abbattere i costi del sequenziamento del genoma umano e perciò di rendere disponibile è stato raggiunto ma, soprattutto,

55

le tecniche in grado di processare su larga scala i campioni biologici sono disponibili presso molti laboratori e i cittadini sono oggetto di crescenti pressioni da parte del mercato della salute, che enfatizza le presunte potenzialità predittive e preventive di queste analisi.

Il sequenziamento del genoma di alcune persone celebri, come i genetisti James Watson (uno degli scopritori della doppia elica del DNA) e Craig Venter (uno dei due coordinatori dei progetti che hanno sequenziato il genoma umano), ha dato il via all'era della "medicina personalizzata" e ha creato nell'opinione pubblica enormi aspettative. Una piccola frazione della sequenza di Watson non è stata resa pubblica, mentre quella di Venter è stata pubblicata nella sua interezza, per quanto riguarda i suoi 23.224 geni e le regioni variabili, compresi alcuni polimorfismi che lo renderebbero potenzialmente suscettibile al comportamento antisociale, all'alcolismo, alla coronaropatia, all'ipertensione, all'obesità, all'insulino-resistenza, all'ipertrofia del cuore sinistro, all'infarto acuto del miocardio, al deficit di lipasi lipoproteica, all'ipertrigliceridemia, all'ictus, alla malattia di Alzheimer.

Craig Venter non è tuttavia una persona particolarmente sfortunata. La sua sequenza genomica esemplifica, di fatto, il "genoma imperfetto" condiviso da ogni persona, per la sola ragione di appartenere alla specie umana. E' infatti noto che ogni persona, presa a caso, è eterozigote per un numero significativo di mutazioni (il 44% dei geni di Venter era eterozigote per una o più varianti). Un piccolo numero di queste mutazioni riguarda i geni responsabili di malattie rare (per lo più trasmesse in maniera mendeliana), mentre alcune migliaia di varianti interessano geni correlati alle malattie complesse, sul cui fenotipo agiscono con un piccolo effetto additivo, che si somma alla componente ambientale (eredità multifattoriale).

Il concetto di eredità multifattoriale è anche suffragato dal sequenziamento del primo uomo di provenienza Asiatica, nel quale è stata dimostrata la presenza di oltre il 56% dei polimorfismi noti che conferiscono suscettibilità alla malattia di Alzheimer, del 15% di quelli per il diabete, del 10% di quelli per l'ipertensione, del 9% di quelli per la malattia di Parkinson e del 63% di quelli della dipendenza dal tabacco.

Lo scenario evidenziato dal sequenziamento di questi primi genomi e confermato dal sequenziamento successivo di centinaia di migliaia di genomi e il potenziale impatto della "predizione genetica", basata sul sequenziamento del genoma delle persone, sulla concezione della salute era stato delineato una decina di anni prima da Jonsen et al. (1996), che avevano anticipato l'incombente presenza, sulla scena della medicina, dei "non-pazienti". Già allora era apparso chiaro che l'imminente possibilità di analizzare la suscettibilità alle malattie comuni avrebbe avvicinato al mondo della medicina milioni di persone asintomatiche. Secondo gli autori dell'articolo, gli *unpatients* sono una nuova classe di persone all'interno della medicina: non sono "pazienti" nel senso classico, in quanto non presentano sintomi; sono persone che condividono predisposizioni genetiche, che potrebbero vivere nell'attesa dell'ipotetica comparsa di qualche segno di malattia, organizzano la loro vita in funzione delle visite mediche o delle analisi di laboratorio, finiscono per sentirsi ammalati o addirittura sviluppano sintomi psicosomatici.

Senza negare l'importanza del profilo genomico e le sue capacità di condizionare in prospettiva la qualità della vita, non si può non ripetere che il nostro stato di salute/malattia non viene definito solo dal DNA ma anche dalla sua interazione con l'ambiente. E' esemplificativo il caso dei gemelli identici (monozigoti) che, pur condividendo lo stesso DNA, nel corso della vita amplificano le loro divergenze fenotipiche, in quanto la complessa regolazione del genoma, che è fortemente condizionata dall'ambiente, crea, di fatto, differenze a livello della funzione dei rispettivi genomi.

Proprio sulla base di queste considerazioni, l'epigenetica ha assunto negli ultimi anni un crescente sviluppo, avendo l'obiettivo di analizzare gli aspetti funzionali del genoma, in particolare i processi biochimici che non modificano la sequenza del DNA, ma che possano modificare il fenotipo attraverso modificazioni funzionali.

56

Il Catalogo delle Malattie Mendeliane

Il numero complessivo dei fenotipi con accertata o sospetta base mendeliana superava gli 8000 nel mese di novembre del 2016. Erano note le basi genetiche di circa i 2/3 dei tali fenotipi (http://www.omim.org/statistics/entry). Questo gap conoscitivo potrà essere colmata dalle tecniche di sequenziamento di seconda generazione. In parallelo sta aumentando il numero dei fenotipi nosologicamente distinti, come conseguenza del miglioramento delle capacità di caratterizzare i fenotipi, alla condivisione delle terminologie cliniche e delle infrastrutture sulle quali mettere in comune le casistiche delle malattie rare (Centers for Mendelian Genomics supportati da NHGRI e NHLBI negli USA, FORGE Canada, e WTDDD nel Regno Unito). L'aumento del numero dei fenotipi non è peraltro inatteso, se si considera che il genoma umano contiene oltre 20.000 geni codificanti proteine, la maggior parte dei quali si è altamente conservata nell'evoluzione. E' perciò verosimile che anche la maggior parte delle mutazioni in questi geni comportino conseguenze fenotipiche. Si deve inoltre considerare che le alleliche (mutazioni diverse dello stesso gene) possono associarsi a fenotipi diversi.
La maggior parte delle malattie sono al momento riconducibili alla parte codificante del genoma, ma sta emergendo un nuovo paradigma. Un gene è un tratto di DNA che viene trascritto, anche se non viene tradotto; è probabile che quest'altro catalogo di geni (non codificanti ma utilizzati comunque dal nostro organismo) siano almeno numerosi quanto quelli codificanti. Stanno di fatto emergendo malattie monogeniche dovute a mutazioni di sequenze non codificanti per proteine, ma che codificano per RNA. Il catalogo dei geni è quindi destinato ad aumentare, così come il catalogo delle malattie dovute a mutazioni di sequenze del DNA.

La prevenzione delle malattie mendeliane

I risultati della ricerca e le crescenti potenzialità diagnostiche conseguenti all'introduzione nella pratica clinica delle tecniche di sequenziamento di seconda generazione hanno avuto ripercussioni anche sul fronte della prevenzione delle patologie mendeliane ad esordio nella vita post-natale (ad esempio diverse patologie neoplastiche, miocardiopatie e cardiopatie aritmogene, diabete mellito tipo MODY). La maggior parte di queste condizioni mostra un elevato grado di eterogeneità genetica e pertanto l'approccio NGS è particolarmente indicato nella individuazione delle varianti genetiche causative. Queste tecniche, in particolare l'analisi di pannelli di geni candidati mediante *targeted resequencing*, vengono sempre più utilizzate nella prevenzione oncologica e cardiologica. In questo modo è stato possibile ottenere un miglioramento della resa diagnostica, con l'identificazione mediante WES di nuovi geni-malattia, anche se sono aumentati contestualmente i risultati di difficile interpretazione, in particolare i cosiddetti VOUS e gli *incidental findings*.
Trattandosi di condizioni non frequenti (nel caso di malattie comuni, come i tumori, le forme su base mendeliana, rappresentano circa il 5-10% del totale dei casi), l'approccio standard alla prevenzione delle malattie mendeliane in epoca post-natale prevede l'individuazione dei soggetti a rischio attraverso l'analisi dell'albero genealogico ed il fenotipo clinico (ad es. aggregazione familiare di specifiche patologie, insorgenza in età precoce rispetto alla media della popolazione generale, e/o altre caratteristiche cliniche specifiche). Un risultato negativo di un test di predisposizione, eseguito con metodiche tradizionali o analizzando un pannello di geni, non consente di escludere la presenza di una variante genetica causativa non rilevata; ciò può essere dovuto al fatto che non sono stati analizzati tutti i geni noti già correlati con il fenotipo di interesse, oppure al coinvolgimento di altri meccanismi genetici non ancora individuati. Inoltre, è noto che l'approccio clinico basato

57

Dipartimento Promozione della Salute, del... Sezione Strategie e Gover... REGIONE PUGLIA

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI SEGRETERIA

sull'analisi del fenotipo e sull'impiego dei test convenzionali comporta ritardi ed errori diagnostici, anche di fronte a patologie per le quali i test sono ampiamente disponibili e validati, come la fibrosi cistica e la sindrome dell'X fragile. Un approccio su scala più larga (WES o WGS) dovrebbe quindi consentire di ridurre il numero di risultati non informativi. In effetti, gli approcci genomici hanno consentito di individuare nuovi geni responsabili di patologie mendeliane potenzialmente prevenibili mediante implementazione di specifiche misure cliniche.

Il sequenziamento genomico preventivo

Il miglioramento delle conoscenze sulle basi genomiche di diverse patologie, insieme alla riduzione dei costi delle tecnologie di sequenziamento di seconda generazione, ha dato origine al concetto di sequenziamento genomico preventivo (*Preventive Genomic Sequencing*; PGS), un termine con il quale si indica l'obiettivo di identificare i portatori silenti di varianti che determinano un'elevata predisposizione allo sviluppo di malattie mendeliane, in particolare quelle per le quali sono disponibili approcci preventivi validati. A differenza dei programmi di screening genetico tradizionali, il PGS non sarebbe quindi limitato alle persone/famiglie riconosciute ad alto rischio, ma sarebbe applicabile all'intera popolazione per individuare casi latenti o non ancora individuati di patologie genetiche.

La possibile implementazione del PGS comporta diverse problematiche, di natura etica, legale e clinica. Limitandosi a considerare quest'ultimo aspetto, il problema centrale è rappresentato dalla scelta delle patologie che si vorrebbero testare. In ambito diagnostico e di ricerca è stato già proposto di limitare la comunicazione dei risultati incidentali alle varianti genetiche responsabili di patologie per le quali siano disponibili interventi clinici di provata efficacia (*medically actionable genes*; MAGs), lasciando ai pazienti la scelta se essere informati e, in caso affermativo, in maniera completa o parziale, dei risultati emersi dall'indagine.

Al momento è stato proposto che gli eventuali programmi di PGS, essendo di natura pilota, siano focalizzati sui MAGs. Un aspetto importante da chiarire riguarda il grado di informazioni da comunicare preliminarmente alle persone che richiedono il test e la possibilità di decidere se ricevere o meno i risultati inerenti a specifici geni o malattie. Se la finalità del PGS fosse la riduzione della frequenza globale delle patologie causate dalle varianti nei geni indagati, il programma dovrebbe essere applicato a tutta la popolazione. Ammesso che tutti i soggetti potenzialmente interessati potessero accedere al test, l'impatto, in termini di salute pubblica, non sarebbe tuttavia molto significativo. Si stima infatti un tasso di risultati positivi dello 0,5-1%. Per alcune patologie, ciò comporterebbe la possibilità di implementare programmi di prevenzione, ma l'incidenza globale della malattia non sarebbe sostanzialmente ridotta. Ad esempio, i geni *BRCA1* e *BRCA2* causano circa il 5-10% dei tumori del seno e il 15% dei carcinomi ovarici, e i geni del *mismatch repair*, associati alla sindrome di Lynch, sono implicati nell'1-3% dei carcinomi colorettali e nell'1% circa dei carcinomi dell'endometrio. La maggior parte di questi tumori non sarebbe quindi prevenibile attraverso l'implementazione di programmi PGS, e il beneficio, a livello della popolazione generale, sarebbe limitato. Inoltre, il rischio conferito da una variante patogenetica riscontrata in un soggetto che non ha storia familiare o personale della malattia alla quale la variante è associata potrebbe essere sostanzialmente diverso da quello che ha una persona affetta e/o con storia familiare positiva per la malattia, a causa dell'intervento di fattori modificatori ancora largamente sconosciuti. I database genetici contenenti i risultati delle analisi WES effettuate con finalità di ricerca (*ExAC, Exome Aggregation Consortium; http://exac.broadinstitute.org/*) hanno messo in evidenza una frequenza relativamente elevata di varianti associate a patologie mendeliane considerate patogenetiche, sollevando dubbi sul loro effettivo significato clinico.

58

In conclusione, i test genomici post-natali per la prevenzione delle malattie mendeliane trovano oggi indicazione per l'analisi di pannelli di geni mediante *targeted resequencing* o in silico dopo sequenziamento dell'intero esoma. Può essere preso in considerazione l'esoma quando la causa genetica di un fenotipo con caratteristiche che suggeriscono una base mendeliana non è stata identificata in base all'analisi dei geni candidati noti. L'offerta e l'implementazione di programmi di PGS richiede invece ulteriori discussioni ed eventuali studi pilota per verificarne l'utilità clinica e chiarirne le problematiche etiche connesse.
A titolo di esempio, negli approfondimenti viene riportato l'approccio genomico alla prevenzione delle malattie cardiovascolari mendeliane (v. Capitolo 8 d).

4 d.2 Test post-natali per malattie complesse.

4.d 2.i Concetti generali

Le analisi *genome-wide* hanno avuto un grande impatto nella comprensione delle differenze e perciò della variabilità interindividuale e hanno permesso di mappare un migliaio di loci-malattia associabili a fenotipi di suscettibilità alle malattie più comuni nell'uomo. La suscettibilità a sviluppare una determinata malattia è dovuta alla componente genetica della malattia, ovvero la sua "ereditabilità" riconducibile alle caratteristiche del genoma individuale, distinguendola dalla componente ambientale, intesa come alimentazione, farmaci, microbioma, stili di vita, (esposoma).
L'analisi genetica della suscettibilità alle malattie complesse ha permesso di indagare per la prima volta i meccanismi biologici della variabilità interindividuale, nonché dell'ereditabilità. E' stato così scoperto che le persone differiscono tra loro in media da 4,1 a 5 milioni di varianti di singolo nucleotide (SNVs), almeno 459.000 - 565.000 delle quali si sovrappongono con le regioni regolatorie, che circa una ogni 200 basi è diversa e ogni persona possiede oltre 1500 variazioni che la rendono diversa rispetto alle mappe di riferimento. Delle varianti trascritte, più del 85% sono rare con frequenze alleliche minori (MAFS) al di sotto dello 0,5%. Inoltre se considerassimo solo le varianti putativamente funzionali, il loro numero aumenterebbe di oltre il 95%, a sottolineare l'importanza dell'analisi delle varianti rare, al fine di stabilire con maggiore precisione la suscettibilità ad una malattia o una risposta ad un farmaco.
La suscettibilità genetica è appunto la risultante della variazione di un gene che altera la funzione biologica espressa dal gene all'origine, modificando il rischio di un soggetto di sviluppare una determinata patologia. Si definisce gene di suscettibilità, una variante genetica che conferisce un rischio modificato di contrarre una specifica malattia ma non è di per se sufficiente a causare la malattia. Le variazioni di questi geni sono note come *polimorfismi* e possono variare quantitativamente e qualitativamente. Ad esempio, è stato riconosciuto che vi sono almeno 300 polimorfismi che influenzano lo sviluppo delle patologie cardiovascolari. Tuttavia, nessuno di questi, valutato singolarmente può essere utilizzato per una stima del rischio predittivo né tantomeno come target di terapia. Il potere predittivo dei singoli polimorfismi è limitato proprio dalla loro variabilità a livello di popolazione, dal contesto del genoma nella quale si trovano, dall'architettura genomica (posizione nel gene, presenza di mutazioni aggiuntive, controllo epigenetico, interazione con altri polimorfismi). Soltanto un'analisi complessiva delle varianti di rischio (mediante precisi algoritmi) di un determinato numero di polimorfismi, permette di prevedere statisticamente il rischio di sviluppare una malattia o di rispondere a un intervento terapeutico sulla base della determinazione del genotipo per una o più mutazioni geniche. Un algoritmo (RACE) sviluppato dalle Università di Roma Tor Vergata e Vita e Salute di

Dipartimento Promozione della Salute del Benessere Sociale e dello Sport per tutti
Sezione Strategie di Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA
PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI
53

Milano ha permesso di valutare il rischio individuale di ogni persona basandosi sull'analisi di 11 geni di suscettibilità alle malattie cardiovascolari congiuntamente alla presenza di tutti gli altri fattori di rischio (fumo, stili di vita, patologie concomitanti, dati di laboratorio clinico, attività culturale). Combinati insieme in un modello a quattro dimensioni, è stato possibile stimare il rischio individuale prospettico in oltre 200 casi con accuratezza e precisione. Questo è un esempio applicativo di medicina personalizzata basato sulla variazione genomica individuale di un set di 11 loci integrato con i fattori di rischio ambientali riferiti al soggetto in esame e non alla popolazione generale.

Questi studi nei prossimi anni si moltiplicheranno in conseguenza della grande quantità di dati clinici appartenenti ai singoli soggetti (cartelle cliniche elettroniche), che saranno collegate a informazioni genotipiche (SNPs) e renderanno possibile *Phenome-Wide association studies (PheWASs)* ovvero, analisi comparative delle varianti genetiche associate a fenotipi multipli utilizzando solo i dati raccolti nelle banche dati. Il metodo PheWAS ha contribuito a definire diversi sottotipi di una malattia ed è determinante negli studi di riposizionamento dei farmaci e nella medicina di precisione. L'approccio PheWASs ha permesso di identificare e mappare con precisione 160 loci-malattie diverse nella regione HLA sul braccio corto del cromosoma 6 in una regione di DNA di circa 4 Mb, tra cui geni di suscettibilità alla schizofrenia, al diabete, alla psoriasi, al lupus e ad altre malattie autoimmuni. Altri ricercatori hanno utilizzato il metodo PheWAS per identificare l'origine di alcune malattie neurologiche, psichiatriche e dermatologiche in segmenti di DNA di origine Neandertaliana. PheWASs può essere utilizzato anche per scoprire condizioni di co-morbidità, come ad esempio la suscettibilità alla paradontite che è co-localizzata con loci di suscettibilità al diabete, all'ipertensione e all'ipercolesterolemia, o anche di individuare sottotipi di pazienti con patologie complesse, come nel diabete di tipo 2, distinguendo su base genetica i soggetti suscettibili ad alcune complicanze, come la nefropatia o la retinopatia. Analogamente, la neuropatia diabetica è stata associata ai polimorfismi di alcuni geni codificanti miRNAs aprendo la strada a nuovi alleli di suscettibilità in geni mai identificati fino ad oggi su base polimorfica. Gli stessi autori hanno identificato polimorfismi "a monte" del gene MIR1279 che risultano associati con lo sviluppo della pericardite nei pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico, indipendentemente dagli altri loci di suscettibilità alla malattia. Questi esempi dimostrano la straordinaria potenza dell'approccio genomico per dissezionare le malattie complesse. Ad esempio hanno identificato come loci di suscettibilità alle malattie autoimmuni, i geni STAT4, IL10, PSORS1C1, PTPN2, ERAP1, TRAF3IP2 e MIR146A, che influenzano la sintomatologia dell'artrite reumatoide in modo pleiotropico e additivo.

Attualmente le ricerche sulle basi biologiche dei caratteri complessi restano essenzialmente oggetto di studio; in questo contesto si va sempre più configurando l'idea che le malattie comuni siano determinate dall'effetto cumulativo di molte variazioni che individualmente conferiscono un rischio di malattia molto modesto o addirittura trascurabile, se non in associazione con molte/moltissime altre variazioni.

L'utilizzo clinico dei polimorfismi di suscettibilità dovrebbe tenere conto di alcune cautele principali. In primo luogo, le persone non dovrebbero sottoporsi a questi test senza conoscere a priori come utilizzare i risultati. In secondo luogo, deve essere chiaro che almeno un test ogni 20, tra quelli con una dichiarata specificità del 95%, fornisce un risultato falso positivo; ne consegue che il sequenziamento completo del genoma di una persona fornisce un risultato contenente almeno 6000 errori. Inoltre, va ricordato che, all'interno dei dati ottenuti, ne vengono evidenziati alcuni di non chiaro significato clinico (i cosiddetti VUS – *Variations of Unknown Significance*), oppure la specificità allelica (posizione in *cis/trans* degli alleli in condizione di eterozigosi) che limitano ulteriormente il potere predittivo di queste analisi. Non ultimo, il valore clinico di un'indagine di questo tipo dipende dalla possibilità di collegare specifiche varianti ad un miglioramento dell'esito clinico, il che di solito non è affatto scontato. La diversità genetica individuale si presenta come un

60

continuum che va da polimorfismi neutri, attraverso polimorfismi funzionali e suscettibilità alla malattia con varianti di vero significato patologico. E' evidente pertanto che diverse combinazioni di polimorfismi a minore o elevato rischio costituiscono una rete complessa e funzionale con diverse conseguenze cliniche. Infatti, è proprio la combinazione di alleli comuni a bassa penetranza con alleli rari ad elevata penetranza che influenzano l'età di insorgenza e / o la gravità clinica di una malattia complessa. La definizione del rischio per un singolo soggetto non dipende quindi solo dal numero e dalla posizione delle varianti di suscettibilità individuate, ma anche dalla composizione unica del proprio genoma a livello di carico mutazionale. A questo si aggiunge l'impatto fornito dai fattori epigenetici e ambientali che in modo sinergico e a volte antagonista, può contribuire alla definizione del fenotipo (in modo deleterio o protettivo) perturbando l'equilibrio di vie metaboliche specifiche innescando o inibendo il processo patogenetico. Per questa ragione è necessario sviluppare nuovi algoritmi in grado non solo di identificare quelle varianti funzionali di elevato significato clinico ma capaci di elaborare rischi personalizzati interattivi con singoli fattori ambientali e migliorare in tal modo la nostra comprensione della natura della malattia complessa.

4.d 2.ii L'esempio delle malattie cardiovascolari multifattoriali

La cardiopatia ischemica è la prima causa di morte nel mondo occidentale. L'aterosclerosi coronarica è il substrato anatomopatologico che sottende quasi tutte le manifestazioni cliniche (angina cronica stabile, sindromi coronariche acute, morte improvvisa coronarica) della cardiopatia ischemica.

La malattia aterosclerotica coronarica è una malattia complessa alla cui espressione clinica concorrono due meccanismi patogenetici ugualmente importanti: i fattori ambientali comunemente chiamati fattori di rischio; la suscettibilità genetica, cioè tutto il corredo dei geni con i propri polimorfismi che facilitano il processo aterosclerotico.

I fattori ambientali o di rischio, sono stati identificati nei principali studi epidemiologici, ad esempio il *Framingham Heart Study* effettuato a partire dal 1948 nella cittadina statunitense di Framingham (Massachusetts) e più recentemente l'*INTERHEART*, che ha individuato, in ordine decrescente di *odds ratio* o probabilità di associazione il livello di colesterolo, il fumo, il diabete, l'ipertensione, l'obesità, ed ha individuato, come fattori protettivi, il consumo giornaliero di frutta e verdura, l'esercizio fisico e un moderato consumo di alcool. I fattori di stress psico-sociali sono stati classificati come fattori che influenzano negativamente tutti gli altri.

Sono state proposte molte le teorie che hanno cercato di spiegare la formazione della placca aterosclerotica. Quella oggi più accreditata è la teoria metabolica, che pone il colesterolo LDL come punto cardine nella formazione, progressione e destabilizzazione della placca aterosclerotica.

È stato riconosciuto uno stretto legame tra alcuni polimorfismi dei geni che codificano per proteine importanti nei processi biologici alla base della formazione della placca aterosclerotica e della fisiologia cardiocircolatoria e lo sviluppo delle patologie cardiovascolari. Ad esempio è noto che il polimorfismo M235T del gene codificante per l'angiotensinogeno (*AGT*) è strettamente correlato con l'ipertensione arteriosa. Numerosi altri studi hanno riguardato i geni che producono proteine/enzimi attivi nel metabolismo del colesterolo, della coagulazione, delle lipoproteine, dell'aggregazione ed adesione piastrinica, dei processi infiammatori a livello della parete vasale, del collagene e dell'ossidazione delle LDL, nonché dei loro recettori. Tra questi, i geni di maggiore interesse per la definizione della suscettibilità genetica comprendono: i geni del metabolismo lipidico (ApoB, ApoCIII, ApoE, CETP, LPL, PON, TRIB1); dell'ipertensione (ACE, AGT, ATIIR1); del metabolismo dell'omocisteina (MTHFR, CBS); della trombosi (FV, FBNGH, GPIIIa); dell'adesione leucocitaria (ELAM) ed

altri geni a funzione sconosciuta ma probabilmente con attività regolatoria, come la regione non codificante 9p21 e regolazione dei geni *CDKN2B* e *CDKN2A*, considerato oggi un polimorfismo ad elevata penetranza nelle malattie cardiovascolari.

Quanti e quali di questi geni di suscettibilità all'aterosclerosi e all'infarto del miocardio possono essere considerati importanti per la predizione della malattia?

Ogni allele di suscettibilità deve essere identificato e classificato in base al proprio *score* genetico di rischio (GRS) risultante dalla combinazione degli alleli di rischio. Un GRS rappresenta l'elemento costante di esposizione al rischio dell'individuo durante tutta la sua vita che naturalmente si interfaccia con gli altri fattori di rischio ambientali. Utilizzando specifici algoritmi, è possibile stabilire un punteggio di rischio genetico (GRS) associato al rischio cardiovascolare individuale e stabilire, l'eventuale effetto additivo o moltiplicativo dei singoli fattori di rischio nella valutazione complessiva del rischio ischemico nella malattia coronarica. Ad esempio, i valori del colesterolo LDL e dei trigliceridi hanno un effetto additivo sul rischio cardiovascolare, quando combinati, ma la loro interazione con il GRS è più complessa e potrebbe avere un effetto moltiplicativo. Questo conferma che la progressione dell'aterosclerosi è la risultante di una combinazione tra il processo infiammatorio e i livelli lipidici. E' bene chiarire subito che un set di geni selezionati esclusivamente in base alla loro funzione nella patogenesi cardiovascolare possono essere utili in termini di predizione del rischio di malattia coronarica. Tuttavia, nessuno di questi geni, valutato singolarmente, può essere utilizzato per una valutazione del rischio predittivo né tantomeno come *target* di terapia. Soltanto un'analisi complessiva delle varianti di rischio (mediante precisi algoritmi) di un determinato set di geni non-pleiotropici validato e qualificato, attraverso opportuni studi di popolazione, e di analisi retrospettive e prospettive, permette di prevedere statisticamente il rischio individuale di sviluppare la malattia aterosclerotica o di rispondere a un intervento terapeutico sulla base della determinazione del genotipo per una o più mutazioni geniche.

Oltre ai polimorfismi che aumentano direttamente il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari, esistono alcuni geni che indirettamente aumentano tale rischio. Queste suscettibilità "indirette" sono dovute ad alcuni geni che influenzano comportamenti non salutari come il consumo di alcool e tabacco. L'importanza "comportamentale" nella modificazione del rischio individuale è stata dimostrata in maniera inconfutabile da alcuni studi di popolazione sulle migrazioni. Ad esempio, gli individui giapponesi hanno una più bassa incidenza di sviluppare CVD rispetto agli americani, ma gli americani-giapponesi, che hanno adottato uno stile di vita "occidentale", hanno la stessa incidenza di sviluppare CVD della restante popolazione americana. Un altro drammatico esempio di una popolazione stazionaria, che ha subito un cambiamento ambientale, è quello degli Indiani Pima dell'Arizona. Prima dell'adattamento allo stile di vita occidentale, questi indiani avevano una modesta incidenza di obesità e diabete, attualmente invece queste malattie sono in dilagante crescita in questa popolazione. Molto studi scientifici hanno documentato che la differenza di incidenza delle CVD tra le popolazioni è dovuta principalmente a fattori ambientali. Questo non si può dire tuttavia per le popolazioni che non differiscono nella suscettibilità genetica; per esempio, gli indiani Pima hanno sorprendentemente una bassa incidenza di CVD nonostante l'alta frequenza di diabete. Le interazioni gene-ambiente sono difficili da studiare negli esseri umani, ma gli studi genetico-epidemiologici hanno rivelato alcuni esempi possibili. I Masai, una tribù dell'Africa orientale, hanno una alimentazione estremamente elevata di grassi (la loro dieta è composta quasi interamente da prodotti di origine animale), ma i loro livelli di colesterolo tendono ad essere relativamente bassi. Questo è una conseguenza di una insolita regolazione a feedback negativo della sintesi del colesterolo per ragioni genetiche. D'altra parte, gli eschimesi hanno relativamente scarsa repressione della sintesi del colesterolo in risposta ad una dieta con un elevato contenuto di grassi. Questo è conseguente all'adattamento a condizioni ambientali estreme con basse temperature e dieta ricca di acidi grassi polinsaturi.

62

che ha permesso di selezionare varianti specifiche di geni codificanti per desaturasi che modulano il metabolismo degli acidi grassi semi essenziali.
L'importanza del GRS nelle malattie cardiovascolari attualmente può essere importante nella valutazione dell'aumento del rischio di un consanguineo di un individuo affetto rispetto alla popolazione generale. Le CVD si presentano di solito dopo i 55 anni, per cui tali valutazioni sono importanti soprattutto negli eventi cardiovascolari precoci. L'utilizzo del GRS nella valutazione del rischio preventivo di malattia coronarica dovrebbe pertanto essere utilizzato nella pratica clinica solo nelle seguenti condizioni:

- consulenza genetica pre- e post-test;
- impiego di polimorfismi non-pleiotropici già analizzati e validati;
- interpretazione del risultato effettuato da un team di esperti con figure professionali differenti (cardiologi, genetisti, bioinformatici);
- il Centro che offre il test deve disporre di database, di programmi e di algoritmi in grado di interconnettere i dati clinici con i dati genetici.

Obiettivi e Raccomandazioni (Cap.4 d 2)

Da quanto esposto emergono le seguenti priorità, rispetto alle quali sono identificabili i relativi interventi (Tabella 8):

- **Promuovere il ricorso alla valutazione della suscettibilità genetica nei pazienti con CVD e di un programma organizzato di screening del GRS nei familiari sani.** La disponibilità di sufficienti evidenze scientifiche mette il Sistema Sanitario in condizione di inserire tale screening in modo sistematico nell'ambito dei servizi offerti alla popolazione di riferimento (come definita dalle Linee-guida: v. dopo). Si identifica quindi un intervento di sanità pubblica con le seguenti caratteristiche: basato su valutazioni di efficacia sperimentale; organizzato per profili di assistenza e quindi non soltanto delegato alla competenza /sensibilità/ iniziativa tecnico-professionale; mirato all'equità e quindi basato sul coinvolgimento attivo della popolazione destinataria; dotato di un esplicito sistema informativo e di valutazione.

  Sono disponibili LG e raccomandazioni a livello internazionale ma appare comunque utile verificarne la contestualizzazione nel Sistema Sanitario italiano. È quindi necessario:

  - Contestualizzare linee-guida per la valutazione della suscettibilità genetica nei pazienti con CVD e dello GRS nei familiari sani. Tale obiettivo può essere conseguito in armonia con il Sistema nazionale linee guida (SNLG) che è impostato per elaborare raccomandazioni di comportamento clinico basate sugli studi scientifici più aggiornati, secondo il proprio metodo; è riconducibile a tale processo anche la collaborazione con società scientifiche ed esperti di settore. In tale *framework* di livello nazionale potrà essere prodotta una contestualizzazione di una linea-guida internazionale. La successiva fase di implementazione è riconducibile alle responsabilità e metodi della programmazione e *management* dei servizi sanitari regionali e richiede un processo esplicito di recepimento e applicazione.

63

- Organizzazione di un percorso. Assunto che la linea-guida riguarda per definizione la dimensione tecnico-professionale; le raccomandazioni derivate dalla L-G devono portare alla implementazione di un'organizzazione in grado di accogliere la popolazione target in un percorso esplicito, basato su 'nodi organizzativi' chiaramente definiti e procedure di 'ingaggio' precise ed esplicite. Si tratta quindi di definire un percorso diagnostico- terapeutico-assistenziale (PDTA) che prenda in carico gli individui destinatari dello screening.

Tabella 8: Interventi identificabili

Argomento: *malattie cardiovascolari polifattoriali*		
	Responsabilità operativa	**Indicatori per la valutazione di processo**
Intervento 1: ***Screening dei familiari di pazienti con CVD mediante valutazione dello "score" genetico di rischio (GRS)***		
Azioni .		
• Definizione linee-guida	intervento 'Centrale'	Disponibilità di linee guida: indicatore dicotomico S/N
• Implementare linee-guida	intervento 'Regionale'	Recepimento regionale Linee-guida: indicatore dicotomico S/N
• Definire PDTA	intervento 'Regionale'	Definizione del PDTA da parte della Regione: indicatore dicotomico S/N
		Casi trattati all'interno del PDTA: indicatore quantitativo Percentuale sul totale delle prestazioni eseguite in ambito strutture pubbliche/accreditate

64

4.d.3 Tumori

4.d.3.i Mutazioni germinali per tumori ereditari

1.Tumore della Mammella

Il carcinoma della mammella (CM) è uno dei tumori maligni a maggior frequenza (29%),al primo posto per incidenza [si stima che ogni anno in Italia vengano colpite circa 48.000 donne (dati AIOM_AIRTUM 2015)] e la prima causa di morte per patologia oncologica tra le donne.
Anche se la maggior parte dei CM ha una patogenesi multifattoriale, il 5-7% risulta essere legato prevalentemente a fattori ereditari, che agiscono con meccanismi mendeliani.
Circa il 2% dei casi è determinato da alterazioni a carico di due geni, BRCA1 e BRCA2 ("geni BRCA"), responsabili di predisposizione ereditaria ad alta penetranza. Tuttavia, considerando solo le donne malate con età inferiore a 40 anni, la percentuale di quelle che presentano varianti patogenetiche a livello di questi geni sale al 10%.
La prevalenza di varianti patogenetiche a carico dei geni BRCA nella popolazione generale è di circa 1:400; questo significa che, applicata tale frequenza alla popolazione residente in Italia nel 2015, si può stimare che siano circa 152000 le persone che presentano tali varianti nel nostro Paese.
Alterazioni di questi geni sono associate ad un rilevante e significativo aumento della probabilità di comparsa del CM rispetto alla popolazione generale, con tendenza ad età di insorgenza precoce e rischio elevato anche di neoplasie dell'ovaio (il rischio cumulativo medio stimato di cancro mammario all'età di 70 anni è del 57% in caso di variante patogenetica di BRCA1 e 49% in caso di BRCA2; il rischio, invece, di sviluppare cancro ovarico- CO- è rispettivamente 40% e 18% per varianti di BRCA1 e BRCA2). Tra le donne con diagnosi di cancro dell'ovaio, infatti,l'8-10% è legato ad alterazioni genetiche a livello di BRCA 1/2.

Lo screening personalizzato per il cancro della mammella.

A partire dai primi anni '90, lo screening del tumore al seno ha portato a un riduzione della mortalità superiore al 30% ma oggi è necessario intervenire con programmi di screening personalizzati per definire in maniera accurata il rischio individuale delle donne allo scopo di progettare percorsi di prevenzione diversi e adatti al profilo di ogni singola donna attraverso la complementarietà di fattori di rischio "tradizionali" come la storia familiare e i fattori riproduttivi, la densità mammografica e la presenza di varianti geniche comuni associate per la definizione di uno score che consenta una stratificazione del rischio (*single nucleotide polymorphisms*, SNPs).
E' noto come singole varianti geniche associate all'insorgenza di cancro, possano singolarmente contribuire in piccola parte alla valutazione del rischio di insorgenza della malattia stessa. Per contro, è altresì noto come la valutazione dell'effetto combinato di tutti gli SNPs associati e noti possa essere utile nel definire meglio il rischio.
In quest'ottica, la raccolta delle informazioni relative a SNPs di suscettibilità noti, e l'adozione di un semplice modello moltiplicativo, può essere impiegato per la definizione di un modello di rischio per la previsione del rischio stesso [*polygenic risk score* (PRS)].
Negli ultimi anni, differenti studi hanno dimostrato come, usando un modello combinato di valutazione del rischio su base genetica, si possano identificare soggetti a diverso livello di rischio di sviluppare cancro

65

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per tutti
Sezione Strategie e Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI
SEGRETERIA

seno o alla prostata e di come, questa stratificazione, potrebbe orientare le strategie di prevenzione e di screening. Tuttavia, ad oggi, mancano ancora sufficienti evidenze a supporto di queste previsioni e sarebbero auspicabili ulteriori studi di validazione di tipo caso-controllo o, preferibilmente, studi di coorte prospettici.

Per il cancro alla mammella, studi di associazione sull'intero genoma (GWAS) hanno portato alla scoperta di numerose varianti a basso rischio, alcune delle quali associate allo status del recettore estrogenico. Un grosso studio condotto dal *Breast Cancer Association Consortium* (BCAC), come parte del *Collaborative Oncological Gene-Environment Study* (COGS), ha permesso di identificare nuove varianti di rischio attraverso la genotipizzazione di oltre 40.000 casi e 40.000 controlli sani. Il risultato di questa ricerca è stata l'identificazione di un numero maggiore di SNPs associati al cancro al seno: da 27 a più di 70 e di ulteriori varianti associate ai tumori ER-.

Il *Predicting Risk of Cancer at Screening Study* (PROCAS), è uno studio prospettico di stima del rischio di insorgenza di cancro alla mammella. L'analisi ha incluso 50,628 donne sottoposte a screening mammografico di età compresa tra i 47 e i 73 anni reclutate tra ottobre 2009 e settembre 2013. I risultati hanno evidenziato come la densità mammografica può aiutare nel perfezionamento della stima del rischio in combinazione con il modello di Tyrer-Cuzick o il modello di Gail. Successivamente, lo stesso gruppo di ricercatori ha considerato la densità mammografica e 18 varianti di suscettibilità (SNP18) in combinazione al modello di Gail e Tyrer-Cuzick (TC) per calcolare la stima del rischio sulla base dei tumori identificati tra due round di screening triennali. La densità mammografica e i SNP18, quando combinati con il modello TC o di Gail, identificano un maggior numero di donne ad alto rischio allo screening, ed è associata con una maggiore stadio della malattia. Circa il 16% delle donne sono state identificate come ad alto rischio combinando TC e densità mammografica e SNP18 che sembra aggiungere ulteriore precisione al modello. L'inclusione di ulteriori SNPs di nuova identificazione potrà forse aumentare la capacità di discriminazione del rischio per interventi di sorveglianza e di riduzione del rischio mirati.

Tipo di intervento.

I percorsi di prevenzione primaria, sia di sorveglianza che terapeutici, per pazienti portatori, o familiari per mutazione di BRCA1/2 sono specifici a seconda delle diverse fasce d'età e della storia personale/familiare. Questi percorsi sono stati raccolti in dettagliate linee guida elaborate da numerosi enti; per il carcinoma della mammella ricordiamo le linee guida NICE, quelle NCCN (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_risk.pdf).

Valutazioni.

Allo stato attuale, i test genetici hanno lo scopo di identificare casi attribuibili a sindromi mendeliane che determinano alto rischio. Non sono ancora disponibili test genetici applicabili per screening della popolazione generale, poiché i marcatori genetici di rischio moderato individuati mediante studi di associazione caso-controllo dall'analisi di casistiche di tumori non selezionati sulla base della storia familiare e delle caratteristiche ereditarie non sono ancora sufficientemente specifici. Diventa quindi molto interessante approfondire questo ulteriore campo di indagine per garantire sempre più precisa "*personalized preventive medicine*" che possa effettivamente migliorare il percorso preventivo.

2. *Sindrome di Lynch*

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta - REGIONE PUGLIA

66

PRESIDENTE DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

La maggior parte dei tumori del colon-retto può essere definita sporadica, mentre circa il 30% presenta ricorrenza familiare, e tra questi una piccola parte, stimata intorno al 3-5%, insorge in persone che hanno una predisposizione genetica ereditaria. Questi casi sono riconducibili a sindromi ereditarie caratterizzate da varianti patogenetiche ad alta penetranza, trasmesse su base mendeliana.
La più diffusa è la Sindrome di Lynch, che rappresenta il 2-3% dei CCR; e si stima che nel nostro Paese ci siano tra i 6000 e i 9000 soggetti con accertata sindrome di Lynch. Questa sindrome è causata da varianti patogenetiche che coinvolgono principalmente 5 geni (MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, EPCAM) che codificano per proteine coinvolte nel processo del Mismatchrepair (MMR) e per una molecola di adesione epiteliale (EPCAM). Le prime quattro hanno la funzione di riparare gli errori commessi durante la replicazione e la ricombinazione del DNA, pertanto la loro perdita risulta in un fenotipo di ipermutazione di determinate regioni del DNA- fenomeno conosciuto come Instabilità dei microsatelliti (MSI), l'ultima proteina invece ruolo nei processi di adesione omotipica delle cellule epiteliali.
Essere portatori di queste varianti patogenetiche comporta un rischio cumulativo di sviluppare cancro del colon-retto tra 35% e 70% nell'arco della vita. Il rischio è un po' più basso nelle donne, che hanno però una probabilità all'incirca uguale di ammalarsi di cancro dell'endometrio. Tale sindrome è associata all'insorgenza anche di altre neoplasie, seppure meno frequenti rispetto a quelle di colon ed endometrio.
Sulla base dei dati epidemiologici risulta evidente che queste diverse forme mendeliane ad aumento della probabilità di comparsa di CM e CCR rispetto alla popolazione generale necessitino di percorsi clinico-assistenziali di prevenzione primaria atti ad abbattere i relativi tassi di incidenza di malattia e di mortalità

Tipo di intervento.

Come già indicato per il carcinoma della mammella, i percorsi di prevenzione primaria, sia di sorveglianza che terapeutici, per i pazienti portatori, o familiari per mutazione per colon/Lynch sono specifici a seconda delle diverse fasce d'età e della storia personale/familiare.
Le linee guida a cui fare riferimento sono essenzialmente le linee guida NCCN (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colorectal_screening.pdf)

4.d.3.ii Mutazioni germinali per suscettibilità ai tumori

1.Cancro alla prostata

Per quanto concerne il cancro alla prostata un serio problema è rappresentato dalla sovradiagnosi. Recentemente, le linee-guida della *US Preventive Services Task Force* hanno sottolineato come non si debbano basare gli screening per il cancro alla prostata sulla valutazione dell'antigene prostatico PSA perchè i danni attesi (falsi-positivi, overdiagnosi, overtrattamento) sono superiori ai potenziali benefici. La stratificazione della popolazione in diversi gruppi in base al rischio genetico, da solo o in combinazione con altri fattori di rischio (come l'età e la storia familiare), permetterebbe di offrire lo screening in modo differenziato alla popolazione con miglioramento del rapporto danno beneficio.
Ad oggi, numerosi studi GWAS hanno permesso di individuare più di 20 loci di suscettibilità per il cancro alla prostata. I rischi associati a queste varianti sono definiti generalmente modesti, ma in combinazione

potrebbero fornire la base della prevenzione mirata. Sinteticamente, le evidenze scientifiche disponibili, da un lato mettono in luce il potenziale di una *signature* poli-genica per la definizione di un modello PRS di previsione del rischio; dall'altro evidenziano alcune criticità da tenere in considerazione per lo sviluppo di programmi di screening stratificati. Un recente studio mostra come le mutazioni genetiche ereditarie potrebbero giocare un ruolo più importante del previsto nell'insorgenza di un carcinoma della prostata metastatico. Le alterazioni in geni che hanno la funzione di riparare il Dna (come BRCA1 e BRCA2) sarebbero infatti presenti in quasi il 12 % dei pazienti con un tumore prostatico in fase avanzata. La conclusione è giunta dopo aver analizzato i dati relativi a 692 uomini con un carcinoma prostatico metastatico e aver individuato 16 diverse mutazioni (fra le quali, oltre quelle BRCA, anche a carico dei geni ATM, CHEK2, RAD51D ePALB2) in 82 pazienti (ovvero l'11,8% del totale), indipendentemente dall'età o dalla storia familiare. In particolare, i malati di cancro alla prostata metastatico con mutazioni BRCA2 risultano avere il 18 % di rischio in più rispetto a quelli sani. Appare quindi molto importante che anche i maschi con cancro alla prostata vengano sottoposti al test genetico sulla scia di quanto già accade nelle femmine con un tumore alla mammella.

4.d.3.iii Mutazioni somatiche

La risposta ai trattamenti chemioterapici, come per altro quella a qualsiasi altro tipo di farmaco, è quantificabile in una misura media in quanto alcuni pazienti non rispondono affatto alla terapia, altri hanno una risposta buona e altri sperimentano effetti collaterali di grado più o meno elevato.
Questa diversa risposta dipende dalla variabilità interindividuale, caratteristica di sua natura multifattoriale in quanto dipende dall'età, dal peso, dallo stato di salute generale, da diversi fattori ambientali (clima, stile di vita, fattori culturali quali ad esempio la religione) e dai fattori genetici.
Nello specifico sappiamo che i polimorfismi genetici individuali possono influire sulla risposta ai chemioterapici; la stessa tossicità è spesso legata al genotipo individuale dei tessuti non tumorali. Questo perché le cellule tumorali sono sostanzialmente uguali a quelle degli altri tessuti a meno di nuove mutazioni.
Analizzare le caratteristiche del tessuto somatico neoplastico permette, in alcuni casi, di definire da una popolazione generale i seguenti gruppi di pazienti:

- Pazienti che rispondono al trattamento e che sperimentano poca tossicità
- Pazienti che rispondono al trattamento e che sperimentano molta tossicità
- Pazienti che non rispondono al trattamento e che sperimentano poca tossicità
- Pazienti che non rispondono al trattamento e che sperimentano poca tossicità

Di seguito un elenco di farmaci per i quali lo stato mutazionale di cellule somatiche è verificato ai fini di una ottimale risposta:

Principio attivo	Mutazione verificata sul somatico	Patologia di riferimento
Trastuzumab	Espressione recettore HER2	Mammella
Cetuximab	Espressione recettore EGFR e stato mutazionale gene RAS	Colon

68

Panitunumab	Espressione recettore EGFR e stato mutazionale gene RAS	Colon
Gefitinib	Espressione recettore TKI e Espressione recettore EGFR	Polmone
Erlotinib	Espressione recettore TKI e Espressione recettore EGFR	Polmone
Pertuzumab	Espressione recettore HER2	Mammella
Imatinib	Inibizione di Abl	Leucemia
Olaparib	Mutazione gene BRCA	Ovaio
Crizotinib	Riarrangiamento gene ALK	Polmone
Tamoxifene	Mutazione gene CYP2D6	Mammella

Obiettivi e Raccomandazioni (Cap.4 d 3)

Da quanto esposto emergono le seguenti priorità, rispetto alle quali sono identificabili i relativi interventi (Tabella 9):

- **Lo screening personalizzato per il cancro della mammella.** La costruzione di uno score che consenta una stratificazione del rischio di CM, nonché valutare l'applicabilità dello score prodotto per proporre una modulazione personalizzata dello screening sono obiettivi considerati nel Cap7 (Topic V Opportunità per la sostenibilità di sistema mediante la prevenzione secondaria finalizzata alla riduzione del *burden* di malattia del cancro al seno)
- **Prevenzione primaria per i pazienti portatori, o familiari per mutazione di BRCA1/2.** La sorveglianza delle donne senza storia personale di tumore è prevista in uno degli obiettivi del Piano nazionale della prevenzione 2014-18, secondo le linee guida prodotte dal CCM.
- **Terapia preventiva per donne a rischio moderatamente aumentato o ad alto rischio.** La disponibilità di sufficienti evidenze scientifiche mette il Sistema Sanitario in condizione di inserire tale intervento in modo sistematico nell'ambito dei servizi offerti alla popolazione di riferimento. Sono disponibili LG e raccomandazioni a livello internazionale ma appare comunque utile verificarne la contestualizzazione nel Sistema Sanitario italiano. Tale obiettivo può essere conseguito in armonia con il Sistema nazionale linee guida (SNLG)

- **Mastectomia profilattica e Ooforectomia profilattica.** La disponibilità di sufficienti evidenze scientifiche mette il Sistema Sanitario in condizione di inserire tale intervento in modo sistematico nell'ambito dei servizi offerti alla popolazione di riferimento. Sono disponibili LG e raccomandazioni a livello internazionale ma appare comunque utile verificarne la contestualizzazione nel Sistema Sanitario italiano. Tale obiettivo può essere conseguito in armonia con il Sistema nazionale linee guida (SNLG). Successivamente, al fine di rendere accessibile a tutta la popolazione target tale

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti - Sezione Strategie di Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA
PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

intervento è necessario organizzare un percorso (PDTA). Assunto che la linea-guida riguarda per definizione la dimensione tecnico-professionale; le raccomandazioni derivate dalla L-G devono portare alla implementazione di un'organizzazione in grado di accogliere la popolazione target in un percorso esplicito, basato su 'nodi organizzativi' chiaramente definiti e procedure di 'ingaggio' precise ed esplicite. Si tratta quindi di definire un PDTA che prenda in carico gli individui destinatari di tali interventi.

- **Terapia ormonale sostitutiva (HRT) per donne senza storia personale di carcinoma mammario sottoposte a salpingo-ooforectomia prima dell'insorgenza dello stato menopausale.** La disponibilità di sufficienti evidenze scientifiche mette il Sistema Sanitario in condizione di inserire tale intervento in modo sistematico nell'ambito dei servizi offerti alla popolazione di riferimento. Sono disponibili LG e raccomandazioni a livello internazionale ma appare comunque utile verificarne la contestualizzazione nel Sistema Sanitario italiano. Tale obiettivo può essere conseguito in armonia con il Sistema nazionale linee guida (SNLG) nell'ambito dell'intervento di cui sopra.

- **Percorsi di prevenzione primaria per i pazienti portatori, o familiari per mutazione per colon/Lynch, comprensivamente della prevenzione di carcinomi extra-colon.** La disponibilità di sufficienti evidenze scientifiche mette il Sistema Sanitario in condizione di inserire tale intervento in modo sistematico nell'ambito dei servizi offerti alla popolazione di riferimento. Sono disponibili LG e raccomandazioni a livello internazionale ma appare comunque utile verificarne la contestualizzazione nel Sistema Sanitario italiano. Tale obiettivo può essere conseguito in armonia con il Sistema nazionale linee guida (SNLG). Successivamente, al fine di rendere accessibile a tutta la popolazione target tale intervento è necessario organizzare un percorso (PDTA). Assunto che la linea-guida riguarda per definizione la dimensione tecnico-professionale; le raccomandazioni derivate dalla L-G devono portare alla implementazione di un'organizzazione in grado di accogliere la popolazione target in un percorso esplicito, basato su 'nodi organizzativi' chiaramente definiti e procedure di 'ingaggio' precise ed esplicite. Si tratta quindi di definire un percorso PDTA che prenda in carico gli individui destinatari dello screening.

- **Terapia preventiva con aspirina nella sindrome di Lynch**. La disponibilità di sufficienti evidenze scientifiche mette il Sistema Sanitario in condizione di inserire tale intervento in modo sistematico nell'ambito dei servizi offerti alla popolazione di riferimento. Sono disponibili LG e raccomandazioni a livello internazionale ma appare comunque utile verificarne la contestualizzazione nel Sistema Sanitario italiano. Tale obiettivo può essere conseguito in armonia con il Sistema nazionale linee guida (SNLG)

- **Test genetico per mutazioni germinali nel cancro alla prostata**. La disponibilità di sufficienti evidenze scientifiche mette il Sistema Sanitario in condizione di inserire tale intervento in modo sistematico nell'ambito dei servizi offerti alla popolazione di riferimento. Sono disponibili LG e raccomandazioni a livello internazionale ma appare comunque utile verificarne la contestualizzazione nel Sistema Sanitario italiano. Tale obiettivo può essere conseguito in armonia con il Sistema nazionale linee guida (SNLG).

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere e Sociale e del Benessere Sezione Strategie e Governo dell'Offerta REGIONE PUGLIA

70

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

Tabella 9: Interventi identificabili

Argomento: *Mutazioni germinali per tumori ereditari*		
	Responsabilità operativa	**Indicatori per la valutazione di processo**
Intervento 1: ***Terapia preventiva per donne a rischio moderatamente aumentato o ad alto rischio***		
Azioni .		
• Contestualizzare linee-guida	intervento 'Centrale'	Disponibilità di linee guida: indicatore dicotomico S/N
• Implementare linee-guida	intervento 'Regionale'	Recepimento regionale Linee-guida: indicatore dicotomico S/N
Intervento 2: ***Mastectomia profilattica e Ooforectomia profilattica (comprensivamente dell'eventualità di Terapia ormonale sostitutiva)***		
• Contestualizzare linee-guida	intervento 'Centrale'	Disponibilità di linee guida: indicatore dicotomico S/N
• Implementare linee-guida	intervento 'Regionale'	Recepimento regionale Linee-guida: indicatore dicotomico S/N
• Definire PDTA	intervento 'Regionale'	Definizione del PDTA da parte della Regione: indicatore dicotomico S/N
		Casi trattati all'interno del PDTA: indicatore quantitativo Percentuale sul totale delle prestazioni eseguite in ambito strutture pubbliche/accreditate

71

Intervento 3: ***Percorsi di prevenzione primaria per i pazienti portatori, o familiari per mutazione per colon/Lynch, comprensivamente della prevenzione di carcinomi extra-colon.***		
• Contestualizzare linee-guida	intervento 'Centrale'	Disponibilità di linee guida: indicatore dicotomico S/N
• Implementare linee-guida	intervento 'Regionale'	Recepimento regionale Linee-guida: indicatore dicotomico S/N
• Definire PDTA	intervento 'Regionale'	Definizione del PDTA da parte della Regione: indicatore dicotomico S/N
		Casi trattati all'interno del PDTA: indicatore quantitativo Percentuale sul totale delle prestazioni eseguite in ambito strutture pubbliche/accreditate
Intervento 4: ***Terapia preventiva con aspirina nella sindrome di Lynch***		
• Contestualizzare linee-guida	intervento 'Centrale'	Disponibilità di linee guida: indicatore dicotomico S/N
• Implementare linee-guida	intervento 'Regionale'	Recepimento regionale Linee-guida: indicatore dicotomico S/N
Intervento 5: ***Test genetico per mutazioni germinali nel cancro alla prostata***		
• Contestualizzare linee-guida	intervento	Disponibilità di linee guida:

72

	'Centrale'	indicatore dicotomico S/N
• Implementare linee-guida	intervento 'Regionale'	Recepimento regionale Linee-guida: indicatore dicotomico S/N

Bibliografia

1. ACOG Committee Opinion. Update on Carrier screening for cystic fibrosis. N.486, April 2011
2. Zlotogora et al. Population programs for the detection of couples at risk for severe monogenic genetic diseases Hum Genet (2009) 126:247–253
3. Abeliovich, D. et al. Cystic fibrosis heterozygote screening in the orthodox community of Ashkenazi Jews: the Dor Yeshorim approach and heterozygote frequency. European Journal of Human Genetics (1996) 4, 77–82
4. Castellani C et al. Association Between Carrier Screening and Incidence of Cystic Fibrosis JAMA. 2009;302(23):2573-2579
5. Hale JE, Parad RB, Comeau AM. Newborn screening showing decreasing incidence of cystic fibrosis. N Engl J Med. 2008;358(9):973-974
6. Larson JL et al. Validation of a high resolution NGS method for detecting spinal muscular atrophy carriers among phase 3 participants in the 1000 Genomes Project. BMC Med Genet. 2015 Oct 29;16:100
7. Wei X et al. Targeted next-generation sequencing as a comprehensive test for patients with and female carriers of DMD/BMD: a multi-population diagnostic study. Eur J Hum Genet. 2014 Jan;22(1):110-8
8. Morinière V et al. Improving mutation screening in familial hematuric nephropathies through next generation sequencing. J Am Soc Nephrol. 2014 Dec;25(12):2740-51.
9. Bell CJ et al. Carrier testing for severe childhood recessive diseases by next-generation sequencing. Sci Transl Med. 2011 Jan 12;3(65):65ra4
10. Documento Tecnico di Indirizzo per ridurre il carico di malattia del Cancro. Intesa Stato-Regioni del 30/10/14
11. http://www.snlg-iss.it
12. Definizione di PDTA. http://www.salute.gov.it/imgs/c_17_pubblicazioni_1572_allegato.pdf
13. Nicolaides KH et al. First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by biomarkers and maternal blood cell-free DNA testing. Fetal Diagn Ther. 2014;35(3):185-92
14. Gil MM et al. Analysis of Cell-Free DNA in Maternal Blood in Screening for Aneuploidies: Meta-Analysis. Fetal Diagn Ther. 2014;35:156–173. Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar E, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. Ulstrasound Obstet Gynecol. 2015; 45:249-266

73

15. Huang X et al. Noninvasive prenatal testing of trisomies 21 and 18 by massively parallel sequencing of maternal plasma DNA in twin pregnancies. Prenat Diagn. 2014;34(4):335-340
16. Bevilacqua E et al. Performance of screening for aneuploidies by cell-free DNA analysis of maternal blood in twin pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015;45(1):61-66
17. Chitty LS et al. New aids for non-invasive prenatal diagnosis of achondroplasia : dysmorphic features, charts of fetal size and molecular confirmation using cell-free fetal DNA in maternal plasma. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011; 37:283-289
18. Chitty LS et al. Safer, accurate prenatal diagnosis of thanatophoric dysplasia using ultrasound and cell free fetal DNA. Prenat Diagn 2013;33:416-423
19. Lench N et al. The clinical implementation of noninvasive prenatal diagnosis for single gene disorders: challenges and progress made. Prenat Diagn. 2013;33:555-562.
20. Everett TR, Chitty LS. Cell-free fetal DNA: The new tool in fetal medicine. Ultrasound in Obst Gynecol 2015;45:499-507
21. Linee Guida Ministero della Salute. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2381_allegato.pdf
22. Carss KJ et al. Exome sequencing improves genetic diagnosis of structural fetal abnormalities revealed by ultrasound. Hum Mol Genet. 2014 Jun 15; 23(12):3269-77
23. Mucciolo M et al. Next Generation Sequencing Approach in a Prenatal Case of Cardio-Facio-Cutaneus Syndrome. Int J Mol Sci. 2016 Jun 16;17(6)
24. Zhen L et al. Prenatal DNA diagnosis of Noonan syndrome in a fetus with increased nuchal translucency using next-generation sequencing. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016 Jun;201:229-30
25. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim
26. Hollegaard et al. Archived neonatal dried blood spot samples can be used for accurate whole genome and exome-targeted next-generation sequencing. Molecular genetics and metabolism, 2013
27. Poulsen et al. High-Quality Exome Sequencing of Whole-Genome Amplified Neonatal Dried Blood Spot DNA. Plos One, 2016
28. Bodian et al. Utility of whole-genome sequencing for detection of newborn screening disorders in a population cohort of 1,696 neonates. Genetics in medicine, 2016
29. Botkin, Rothwel. Whole Genome Sequencing and Newborn Screening. Ethics in Medical Genetics, 2016
30. Francescatto, Katsanis. Newborn screening and the era of medical genomics. Seminars in Perinatology, 2015
31. Frankel, Pereira, McGuire. Potential Psychosocial Risks of Sequencing Newborns. Pediatrics, 2015
32. Howard et al, endorsed by the European Society of Human Genetics. Whole-genome sequencing in newborn screening? A statement on the continued importance of targeted approaches in newborn screening programmes. European Journal of Human Genetics, 2015
33. Joseph et al. Parental Views on Expanded Newborn Screening Using Whole-Genome Sequencing. Pediatrics, 2015
34. Landau et al. Genomics in Newborn Screening. The journal of paediatrics, 2013
35. Lefterova et al. Next-Generation Molecular Testing of Newborn Dried Blood Spots for Cystic Fibrosis. The journal of molecular diagnostics, 2015

74

36. Lewis et al. Supporting Parental Decisions About Genomic Sequencing for Newborn Screening: The NC NEXUS Decision Aid. Pediatrics, 2016
37. Lim et al. Next-generation sequencing using a pre-designed gene panel for the molecular diagnosis of congenital disorders in pediatric patients. Human genomics, 2015
38. Waisbren et al. Psychosocial Factors Influencing Parental Interest in Genomic Sequencing of newborns. Pediatrics, 2016
39. Wheeler et al. The complete genome of an individual by massively parallel DNA sequencing. Nature. 2008 Apr 17;452(7189):872-6
40. Levy et al. The diploid genome sequence of an individual human. PLoS Biol. 2007 Sep 4;5(10):e254
41. Jun Wang et al. The diploid genome sequence of an Asian individual. Nature 456, 60-65 (6 November 2008)
42. Choi JK, Kim SC. Environmental effects on gene expression phenotype have regional biases in the human genome. Genetics. 2007 Apr;175(4):1607-13
43. Golbus et al. Targeted analysis of whole genome sequence data to diagnose genetic cardiomyopathy. Circ Cardiovasc Genet. 2014 Dec;7(6):751-9
44. C J Carroll et al. Next-generation sequencing for mitochondrial disorders. Br J Pharmacol. 2014 Apr; 171(8): 1837–1853.
45. Desmond et al. Clinical Actionability of Multigene Panel Testing for Hereditary Breast and Ovarian Cancer Risk Assessment. JAMA Oncol. 2015 Oct;1(7):943-512015
46. Kapoor NS et al. Multigene Panel Testing Detects Equal Rates of Pathogenic BRCA1/2 Mutations and has a Higher Diagnostic Yield Compared to Limited BRCA1/2 Analysis Alone in Patients at Risk for Hereditary Breast Cancer. Ann Surg Oncol. 2015 Oct;22(10):3282-8
47. Bonnefond et al. Whole-Exome Sequencing and High Throughput Genotyping Identified *KCNJ11* as the Thirteenth MODY Gene. Plos One, 2012
48. Hedberg et al. Autosomal dominant myofibrillar myopathy with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy 7 is caused by a DES mutation. Eur J Hum Genet. 2012 Sep;20(9):984-5
49. Adam R. et al. Exome Sequencing Identifies Biallelic *MSH3* Germline Mutations as a Recessive Subtype of Colorectal Adenomatous Polyposis. AJHG Volume 99, Issue 2, p337–351, 4 August 2016
50. Eurordis – Rare Diseases Europe. 2007
51. Evans et al. The i5K Initiative: advancing arthropod genomics for knowledge, human health, agriculture, and the environment. J Hered. 2013 Sep-Oct;104(5):595-600.
52. Green RC et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. Genet Med. 2013 Jul;15(7):565-74
53. American College of Medical Genetics and Genomics. Recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. 2013
54. Hehir-Kwa JY et al. Towards a European consensus for reporting incidental findings during clinical NGS testing. Eur J Hum Genet. 2015 Dec;23(12):1601-6.
55. Gabriel Lázaro-Muñoz. Challenges for Implementing a PTSD Preventive Genomic Sequencing Program in the U.S. Military. 47 Case W. Res. J. Int'l L.87 (2015)
56. Andreasen Ole A et al. Improved Detection of Common Variants Associated with Schizophrenia and Bipolar Disorder Using Pleiotropy-Informed Conditional False Discovery Rate. PLOS Genetics. 2013
57. Romeo F et al. Beyond the cardiovascular risk charts: the new way of hybrid profiles. Journal of Cardiovascular Medicine. December 2016 - Volume 17 - Issue 12 - p 851–854

75

Sezione Promozione della Salute e del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti
Strategie e Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA
PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

58. Simonti CN et al. The phenotypic legacy of admixture between modern humans and Neandertals. Science. 2016 Feb 12;351(6274):737-41
59. Denny JC et al. Phenome-Wide Association Studies as a Tool to Advance Precision Medicine. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2016 Aug 31;17:353-73.
60. Ciccacci C et al. Common polymorphisms in MIR146a, MIR128a and MIR27a genes contribute to neuropathy susceptibility in type 2 diabetes. Acta Diabetol. 2014 Aug;51(4):663-71.
61. Ciccacci C et al. A polymorphism upstream MIR1279 gene is associated with pericarditis development in Systemic Lupus Erythematosus and contributes to definition of a genetic risk profile for this complication. Lupus. 2016 Nov 22
62. Ciccacci C et al. Polymorphisms in STAT-4, IL-10, PSORS1C1, PTPN2 and MIR146A genes are associated differently with prognostic factors in Italian patients affected by rheumatoid arthritis. Clin Exp Immunol. 2016 Nov;186(2):157-163.
63. I numeri del cancro in Italia 2015. AIRTUM. Disponibile in: http://www.registri-tumori.it/PDF/AIOM2015/I_numeri_del_cancro_2015.pdf
64. AIOM (Associazione Italiana Oncologia Medica). Linee guida NEOPLASIE DELLA MAMMELLA Edizione 2015 www.aiom.it
65. Pimaco.it – Il portale italiano delle malattie complesse. Disponibile in: http://www.pimaco.it/sito/index.php/malattie-complesse/cancro-ereditario-del-colon-retto
66. ichailidou, K., et al. Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk Nature Genetics 45, 353–361 (2013)
67. Rosalind A Eeles, Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array Nature Genetics 45, 385–391 (2013)
68. Fergus J. Couch, et al. Genome-Wide Association Study in BRCA1 Mutation Carriers Identifies Novel Loci Associated with Breast and Ovarian Cancer Risk PLOS Genetics 9(3), 2013
69. Mia M. Gaudet, et al. Identification of a BRCA2-Specific Modifier Locus at 6p24 Related to Breast Cancer Risk PLOS Genetics March 27, 2013 http://dx.doi.org/10.1371/journal.pgen.1003173
70. Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. Nature. 2007;447(7148):1087– 1093
71. Broeks A, et al. Low penetrance breast cancer susceptibility loci are associated with specific breast tumor subtypes: findings from the Breast Cancer Association Consortium. Hum Mol Genet. 2011;20(16):3289–3303
72. Garcia-Closas M, et al. Genome-wide association studies identify four ER negative-specific breast cancer risk loci. Nat Genet. 2013;45(4):392–398
73. Michailidou K, et al. Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk. Nat Genet. 2013;45(4):353–361
74. French JD, et al. Functional variants at the 11q13 risk locus for breast cancer regulate cyclin D1 expression through longrange enhancers. Am J Hum Genet. 2013;92(4):489–503
75. Bojesen SE, Pooley KA, Johnatty SE, et al. Multiple independent variants at the TERT locus are associated with telomere length and risks of breast and ovarian cancer. Nat Genet. 2013;45(4):371–384
76. Adam R. Brentnall, et al. Mammographic density adds accuracy to both the Tyrer-Cuzick and Gail breast cancer risk models in a prospective UK screening cohort. Breast Cancer Research (2015) 17:147

76

77. DG Evans, et al. Mammographic density and SNPs add to Tyrer-Cuzick and Gail model breast cancer risk in a UK screening cohort. Thirty-Eighth Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8-12, 2015; San Antonio, TX
78. https://www.nice.org.uk/guidance/cg164
79. Pimaco.it – Il portale italiano delle malattie complesse. Disponibile in: http://www.pimaco.it/sito/index.php/malattie-complesse/cancro-ereditario-del-colon-retto
80. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. Lancet. 2011 17;378(9809):2081-7
81. Moyer VA; US Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2012;157:120–134
82. Eeles R, et al. The genetic epidemiology of prostate cancer and its clinical implications. Nat Rev Urol 2014;11:18–31
83. Pritchard C et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2016 Aug 4;375(5):443-53

47

CAPITOLO 5

La genomica nella terapia.

5.a Risposta ai farmaci e farmacogenomica

Le rapide innovazioni scientifiche degli ultimi anni in ambito di valutazione del genoma degli individui, hanno permesso l'identificazione di varianti associate all'insorgenza, alla cura ed alla prognosi di varie patologie e con un potenziale impatto nella valutazione della risposta alle terapie. Nonostante l'analisi e l'interpretazione delle informazioni genomiche costituisca ancora un processo di non facile risoluzione, in molti casi l'identificazione di specifici profili molecolari ha permesso la stratificazione di sottogruppi di pazienti caratterizzati da una migliore risposta alle terapie farmacologiche. Il profilo genomico di ciascun individuo è in grado di influenzare pressoché tutti gli aspetti di una malattia e il suo trattamento, inclusa l'insorgenza, il decorso o il rischio di recidiva, il farmaco o classe di farmaci con maggiore probabilità di risposta, nonché la dose terapeutica, la natura e la portata delle risposte favorevoli al trattamento e la tossicità del farmaco. Con il termine *farmacogenomica* ci si riferisce allo studio dell'esposizione e della risposta ai farmaci in relazione alle varianti del DNA ed alle caratteristiche dell'RNA. La farmacogenomica si focalizza sull'identificazione delle varianti geniche o genomiche che influenzano la risposta ai medicinali attraverso alterazioni di tipo farmacocinetico, farmacodinamico, attraverso variazioni nel target farmacologico o la perturbazione del *pathway* biologico che caratterizza la sensibilità di un paziente all'effetto di un determinato farmaco. Le evidenze molecolari che emergono dalle strategie di sequenziamento dell'intero genoma o di specifici geni richiedono una convalida indipendente prima che possano essere tradotti in diagnostica clinica. Il processo di convalida può essere facilitato da una maggiore comprensione dei meccanismi che determinano come le varianti identificate alterano la risposta ai farmaci.

Utilizzo dell'informazione farmacogenomica nella pratica clinica

Il nuovo concetto di *Precision Medicine* si riferisce a strategie di prevenzione e trattamento delle patologie che tengano conto della variabilità individuale per la personalizzazione delle terapie. Questi approcci hanno recentemente trovato spazio grazie allo sviluppo di *databases* biologici su larga scala, metodi ad alta processività per la caratterizzazione molecolare dei pazienti (proteomica, metabolomica, genomica, tecnologie sanitarie mobili) e strumenti di calcolo per l'analisi di grandi *dataset*. In relazione ad un potenziale utilizzo nella pratica clinica, le varianti farmacogenomiche possono essere suddivise in due macro categorie:

- *Prevenzione:* le varianti farmacogenomiche possono fornire indicazioni preliminari sulla manifestazione di eventi avversi ed effetti collaterali in relazione all'assunzione di specifici principi attivi ancor prima che si manifesti la condizione patologica. Trovano, pertanto, una potenziale applicazione principalmente nell'individuo sano il cui profilo molecolare può essere valutato preliminarmente per evitare prospetticamente l'assunzione di farmaci con interazioni negative.

- *Trattamento:* nell'identificazione della terapia ottimale (in termini di *effectiveness*), l'utilizzo di informazioni genomiche e di approcci computazionali per integrare i dati consentirebbe di prevedere e,

78

potenzialmente, ottimizzare l'effetto di una terapia su un paziente specifico caratterizzato da un profilo molecolare compatibile, determinandone la sensibilità a farmaci specifici; di fatto il profilo molecolare individuale è stato dimostrato essere, in alcuni casi, un forte predittore dei benefici di una specifica terapia. Inoltre queste informazioni possono venire utilizzate per eseguire approcci di "*Drug repositioning*" finalizzati all'identificazione di nuove indicazioni per principi attivi esistenti.

La medicina di precisione ha trovato sviluppi particolarmente efficaci e promettenti anche in ambito oncologico. I tumori sono malattie molto diffuse e sono tra le principali cause di morte in tutto il mondo e la loro incidenza è in aumento principalmente a causa dell'invecchiamento della popolazione e della diffusione di stili di vita non salutari. La ricerca scientifica ha già identificato molte delle lesioni molecolari che guidano lo sviluppo di neoplasie, mostrando che ogni tumore ha una propria firma genomica, con alcune caratteristiche specifiche e alcune caratteristiche comuni a più tipi. Questa nuova comprensione dei meccanismi oncogenici ha cominciato a influenzare la valutazione del rischio, le categorie diagnostiche e le strategie terapeutiche attraverso un crescente uso di farmaci e anticorpi destinati a contrastare l'attività e l'influenza di specifici *driver* molecolari. Diverse terapie personalizzate sono state (e vengono tutt'ora) sviluppate dimostrando un'efficacia notevole nella cura di queste patologie.

Validazione ed interpretazione delle informazioni genomiche

L'utilizzo in ambito clinico delle informazioni farmacogenomiche deve soddisfare specifici criteri riguardanti validità analitica, validità clinica e utilità clinica. La validità analitica e clinica riguardano aspetti prettamente metodologici e d'interpretazione del dato che in alcuni casi possono essere di non facile risoluzione, dipendenti principalmente dalla qualità dei dati dei test genetici e dalle caratteristiche di performance del test, quali ad esempio i valori predittivi positivi e negativi. L'utilità clinica consente di valutare se l'uso del test contribuisce ad un migliore esito della malattia nei pazienti sottoposti a test, nonché ad una valutazione dei rischi che si verificano a seguito della somministrazione del test. Diversi parametri possono essere utilizzati per stimare la validità e l'utilità clinica, inclusa la penetranza della variante genetica nella risposta al medicinale. Inoltre, i dati possono essere raccolti da studi di farmacocinetica in vivo o in vitro o da altri studi funzionali preclinici e clinici che consentono di effettuare una valutazione degli effetti farmacologici o delle concentrazioni di un farmaco rispetto alle varianti geniche individuali. Ulteriori fonti di dati utilizzabili includono casi clinici, studi di famiglie e studi clinici randomizzati che mettono a confronto risultati provenienti da fonti diverse.

Allo stato attuale non vi è un consenso sui parametri necessari a stabilire l'utilità clinica dei test basati su informazioni farmacogenomiche. Tali valutazioni richiedono l'analisi attraverso una visione sistemica ed integrata dei test farmacogenomici che tenga in considerazione non solo dell'impatto clinico ma anche il confronto con interventi sanitari alternativi, nonché la valutazione di come tali test possano influenzare il comportamento dei clinici.

Va inoltre considerato che il costo del sequenziamento diminuisce con velocità esponenziale e non sembra essere molto lontano il momento in cui ciascun individuo disporrà delle informazioni relative al proprio genoma; pertanto, se ciò dovesse verificarsi, il problema non sarà più l'ottenimento di specifiche informazioni genomiche ma lo sviluppo di un modello clinico-sanitario in grado di massimizzare l'utilizzo di queste informazioni con approcci costo-efficaci.

79

Implementazione clinica della farmaco genomica

Alcune varianti genomiche che influenzano gli effetti clinici di alcuni farmaci possono ora essere testate in modo affidabile per un utilizzo in ambito clinico; questo processo può significativamente influenzare l'attività prescrittiva in base agli esiti ottenuti, ad esempio determinando il sottogruppo di pazienti in cui l'effetto del farmaco è massimizzato, la dose efficace o la predizione degli eventi avversi.

La farmacogenomica può svolgere un ruolo importante nell'identificazione dei *responder* e *non responder* ai farmaci, evitando gli eventi avversi e ottimizzando la dose di farmaco da somministrare. Possono inoltre essere estrapolate informazioni sul farmaco che possono descrivere:

- l'esposizione al farmaco e la variabilità della risposta clinica
- il rischio di eventi avversi
- il dosaggio genotipo-specifico
- i meccanismi d'azione dei farmaci
- target polimorfici del farmaco

Allo stato attuale circa il 15% dei farmaci approvati dalla FDA ed EMA contengono indicazioni di tipo farmacogenomico sui foglietti illustrativi e solo un sottoinsieme di tali *biomarkers* hanno effettivamente indicazioni cliniche attuabili. Finora, solo 16 (numero in lenta ma costante crescita) dei circa 19.000 geni umani conosciuti forniscono informazioni farmacogenomiche con impatto clinico. Tuttavia, nonostante il numero di farmaci per i quali le informazioni genomiche possono fornire indicazioni cliniche sia relativamente piccolo (v. as esempio l'elenco in Figura 1), l'attività prescrittiva potrebbe ottenere significativi vantaggi da un utilizzo più integrato dei test genetici nella pratica clinica.

Figura 1. Varianti genetiche germinali e farmaci associati

Genetic variation	Medications
TPMT	Mercaptopurine, thioguanine, azathioprine
CYP2D6	Codeine, tramadol, tricyclic antidepressants
CYP2C19	Tricyclic antidepressants, clopidogrel, voriconazole
VKORC1	Warfarin
CYP2C9	Warfarin, phenytoin
HLA-B	Allopurinol, carbamazepine, [illegible] phenytoin
CFTR	Ivacaftor
DPYD	Fluorouracil, capecitabine, tegafur
G6PD	Rasburicase
UGT1A1	Irinotecan, atazanavir
SLCO1B1	Simvastatin
IFNL3 (IL28B)	Interferon
CYP3A5	Tacrolimus

Le varianti genetiche specifiche dei tessuti tumorali rappresentano invece un caso speciale di variazione

80

somatica d'interesse farmacogenomico (v.ad esempio l'elenco in Figura 2) in grado di identificare quali tipi di tumori maligni sono in grado di rispondere alle varie terapie antitumorali.

Il test genetico per l'identificazione dei tumori maligni è diventato più preciso in risposta allo sviluppo di agenti antitumorali per il trattamento di neoplasie caratterizzate da varianti genetiche acquisite.

Esistono una serie di barriere che impediscono la diffusione dell'utilizzo di test farmacogenomici a supporto della prescrizione di farmaci. In primis l'assenza d'incentivi per i medici finalizzati alla promozione di test genetici/genomici potenzialmente in grado di limitare l'insorgenza di eventi avversi. L'esistenza di un numero ridotto di studi del rapporto costo-efficacia dei test farmacogenomici non consente una valutazione economico-sanitaria oggettiva del reale impatto di tali approcci, tantomeno in considerazione del fatto che il test potrebbe essere effettuato nei primi mesi ed utilizzato per tutto il resto della vita di un individuo. Molti sistemi sanitari non prevedono il rimborso di tali procedure e questo costituisce un ulteriore deterrente ad un utilizzo routinario di queste metodologie.

Figura 2. Varianti genetiche somatiche in cellule tumorali e farmaci associati

Genetic abnormality	HGVS nomenclature*	Target	Medications	Disease
AKT mut (act)	p.Glu17Lys	mTOR	Sirolimus, everolimus	RCC
BCR-ABL (SV)	t(9;22)(q34.1;q11.21)	ABL	Imatinib, dasatinib	CML, Ph+ ALL
BCR-ABL (SV, mut)	p.Val299Leu	ABL	Bosutinib, nilotinib	Imatinib-resistant CML
BCR-ABL (T135I)	p.Thr135Ile	ABL	Ponatinib	CML, Ph+ ALL
BCR-ABL (SV)	t(9;22)(q34.1;q11.21)	SRC	Dasatinib	CML, Ph+ ALL
BRCA1/2 variants	Too numerous to list	PARP	Olaparib	Ovarian cancer
BRAF SNVs (V600E/K)	p.Val600Glu, p.Val600Lys, p.Val600Asp	BRAF	Dabrafenib, vemurafenib	Melanoma
BRAF SNVs (V600)	p.Val600Glu, p.Val600Lys, p.Val600Asp	MEK	Trametinib	Melanoma
EGFR (ex 19 del, SNV L858R)	p.Glu746_Ala750del, p.Leu858Arg	EGFR	Afatinib, erlotinib	NSCLC (EGFR+)
EGFR mut (act, amp)	p.Glu746_Ala750del, p.Leu858Arg	EGFR	Gefitinib	NSCLC (EGFR+)
EGFR+ and WT KRAS	N/A	EGFR	Cetuximab, panitumumab	EGFR+ colon cancer (WT KRAS)
EML-ALK (SV)	inv(2)(p21p23)	ALK	Crizotinib	NSCLC
FLT3 CNV (amp)	p.D600_L601insFREYEYD, p.Asp835Tyr	FLT3	Sunitinib, sorafenib	AML
HER2 (amp)	N/A	ERBB2	Lapatinib, trastuzumab	HER2+ breast cancer
KIT mut (act)	p.Trp557_Lys558del, p.Asp579del, p.Val555Arg	KIT	Imatinib, sunitinib	RCC, GIST
PDGFR (mut or SV)	p.Asp842Val	PDGFR	Sunitinib, imatinib	RCC, GIST, pancreatic cancer
PI3K (mut or amp)	PIK3CA p.Glu542Lys, p.Glu545Lys, p.His1047Arg, p.His1047Leu	PI3K	Idelalisib	CLL, SLL
RARA (SV, gene fusion)	t(15;17)(q24;q21)	RARA	Tretinoin, alitretinoin	APL, CTCL, Kaposi sarcoma
RARA (SV, gene fusion)	t(15;17)(q24;q21)	RARA	Arsenic trioxide	APL
SMO mut (act)	p.Trp535Leu, p.Arg199Trp, p.Arg562Gln	Smoothened	Vismodegib	Basal cell carcinoma
VHL (mut)	Too numerous to list	VEGFR	Sorafenib	RCC, hepatocellular carcinoma, thyroid cancer
VEGF (mut)	N/A	VEGF	Ziv-aflibercept	Colon cancer

Inoltre, il costo e la complessità degli approcci computazionali necessari per identificare, catalogare, prioritizzare e interpretare le varianti genetiche di carattere farmacogenomico costituiscono un'ulteriore barriera alla diffusione nella pratica clinica dei test di farmacogenomica. Nonostante un numero crescente di strumenti bioinformatici per le analisi delle varianti genomiche, essi richiedono ancora un notevole livello di

81

competenza spesso non ancora disponibile nella gran parte delle strutture sanitarie che potrebbero beneficiarne. Di fatto, non è ancora stato definito un modello che stabilisca quali entità nella catena sanitaria debba assumersi la responsabilità dell'aggiornamento, della valutazione e del pagamento dei test genetici anche in ambito farmacogenomico.

Recentemente è stato sviluppato il concetto di genotipizzazione *pre-emptive* inteso come la profilazione molecolare degli individui sulla base di pannelli di varianti genomiche in maniera routinaria. La teoria dietro questo approccio si basa sulla possibilità che le informazioni genomiche possano essere a disposizione del medico nella cartella clinica elettronica (EMR) già al momento della prescrizione (e anche prima) in modo da effettuare decisioni razionali riguardo la scelta e/o la dose del farmaco. Si evidenzia anche una questione importante in relazione alle prove per l'implementazione clinica: non possiamo intraprendere studi clinici randomizzati e controllati o studi prospettici per ogni variante genomica che viene identificata, e altre metodologie per valutare l'utilità clinica di un *biomarker* genomico dovrà essere utilizzato.

Barriere alla diffusione ed implementazione dei test di tipo farmacogenomico

Un'ampia ed omogenea applicazione della farmacogenomica nella pratica clinica è ancora da raggiungere. I fattori che ne influenzano l'utilizzo sono costituiti da:

- Le dimensioni del mercato e il ruolo dell'industria. Nel Regno Unito ed in Germania alcune industrie farmaceutiche hanno giocato un ruolo molto attivo nell'introduzione di test di farmacogenomica (quali ad esempio HER2). Nei piccoli mercati di altri paesi europei, le aziende hanno fornito un supporto limitato e la diffusione è stata generata da pazienti e medici. Il ruolo dell'industria nel garantire che i test diagnostici di tipo molecolare siano attraenti commercialmente e possano raggiungere l'implementazione clinica è essenziale.
- Livello di utilizzo. Il livello di utilizzo varia molto tra i paesi con differenti procedure cliniche e livelli di accettazione dell'innovazione.
- Rimborso. Le pratiche cliniche sono soggette a vincoli finanziari derivanti anche dal contenimento della spesa sanitaria e da valutazioni di costo-efficacia. Di conseguenza, la disponibilità di sviluppare sistemi di rimborso per i test farmacogenomici può costituire un incentivo essenziale per l'implementazione di tecnologie diagnostiche di tipo genomico.
- Gruppi di supporto del paziente. I gruppi di supporto del paziente sono cruciali per l'integrazione di test farmacogenomici; un esempio è costituito dal ruolo attivo svolto da parte delle organizzazioni dei pazienti nell'introduzione di Herceptin/HER2.
  Gruppi di pazienti possono influenzare l'integrazione dei test molecolari nella pratica clinica aumentando la consapevolezza tra i loro membri, favorendo l'*empowerment* e generando un aumento della domanda ed un conseguente uso crescente.
- Educazione e formazione. L'assenza di educazione e formazione costituisce una forte barriera all'implementazione dei test di farmacogenomica. L'istruzione convenzionale o di orientamento per i medici e altri professionisti sanitari su come interpretare i risultati dei test o anche solo sui meccanismi alla base del funzionamento è scarso. L'introduzione di tali tecnologie richiede la formazione di una vasta gamma di personale sanitario che deve essere in grado di comprendere, utilizzare ed interpretare correttamente i test supportando il paziente in ogni fase del processo.

82

- Aspetti sociali. Nel tempo, nella popolazione generale si è acquisita la percezione che i test farmacogenomici abbiano un impatto inferiore in termini sociali ed etici rispetto ad altre applicazioni di tipo molecolare (quali ad esempio i test predittivi per le patologie croniche e degenerative). Finora, il consenso informato per i principali test farmacogenomici (quali ad esempio l'HER2 o il test TPMT) è stato positivamente accettato dai pazienti a cui venivano sottoposto. Tuttavia, esiste una crescente preoccupazione sull'impatto etico di nuove tecnologie emergenti. In particolare, non è da escludere che futuri test farmacogenomici possono avere conseguenze per familiari di primo grado e sollevare questioni legate alla privacy e incertezze simili a quelle avvertite per altre tipologie di test genetici legate alle malattie ereditarie.
- Responsabilità legale. In ambito oncologico, laddove l'applicazione ha trovato l'utilizzo più ampio, i test farmacogenomici non hanno trovato alcun tipo di opposizione da parte dei pazienti. Tuttavia, con l'aumentare della consapevolezza e della conoscenza dei pazienti, il mancato utilizzo di queste tecnologie potrebbe costituire un pretesto per una mancanza professionale del medico. La paura di una responsabilità legale rischia di portare ad un drastico aumento della diffusione dei test farmacogenetici come forma di medicina difensiva, in previsione di contenziosi di tipo legale.
- Analisi di costi-efficacia. La valutazione oggettiva dell'impatto clinico ed economico del test potrebbe costituire un fattore molto importante per il livellamento degli ostacoli alla applicazione clinica. Tuttavia le informazioni disponibili per questo tipo di valutazione sono, al momento, limitate.
- Validità ed utilità clinica. Vi è un consenso internazionale riguardo l'opinione che le basi di evidenza dell'impatto clinico dell'applicazione di PGX siano ancora molto deboli. Per confermare la validità clinica delle associazioni genotipo-fenotipo, è necessaria una ricerca sistematica e coerente. Tuttavia, un limite a questi sviluppi è costituito dall'assenza di finanziamenti pubblici dedicati e da un interesse ancora limitato da parte la dell'industria, soprattutto per lo sviluppo di applicazioni di tipo farmacogenomico per i farmaci con brevetti scaduti.

Regolamentazione delle conoscenze e dei processi dei test farmacogenomici

Lo sviluppo delle competenze farmacogenomiche presso l'EMA e l'FDA in principio è stato stimolato dagli *outcomes* scientifici derivanti dalle attività accademiche ed industriali. Ciò ha reso necessario lo sviluppo di nuove capacità ed *expertises* da parte delle agenzia regolatorie che rilasciano le autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC) per i farmaci. L'EMA ha iniziato a focalizzarsi sulle tematiche di tipo farmacogenomico, attraverso workshop con le parti interessate per affrontare le esigenze emergenti. Nel 2002 è stato istituito un gruppo di esperti sulla farmacogenomica, il primo ad essere istituito da una agenzia regolatoria, che include esperti del mondo accademico e normativo. L'EMA ha continuato ad espandere le sue competenze per consentire una valutazione globale della diagnostica di tipo farmacogenomico nello sviluppo dei medicinali.

• *L'uso dei dati PGX nella valutazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) dei medicinali.*
Sulla base delle informazioni acquisite dalle evidenze scientifiche allo stato attuale quasi tutti gli studi clinici in corso di grande entità includono la raccolta di dati genetici, pur non essendo richiesto ai fini dell'AIC. Le agenzie regolatorie hanno nel tempo sviluppato linee guida di supporto alle aziende per la sottomissione dei dati farmacogenomici nell'ambito della presentazione dei dossier di AIC. Rimangono tuttavia aperte le sfide riguardo la validazione dei biomarcatori e l'identificazione di percorsi condivisi per valutarne l'utilizzo nella

83

pratica clinica.

• *Licenze di prodotti di tipo farmacogenomico: combinazioni farmaco-test o approvazione separata?*
La scelta tra la concessione dell'AIC di farmaci in combinazione con test diagnostici o la separazione tra questi due processi nell'ambito della validazione clinica costituisce una sfida significativa sia per le agenzie regolatorie che per l'industria. In Europa l'EMA non ha una responsabilità primaria per l'approvazione dei test diagnostici (ancorché in ambito farmacogenomico) ed il suo mandato è limitato all'approvazione delle terapie farmacologiche.
Attualmente l'EMA può consigliare l'uso di un test diagnostico come informazione inserita nel foglio illustrativo del farmaco. Tuttavia, non è chiaro come tale procedura diagnostica possa essere recepita dagli stati membri o come questo processo possa essere regolato al di fuori del campo di applicazione della direttive di diagnostica in vitro (IVD).

• *Nuove indicazioni farmaco genomiche.* I dati derivanti dagli studi clinici più recenti suggeriscono che i test farmacogenomici possono migliorare significativamente la sicurezza anche dei farmaci già disponibili sul mercato. Il meccanismo giuridico che consente di inserire variazioni sul foglietto illustrativo permetterebbe di aggiungere ulteriori informazioni clinicamente rilevanti sulla base di nuovi dati emergenti e di migliorare gli *outcomes* derivanti da farmaci già in commercio.

• *Regolamentazione dei test farmacogenomici in clinica.* All'attuale velocità di crescita delle applicazioni cliniche di tecnologie d'interesse farmacogenomico, si rende necessario il supporto di sistemi di controllo della qualità sia di tipo laboratoristico che di gestione dei dati. Questi modelli sono già in pratica in diversi laboratori relativamente a diverse discipline scientifiche, tra cui anche i test per le malattie genetiche.

• *Accreditamento e Quality Assessment dei laboratori clinici.* I sistemi di accreditamento hanno lo scopo di fornire un sistema indipendente d'ispezione delle prestazioni, del personale, delle infrastrutture e dei processi del laboratorio per mantenere la qualità del servizio. Sistemi di accreditamento dei laboratori sono stati istituiti in diversi paesi europei e costituiscono un requisito volontario, spesso incoraggiato ma comunque mai forzato. Altri meccanismi includono schemi di controllo esterno della qualità finalizzati ad identificare i laboratori che sono a scarso rendimento e a fornire loro assistenza. Tali schemi sono di particolare beneficio ai piccoli paesi che a volte non hanno la "Massa critica" per lanciare un regime nazionale. Un supporto internazionale per lo sviluppo di sistemi condivisi di *Quality Assessment* internazionali potrebbe pertanto costituire una priorità importante per l'UE nel campo dei test di farmacogenomica.

Farmacogenomica nella pipeline di sviluppo dei farmaci

L'applicazione di approcci farmacogenomici nelle fasi di sviluppo dei farmaci è un processo in evoluzione che inizia con la scoperta e continua attraverso la conferma dei risultati di efficacia e sicurezza clinica. Gli studi di farmacogenomica possono contribuire a una maggiore comprensione delle differenze interindividuali nell'efficacia e la sicurezza dei farmaci a partire dalla fase di sperimentazione. Le caratteristiche molecolari di maggiore rilevanza nello sviluppo di farmaci sono quelle associate a geni in quattro grandi categorie:

84

(1) i geni connessi alle caratteristiche farmacocinetiche;
(2) i geni che codificano per bersagli farmacologici ed altri *pathway* legati alla risposta farmacologica;
(3) i geni non direttamente correlati agli aspetti farmacologici del principio attivo ma che possono predisporre l'individuo a tossicità, ad esempio attraverso le reazioni immunitarie;
(4) i geni che influenzano la suscettibilità della malattia o la progressione.

Tutti questi fattori genetici possono influenzare significativamente il profilo rischio-beneficio di un medicinale. I dati farmacogenomici nelle fasi preliminari di sviluppo di un farmaco possono fornire indicazioni critiche sul dosaggio del principio attivo, per la stratificazione dei pazienti nelle fasi successive, o prospettivamente sulla strategia per l'ulteriore raccolta di *biomarkers* genetici nei successivi RCT. I dati genomici possono pertanto supportare la strategia di sviluppo dei principi attivi, attraverso:

(1) l'identificazione della variabilità dei soggetti alla risposta clinica;
(2) la valutazione del contributo dei polimorfismi negli aspetti clinicamente significativi della farmacodinamica, farmacocinetica, efficacia o sicurezza;
(3) la valutazione di potenziali interazioni tra farmaci;
(4) lo studio delle basi molecolari relative ad una assenza di efficacia o di insorgenza di reazioni avverse;
(5) la progettazione di studi clinici per la valutazione di sottogruppi specifici in cui l'effetto farmacologico risulta magnificato (*study enrichment strategies*).

Riposizionamento del Farmaco su base Farmacogenetica

Il riposizionamento del farmaco (*Drug Repositioning*) consiste nel dare un nuovo ruolo ad un farmaco che in origine era stato creato o sviluppato per altre patologie. Lo schema generale che potrebbe essere seguito nel *Drug Repositioning* richiede: il sequenziamento dell'intero esoma e trascrittoma di pazienti con una specifica patologia, l'analisi comparativa delle sequenze, l'identificazione di nuovi geni, lo studio del RNA, delle proteine e/o dei *pathways* metabolici coinvolti nello sviluppo delle malattie umane. Questo flusso di lavoro ha lo scopo di identificare *pathways* che sono implicati nell'insorgenza o sviluppo di una patologia con l'obiettivo di selezionare i *targets* più rilevanti per lo sviluppo di un farmaco. La sperimentazione di bersagli ipotetici richiede pertanto, lo sviluppo e la validazione in vitro di modelli cellulari che mimano il processo biologico o molecolare coinvolto nella malattia. La selezione dei farmaci da testare può essere condotta attraverso l'analisi della struttura 3D delle proteine bersaglio dedotta tramite approcci sperimentali o di *modelling* oppure dedotta tramite simulazione di *docking* molecolare comparato con una libreria di farmaci orfani. Lo screening iniziale dei farmaci selezionati richiede l'ottimizzazione di piattaforme con un elevata processività e con flusso di lavoro preferibilmente automatizzato. Successivamente, i farmaci selezionati verranno sottoposti ad una validazione in vivo utilizzando modelli cellulari ed animali. Infine, saranno necessari trials clinici su pazienti con lo scopo di valutare la sicurezza e l'efficacia dei farmaci come possibili strumenti terapeutici per specifiche patologie.
Trovare un nuovo ruolo per i farmaci già approvati sta diventando un approccio molto efficace dal punto di vista farmacoeconomico. Il riposizionamento del farmaco si presenta come un percorso rapido, in quanto i dati clinici e farmacocinetici delle molecole di interesse sono stati già generati, valutati e stabiliti. Questi farmaci

85

pertanto, possono essere riposizionati in modo rapido richiedendo anche un minor numero di pazienti da arruolare nei trials clinici per testarne la sicurezza e l'efficacia. La conseguente riduzione dei tempi di approvazione rispetto alla scoperta di nuovi farmaci, riduce drasticamente i costi di sviluppo fornendo ai pazienti opzioni terapeutiche in tempi molto ridotti. Il *drug repositioning*, infatti, mira a migliorare l'attuale produttività dei farmaci, rispetto all'enorme impiego di tempo e costi per lo sviluppo di nuove molecole. È importante sottolineare che spesso, l'allestimento di nuovi farmaci fallisce a causa della tossicità o della mancanza di efficacia. Inoltre, il riposizionamento del farmaco risulta utile nell'ambito delle malattie rare, in quanto da una parte non è possibile reclutare un elevato numero di pazienti per i trials clinici, dall'altra i vincoli economici limitano l'interesse delle aziende farmaceutiche nella scoperta di nuove molecole terapeutiche.

Rispetto allo sviluppo di nuovi farmaci il *drug repositioning* offre:

1. la formulazione e la produzione di un flusso di lavoro già stabilito;
2. la reale conoscenza di dati sulla tossicità e la farmacocinetica;
3. la reale conoscenza sulla sicurezza e tossicità;
4. dati di post-distribuzione e di sorveglianza già disponibili.

Obiettivi e Raccomandazioni (Cap 5 a)

Da quanto esposto emergono le seguenti priorità, rispetto alle quali sono identificabili i relativi interventi (Tabella 10):

1. Promuovere un consenso sui parametri necessari a stabilire l'utilità clinica dei test basati su informazioni farmaco genomiche

2. Definire una linea guida per l'utilizzo più integrato delle valutazioni farmacogenetiche nella pratica clinica.

3. Istituire un registro dei trattamenti basati sul sequenziamento dei profilo del paziente e del loro esito

Tabella 10. Interventi identificabili

Argomento: *Farmacogenomica*		
	Responsabilità operativa	**Indicatori per la valutazione di processo e di output**
Intervento 1: ***Promuovere un consenso sui parametri necessari a stabilire l'utilità clinica dei test basati su informazioni farmaco genomiche***		
Azioni		

86

Definire un documento di consenso	intervento 'Centrale'	Disponibilità di linee guida: indicatore dicotomico S/N
Intervento 2: ***linea guida per l'utilizzo più integrato delle valutazioni farmacogenetiche nella pratica clinica***		
Azioni .		
• Definire linee-guida	intervento 'Centrale'	Disponibilità di linee guida: indicatore dicotomico S/N
• Implementare linee-guida	intervento 'Regionale'	Recepimento regionale Linee-guida: indicatore dicotomico S/N
Intervento 3: ***costituzione di un registro dei casi di farmaco genomica***		
Azioni .		
• redazione di un regolamento	intervento 'Centrale'	Disponibilità di regolamento nazionale approvato dal Garante: indicatore dicotomico S/N
• Implementare registri regionali	intervento 'Regionale'	Costituzione di un Registro regionale: % dei Registri regionali implementati
Nota *il registro è mirato a permettere valutazioni di cost-effectiveness ed è istituito ai sensi del DPCM di cui all'artt. 12, comma 11 del DL 18/10/12 n179*		

87

5.b Terapia personalizzata dei tumori

- **Genomica nel cancro della mammella.** Nel trattamento del carcinoma della mammella differenti test genetici e genomici consentono di fornire informazioni sulla prognosi e il trattamento del carcinoma della mammella. Dopo la recente pubblicazione dello studio MINDACT abbiamo la prima evidenza di tipo I in oncologia sulla capacità di un classificatore genomico (Mammaprint) di evitare l'uso della chemioterapia in una larga percentuale di donne con signature genomica a basso rischio e criteri clinicopatologici ad alto rischio. MammaPrint® è un test in vitro, basato sulla tecnologia microarray, che valuta il profilo di espressione genica della neoplasia mammaria, su campione prelevato al momento della chirurgia. Il test classifica le pazienti in due categorie: basso e alto rischio di metastasi (G-high vs G-low).
  La popolazione di pazienti candidata al test, secondo le indicazioni approvate in EU, include donne operate di ca mammario, T1 o T2 (< 5cm), N0 o N+ (1-3), ER+ o ER-. Negli Stati Uniti Mammaprint è stato approvato solo per pazienti N-.
  Il campione di tessuto viene inviato in RNA-later al laboratorio centralizzato di Agendia (NL): la paziente viene classificata ad "alto rischio" (29% a 10 anni, senza nessun trattamento) o "basso rischio" (10% a 10 anni, senza nessun trattamento).
  I dati dello studio MINDACT forniscono la prima evidenza di livello 1° A (dati da studio clinico prospettico, randomizzato), *practice changing*, a favore dell'impiego di Mammaprint in questo sottogruppo di pazienti con carcinoma mammario operato, in quanto indicano che la chemioterapia adiuvante può essere evitata nelle pazienti classificate a basso rischio genomico.

  L'obiettivo principale dello studio MINDACT era verificare se alle pazienti con cancro della mammella (LN 0-3) classificate a "basso rischio" - secondo prognosi molecolare con MammaPrint - e "alto rischio" – secondo prognosi clinica con calcolatore automatizzato Adjuvant!Online - poteva essere risparmiata la chemioterapia adiuvante dopo intervento chirurgico senza influenzare la sopravvivenza libera da metastasi a distanza. Un totale di 1550 pazienti (23.2%) dei circa 7000 reclutati erano classificati ad alto rischio clinico e a basso rischio genomico e sono stati quindi randomizzati a chemioterapia si oppure no. A 5 anni, la sopravvivenza libera da metastasi in questo sottogruppo senza chemioterapia è stata del 94;7% (95% IC, 92.5-96.2) con una differenza di 1.5 punti percentuali in favore della chemioterapia. Di recente l'ASCO ha pubblicato le linee guida sull'utilizzo dei classificatori genomici per la prognosi dei tumori mammari dopo intervento chirurgico. Di seguito sono riportate alcune delle principali raccomandazioni (Tabella 11).

Tabella 11. Raccomandazioni ASCO sull'utilizzo dei classificatori genomici per la prognosi dei tumori mammari post intervento chirurgico

CARCINOMA MAMMARIO : ER+/HER2 - ,N0	
ONCOTYPE DX:	Score alto = HT+ CT
	Score intermedio = attendere risultati TAILORx
QUALITA' DI EVIDENZA ALTA / GRADO DI RACCOMANDAZIONE FORTE	

88

ENDOPREDICT: identifica pz a buona prognosi con la sola HT
QUALITA' DI EVIDENZA INTERMEDIA / GRADO DI RACCOMANDAZIONE MODERATO

PAM50: Alto rischio = HT + CT
QUALITA' DI EVIDENZA INTERMEDIA / GRADO DI RACCOMANDAZIONE MODERATO

BREAST CANCER INDEX: Identifica pz a buona prognosi con la sola HT a 5 e 10 anniQUALITA' DI EVIDENZA INTERMEDIA / GRADO DI RACCOMANDAZIONE MODERATO

-IHC4: Dati non riproducibili, testato in un singolo centro, non ha dimostrato riproducibilitàQUALITA' DI EVIDENZA INTERMEDIA / GRADO DI RACCOMANDAZIONE MODERATA

Sono anche presi i considerazione i dati scientifici ottenuti nelle HER2 positive e nelle triplo negative, che però non sono qui riportate in quanto i classificatori prognostici comunque non sono applicabili in questi sottogruppi di pazienti.

- **Genomica nel cancro dell'ovaio.** Il cancro ovarico è un tipico esempio di malattia eterogenea. Negli ultimi anni la classificazione dei tumori ovarici è stata approfondita e ulteriormente dettagliata grazie agli studi morfologici, immunoistochimici e di genetica molecolare. Con l'avvento della NGS, si è infatti giunti alla recente scoperta che il carcinoma ovarico è in realtà costituito da un insieme complesso di diverse malattie. In sottogruppi eterogenei di pazienti sono state identificate infatti svariate alterazioni genetiche ed epigenetiche di fondamentale importanza nella genesi e progressione del tumore.
  Il carcinoma ovarico è ora classificato in tre grandi categorie basate sulla popolazione cellulare principale del tumore: cellule epiteliali, germinali e stromali. Il carcinoma ovarico epiteliale (EOC) rappresenta la maggior parte, circa l'85-90% di tutti i cancri ovarici. A sua volta l'EOC è classificato in 5 sottotipi: sieroso (il più frequente con 70% dei casi), endometrioide, a cellule chiare, mucinoso, tumori di Brenner e tumori indifferenziati. Ci sono differenze sostanziali tra i sottotipi di EOC riguardo fattori di rischio su base genetica, l'oncogenesi molecolare, l'espressione di mRNA, la prognosi e la risposta ai farmaci.
  Esiste inoltre un modello dualistico di classificazione dell'EOC basato sui profili clinici e genetici. I tumori di tipo 1 includono i tumori sierosi a basso grado, endometrioide, a cellule chiare, mucinoso e di Brener. Sono caratterizzati rispettivamente da mutazioni somatiche di BRAF, KRAS, PIK3CA e PTEN e sono generalmente indolenti, confinati all' ovaio, e mostrano bassa sensibilità alla chemioterapia. I tumori di tipo 2 che comprendono invece i tumori sierosi di alto grado, endometrioidi di alto grado, i carcinosarcomi e i carcinomi indifferenziati sono, al contrario, clinicamente aggressivi e si presentano in stadio già avanzato.
  In questi tumori la mutazione più comune è quella di TP53 seguita dall'inattivazione somatica di BRCA1/BRCA2. TP53 codifica un fattore di trascrizione proteico (p53) che è coinvolto nella riparazione del DNA, nella regolazione del ciclo cellulare e nell'apoptosi. Le mutazioni di TP53 sono presenti in più del 95% dei carcinomi ovarici sierosi di alto grado. La perdita precoce della funzione di p53 osservata nei carcinomi sporadici potrebbe determinare la creazione di un ambiente predisponente alla perdita di funzione di BRCA1 o BRCA2 (o altri deficit nei meccanismi di riparazione

89

del DNA), che potrebbero condurre all'apoptosi. L'inattivazione di BRCA 1 e/o 2 è determinata nel 67% delle pazienti con HGSOC che è marcatamente più alto che negli altri istotipi di EOC. Questa inattivazione è frequentemente il risultato di una ipermetilazione.
BRCA1/2 risultano inattivati nel 40-50% dei HGOC sporadici. Questa inattivazione è frequentemente il risultato di una ipermetilazione.
Pertanto, sia TP53 che BRCA 1/2 giocano un ruolo importante nella stabilità genetica e le mutazioni di questi geni sono causa di carcinogenesi.

I cancri ereditari costituiscono una piccola, ma più ampia di quanto inizialmente stimata, proporzione degli EOC. Si stima che circa il 25% di tutti gli EOC abbiano una componente ereditaria.
Le due sindromi principali associate con cancro ovarico familiare sono la sindrome ereditaria ovaio-mammella (HBOC) e la sindrome di Lynch.
L'HBOC costituisce circa l'80% dei cancri ovarici ereditari ed è tipicamente associata a mutazione dei geni BRCA. Tuttavia, più recentemente, anche mutazioni di altri geni sono risultate associate alla patogenesi di HBOC.

BRCA1 e 2 codificano per proteine che sono coinvolte nella riparazione del DNA; nello specifico, sono implicati nella ricombinazione omologa, un meccanismo molto accurato di riparazione delle rotture a doppia elica del DNA. BRCA1 ha anche la funzione aggiuntiva di regolare il ciclo cellulare.
Quando si verifica la perdita di un allele *wild-type* in un *carrier*, vengono meno i meccanismi di riparazione del DNA e ciò può determinare lo sviluppo di neoplasia mammaria/ovarica. Diversi studi hanno stimato che circa il 13-15% delle pazienti affette da carcinoma ovarico siano portatrici di mutazioni germinali di BRCA1 o BRCA2 e questa frequenza raggiunge il 17% nelle pazienti con adenocarcinoma sieroso ad alto grado.

La sindrome di Lynch è la seconda più comune causa di cancro ovarico ereditario, rappresentando circa il 10-15% di tale condizione. E' una condizione autosomica dominante caratterizzata dalla presenza di tumori del colon-retto sincroni o metacroni. E' anche associata con una maggior frequenza di altre neoplasie, tra cui quelle di endometrio, ovaio, apparato urogenitale, encefalo, rene, stomaco e vie biliari. Diversi geni che codificano per le proteine mismatchrepair (MMR) sono implicati nella sindrome di Lynch: MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2. Le proteine MMR riconoscono e corregono inserzioni e delezioni e mutazioni di singole basi. Quando questi geni sono fallati o silenziati, zone di ripetizione di piccole sequenze, conosciute come microsatelliti del DNA, possono aumentare le loro dimensioni provocando instabilità nel DNA. Questa instabilità dei micro satelliti (MSI) altera geni che hanno importanti funzioni cellulari come apoptosi, segnali intracellulari e riparo del DNA, accrescendo il rischio di carcinogenesi.

Le mutazioni germinali di BRCA1 e BRCA2 sono presenti nella maggioranza delle pazienti con carcinoma ovarico ereditario, al contrario la frequenza di queste mutazioni in pazienti non selezionate è solo del 15.3%.
Il termine *"BRCAness"* è stato utilizzato per descrivere i tratti fenotipici che alcuni tumori ovarici sporadici condividono con i tumori riscontrati nelle portatrici di mutazioni germinali di BRCA1/2 e che rispecchiano le atipie molecolari ad essi correlate. Il "BRCAness" sembra essere il risultato di diversi

90

Dipartimento Promozione della Salute del Benessere Sociale e dello Sport per tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA
PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

processi epigenetici. Dati recenti suggeriscono che l'ipermetilazione del promotore di BRCA1 ricorre nel 10-15% dei casi sporadici ed è associata con l'istotipo sieroso. Anche la down-regolazione di BRCA2 può avvenire tramite il silenziamento del suo regolatore FANCF attraverso la metilazione del promotore. In aggiunta alle loro implicazioni istologiche, i tumori con mutazioni di BRCA sono più facilmente platino-sensibili e associati a maggiori PFS e OS. La remissione delle mutazioni germinali di BRCA1 o BRCA2 nelle singole pazienti o la perdita della metilazione del promotore di BRCA1 predicono la resistenza al platino e potrebbero inoltre predire la resistenza ai PARP (poli-ADP-riboso polimerasi) inibitori.
Sebbene le pazienti con mutazioni BRCA1/2 e bassa espressione di proteina/mRNA di BRCA1 mostrino una risposta più favorevole al trattamento e una migliore prognosi,la metilazione promotrice di BRCA1 è significativamente correlata a resistenza al trattamento e a prognosi peggiore. Dunque, la metilazione non è funzionalmente equivalente a una mutazione germinale nel mediare la sensibilità alla chemioterapia.
Mentre la metilazione di BRCA1 è più frequente nel cancro ovarico sporadico, non è stata riportata nella forma ereditaria della malattia o in campioni derivanti da donne con mutazioni germinali di BRCA1. BRCA2 non presenta un profile di metilazione simile nel cancro ovarico.

La scoperta di un un biomarcatore che abbia le sensibilità e specificità necessarie per l'individuazione del cancro ovarico a stadi precoci è ancora argomento dibattuto e, pertanto, sono ancora in corso di studio molteplici combinazioni di biomarcatori. I *biomarkers* possono essere utilizzati a diversi scopi: diagnostici, per la diagnosi precoce di malattia, che possono essere utilizzati principalmente anche per programmi di screening; prognostici, usati per predire la progressione di malattia; marcatori di recidiva, impiegati per monitorare la risposta a un dato trattamento.

Il CA 125 è ad oggi il più studiato e utile marcatore nei carcinoma ovarici sieroso ed endometrioide. E' una glicoproteina naturalmente secreta dall'epitelio celomatico mulleriano e dagli epiteli di molti organi. Esso viene espresso in situazioni patologiche benigne sia ginecologiche che addominali, così come in altri tumori maligni. Il CA 125 è aumentato in circa il 70-90% delle donne con malattia in stadio avanzato, ma solo nel 50-60% negli stadi precoci. A causa della bassa prevalenza del cancro ovarico nella popolazione, il valore predittivo positivo del CA125 è solo del 4%.
Alla luce di questi parametri, non è indicato l'utilizzo nella pratica clinica del CA 125 da solo per lo screening iniziale dell'EOC. Al contrario, è approvato l'impiego del CA125 come test di monitoraggio della risposta nella rilevazione di malattia residua o recidivata nelle pazienti dopo la terapia di prima linea. Poiché variazioni del CA125 sono correlate alla prognosi della malattia, è stata avanzata la proposta da uno studio recente che una sorveglianza seriata del CA 125 possa identificare le pazienti destinate a una chirurgia citoriduttiva secondaria. Ad oggi, più di 30 marcatori sono stati valutati da soli o in combinazione con il CA 125, come ad esempio HE4, mesotelina, osteoponina, prostasina, EGFr ecc. HE4 è una glicoproteina che si trova naturalmente negli epiteli dei sistemi riproduttivi e respiratorio. E' stato dimostrato che tale proteina è overespressa nei tumori endometrioide (100%), sieroso (93%) e a cellule chiare (50%), ma non nei tumori mucinosi. Se paragonato al CA 125, HE4 mostra una maggiore specificità nelle donne in premenopausa e nelle patologie benigne ed ha una maggiore sensibilità nei tumori a stadi precoci. Inoltre, è overespressa nel 32% dei casi in cui il CA125

non è aumentato. Attualmente, HE4 è utilizzato principalmente per il monitoraggio della recidiva o progressione di cancro ovarico epiteliale.

Dalla revisione della letteratura, ci sono discrepanze nei risultati dalla combinazione di CA 125 con HE4. Comunque, l'indice ROMA, che deriva dalla combinazione dei livelli sierici di CA 125, HE4 e stato menopausale è stato validato come metodo per distinguere le masse benigne dai tumori maligni.

Per le donne con rischio riconosciuto di cancro ovarico ereditario, ad esempio nei casi di mutazione familiare di BRCA, è suggerita fortemente l'ovariosalpingectomia bilaterale profilattica, con o senza isterectomia, per ridurre il rischio di sviluppare il tumore.

L'approccio migliore per le donne che rifiutano la chirurgia non è ancora chiaro, ma sono in corso studi volti a valutare se ci sia un vantaggio dal monitoraggio stretto di queste pazienti attraverso il controllo routinario del CA 125 e l'esecuzione di ecografie annuali. Il rapido sviluppo della genetica e dell'epigenetica ha facilitato lo studio dei meccanismi molecolari alla base del carcinoma ovarico. Questa conoscenza ha condotto all'introduzione di nuovi trattamenti indirizzati verso fattori molecolari bersaglio-specifici implicati nella crescita del tumore. L'individuazione degli eventi molecolari che controllano questo tumore può migliorare la nostra comprensione della tumorigenesi e costruire strategie di trattamento individualizzate per questa malattia letale.

L'angiogenesi quale bersaglio terapeutico nelle patologie tumorali ginecologiche è stata ampliamente indagata. Il Bevacizumab, un anticorpo monoclonale diretto contro il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF-A) è l'agente antiangiogenetico più studiato nell'EOC. In aggiunta al trattamento di prima linea, in associazione alla chemioterapia standard con carboplatino e paclitaxel è stato approvato a seguito di due grandi studi, il GOG 218 e l'ICON 7. Entrambi gli studi hanno valutato la concomitanza di chemioterapia e bevacizumab seguiti da un mantenimento con bevacizumab per una durata totale di trattamento di 15 (GOG 218) o 12 (ICON – 7) mesi. Nonostante le differenze nel disegno degli studi, entrambi hanno mostrato un miglioramento significativo nella progression free survival (PFS) (GOG-218: HR = 0.72; $p < 0.001$; ICON-7: HR = 0.81; $p < 0.004$).

E' in atto uno sforzo maggiore di ricerca volto ad identificare biomarcatori predittivi che possano aiutare ad individuare quelle pazienti che possano trarre il maggior beneficio da questo trattamento. Sono state descritte differenze nell'efficacia del bevacizumab tra i sottotipi molecolari di HGSOC, suggerendo il sottotipo mesenchimale come il sottogruppo che ottiene il più grande beneficio dal bevacizumab, con un miglioramento del PFS di 9.5 mesi. Il bevacizumab in combinazione con la chemioterapia standard ha anche dimostrato un miglioramento nella PFS nella malattia platino-sensibile negli studi OCEANS e GOG 213 e nella malattia platino resistente (Studio AURELIA) nell'ambito della malattia ricorrente. Come detto, la disfunzione di BRCA1 e BRCA2 è associata alla tumorigenesi del carcinoma ovarico, dovuta alla incapacità di riparare le rotture a doppia elica del DNA (DSBs). I PARPs sono una famiglia di enzimi coinvolti nella riparazione dell'escissione di base, un *pathway* chiave nella riparazione delle rotture a singola elica del DNA. L'inibizione di PARP conduce alla persistenza di rotture spontanee a singola elica e conseguentemente alla formazione di rotture a doppia elica. Queste non possono essere riparate nelle cellule con BRCA mutato, per cui determinano la morte cellulare. Gli inibitori d PARP inducono la morte dei tessuti con deficit di BRCA. I carcinomi in cui è presente un deficit di BRCA1-2 sono ora riconosciuti come il bersaglio di una classe di farmaci detti PARP inibitori. La deficienza di PARP o BRCA non hanno impatto singolarmente, ma l'assenza di entrambe conduce ad un effetto letale.

92

Lo studio clinico dell'uso di PARP inibitori per il trattamento dell'EOC ha avuto una rapida evoluzione dall'osservazione dell'attività dei singoli agenti condotta in vitro in cellule tumori BRCA-deficienti nel 2005 fino all'inizio di studi di fase 3 nel 2013. L'analisi retrospettiva di dati derivanti da uno studio di fase 2 randomizzato in doppio cieco ha dimostrato che i pazienti con carcinoma ovarico sieroso recidivato, platino sensibile, con una mutazione BRCA, mostrano il maggiore beneficio dal trattamento con olaparib, il primo PARP inibitore umano. Due studi di fase 3 hanno testato olaparib verso placebo come trattamento di mantenimento sia per i tumori ovarici di nuova diagnosi che per quelli recidivati associati a mutazione di BRCA. Nel dicembre 2014 olaparib è stato approvato per il trattamento di pazienti con carcinoma ovarico avanzato associato a mutazione germinale BRCA1/2 che hanno ricevuto tre o più line di chemioterapia. Questa approvazione rappresenta la prima terapia personalizzata per il cancro ovarico. Altri PARP inibitori che sono stati testati o sono in corso di studio includono veliparib, niraparib, rucaparib e BMN673.

Vi sono prospettive future per una migliore precisione della terapia individualizzata, come ad esempio la valutazione dell'impiego dei PARP-inibitori nella malattia platino-resistente nelle pazienti con particolari aberrazioni molecolari o dell'immunoterapia.

Inoltre vi sono evidenze che il recettore progestinico (PR) ed estrogenico (ER) medino la proliferazione e l'apoptosi delle cellule del carcinoma ovarico. Studi precedenti hanno mostrato che l'espressione di PR ed ER sono associate con un miglioramento della sopravvivenza indipendente dai fattori prognostici clinici, ma queste associazioni non hanno ancora trovato una conferma radicata in termini clinici. Sono pertanto necessarie ulteriori indagini sull'uso della terapia endocrina nel carcinoma ovarico: se somministrata a pazienti selezionate, positive per ER e in particolare per PR, la terapia endocrina potrebbe essere un'opzione percorribile per il trattamento del carcinoma ovarico. Considerando inoltre il loro profilo di sicurezza, il basso costo e la già dimostrata modesta efficacia nel setting della malattia recidivata, gli inibitori dell'aromatasi potrebbero essere un'opzione terapeutica per il carcinoma ovarico anche in aggiunta alla terapia standard di prima linea, ma il loro utilizzo in questo setting non è ancora stato esplorato.

- **Genomica nel cancro del polmone.** Negli ultimi anni ci sono stati significativi progressi nella comprensione di biologia e trattamento del tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC). Diverse terapie a bersaglio molecolare sono in uso o in via di sviluppo. Le neoplasie polmonari sono tradizionalmente classificate in base a istologia e caratteristiche di immunoistochimica; ma diverse mutazioni somatiche possono essere identificate nei diversi sottotipi istologici. Per stratificare i pazienti oggi è impiegata la combinazione di caratteristiche isto-morfologiche, immunoistochimiche e genetiche . E' ormai procedura standard, per gli adenocarcinomi, l'analisi di *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) e di *Anaplastic Lymphoma Kinase* (ALK). Alcune istituzioni analizzano routinariamente anche ROS, RET, BRAF e HER2 che però non hanno ancora una terapia target validata.

  Adenocarcinoma. E' una delle neoplasie epiteliali meglio caratterizzate geneticamente. L'identificazione di mutazioni di EGFR e il riarrangiamento di ALK hanno portato a cambiare l'algoritmo terapeutico e a specifiche terapie molecolari. La necessità dei test molecolari per valutare EGFR emerge dalla riconosciuta sensibilità agli inibitori tirosinoKinasici di EGFR (TKi) come gefitinib, erlotinib, afatinib, che rappresentano oggi la prima linea di terapia nel NSCLC con mutazione di

93

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per tutti
Sezione Strategie e Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA
PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI
SEGRETERIA

EGFR. La mutazione viene riscontrata nel 10-15% dei pazienti caucasici ed è più frequente nelle donne e nei non fumatori. La maggior parte di queste neoplasie inizialmente rispondono alla terapia, con un tasso di risposta del 60-75%, ma successivamente sviluppano resistenza; mediamente dopo 9-12 mesi. Recentemente è stato dimostrato che, in circa il 50% dei pazienti, il meccanismo di resistenza si instaura per la comparsa di una nuova mutazione in EGFR (T790M) per cui sono in corso studi con TKi di III generazione (AZD9291 e CO-1686) che sembrano riportare un tasso di risposta di circa 60%.
Altri meccanismi di resistenza sono stati definiti con re-biopsia del tessuto tumorale . Per alcuni di questi meccanismi sono in corso di valutazione studi con nuovi farmaci target.

Nel 1-10% degli adenocarcinomi viene identificato il riarrangiamento del gene ALK (ALK fusion, EML4-ALK), ROS e RET. I pazienti con traslocazione di ALK, o riarrangiamento di ROS1 sono candicati a terapia con crizotinib e altri TKis. Crizotinib è un inibitore tirosino-chinasico multi target di ALK, ROS, e MET. Viene riportato un tasso di risposta tra il 50 e il 61% e tempo mediano alla progressione tra i 9 e i 11 mesi. In modo analogo alla terapia con inibitori di EGFR, anche queste terapie vanno incontro a resistenza. Ceritinib (LDK 378) ha dimostrato un alto tasso di risposta nei pazienti ALK positivi e non trattati con crizotinib , sembra più potente e selettivo di crizotinib e sono in corso studi sui pazienti già trattati e resistenti a crizotinib.

Alcune delle più frequenti alterazioni genomiche nell'adenocarcinoma , come le mutazioni in TP53, KRAS e STK11 non hanno una corrispondente terapia target efficace. Il complesso MAPK è spesso implicato nello sviluppo di adenocarcinomi polmonari e il meccanismo più frequente è la mutazione attivante di KRAS, osservata in circa il 20-25% degli adenocarcinomi. Recentemente uno studio di fase II con selumetinib (inibitore di MEK) ha mostrato una promettente attività nei pazienti KRAS mutati.

Neoplasie a istologia squamosa: Negli ultimi anni ci sono stati pochi progressi nelle terapie target del carcinoma squamoso. L'amplificazione genica del *Fibroblast Growth Factor Receptor* 1 (FGFR1) è presente nel 7-25% dei tumori squamosi e sono in via di sviluppo terapie target.

Microcitoma. Le neoplasie polmonari a piccole cellule (SCLC) rimangono neoplasie molto aggressive con opzioni terapeutiche limitate . Questo tipo di neoplasie hanno un alto tasso di mutazioni, soprattutto secondarie ai carcinogeni del tabacco, e questo rende difficile l'identificazione di mutazioni "driver" rilevanti dal punto di vista terapeutico.

- **Genomica nel cancro del colon retto.** Nel trattamento del carcinoma del colon-retto differenti test genetici e molecolari consentono di fornire informazioni sulla prognosi e il trattamento del carcinoma del colon-retto:

Test di espressione genica, ONCOTYPE DX e COLOPRINT, hanno dimostrato di calcolare con precisione il rischio di recidiva da carcinoma del colon-retto operato in stadio II-III. Allo stato attuale tali test non hanno una validazione per quanto riguarda il ruolo predittivo dell'efficacia della chemioterapia adiuvante somministrata dopo la chirurgia. Queste analisi di espressione genica hanno

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta - REGIONE PUGLIA
PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

esclusivamente un ruolo prognostico ma non predittivo di efficacia della chemioterapia e pertanto la loro utilità nella pratica clinica rimane limitata.

L'instabilità dei microsatelliti (MSI) costituisce al contrario dei test di espressione genica un valido strumento di predizione di risposta alla chemioterapia nel carcinoma del colon-retto operato in stadio II. Circa il 20% dei carcinomi del colon retto presentato mutazioni o metilazioni di geni coinvolti nel riparo del danno al DNA, meccanismo chiamato MMR (MisMatch-Repair), coinvolgendo i geni MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EpCAM. I carcinomi del colon-retto che sono difettivi per il MMR (dMMR, MSI-H) sono comuni soprattutto dei carcinomi del colon-retto in stadio II. Questa caratteristica conferisce a questi tumori una prognosi favorevole rispetto ai tumori senza dMMR ma nessun beneficio dalla somministrazione di chemioterapia adiuvante contenente fluoropirimidine. Al contrario i tumori con MSI-L (bassa instabilità dei microsatelliti) o MSS (stabilità dei microsatelliti) ricevono beneficio in termini di riduzione del rischio di recidiva con la chemioterapia somministrata dopo la chirurgia.

Altri due geni vengono utilizzati nella pratica clinica per la scelta del trattamento del carcinoma del colon-retto metastatico. *Il sequenziamento dei geni RAS e BRAF* fornisce informazioni prognostiche e predittive la risposta al trattamento farmacologico.
RAS è un trasduttore del segnale intracellulare coinvolto nella cascata di segnale che porta alla crescita, proliferazione, sopravvivenza cellulare. Nel 50% dei carcinomi del colon-retto tale proteina è mutata. L'evento mutazionale di RAS rende il tumore più aggressivo e quindi a prognosi peggiore ma soprattutto costituisce fattore predittivo di resistenza a nuovi farmaci a bersaglio molecolare, ovvero gli anticorpi monoclonali anti-EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*, il fattore di crescita dell'epidermide umano) Panitumumab e Cetuximab. Al contrario i carcinomi del colon-retto che presentano RAS non mutato ottengono dalla somministrazione di tali farmaci un beneficio importante in sopravvivenza globale in qualsiasi linea di terapia nel trattamento del carcinoma del colon-retto metastatico, in associazione alla chemioterapia oppure in monoterapia senza chemioterapia.
La mutazione di BRAF costituisce una particolare evento che interessa non più del 10% dei carcinomi del colon-retto. Tale mutazione è più frequente nel carcinomi del colon destro e conferisce un comportamento molto aggressivo al tumore con una sopravvivenza attesa mediana di circa 12 mesi dalla diagnosi di malattia metastatica. E' quindi un fattore prognostico estremamente sfavorevole ma non predittivo validato di risposta alla chemioterapia. Tuttavia recenti dati hanno dimostrato che il trattamento aggressivo di questo sottotipo molecolare di carcinoma colorettale con una tripletta di chemioterapici (Fluorouracile, Oxaliplatino, Irinotecan) associato all'anticorpo monoclonale anti-VEGF (*Vascular Endotelial Growth Factor*) Bevacizumab può fornire un beneficio in sopravvivenza globale.

La biopsia liquida in oncologia

È noto come spesso le patologie tumorali siano dovute a mutazioni genetiche e come l'analisi di queste mutazioni tumore-correlate venga frequentemente utilizzata a scopo diagnostico, prognostico e terapeutico. Il profilo genetico dei tumori solidi, che attualmente viene effettuato principalmente sui tessuti prelevati dal tumore stesso tramite biopsia o intervento chirurgico, spesso è difficile da ottenere. Queste procedure hanno alcune limitazioni: in primo luogo, a causa della loro invasività, non possono essere svolte routinariamente. Un

95

secondo limite è rappresentato da un bias di selezione del campione: infatti, una biopsia fornisce una fotografia limitata del tumore, nel sito del prelievo e nel momento del prelievo, e potrebbe non contenere tutti i sub-cloni tumorali. Poiché le cellule tumorali apoptotiche o in necrosi liberano frammenti di DNA nel torrente ematico, e questo DNA correla con lo stadio del tumore e con la prognosi, la biopsia liquida può rappresentare invece una fonte di DNA ottimale, in grado di offrire le medesime informazioni del DNA tissutale, comprendendo il profilo genetico sia della lesione primaria, sia delle metastasi. In un primo tempo questa tecnica è stata limitata dal fatto che il DNA circolante non fosse unicamente di origine tumorale e quindi l'identificazione di alleli tumorali fosse complessa: con il miglioramento della sensibilità e dell'accuratezza delle tecniche di sequenziamento, anche la biopsia liquida si è perfezionata e ha reso possibile l'individuazione delle aberrazioni genetiche ed epigenetiche. La biopsia liquida attualmente offre un elevato grado di specificità: questo significa che è in grado di fornire dati robusti e riproducibili in modo semplice e non invasivo.

Studi recenti sul carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) hanno valutato lo stato mutazionale di EGFR, da cui emergono, nel confronto tra DNA circolante e DNA tissutale, una concordanza del 93%, una specificità del 99% e una sensibilità del 65%. Potrebbe essere utilizzata per una varietà di applicazioni cliniche e sperimentali precedentemente impossibili: il monitoraggio di una serie di genotipi tumorali, che sono instabili e, sotto pressione selettiva, soggetti a cambiamenti, sta diventando sempre più plausibile.

La biopsia liquida, inoltre, potrebbe fornire nuove intuizioni biologiche nel processo di metastasi e chiarire vie di segnalazione coinvolte nei processi di invasività cellulare e nella capacità di dare metastasi.

La biopsia liquida può trovare grande utilità anche nella *target therapy*: consente per esempio il monitoraggio della presenza di cloni di resistenza ai farmaci, come nel caso della terapia anti-EGFR.

Ulteriori potenziali applicazioni della biopsia liquida potrebbero essere lo screening precoce delle neoplasie maligne e la diagnosi della malattia minima residua. Infine, la biopsia liquida può divenire fondamentale come biomarker non invasivo per lo sviluppo di strategie di gestione del tumore personalizzato sul singolo paziente.

Obiettivi e Raccomandazioni (Cap 5 b)

Da quanto esposto emergono le seguenti priorità, rispetto alle quali sono identificabili i relativi interventi (Tabella 12):

- **Promuovere nella pratica clinica l'uso appropriato della genomica nella valutazione della prognosi e nella terapia dei tumori.** Poiché negli ultimi anni ci sono stati significativi progressi nella comprensione di biologia e trattamento dei tumori della mammella, dell'ovaio, del polmone ,e del colon-retto è necessario che l'uso clinico di tali conoscenze sia promosso ed appropriato, sostenuto da chiare indicazioni *evidence-based*. È quindi necessario prevedere sia un'accurata valutazione di utilizzabilità clinica sia un suo tempestivo aggiornamento in base alle evidenze scientifiche prodotte; ciò è conseguibile mediante la produzione di linee-guida con una funzione di *quick-review* periodica della letteratura sia primaria che secondaria; tale funzione dovrebbe essere assicurata dal *network HTA* previsto nel Cap. 6.

96

Sezione Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per tutti - Strategie e Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

Tabella 12. Interventi identificabili

Argomento: *test genomici nella valutazione della prognosi e nella terapia dei tumori*		
	Responsabilità operativa	**Indicatori per la valutazione di processo e di ouput**
Intervento 1: ***produrre linee guida per l'uso appropriato della genomica nella valutazione della prognosi e nella terapia dei tumori (mammella, ovaio, polmone, colon-retto)***		
• Definire linee-guida	intervento 'Centrale'	Disponibilità di linee-guida: indicatore dicotomico S/N
• Implementare linee-guida	intervento 'Regionale'	Recepimento regionale Linee-guida: indicatore dicotomico S/N

Bibliografia

1. Collins FS, Varmus H. A New Initiative on Precision Medicine. N Engl J Med. 2015;372(9):793-795.
2. Snyder A et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. N Engl J Med 2014; 371:2189-99.
3. Lamb, J. et al(2006). The Connectivity Map : Using. Science, 313, 1929–1935.
4. Grosse, S. D. & Khoury, M. J. What is the clinical utility of genetic testing? Genet. Med. 8, 448–450 (2006).
5. Relling, M. V., & Evans, W. E. Pharmacogenomics in the clinic. Nature, 526(7573), 343–50. 2015
6. Clinical Pharmacogenomics: Premarket Evaluation in Early-Phase Clinical Studies and Recommendations for Labeling. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM337169.pdf
7. Cardoso F, et al: 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. N Engl J Med. 2016;375(8):717-29)
8. Harris LN, et al.. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2016; 34(10):1134-50
9. Schaner ME, Ross DT, Ciaravino G, Sorlie T, Troyanskaya O, Diehn M, et al. Gene expressionpatterns in ovariancarcinomas. MolecularBiology of the Cell. 2003; 14:4376–4386.

97

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per tutti – Sezione Strategie e Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA

CONSIGLIO DEL MINISTERO

10. Chao SY, Chiang JH, Huang AM, et al. An integrative approach to identifying cancer chemoresistance-associated pathways BMC Med Genomics. 2011; 4: 23.
11. Kobel M, Kalloger SE, Boyd N, McKinney S, Mehl E, Palmer C, et al. Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: implications for biomarker studies. PLoS Medicine. 2008; 5(12):e232.].
12. Singer G, Kurman RJ, Chang HW, Cho SK, Shih le M. Diverse tumorigenic pathways in ovarian serous carcinoma. American Journal of Pathology. 2002; 160(4):1223–1228
13. Kurman RJ, Shih le M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer—shifting the paradigm. Human Pathology. 2011; 42(7):918–931.
14. Bell D, Berchuck A, Birrer M, Chien J, Cramer D, Dao F, et al. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. Nature. 2011; 474(7353):609–615].
15. Katabathina VS, Prasad SR. Genetics of Susceptibility to Sporadic Ovarian Cancer, in eLS. John Wiley & Sons, Ltd., 2013
16. Mayr D, Kanitz V, Anderegg B, et al. Analysis of gene amplification and prognostic markers in ovarian cancer using comparative genomic hybridization for microarrays and immunohistochemical analysis for tissue microarrays. Am J ClinPathol. 2006; 126: 101–9]
17. Patch AM, Christie EL, Etemadmoghadam D, et al. Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer. Nature.2015; 521: 489–94]
18. Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. Cell. 2002; 108: 171–82
19. Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL, et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012; 21: 134–47].
20. WeissmanSM,Weiss SM, Newlin AC. Genetic testing by cancer site: ovary. Cancer J 2012;18:320–7.
21. Al Bakir M, GabraH.The molecular genetics of hereditary and sporadic ovarian cancer: implications for the future. Br Med Bull. 2014 Dec;112:57-69
22. Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. Nat Rev Cancer 2012;12:68–78.
23. Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. Cancer 2005;104:2807–16.
24. Lynch HT, Casey MJ, Snyder CL, et al. Hereditary ovarian carcinoma: heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management. MolOncol 2009;3:97–137.
25. Backes FJ, Cohn DE. Lynch syndrome. ClinObstetGynecol 2011;54:199–214.
26. Iacopetta B, Grieu F, Amanuel B. Microsatelliteinstability in colorectalcancer. Asia Pac J ClinOncol 2010;6: 260–9.
27. Frank TS, Manley SA, Olopade OI, et al. Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2: correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk. J ClinOncol. 1998; 16: 2417–25.
28. Rigakos G, Razis E. BRCAness: finding the Achilles heel in ovarian cancer. Oncologist. 2012; 17: 956–62.
29. Yang HJ, Liu VW, Wang Y, et al. Differential DNA methylation profiles in gynecological cancers and correlation with clinicopathological data. BMC Cancer. 2006; 6:212.
30. Wiley A, Katsaros D, Chen H, et al. Aberrant promoter methylation of multiple genes in malignant ovarian tumors and in ovarian tumors with low malignant potential. Cancer. 2006; 107: 299–308

98

31. Taniguchi T, Tischkowitz M, Ameziane N, et al. Disruption of the Fanconi anemia-BRCA pathway in cisplatin-sensitive ovarian tumors. Nat Med. 2003; 9: 568–74.
32. Lim SL, Smith P, Syed N, et al. Promoterhypermethylation of FANCF and outcome in advanced ovarian cancer. Br J Cancer.2008; 98: 1452–6.
33. Vencken PM, Kriege M, Hoogwerf D, et al. Chemosensitivity and outcome of BRCA1- and BRCA2-associated ovarian cancer patients after first-line chemotherapy compared with sporadic ovarian cancer patients. Ann Oncol. 2011; 22: 1346–52.
34. Sun C, Li N, Ding D, et al. The role of BRCA status on the prognosis of patients with epithelial ovarian cancer: a systematic review of the literature with a meta-analysis. PLoS ONE. 2014; 9: e95285
35. Norquist B, Wurz KA, Pennil CC, et al. Secondary somatic mutations restoring BRCA1/2 predict chemotherapy resistance in hereditary ovarian carcinomas. J ClinOncol. 2011; 29: 3008–15.
36. Sakai W, Swisher EM, Karlan BY, et al. Secondary mutations as a mechanism of cisplatin resistance in BRCA2-mutated cancers. Nature. 2008; 451: 1116–20.].
37. Bol GM, Suijkerbuijk KP, Bart J, et al. Methylation profiles of hereditary and sporadic ovarian cancer. Histopathology. 2010;57: 363–70.
38. Kontorovich T, Cohen Y, Nir U, et al. Promoter methylation patterns of ATM, ATR, BRCA1, BRCA2 and p53 as putative cancer risk modifiers in Jewish BRCA1/BRCA2 mutation carriers. Breast Cancer Res Treat.2009; 116: 195–200
39. Elzek MA, Rodland KD. Proteomics of ovarian cancer: functional insights and clinical applications. Cancer Metastasis Rev. 2015;34:83-96
40. Cohen JG, White M, Cruz A, Farias-Eisner R. In 2014, can we do better than CA125 in the early detection of ovarian cancer? World Journal of Biological Chemistry. 2014; 5(3):286–300.
41. Yin BW, Lloyd KO. Molecular cloning of the CA125 ovarian cancer antigen: identification as a new mucin, MUC16. Journal of BiologicalChemistry. 2001; 276(29):27371–27375.46, 47
42. Bast RC Jr, Urban N, Shridhar V, Smith D, Zhang Z, Skates S, et al. Early detection of ovarian cancer: promise and reality. Cancer Treatment and Research. 2002; 107:61–97.
43. Fleming ND, Cass I, Walsh CS, Karlan BY, Li AJ. CA125 surveillance increases optimal resectability at secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. GynecologicOncology. 2011; 121(2):249–252
44. Bast RC Jr, Badgwell D, Lu Z, Marquez R, Rosen D, Liu J, et al. New tumor markers: CA125 and beyond. International Journal of Gynecological Cancer. 2005; 15(Suppl 3):274–281
45. Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, Mok SC, Crum CP, Welch WR, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. Cancer Research. 2005; 65(6):2162–2169.
46. Hellstrom I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, Ledbetter JA, Schummer M, McIntosh M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. CancerResearch. 2003; 63(13):3695–3700
47. Moore RG, Miller MC, Steinhoff MM, Skates SJ, Lu KH, Lambert-Messerlian G, et al. Serum HE4 levels are less frequently elevated than CA125 in women with benign gynecologic disorders. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2012; 206(4):e351–358.
48. Montagnana M, Danese E, Giudici S, Franchi M, Guidi GC, Plebani M, et al. HE4 in ovarian cancer: from discovery to clinical application. Advances in Clinical Chemistry. 2011; 55:1–20.

99

49. Moore RG, Miller MC, Disilvestro P, Landrum LM, Gajewski W, Ball JJ, et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of the risk of ovarian malignancy algorithm in women with a pelvic mass. Obstetrics and Gynecology. 2011; 118(2 Pt 1):280–288
50. Escudero JM, Auge JM, Filella X, Torne A, Pahisa J, Molina R. Comparison of serum human epididymis protein 4 with cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases. Clinical Chemistry. 2011; 57(11):1534–1544
51. Van Gorp T, Cadron I, Despierre E, Daemen A, Leunen K, Amant F, et al. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. British Journal of Cancer. 2011; 104(5):863–870.
52. Montagnana M, Danese E, Ruzzenente O, Bresciani V, Nuzzo T, Gelati M, et al. The ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women presenting with pelvic mass: is it really useful? Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2011; 49(3):521–525.
53. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. GynecologicOncology. 2009; 112(1):40–46
54. Long KC, Kauff ND. Hereditary ovarian cancer: recent molecular insights and their impact on screening strategies.CurrOpinOncol 2011;23:526–30.
55. Bai H, Cao D, Yang J, Li M, Zhang Z, Shen K, Genetic and epigenetic heterogeneity of epithelial ovarian cancer and the clinical implications for molecular targeted therapy. J Cell MolMed. 2016;20:581-93
56. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporationof bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med. 2011;365:2473–2483. • Key study supportingbevacizumab for first-line therapy in EOC.
57. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med. 2011;365:2484–2496.• Key study supporting bevacizumab for first-line therapy in EOC]
58. Liu J, Westin SN, Rational selection of biomarker driven therapies for gynecologic cancers: The more we know, the more we know we don't know. GynecolOncol. 2016;141:65-71
59. Winterhoff BJN, Kommoss S, Oberg AL, et al. Bevacizumab and improvement of progression-free survival (PFS) for patients with the mesenchymal molecular subtype of ovarian cancer. J ClinOncol. 2014;32:5s. (suppl; abstr 5509
60. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. J ClinOncol. 2012;30(17):2039–2045. • Randomized phase III trial that led for the approval of bevacizumab in EOC treatment.
61. Coleman RL, Bradya B MF, Herzog TJ, et al. A phase III randomized controlled clinical trial of carboplatin and paclitaxel alone or in combination with bevacizumab followed by bevacizumab and secondary cytoreductive surgery in platinum-sensitive, recurrent ovarian, peritoneal primary and fallopian tube cancer (Gynecologic Oncology Group 0213). Presented at: Society of Gynecologic Oncology's Annual Meeting on Women's Cancer 2015; 2015 Mar 28–31; Chicago, IL. Abstract 3
62. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. J ClinOncol.

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA
PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

100

2014;32(13):1302–1308. • Randomized phase III trial that led for the approval of bevacizumab in EOC treatment

63. Yoshida K, Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. Cancer Sci. 2004; 95: 866–71.
64. Safra T, Borgato L, Nicoletto MO, etal.BRCA mutation status and determinant ofoutcome in women with recurrent epithelial ovarian cancer treated with pegylated liposomal doxorubicin. Mol Cancer Ther. 2011;10: 2000–7.
65. Murai J, Huang SY, Das BB, et al. Trapping of PARP1 and PARP2 by Clinical PARP Inhibitors. Cancer Res. 2012; 72: 5588–99.].
66. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014; 15: 852–61
67. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinumsensitive relapsed varian cancer. N Engl J Med. 2012; 366: 1382–92 The keystone of trials supporting the efficacy of PARP inhibitor in platinum-sensitive EOC
68. Liu JF, Konstantinopoulos PA, Matulonis UA. PARP inhibitors in ovarian cancer: current status and future promise. GynecolOncol. 2014; 133: 362–9
69. Walsh CS. Two decades beyond BRCA1/2: homologous recombination, hereditary cancer risk and a target for ovarian cancer therapy. GynecolOncol. 2015; 137: 343–5
70. Rodriguez-Freixinos V, Mackay HJ, Karakasis K, Oza AM. Current and emerging treatment options in the management of advanced ovarian cancer. Expert OpinPharmacother. 2016, 16:1-14.
71. Sieh W et al, Hormone-receptor expression and ovarian cancer survival: an Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium study. Lancet Oncol. 2013 Aug;14(9):853-62
72. Simpkins F et al New insights on the role of hormonal therapy in ovarian cancer. Steroids. 2013 Jun;78(6):530-7
73. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. Nature. 2013; 499:214–218.
74. Morgensztern D., Meghan J.,Campo J. et al. Molecularly targeted therapies in non-small-cell lung cancer annual update 2014. J ThoracOncol. 2015 January; 1-105.
75. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. The New England journal of medicine. 2004; 350:2129–2139
76. Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2004; 101:13306–13311.
77. Mano H. Non-solid oncogenes in solid tumors: EML4-ALK fusion genes in lung cancer. Cancer science. 2008; 99:2349–2355
78. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. The New England journal of medicine. 2009; 361:947–957
79. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2010; 11:121–128

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti
Sezione Strategie e Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA

101

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

80. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. Science translational medicine. 2011; 3:75ra26.
81. Zhou W, Ercan D, Chen L, et al. Novel mutant-selective EGFR kinase inhibitors against EGFR T790M. Nature. 2009; 462:1070–1074.
82. Network T. Nature. 2014
83. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. The New England journal of medicine. 2013; 368:2385–2394
84. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. The New England journal of medicine. 2010; 363:1693–1703
85. Pfizer, l., editor. XALKORI [package insert]. New York, NY: 2013.
86. Janne PA, Shaw AT, Pereira JR, et al. Selumetinib plus docetaxel for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 2 study. The lancetoncology. 2013; 14:38–47
87. Esposito A, Bardelli A, Criscitiello C, et al Monitoring tumor-derived cell-free DNA in patients with solid tumors: clinical perspectives and research opportunities. Cancer Treat Rev. 2014; 40(5):648-55.
88. Tie J, et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. Sci Transl Med. 2016;8(346):346ra92

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta - REGIONE PUGLIA

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

102

CAPITOLO 6

Funzione di governo centrale e azioni di supporto alla implementazione del Piano

Le azioni centrali di supporto definiscono gli impegni / i compiti che il livello di governo centrale assume per supportare la implementazione del Piano. Essi:

- si basano sull'Intesa Stato Regioni 13/3/2013 e sul DM 13/2/16 (Documento di indirizzo per l'attuazione delle linee di supporto centrali al piano nazionale della prevenzione 2014-2018)
- tengono direttamente conto degli impegni derivanti dagli atti della Comunità Europea (*Council Conclusion* - sia per quanto attiene al contesto nazionale sia per quanto attiene alla collaborazione comunitaria).

Le azioni centrali sono attuative di *due obiettivi generali*:

1. stabilizzazione della governance
2. gestione dell'innovazione.

Obiettivo 1: Stabilizzazione della governance

Tale obiettivo esprime la necessità di un aggiornamento e adeguamento della struttura di *governance* sui temi delle scienze omiche che deriva da atti precedenti. Essa, ovviamente, articola e specifica, ma non si sostituisce alla struttura di *governance* del sistema sanitario.

Nella tabella 13 sono ricapitolate le azioni di *governance* previste dall'Intesa 13/3/13 con la specificazione delle correlate raccomandazioni delle *Council Conclusion* del 2015. L'insieme degli elementi che ne risultano contribuiscono alla definizione di un modello di *governance* (Figura 3).

Tabella 13. Sintesi delle AZIONI PRIORITARIE DI SISTEMA e dei prodotti programmati dall'Intesa del 13/3/13 recante Linee di indirizzo su "La Genomica in Sanità Pubblica secondo il *conceptual framework* della Stewardship. Corrispondenza con le raccomandazioni agli Stati membri delle Council Conclusion del 7/12/15

Funzioni della *governance*	AZIONI	Raccomandazioni delle *Council Conclusion*
1. *Definire la policy e l'assetto di sistema*	1.1 stabilire regole e criteri per integrare la genomica nella sanità pubblica, sulla base di precise valutazioni di efficacia e di costo/beneficio	
	1.2 Stimolare e promuovere la ricerca di base e applicata nel campo della genomica, all'interno della rete degli IRCCS e di altri enti di ricerca sanitaria	16
	1.3 Aumentare l'impatto delle campagne informative per gli utenti e per gli operatori	17

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta REGIONE PUGLIA
PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

Tabella 13. Sintesi delle AZIONI PRIORITARIE DI SISTEMA e dei prodotti programmati dall'Intesa del 13/3/13 recante Linee di indirizzo su "La Genomica in Sanità Pubblica secondo il *conceptual framework* della Stewardship. Corrispondenza con le raccomandazioni agli Stati membri delle Council Conclusion del 7/12/15

2. *Esercitare influenza sugli interlocutori (azioni di indirizzo)*	2.1 Raccolta e diffusione delle prove di efficacia e di costo/beneficio per le principali tecnologie nel campo della prevenzione e della farmaco genomica	
	2.2 Indirizzi per la ricerca nel campo della genomica, all'interno dei programmi di ricerca pubblica	16
	2.3 Valutazione dell'immissione nei LEA di tecnologie di GSP che abbiano favorevoli risultati di efficacia e di costo/beneficio	
	2.4 Definizione di requisiti di qualificazione per la rete di laboratori di riferimento	
3. *Garantire la realizzazione delle politiche (strumenti per realizzare la programmazione)*	3.1 Definire l' assetto istituzionale, scientifico e organizzativo di sistema per la governance della genomica nella sanità pubblica	15
	3.2 Strumenti di valutazione delle tecnologie genomiche per la prescrizione appropriata di test genetici	22
	3.3 Stesura di linee guida sui percorsi clinico-assistenziali	
	3.4 Comunicazione istituzionale, anche mediante un canale web dedicato, dei risultati validati attraverso modalità idonee, dirette agli operatori e ai cittadini	18, 24
4. *Stabilire e mantenere collaborazioni e partnership*	4.1 Rete istituzionale tra Ministero della Salute, Regioni, AGENAS e Istituto Superiore di Sanità	
	4.2 Reti e partnership con le associazioni dei professionisti e dei pazienti	15, 21
5. *Garantire la responsabilità (accountability, responsabilizzare gli operatori)*	5.1 Indicazioni per gli operatori pubblici e accreditati alla prescrizione appropriata dei test	19
	5.2 Piano di comunicazione con il cittadino	18
	5.3 *Empowerment* del cittadino	15
6. *Gestione basata sulla conoscenza*	6.1 *Survey* dedicata alla conoscenza della situazione esistente, da condursi attraverso le Regioni	22
	Attivazione di un flusso di dati correnti funzionale alla valutazione dell'uso di tecnologie basate sulla genomica nell'ambito del sistema sanitario nazionale	20, 21

La struttura di governance prevede i seguenti attori:

a) Tavolo genomica del Consiglio Superiore di Sanità
b) Coordinamento interistituzionale

104

c) Istituto Superiore di Sanità-Hub tecnico-scientifico
d) Stakeholder Forum
e) GENISAP
f) Coordinamento inter-regionale
g) Coordinamento intra-regionale

Nello specifico:

a)Tavolo genomica del Consiglio Superiore di Sanità

b) Coordinamento interistituzionale

- è previsto dall'Intesa (Azione 3.1 Definire l' assetto istituzionale, scientifico e organizzativo di sistema per la governance della genomica nella sanità pubblica e Azioni 4.1) e recepisce il Mandato 15 delle Council Conclusion (..by developing patient-centred policies...).
- È composto dalle Direzioni Generali Prevenzione, programmazione, Farmaci del Ministero, dall'ISS, dall'AGENAS, dall'AIFA, e da rappresentanti delle Regioni.
- Articola il suo lavoro con tavoli tematici tra i quali il Tavolo permanente per l'aggiornamento del prontuario (in accordo con la programmazione operativa della DG Programmazione)

c)Istituto Superiore di Sanità-Hub tecnico-scientifico

- Il ruolo dell'ISS è previsto dalle Azioni 3.1 e 4.1 dell'Intesa 2013 ("l'ISS ha il compito di condurre studi valutativi sull'efficacia, il rischio, il rapporto costo/benefici della genomica in sanità pubblica; produce report di HTA").
- Svolge le sue funzioni anche costituendo un network (hub&spoke) di centri scientifici esperti di HTA e un network (*hub & spoke*) di biobanche
- È responsabile della definizione/contestualizzazione delle linee-guida

d)Stakeholder Forum.

- Il Forum è una sede funzionale permanente (complessiva e/o articolata per componenti) di confronto con Associazioni di pazienti e/o cittadini, società scientifiche, attori del mondo della produzione.
- Esso risponde all'Intesa (Azione 4.2 Reti e partnership con le associazioni dei professionisti e dei pazienti) che definisce la formalizzazione di partnership come funzionale alla condivisione dei principi ai quali le rispettive attività devono conformarsi e alla individuazione di obiettivi comuni. Inoltre risponde ai Mandati 15 (..including, as appropriate, patient empowerment and the integration of patient perspectives in the development of regulation processes, in cooperation with patient organisations and other relevant stakeholders) e 21 (Promote cross-disciplinary interaction...) delle Council Conclusion.

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti - Sezione Strategia e Governo dell'Offerta REGIONE PUGLIA

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

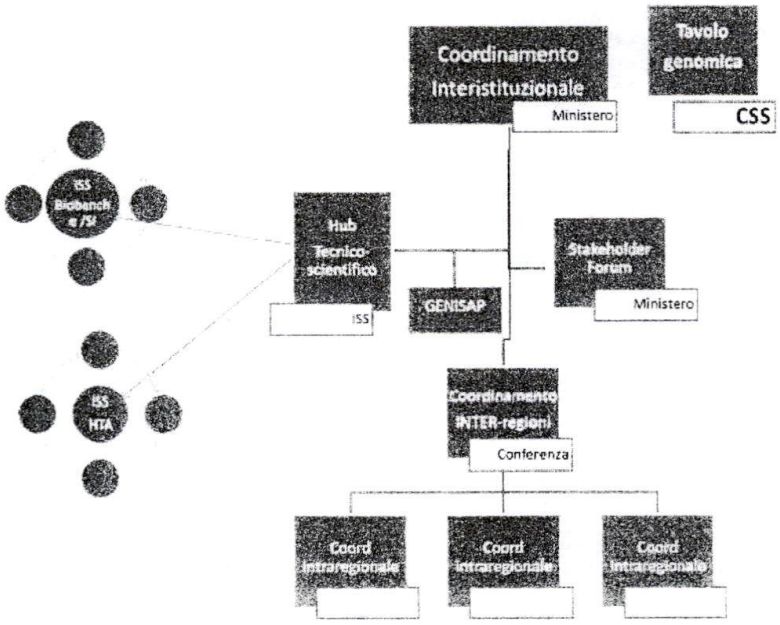
105

e) GENISAP. In accordo con quanto stabilito nell'Intesa del 13/3/13 (Azione 4.2), GENISAP si caratterizza per la sua natura di risorsa per l'intero sistema in quanto soggetto multidisciplinare, esperto nel "trasferimento delle conoscenze e tecnologie basate sul genoma nella sanità pubblica".

f) Coordinamento interregionale. Analogamente a quanto accade per la prevenzione, un coordinamento inter-regionale (generato da coordinamenti intra-regionali), appare funzionale a specializzare le competenze e a favorire decisioni nelle sedi istituzionali (Conferenza Stato-Regioni)

g)Coordinamento intra-regionale

Figura 3. Descrizione grafica della struttura di *Governance*



Obiettivo 2: Gestione dell'innovazione

L'innovazione è da considerare la dimensione più pertinente alla funzione di governo applicata ai risultati delle scienze omiche: da una lato, quindi, si tratta di comprenderne appieno l'importanza e le implicazioni, dall'altra si tratta di identificare strumenti e 'meccanismi' che ne gestiscano l'uso in modo proattivo e sistematico.

- Importanza dell'innovazione. Le innovazioni culturali, scientifiche tecnologiche ed erogative già in qualche modo acquisite dalla ricerca nelle scienze omiche dovranno essere integrate all'interno del SSN promuovendo, al contempo, le necessarie innovazioni congeniali alle caratteristiche di questo

106

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA
PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI SEGRETERIA

campo. D'altro canto, lo sviluppo della genomica (e delle scienze 'omiche' in generale) non comporta solo conseguenze sul piano della salute e della medicina. Bisogna infatti considerare che per sua stessa natura la genomica contribuisce alla (e si alimenta della) innovazione della IT, tanto che è considerata componente e "funzione" dei BIG Data.
Una fondamentale questione riguarda, inoltre, la necessità di assicurare al nostro Paese una dimensione di "innovazione continua"; in questo senso si deve riconoscere il legame specifico che lo sviluppo delle scienze omiche ha con la crescita economica. Pertanto, si tratta di attivare una capacità sistemica di "Ricerca e sviluppo" che garantisca tale prospettiva di crescita.
Queste finalità di ampio respiro necessitano di una specifica e sistematica attività di ricerca ma anche di un assetto di governo che ne guidi il raggiungimento e di un meccanismo adattativo della pianificazione. Rimandando al successivo Cap. 7 le indicazioni per la ricerca, sono di seguito affrontati i restanti due aspetti.

- Meccanismi per l'innovazione. Lo scenario è quello di un rapido sviluppo delle conoscenze legato alle scienze omiche e quindi di una forte continua pressione per l'inserimento di tale *knowledge* nella pratica del sistema sanitario. Questa prospettiva virtuosa deve essere 'governata'. L'assetto stabilizzato di una idonea capacità di HTA e di valutazione ELSI costituisce quindi un *asset* indispensabile del sistema Paese. La prospettiva, definita nella prima parte di questo capitolo, di una struttura di network con Hub nell'ISS è intesa a garantire disponibilità di risorse tecniche adeguate (strutture in networking: università, Enti centrali di ricerca, strutture qualificate del SSN) e di flessibilità tecnico-scientifica (ISS).
  Tuttavia è contemporaneamente presente la necessità di una parallela e sincrona capacità di innovazione nel *policy-making*. Questa funzione è espletata dal coordinamento inter-istituzionale in una relazione generale di tipo bi-univoco (nel senso di essere 'interrogati' dalle nuove conoscenze ma anche di richiederne di mancanti per un adeguato *policy-making*) con i produttori di *knowledge* specifico.

  Si distinguono quindi, da parte del coordinamento interistituzionale, due step principali:
  - ✓ verifica e valutazione delle nuove conoscenze solide
  - ✓ avvio nei canali decisionali istituzionali (conferenza Stato-Regioni, tavolo per l'adeguamento del prontuario, AIFA ecc) come integrazioni al presente atto di pianificazione - che comunque andrà rivisto sistematicamente a fine quinquennio.

  Gli strumenti 'istruttori' del Coordinamento, ai fini del processo di innovazione continua, sono:

  - ✓ conferenza periodica sull'innovazione basata sulla genomica
  - ✓ attivazione di progetti-pilota o di fattibilità

  Lo scenario già ricordato di rapido sviluppo è verosimile determini un ulteriore 'fronte di innovazione' che riguarda la legislazione/normazione. Fin d'ora sono emergenti alcune tematiche principali che interrelano questo atto di pianificazione ai valori, agli assetti e alle *policy* del sistema-Paese più in generale; senza ambizioni di esaustività vanno ricordati i temi:
  - o *sul versante sociale:* della stigmatizzazione e discriminazione, della privacy, delle ripercussioni sulla famiglia

- *sul versante delle biobanche e delle informazioni connesse:* della tutela della proprietà, degli standard di consenso; degli standard di gestione e sicurezza delle biobanche; della garanzie sulla comunicazione ecc.

In definitiva, è da considerare che sviluppi e le innovazioni scientifici e tecnologici, nonché l'evolversi stesso della consapevolezza sociale, comportino nuove esigenze di innovazione legislativa e/o normativa. Il Coordinamento, quindi, deve provvedere al sistematico rilievo di tali esigenze e alla conseguente predisposizione di proposte di atti formali.

Bibliografia

1. CDC url http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/file/print/FBR/CF_Elsi.pdf

108

CAPITOLO 7

Indicazioni per la ricerca e l'innovazione.

Introduzione

Le attività di ricerca biomedica e sanitaria e di innovazione tecnologica per la salute costituiscono, al pari dell'attività assistenziale con la quale si integrano, elementi intrinseci e fondanti di ogni moderno sistema sanitario. Esse rappresentano un vero e proprio investimento per incrementare la salute dei cittadini, con la primaria conseguenza di migliorarne le aspettative e la qualità di vita. Gli investimenti nella ricerca biomedica e nell'innovazione determinano uno sviluppo non solo nel settore della sanità, contribuendo all'aumento della salute e del benessere della popolazione, ma rappresentano anche un poderoso motore di sviluppo economico. E' ormai chiaro che per affrontare le sfide economiche del futuro non ci si può affidare a prodotti a basso contenuto tecnologico, ma occorre invece creare un'economia della conoscenza basata sul valore aggiunto della ricerca avanzata.
In questa prospettiva va contestualizzata la necessità di accettare ed implementare il nuovo paradigma delle scienze omiche, che dovrebbe fondarsi sui seguenti pilastri: la personalizzazione dell'assistenza sanitaria; l'adozione di nuove tecnologie, accanto a quelle genomiche, allo scopo di incrementare la conoscenza degli individui, del loro stato di salute e di malattia, includendo in particolare nuove tecnologie biomediche e digitali come l'*imaging* ed i *sensori wireless*; lo sviluppo e l'integrazione di una prevenzione personalizzata, come approccio complementare alle classiche pratiche esistenti in sanità pubblica; l'uso della connettività mobile e delle crescenti capacità "computazionali" al fine di generare grandi quantità di dati da utilizzare per il progresso della sanità e di altri settori. Questo nuovo approccio supera esplicitamente quello della genomica classica, e unisce quelli che possono apparire campi totalmente distanti tra loro, al fine di fornire un approccio più olistico alla tutela e cura della salute.

La diffusione delle scienze omiche è stata resa possibile principalmente grazie allo sviluppo di tecniche di indagine *high-throughput* in grado di generare enormi quantitativi di dati. Ciò ha prodotto una forte richiesta di supporto dal settore dell'informatica avanzata e del calcolo ad alte prestazioni di fatto determinando la nascita e lo sviluppo della bioinformatica, disciplina che integra le competenze nell'ambito della biologia e dell'ICT. Accanto agli straordinari progressi della biologia molecolare, l'informatica e le tecniche di analisi dati stanno contribuendo in maniera significativa a decretare il successo delle nuove piattaforme e l'acquisizione di importanti progressi scientifici in questi settori. Questa relazione sostanzia la interconnessione che esiste tra sviluppo del sistema sanitario e sviluppo del sistema Paese.
Una traiettoria di ricerca e sviluppo che riguarda in modo specifico questa interconnessione è relativa al Big-Data. Come ricordato, per sua stessa natura la genomica contribuisce alla (e si alimenta della) innovazione della IT, tanto che è considerata componente e "funzione" del BIG Data .

In questo contesto di sviluppo delle scienze omiche, emergono come opportunità di Ricerca e Innovazione a valenza sistemica altre necessità, quali quella: di una maggiore armonizzazione e standardizzazione nelle metodiche di generazione ed analisi dei dati; dell'implementazione di nuovi strumenti di *data mining*; che gli attori interessati si mettano in rete per garantire maggiore efficienza e possibilità di aggiornamento nell'uso delle tecnologie, e dell'uso del materiale biologico su cui queste analisi vengono eseguite (biobanche); di

produrre sui test evidenze non solo di efficacia clinica ma anche di costo-efficacia mediante specifiche metodologie di HTA; di sviluppare politiche innovative sul costo dei farmaci 'innovativi'; di assicurare al nostro Paese una dimensione di "innovazione continua".

Visione Prospettica

I sistemi sanitari di tutto il mondo stanno affrontando una fase cruciale e delicata, caratterizzata da un'elevata pressione finanziaria che rischia di minarne la sostenibilità. Per affrontare la sfida di questo scenario in evoluzione, essi dovranno gestire tre nodi cruciali: ridare centralità al cittadino nel contesto del sistema; dare maggiore enfasi alle attività di prevenzione; riorganizzare radicalmente il servizio spostando le cure dall'ospedale al territorio.
L'impatto potenziale delle scienze omiche sui servizi sanitari ha portato a definire una riflessione centrata sulle opportunità che le scienze omiche forniscono e che tende a "Promuovere (incisivamente) l'innovazione". Ciò ha comportato l'individuazione, anche in termini di *policy*, di prospettive di sviluppo che tendono a sottolineare la relazione biunivoca tra sistema sanitario e sistema Paese, soprattutto per quanto riguarda la ricerca, lo sviluppo di nuove tecnologie e l'innovazione del servizio sanitario.
Quindi, la visione è quella di governare la transizione (rivoluzione) della medicina personalizzata basata sulle scienze omiche, cogliendo e promuovendo le opportunità di innovazione e crescita di valore che essa comporta; un'attività di governo del sistema che si situa nello spazio cartesiano definito dai tre assi: innovazione, *capacity building*, sostenibilità.
Questa visione porta a identificare prospettive di sviluppo prioritarie, ulteriori e diverse almeno da quelle che riguardano lo sviluppo del 'core' dei contenuti scientifici. Pertanto il presente capitolo non affronta (perché pertinenti ad altre linee di pianificazione):

- lo sviluppo della conoscenza ("*knowledge*"), attesa e prevista dal potenziamento della ricerca di base e traslazionale,
- lo sviluppo della infrastruttura per il trasferimento dei dati (banda larga ecc).

In definitiva, l'identificazione delle prospettive di sviluppo, declinate alla luce delle *policy* europea e nazionale già ricordate (Cap 1), riguarda la costruzione delle capacità di governo e gestione dell'innovazione legata alle scienze omiche nonché la promozione di ambiti virtuosi di sostenibilità.

Strategie e Obiettivi

Topic I: Big data e medicina "computazionale"

La prima strategia di sviluppo è collegata alle opportunità offerte dai Big Data che possono promuovere l'efficacia e l'efficienza del sistema sanitario, nel contempo supportandone la capacità di gestire le sfide che si presentano a condizione che se ne assicuri il governo e l'utilizzazione nella pratica, in primo luogo del sistema sanitario. I Big Data stanno diventando una risorsa importante che può portare a nuove conoscenze,

creazione di valore, promozione di nuovi prodotti, processi e mercati[1]. Questa tendenza è definita come "innovazione *data-driven*-DDI" e secondo l'OCSE è una fonte di crescita economica. Lo sviluppo di metodologie innovative ha già permesso una rilevante velocizzazione delle modalità attraverso cui queste informazioni trovano riscontro nella pratica clinica. Tuttavia, considerando l'enorme insieme di dati disponibili e la loro natura (*available data*), è evidente l'esigenza di concentrarsi operativamente sulla loro fruibilità (*accessable + usable data*).

In questo contesto un rilievo particolare è assunto dalle biobanche (biobanche di campioni biologici "di malattia"; biobanche di popolazione; biobanche di cellule e tessuti d'archivio per la ricerca; biobanche a indirizzo terapeutico). Queste raccolte di campioni biologici necessitano di una ottimizzazione "di sistema" e il loro utilizzo all'interno di una prospettiva di governo del sistema.

Relativamente all'aspetto della fruibilità delle informazioni che si rendano disponibili, è necessario strutturare un'organizzazione, funzioni e processi che rendano velocemente fruibili ai decisori e agli operatori sanitari le valutazioni sulle tecnologie genomiche già disponibili, contestualizzandole alle specifiche caratteristiche strutturali e di *performance* del sistema sanitario italiano. A tali scopi sono disponibili i risultati dei progetti promossi e finanziati dal Ministero della Salute, attraverso il Centro per la prevenzione ed il Controllo delle Malattie (CCM) e relativi all'analisi sia dei modelli di valutazione - HTA delle revisioni sistematiche delle evidenze scientifiche disponibili -, sia degli aspetti specifici della situazione italiana (uso delle tecnologie, percorsi diagnostico-terapeutici, etc.). Un ulteriore declinazione della fruibilità riguarda l'utilizzo del Big data nella pratica clinica. Si tratta del tema del "*cognitive computing*" (Watson IBM®) le cui potenzialità operative vanno ricomprese in una strategia generale di innovazione.

Data per acquisita la disponibilità di una efficiente, flessibile infrastruttura di sistema (*e-health*), occorrerà sviluppare un nucleo di azioni che promuovano la creazione e l'uso di successo delle informazioni (connesse con l'assistenza).

---

[1] Le imprese di Internet sono state in prima linea per lo sviluppo e l'utilizzo di tecniche e tecnologie per l'elaborazione e l'analisi di grandi volumi di dati. Il modello di business di molte di queste aziende si basa molto sull'utilizzo di dati e analisi che costituiscono una delle principali fonti di enorme produttività delle imprese. Tra le aziende ICT top 250 OCSE, le aziende Internet hanno generato in media quasi un milione di dollari di ricavi per dipendente nel 2011, mentre le altre top imprese ICT hanno generato in media tra 500 USD 000 (aziende di software) per 000 USD 200 (servizi IT alle imprese).

Al di là delle aziende Internet, il resto del settore ICT ha ormai riconosciuto il Big Data come una nuova opportunità di business. Alcune stime suggeriscono che il mercato globale per la grande tecnologia e per i servizi in questo campo crescerà da 3 miliardi di dollari nel 2010 a 17 miliardi nel 2015. Per rafforzare le loro posizioni, le migliori aziende ICT stanno sempre di più acquisendo giovani start-up specializzate nei dati, analisi e servizi. Ma stanno anche collaborando con i potenziali concorrenti (co-opetition) .

Per molte aziende non ICT lo sfruttamento dei dati ha già creato un significativo valore aggiunto, in una serie di operazioni, che vanno dalla ottimizzazione della catena del valore e della produzione manifatturiera ad un uso più efficiente del lavoro, migliori relazioni con i clienti, e lo sviluppo di nuovi mercati. Nel complesso, gli studi empirici suggeriscono un effetto positivo rispetto all'uso di dati e analisi di circa 5% al 10% sulla crescita della produttività.

Tuttavia, secondo l'OCSE, i settori in cui l'utilizzo del Big data potrebbe avere il più alto impatto nel breve periodo sono la pubblica amministrazione e i servizi educativi e sanitari.

Ciò è possibile attraverso una pianificazione strategica, la definizione di una struttura di governance (v. Cap 6) e della relativa *leadership* per la gestione del Big Data, l'identificazione degli interessi connessi e dei principali *stakeholder*, il loro coinvolgimento nel processo di pianificazione.

Altrettanto fondamentale sarà la costruzione di un sistema di valutazione dei "silos" di dati esistenti e delle tassonomie dei loro contenuti, delle pratiche di gestione dei dati e dell'idoneità per fini di analisi e l'interoperabilità, nonché dei progressi compiuti nella digitalizzazione del flusso di lavoro per l'assistenza sanitaria.

La *governance* dei dati dovrà tener conto della necessità di costruire la fiducia del pubblico, attraverso lo sviluppo di regolamenti e politiche per proteggere la *privacy* e la sicurezza dei dati e promuovere la trasparenza e la condivisione delle informazioni con il pubblico e con le principali parti interessate, anche attraverso adeguati piani di comunicazione.

Per quanto riguarda le infrastrutture e le capacità tecnologiche dovrà essere verificata ed eventualmente sviluppata la disponibilità di strumenti per costruire e mantenere l'architettura delle informazioni, compresi gli standard dei contenuti, gli standard di interoperabilità e la valutazione della qualità dei dati, (con un'attenzione specifica alle biobanche di popolazione) incrementando e formando il personale necessario per la gestione delle informazioni.

In quest'ottica sarà necessario sviluppare strategie di apprendimento sia per gli esperti di dati, non competenti in ambito di assistenza sanitaria, sia per gli attori del sistema sanitario

Gli obiettivi che derivano da questa strategia (v. anche Cap 6 – *assetti di governance*) sono:

- Conseguire un'autonoma (non autarchica) capacità di collezionare questi dati ed integrarli, generando informazioni di impatto preventivo e clinico
- Implementare un sistema di analisi e diffusione delle evidenze disponibili (HTA dedicato)
- Rendere fruibili le informazioni che si rendano disponibili per il loro potenziale utilizzo nel contesto del Servizio Sanitario Nazionale
- Promuovere un adeguamento del quadro di norme e regole per l'utilizzo dei dati, la loro interoperabilità e il *data sharing* internazionale
- Potenziare e rendere disponibile biobanche di popolazione (Network di)
- Potenziare la formazione universitaria in bioinformatica
- Implementare il *Cognitive computing*

Bibliografia

1. DELSA/HEA(2015)1 Organisation de Coopération et de Développement Économiques/Organisation for Economic Co-operation and Development - 03 Jun 2015 - Directorate For Employment, Labour And Social Affairs Health Committee: Why and how countries can promote the use of health care BIG DATA?
2. Floridi L The 4th Revolution Oxford University Press 2014

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per tutti – Sezione Strategie e Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA
PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

112

Topic II: Tecnologie per la *literacy*

All'interno del tema generale del "*capacity building*" assume un rilievo autonomo quello della *literacy* sia dell'intera popolazione che dei professionisti sanitari. Aumentare la *literacy* della popolazione è una vera e propria sfida che si pone al Paese. La sua importanza è facilmente comprensibile quando si guarda alla portata della 'rivoluzione omica' e alle interazioni strettissime con la cultura delle ICT. L'acquisto diretto via Internet di test per sequenziare il proprio DNA - con le incognite e possibilmente pericolose conseguenze sulla gestione delle informazioni e sul possibile uso a 'cascata' delle prestazioni del SSN - è solo una spia di come possa strutturarsi un comportamento di massa critico per gli aspetti etici e professionali e potenzialmente esplosivo sul piano della sostenibilità del SSN.
Aumentare la *literacy* è oggetto di una specifica raccomandazione delle *Council Conclusions* (la 18a). La sua importanza deriva innanzitutto dal fatto che la praticamente nulla conoscenza del significato, della potenzialità e della utilizzabilità delle scienze omiche rende l'immediato futuro cruciale per l'*imprinting* dell'uso di tali scienze e per stimolare, quindi, una cultura del loro uso appropriato. D'altra parte la profonda interconnessione con Internet - generale per l'avanzamento della IT nella nostra società, ma anche decisamente specifica per le scienze omiche - rende i processi cognitivi e di orientamento del mercato, cruciali nell'immediato e molto veloci.
La raccomandazione a promuovere la *literacy* è affiancata, nelle *Council Conclusions*, dalla raccomandazione sull'uso della comunicazione (17a) e sul *training* dei professionisti sanitari. Si delinea così una strategia complessiva che contribuisce a rendere il sistema Paese capace di gestire la rivoluzione omica.

La strategia è quella di definire e rendere disponibile un grande progetto culturale che generi, in un approccio proattivo, una capacità di *coping* (nella filosofia dell'*empowerment*) da parte della popolazione. Esso dovrà essere articolato in modi differenti, ma coordinati, per la popolazione generale, i pazienti e i professionisti.

Pertanto, dovranno essere attuate azioni che:

- rendano facilmente e rapidamente fruibili le informazioni sull'uso 'appropriato' delle omics ai medici di prossimità, cioè a quei sanitari non specialisti (MMG o altre specializzazioni) che possano svolgere una funzione di 'agenti del sistema sanitario' nella interazione diretta coi pazienti/cittadini;
- siano capaci di 'agire' nel sistema Internet al fine di intercettare e interagire con dinamiche di possibile inappropriatezza o gestione pericolosa delle informazioni omiche e dei prodotti (in particolare i *test direct to consumers*) disponibili in rete;
- permettano un approccio parallelo ma integrato alla formazione dei professionisti sanitari, sia curriculare che continua (FAD per i professionisti).

Gli obiettivi che derivano da questa strategia sono:

- Utilizzo del web per funzioni di governo (*accountability, open-government*)
- Uso dei social per la *literacy* mediante sistemi di "*watching & counseling*"
- Realizzare un sistema di *app* per i professionisti di prossimità

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta - REGIONE PUGLIA

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

113

Bibliografia

1. Borry P, Cornel MC, Howard HC. Where are you going, where have you been: a recent history of the direct-to-consumer genetic testing market. J Community Genet. 2010 Sep;1(3):101-106
2. Shehata J, Kooijman E, Ianuale C. Ethical implications and legislative control of direct-to-consumer genetic testing in Europe. IJPH 2012; 9:12–14.
3. Mavroidopoulou V, Xera E, Mollaki V. Awareness, attitudes and perspectives of direct-to-consumer genetic testing in Greece: a survey of potential consumers. J Hum Genet. 2015; 60, 515-523
4. Agurs-Collins T, Ferrer R, Ottenbacher A, Waters EA,3 Mary E. O'Connell,1 and Jada G. HamiltonPublic Awareness of Direct-to-Consumer Genetic Tests: Findings from the 2013 U.S. Health Information National Trends Survey. J Cancer Educ. 2015 ; 30(4): 799–807
5. Covolo L, Rubinelli S, Ceretti E, Gelatti U. Internet-Based Direct-to-Consumer Genetic Testing: A Systematic Review. J Med Internet Res 2015;17(12):e279
6. Hogarth S, Javitt G, Melzer D. The current landscape for direct-to-consumer genetic testing: legal, ethical, and policyissues. Annu Rev Genomics Hum Genet 2008; 9:161–182.

Topic III: Opportunità per la sostenibilità di sistema mediante il riposizionamento dei farmaci

La sostenibilità del sistema sanitario è una sfida complessiva all'interno della quale un sottoinsieme specifico riguarda la farmacogenomica. Benché questa componente sia stata per lo più, e correttamente, vista (per il generalmente alto costo dei farmaci 'innovativi') come potenzialmente destabilizzante della sostenibilità, ne esiste un ambito che, viceversa, è foriero di risparmi sia finanziari che di Sistema: il "riposizionamento dei farmaci ", che postula una strategia di sviluppo industriale ma anche regolatoria.

Il riposizionamento del farmaco - *Drug Repositioning* - consiste nel dare un nuovo ruolo ad un farmaco che in origine era stato creato o sviluppato per altre patologie. Lo schema generale che potrebbe essere seguito nel *Drug Repositioning* richiede: il sequenziamento dell'intero esoma e trascrittoma di pazienti con una specifica patologia, l'analisi comparativa delle sequenze, l'identificazione di nuovi geni, lo studio del RNA, delle proteine e/o dei *pathways* metabolici coinvolti nello sviluppo delle malattie umane. Questo flusso di lavoro ha lo scopo di identificare *pathways* che sono implicati nell'insorgenza o sviluppo di una patologia con l'obiettivo di selezionare i target più rilevanti per lo sviluppo di un farmaco. La sperimentazione di bersagli ipotetici richiede pertanto, lo sviluppo e la validazione in vitro di modelli cellulari che mimano il processo biologico o molecolare coinvolto nella malattia. La selezione dei farmaci da testare può essere condotta attraverso l'analisi della struttura 3D delle proteine bersaglio dedotta tramite approcci sperimentali o di *modelling* oppure dedotta tramite simulazione di *docking* molecolare comparato con una libreria di farmaci orfani. Lo screening iniziale dei farmaci selezionati richiede l'ottimizzazione di piattaforme con un elevata processività e con flusso di lavoro preferibilmente automatizzato. Successivamente, i farmaci selezionati verranno sottoposti ad una validazione in vivo utilizzando modelli cellulari ed animali. Infine, saranno necessari trials clinici su pazienti con lo scopo di valutare la sicurezza e l'efficacia dei farmaci come possibili strumenti terapeutici per specifiche patologie.

Trovare un nuovo ruolo per i farmaci già approvati sta diventando un approccio molto efficace dal punto di vista farmacoeconomico. Il riposizionamento del farmaco si presenta come un percorso rapido, in quanto dati

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti - Sezione Strategie e Governance - REGIONE PUGLIA

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

114

clinici e farmacocinetici delle molecole di interesse sono stati già generati, valutati e stabiliti. Questi farmaci pertanto, possono essere riposizionati in modo rapido richiedendo anche un minor numero di pazienti da arruolare nei trials clinici per testarne la sicurezza e l'efficacia. La conseguente riduzione dei tempi di approvazione rispetto alla scoperta di nuovi farmaci, riduce drasticamente i costi di sviluppo fornendo ai pazienti opzioni terapeutiche in tempi molto ridotti. Il *drug repositioning*, infatti, mira a migliorare l'attuale produttività dei farmaci, rispetto all'enorme impiego di tempo e costi per lo sviluppo di nuove molecole. È importante sottolineare che spesso, l'allestimento di nuovi farmaci fallisce a causa della tossicità o della mancanza di efficacia. Inoltre, il riposizionamento del farmaco risulta utile nell'ambito delle malattie rare, in quanto da una parte non è possibile reclutare un elevato numero di pazienti per i trials clinici, dall'altra i vincoli economici limitano l'interesse delle aziende farmaceutiche nella scoperta di nuove molecole terapeutiche.

Rispetto alla scoperta di nuovi farmaci il *drug repositioning* offre:

1. la formulazione e la produzione di un flusso di lavoro già stabilito;
2. la reale conoscenza di dati sulla tossicità e la farmacocinetica;
3. la reale conoscenza sulla sicurezza e tossicità;
4. dati di post-distribuzione e di sorveglianza già disponibili.

L'analisi per il riposizionamento dei farmaci ha il potenziale di divenire di routine per ogni nuovo farmaco e bersaglio terapeutico scoperti, con conseguente individuazione più efficiente di terapie per il *targeting* di aberrazioni molecolari specifiche.
Dato il gran numero di bersagli proteici indagabili e dei farmaci esistenti, è praticamente impossibile impostare metodi per testare ogni interazione in laboratorio. Viceversa sono stati pubblicati negli ultimi anni molti approcci computazionali. Questi metodi ipotizzano che i farmaci con struttura chimica simile possono avere obiettivi simili.

Quindi, in considerazione delle interazioni fra una strategia di analisi sistematica per il riposizionamento e la medicina computazionale, gli obiettivi che derivano da questa strategia sono di rendere operative risorse per il:

- supporto scientifico
- supporto tecnologico
- supporto infrastrutturale

Il flusso di lavoro nell'ambito del *drug repositioning* richiede specifiche capacità analitiche e tecnologiche. La sinergia tra competenze applicabili nei diversi campi scientifico-molecolari (biochimico, biologico molecolare e cellulare, bioinformatico, genetico e medico) assicura l'ottimizzazione di ogni singolo passaggio operativo e favorisce con efficienza l'integrazione di nuovi approcci multidisciplinari.

Obiettivo: fornire supporto scientifico, tecnologico e infrastrutturale al flusso di lavoro per il *drug repositioning* mediante l'implementazione di un Centro di Eccellenza

Bibliografia

1. Healthcare, E.S.G.o.S., Acting Together: A roadmap for sustainable healthcare, in White Paper. 2014, Universita Cattolica del Sacro Cuore, Abbvie

115

2. Yvonne Y Li and Steven JM Jones Drug repositioning for personalized medicine Genome Medicine 2012, 4:27

Topic III-1 Messa in rete dei centri di ricerca di farmacogenomica

Alcuni parametri delle analisi Omics, inclusa la farmacogenomica, influenzano gli effetti clinici di alcuni farmaci e possono ora essere testati in modo affidabile per un utilizzo in ambito clinico. Questo processo può significativamente influenzare l'attività prescrittiva in base agli esiti ottenuti, ad esempio determinando il sottogruppo di pazienti in cui l'effetto del farmaco è massimizzato, la dose efficace o la predizione degli eventi avversi. La conoscenza di queste informazioni ha un carattere preventivo, in quanto può essere applicata a individui sani che potrebbero anche non assumere il farmaco. La conoscenza del fenotipo individuale può avere importanti ricadute, specialmente nelle popolazioni fragili, per esempio in ambito pediatrico o durante la gravidanza, in cui il farmaco viene somministrato in un soggetto caratterizzato da notevoli variabilità funzionali e biologiche e di cui non si conosce la storia clinica.
Dalla farmacogenomica possono inoltre essere estrapolate informazioni sul farmaco che possono descrivere :

- la variabilità della risposta clinica
- il rischio di eventi avversi
- il dosaggio genotipo-specifico
- il meccanismo d'azione

Molte di queste informazioni sono già disponibili ma è difficoltosa la raccolta e l'analisi. Occorre mappare i centri clinici in cui sono disponibili i dati, metterli in rete e analizzarli da un punto di vista farmacologico (risposta terapeutica e sviluppo di effetti avversi) in maniera rigorosamente critica e scientifica. L'analisi farmacogenetica può dare utili indicazioni per una successiva analisi farmacogenomica, con l'utilizzo di campioni biologici opportunamente conservati (Biobanche).
Si può anche considerare la possibilità di condurre uno studio prospettico su una popolazione isolata, omogenea, non estremamente numerosa ma esemplificativa. Uno studio farmacogenomico di coorte in cui associare le informazioni degli studi Omics con la risposta ai farmaci.
Attualmente il numero di farmaci per i quali le informazioni genomiche possono fornire indicazioni cliniche è ancora piccolo e necessita di ulteriori approfondimenti. L'attività prescrittiva potrebbe tuttavia ottenere significativi vantaggi da un utilizzo più integrato dei test genetici/genomici nella pratica clinica.

Topic IV: Opportunità per la sostenibilità di sistema mediante la prevenzione pre-primaria finalizzata alla riduzione del *burden* di malattia

Un ulteriore aspetto della sostenibilità di importanza strategica è quello del *burden* di malattie croniche non trasmissibili. Non si tratta solo di ridurre il *burden* attuale (obiettivi WHO) ma anche quello a carico delle fasce di popolazione infantile adesso e nel prossimo futuro. Da questo punto di vista elementi di allarme rilevanti derivano dall'osservazione già attuale dell'aumento di incidenza nell'infanzia e primissima infanzia, ad

esempio, dell'obesità (*diabesity*) e dei tumori, oppure dei disturbi del neurosviluppo. Questo pone l'attenzione sul tema dell'epigenetica e del possibile - in alcuni casi documentato - effetto degli inquinanti sul feto e /o sulla trasmissione transgenerazionale. Lo sviluppo dell'epigenetica attraverso grandi studi di popolazione (analisi epigenetica sul sangue cordonale) si candida ad essere un *asset* per il futuro immediato e prossimo (5-10anni) come capacità del sistema sanitario di identificare e prendere in carico i soggetti a rischio 'omico' di sviluppare patologie croniche.

Questo scopo può essere raggiunto con l'uso di tecnologie innovative a partire da esperienze pilota già implementate in Italia. In particolare: biobanche (sviluppo del progetto "Piccolipiù" presso l'ISS) e la valutazione dell'esposizione ad inquinanti la matrice aerea (PM10 e PM2.5) mediante l'integrazione di dati satellitari e variabili al suolo.

L' obiettivo che deriva da questa strategia è di acquisire elementi per una valutazione di fattibilità ed efficacia.

Le azioni principali sono:

- implementazione di un network di biobanche di popolazione (tale obiettivo è sinergico a quello del Topic I)
- realizzazione di uno studio pilota in aree a grande impatto di inquinamento ambientale.

Bibliografia

1. Nicholson JK, Lindon JC, Holmes E. 'Metabonomics': understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data. Xenobiotica 1999;29:1181–9.
2. Fiehn O. Metabolomics - the link between genotypes and phenotypes. Plant Mol Biol 2002;48:155-71.
3. Pauling L, Robinson AB, Teranishi R. Quantitative analysis of urine vapor and breath by gas-liquid partition chromatography. Proc Natl Acad Sci U S A 1971;68:2374-6.
4. Mussap M, Antonucci R, Noto A. Fanos V The role of metabolomics in neonatal and pediatric laboratory medicine. Clin Chim Acta 2013, 426:127-38.
5. Fanos V, Locci E, Noto A. Urinary metabolomics in newborns infected by human cytomegalovirus: a preliminary investigation. Early Hum Dev. 2013, Suppl 1: S58-61.
6. Wang JH. Analytical approaches to metabolomics and applications to systems biology. Smin Nephrol. 2010;30: 500-511.
7. Jewison T, Su Y, Disfany FM. SMPDB 2.0: Big Improvements to the Small Molecule Pathway Database. Nucleic Acids Research 2014;42:D478-484.
8. Fiehn O, Robertson D, Griffin J. The metabolomics standards intiative (MSI). Metabolomics 2007; 3:175-178.
9. Bouatra S, Aziat F, Mandal R. The human urine metabolome. Plos one 2013;8:e73076.
10. Saude EJ, Sykes BD. Urine stability for metabolomic studies: effects of preparation and storage. Metabolomics 2007; 3:19-27.
11. Gika H. G., Theodoridis G. A. & Wilson, I. D. Liquid chromatography and ultra-performance liquid chromatography-mass spectrometry fingerprinting of human urine: sample stability under different handling and storage conditions for metabonomics studies. J. Chromatogr. A 2008;1189: 314-22

Sezione Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti
Strategie e Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA
117
PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

12. Weljie A, Newton J, Mercier P. Targeted profiling: quantitative analysis of 1H-NMR metabolomics data. Anal Chem 2006;78:4430-4442.
13. Brereton, R.G. Chemometrics for pattern recognition. New York: Wiley & Sons; Inc; 2009.
14. Semmar, N. "Computational Metabolomics", Nova Biomedical Books, NewYork, 2011
15. Azuaje, F. "Bioinformatics and Biomarker Discovery" Wiley-Blackwell UK, 2010
16. Nieles, J. Jewett M.C. "Metabolomics. A powerful tool in System Biology", Springer, 2007
17. NMR spectra of biofluids. Analyst 2002, 127:1283-1288.
18. Evaluation and identification of dioxin exposure biomarkers in human urine by high-resolution metabolomics, multivariate analysis and in vitro synthesis. Jeanneret, Fabienne; Toxicology letters 2016, DOI:10.1016/j.toxlet.2015.10.004
19. Wang Z. Human Metabolic Responses to Chronic Environmental Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Exposure by a Metabolomic Approach. J. Proteome Res. 2015
20. Long SM. A multi-platform metabolomics approach demonstrates changes in energy metabolism and the trans-sulfuration pathway in Chironomus tepperi following exposure to zinc. Aquatic Toxicology 2015.
21. Zhang W. Metallomics and NMR-based metabolomics of Chlorella sp. reveal the synergistic role of copper and cadmium in multi-metal toxicity and oxidative stress. Metallomics 2015

Topic V : Opportunità per la sostenibilità di sistema mediante la prevenzione secondaria finalizzata alla riduzione del *burden* di malattia del cancro al seno

Così come nel trattamento del carcinoma mammario (CaM) si sta spostando verso una personalizzazione delle terapie con farmaci ad azione mirata alle caratteristiche del tumore e delle pazienti altrettanto è necessario procedere ad individuare caratteristiche delle donne che consentano una stratificazione del rischio per personalizzare gli interventi di prevenzione secondaria. Per la donna italiana è stato calcolato un rischio *life-time* del 11% circa di sviluppare CaM: questa quota di donne, in realtà, è costituita da tanti sottogruppi di donne a diverso rischio, alcuni a rischio molto più basso altri a rischio molto più alto. E' stato stimato che il rischio medio della donna americana di sviluppare CaM calcolato mediamente nel 11.3% comprenda al suo interno 10 categorie di rischio assoluto che vanno dal 4.4% al 23.5% sulla base della valutazione del possibile impatto dei fattori di rischio non modificabili.

Numerosi studi hanno valutato la possibilità di creare un profilo di rischio per ciascuna donna che si appresta ad entrare in un programma di prevenzione secondaria utilizzando, oltre ai fattori di rischio tradizionali e la densità mammografica (esistono numerose evidenze che la densità mammografica ed il CaM condividano componenti genetiche) uno score derivato dalla valutazione dell'impatto sul rischio della presenza di varianti comuni nella popolazione generale (*Polygenic Risk Score* – PRS). Sono inoltre stati riscontrati differenti profili di rischio genetico nelle donne che hanno avuto il cancro diagnosticato con il test di screening e quelle con cancro intervallare.

Un intervento sui fattori di rischio modificabili (BMI; uso di terapia ormonale menopausale, consumo di alcool e fumo di sigaretta) può diminuire sensibilmente i rischi più elevati. Per le donne con un rischio basso (intorno al 4%) di sviluppare CaM lo screening secondo il modello tradizionale potrebbe rappresentare un intervento eccessivo (in ragione anche del non trascurabile rischio di sovradiagnosi di lesioni indolenti) mentre per le

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA
118
PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI 112

donne con rischio elevato è verosimilmente insufficiente (elevato tasso di ca. intervallo, cancri avanzati alla diagnosi).
Utilizzando in maniera complementare i diversi fattori si può ottenere una stima predittiva abbastanza accurata del rischio che potrebbe nel futuro differenziare le raccomandazioni per lo screening (età all'inizio, frequenza e metodo) e per i gruppi a rischio più elevato proporre interventi di prevenzione farmacologica per ridurlo. Quindi un'accurata stima del rischio di sviluppare tumore della mammella può rappresentare un indiscutibile vantaggio non solo per le donne ma anche per il SSN che potrebbe utilizzare le sempre più scarse risorse in modo più appropriato migliorando il rapporto costo-rischi-benefici.

Obiettivi:

- costruire uno score che consenta una stratificazione del rischio di CaM;
- valutare l'applicabilità dello score prodotto per proporre una modulazione personalizzata dello screening;
- verificare la fattibilità di interventi farmacologici per la riduzione del rischio al di fuori del *setting* sperimentale.

Bibliografia

1. Maas P, Barrdahl M, Joshi AD, Auer PL, Gaudet MM, Milne RL, Breast Cancer Risk From Modifiable and Nonmodifiable Risk Factors Among White Women in the United States. JAMA Oncol. 2016 May 26. Doi: 1001/jamaoncol.2016.1025.
2. Boyd NF, Dite GS, Stone J, Gunasekara A, English DR, McCredie MR, et al. Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. N Engl J Med. 2002; 347: 886-94;
3. Stone J, Dite GS, Gunasekara A, English DR, McCredie MR, Giles GG, et al.The heritability of mammographically dense and nondense breast tissue. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006;15:612-7.
4. Brand JS, Humphreys K, Thompson DJ, Li J, Eriksson M, Hall P, Czene K.Volumetric mammographic density: heritability and association with breast cancer susceptibility loci. J Natl Cancer Inst. 2014; 106(12). Doi: 10.1093/jnci/dju334.
5. Li H, Feng B, Miron A, Chen X, Beesley J, Bimeh E, et al. Breast cancer risk prediction using a polygenic risk score in the familial setting: a prospective study from the Breast Cancer Family Registry and kConFab. Genet Med. 2016 May 12. Doi: 10.1038/gim.2016.43);
6. Mavaddat N, Pharoah PD, Michailidou K, Tyrer J, Brook MN, Bolla MK, et al. Prediction of breast cancer risk based on profiling with common genetic variants. J Natl Cancer Inst. 2015; 107(5); djv036.
7. Schmidt MK, Hogervorst F, van Hien R, Cornelissen S, Broeks A, Adank MA,et al. Age- and Tumor Subtype-Specific Breast Cancer Risk Estimates for CHEK2*1100delC Carriers. J Clin Oncol. 2016 Jun 6. Pii: JCO665844.
8. Li J, Holm J, Bergh J, Eriksson M, Darabi H, Lindström LS, et al. Breast cancer genetic risk profile is differentially associated with interval and screen-detected breast cancers. Ann Oncol. 2015; 26: 517-22.
9. Holm J, Humphreys K, Li J, Ploner A, Cheddad A, Eriksson M, Törnberg S, Hall P, Czene K. Risk factors and tumor characteristics of interval cancers by mammographic density. J Clin Oncol. 2015; 33:1030-7.

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA

119

Topic VI: Opportunità per la sostenibilità di sistema mediante la diagnosi precoce finalizzata alla riduzione del *burden* di malattia del cancro

Poiché il cancro rimarrà un importante problema di salute nella società moderna almeno per il prossimo decennio, è imperativo sviluppare strategie innovative basate sulle più recenti scoperte delle 'scienze omiche'.

In tutte le strategie di diagnosi precoce operative fino ad oggi ci sono due limitazioni intrinseche:

- quando la diagnosi evidenzia un risultato positivo, il cancro ha spesso già sviluppato una dimensione che limita le possibilità di intervento;
- per la maggior parte dei tumori, la diagnosi richiede metodologie invasive o semi-invasive, aumentando il disagio del paziente.

Recenti studi di alto profilo in una varietà di istituti di ricerca hanno messo in luce i legami intimi tra cancro e metabolismo cellulare. Studi recenti (condotti presso il Centro di epigenetica e Metabolismo presso l'Università della California) hanno portato a definire una metodologia innovativa, riproducibile e completa per 'leggere' l'insorgenza di cancro dal sangue di pazienti. È stato possibile identificare una '*metabolic signature*' che identifica la presenza del tumore in tutto l'organismo semplicemente analizzando il siero con la analisi metabolomica mediante spettrometria di massa (*MS metabolomics*).

Obiettivi:

- utilizzo della Metabolomica nella diagnosi precoce del cancro;
- pervenire a definire un paradigma da applicare in altri contesti nazionali e internazionali.

Il programma potrebbe essere suddiviso in almeno due sezioni principali:

- *Metabolomica come diagnosi precoce del cancro*. Considerando che allo sviluppo di un cancro è associata una specifica '*metabolic signature*' si tratta di organizzare una rete di operatori che lavorerà di concerto per l'analisi metabolomica di campioni umani provenienti da pazienti affetti da cancro. Tale *partnership* è previsto coinvolga IRCCS, ospedali, centri di oncologia (nella funzione di reclutatori) e una struttura di riferimneto internazionale (come il *Center for Epigenetics and Metabolism-University of California*). I campioni saranno divisi a seconda del tipo di tumore, stadio, sesso, età e tutti gli altri parametri pertinenti. Come controllo saranno utilizzati campioni da individui non portatori di tumore. I campioni saranno analizzati da CEM California e i dati saranno raccolti in base alla classificazione del tipo di cancro.
  Per tutti i campioni sarà eseguita un'analisi bioinformatica allo scopo di identificare un'unica '*metabolic signature*'per i diversi tipi e stadi dei tumori.

- *Esplorazione del macro-ambiente derivato dal cancro.*Gli studi condotti del CEM hanno stabilito che tumori specifici generano un unico macro-ambiente che può essere 'letto' nel sangue di pazienti affetti da cancro mediante *MS metabolomics* e che in effetti, almeno nei topi, una specifica '*metabolic signature*' inizia ad essere evidente molto presto.

Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

120

Questo obiettivo si concentra quindi su due temi principali da affrontare prima in laboratorio e poi tradotto in pazienti umani:

- identificazione di un '*metabolic signature*' da topi ed estenderla ai i malati di cancro;
- sulla base della '*metabolic signature*' individuare i rischi di patologia associata;
- attuare misure di prevenzione adeguate per correggere lo sviluppo di patologie;
- sviluppo e applicazione di una applicazione smart-phone per informare tutti gli individui dello sviluppo di alterazioni metaboliche

Il CEM provvederà all'analisi metabolomica tramite spettrometria di massa dei campioni, alla interpretazione dei dati (Biocomputing), all'elaborazione del profilo globale di salute e del 'Profilo metabolico' per ogni individuo e gruppi.

Topic VII: I malati senza diagnosi

Anche se non esistono dati epidemiologici certi, probabilmente sono almeno cinquecentomila - un milione i pazienti pediatrici affetti da una malattia rara. Questa definizione accorpa le persone colpite da una delle circa 8000 malattie che hanno una frequenza inferiore ad un caso su 2000 nella popolazione. Circa la metà di esse sono molto rare, interessando meno di una persona ogni 100.000 e, in molti casi, meno di una ogni milione di persone, ma il loro numero complessivo configura comunque un problema sanitario di dimensioni sociali.
Questi dati fissano il contorno delle malattie rare, in particolare la difficoltà nella diagnosi, che spesso viene posta in ritardo o addirittura mai nell'arco della vita; la limitata disponibilità di esperti, di linee-guida utili a definire i livelli minimi di assistenza e di terapie risolutive; la difficoltà per i pazienti ed i loro familiari nel reperire informazioni; la necessità di investire in tutti gli ambiti della ricerca; il senso di solitudine dei pazienti e delle loro famiglie costrette ad affrontare disagi e a sostenere costi gravosi.
A fronte di questi problemi, negli ultimi 10 anni, l'Italia ha costruito una rete di quasi 200 centri accreditati, variabilmente distribuiti tra le regioni, che rappresenta una delle migliori organizzazioni diagnostiche-assistenziali in Europa, come documenta la loro massiccia presenza nelle Reti di Riferimento Europee delle malattie rare.
Quasi due terzi delle malattie rare colpiscono i bambini e circa il 90% ha un'origine genetica. Circa uno ogni tre malati rari non ha una diagnosi e rischia di convivere con una malattia che resterà senza nome. Queste persone, "orfane di diagnosi", ed i loro familiari vivono un isolamento ed una discriminazione persino superiori a quelle che provano gli altri malati rari, dato che la diagnosi è il punto di partenza per costruire il percorso della presa in carico, razionalizzare le scelte terapeutiche e ricevere una consulenza genetica mirata.
Nel 2016 sono state avviate in Italia alcune azioni sinergiche rivolte ai malati senza diagnosi. Un gruppo di medici, liberi professionisti, docenti universitari, imprenditori e amici, accomunati da esperienze di vita che li hanno avvicinati al problema delle malattie senza nome ha dato vita alla *Fondazione Hopen Onlus* (www.fondazionehopen.org), un'organizzazione che si propone di diventare il punto di riferimento per le famiglie e le persone che vivono l'incubo dell'isolamento, dell'abbandono, del non sapere da cosa sono affette. La missione di Hopen è sostenere queste persone, offrire supporto, consulenza e informazioni sul percorso che le famiglie dovrebbero affrontare quando non è disponibile una diagnosi, partecipare al loro vissuto

emotivo, comprendere i loro problemi, creando un senso di appartenenza e solidarietà, collegando le persone colpite dallo stesso problema. Secondo l'associazione gemella *Swan UK* (www.undiagnosed.org.uk) circa il 50% dei bambini con disabilità nell'apprendimento ed il 60% di quelli con difetti multipli non riescono ad avere una diagnosi precisa e definitiva. Questi numeri disegnano due priorità: il bisogno di ricerca orientata a fornire una risposta diagnostica e la necessità di creare ambulatori dedicati alla loro presa in carico.

La Fondazione Telethon e l'Ospedale Bambino Gesù , in raccordo con la Rete delle malattie rare, sono in questo momento i due principali alleati di Hopen e sono impegnati ad offrire ai malati senza diagnosi un percorso in grado di accompagnarli dalla definizione della loro condizione clinica alla implementazione di azioni e strategie utili a rispondere ai loro bisogni di salute, e a fornire un'assistenza multi-specialistica prolungata nel tempo.

Le attività di ricerca rivolte alle persone senza diagnosi beneficiano oggi di due acquisizioni fondamentali. Da un lato la nozione che la maggior parte di queste malattie ha una base genetica e perciò la loro origine può essere indagata utilizzando un approccio genetico o genomico; dall'altro lato, la rivoluzione genetica – di fatto una rivoluzione tecnologica – che negli ultimi 15 anni ha abbattuto di circa 100mila volte i costi ed i tempi delle analisi genomiche, aprendo di fatto la possibilità di impiegare queste tecniche su larga scala. Su questi pazienti si utilizzano sia le analisi esomiche, che esaminano quell'1% del genoma dove si localizzano i geni codificanti, che consentono in circa un terzo dei casi di identificare la causa della malattia, sia le analisi dell'intero genoma, che al momento sono penalizzate dalla non completa conoscenza del significato di tutte le varianti identificate e dalla complessità delle indagini bioinformatiche, parte integrante di questi studi.

Il progetto "Malattie senza diagnosi", finanziato da Telethon ed il progetto "Vite coraggiose" dell'Ospedale Bambino Gesù si propongono, con obiettivi parzialmente diversi, di individuare le cause delle malattie genetiche senza diagnosi. La scoperta dei meccanismi biologici di una malattia e della via metabolica implicata contribuiscono a comprenderne meglio la storia naturale e ad ottimizzare i protocolli di presa in carico. La caratterizzazione dei geni responsabili delle malattie rare promuove lo sviluppo di nuovi test diagnostici, identifica nuove malattie, riclassifica malattie simili, delinea nuove correlazioni tra le variazioni genetiche e le caratteristiche cliniche della malattia, consente di implementare programmi di prevenzione e di diagnosi precoce e di offrire una consulenza genetica mirata alla famiglia. I pazienti "orfani" di diagnosi, una volta caratterizzati, vengono messi a confronto, quando possibile, con altri casi simili identificati in altre parti del mondo, per perfezionare la conoscenza degli aspetti clinici della malattia e le possibilità di cura.

L'Unità di Malattie Rare dell'Ospedale Bambino Gesù ha aperto il primo ambulatorio in Italia dedicato ai bambini e alle famiglie senza diagnosi, che opera sia "a distanza", attraverso l'esame della documentazione trasmessa al centro, sia "direttamente", attraverso prestazioni cliniche sui pazienti. Questa nuova attività permette ai genitori di ricevere un parere diagnostico qualificato, con risparmio di risorse per le famiglie già gravate dai costi delle malattie croniche e invalidanti; garantisce prestazioni diagnostiche ed assistenziali multispecialistiche mirate ai reali bisogni del bambino, attraverso la preventiva acquisizione della storia e della documentazione clinica; assicura alle famiglie la gestione del paziente da parte di un *case manager*, che svolge la funzione di tramite nella comunicazione tra la famiglia e gli specialisti che partecipano alla gestione del bambino e che è garante del percorso diagnostico e della condivisione dei referti; ottimizza l'impiego delle risorse disponibili; migliora i tempi di risposta e di intervento e l'appropriatezza prescrittiva.

L'alleanza creata tra assistenza e ricerca, a favore dei pazienti senza diagnosi, si propone come un volano capace di fare uscire queste persone dalla solitudine e dalla discriminazione e di promuovere interventi in

12

grado di aiutarle a prendere decisioni utili a ridurre le disuguaglianze culturali e sociali, nel rispetto dei loro valori e delle loro aspettative.

L'obiettivo generale è quello di rendere più efficiente il sistema di diagnosi, indirizzando ia pazienti candidati a centri di riferimento che possano eseguire analisi esomiche per malattie di sospetta natura genetica non identificata. Tale obiettivo comporta interventi di strutturazione dell'offerta e di sensibilizzazione verso i possibili target e or i medici non specialistici.

Obiettivi Specifici:

- *Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale di carattere nazionale:* costruire, in raccordo con la rete delle malattie rare, un percorso di livello nazionale per l'invio a centri selezionati dei pazienti eleggibili
- *Efficienza:* abbattere i costi della presa in carico dei pazienti affetti da una probabile condizione genetica, senza diagnosi
- *Piattaforma:* potenziare gli strumenti web-based per migliorare il livello dell'informazione e facilitare la comunicazione fra i vari *stakeholders*
- *Formazione:* sviluppare strumenti di formazione dei medici non specialistici (v. sopra Topic II Formazione e *literacy*)

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta - REGIONE PUGLIA

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

123

CAPITOLO 8

APPROFONDIMENTI

8.a Aspetti etici degli approcci genomici

La rapida evoluzione e diffusione di tecnologie di sequenziamento genomico di seconda generazione (*Next Generation Sequencing*, NGS) ha alimentato la discussione su questioni bioetiche connesse all'utilizzo delle stesse, sia in ambito diagnostico, che di ricerca.
Di particolare rilevanza sotto il profilo bioetico, è la gestione di quelli che vengono definiti reperti incidentali (*Incidental Findings*, IF). Con tale termine si definiscono quelle mutazioni o variazioni che possono avere implicazioni cliniche, che vengono riscontrate casualmente attraverso analisi genetiche effettuate per un'indicazione medica differente.
Poiché spesso tali reperti, allo stato delle conoscenze attuali, non sono interpretabili e possono avere un significato incerto, si rende chiara la necessità di disporre di linee guida condivise che supportino la più idonea gestione di questi risultati, nei confronti di quesiti sia clinici, che di ricerca.
Il Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB) ha risposto a questa necessità con la stesura di un documento dal titolo "Gestione degli *incidental findings* nelle indagini genomiche con le nuove piattaforme tecnologiche", che si propone di riportare alcune indicazioni scaturite dalla discussione tenutasi all'interno di un Gruppo di Lavoro coordinato dai Proff. Monica Toraldo di Francia e Bruno Dallapiccola.

In sintesi, le raccomandazioni formulate in materia di gestione di reperti incidentali ottenuti con tecnologie di NGS sono così riassumibili:

- I laboratori che effettuano tali test dovrebbero rispondere a requisiti di qualità standardizzati e omogeneamente condivisi a livello nazionale. Si auspica inoltre la creazione di una rete di collaborazione e scambio dati tra laboratori di genetica.

- I centri di genetica dovrebbero condividere regole per la scelta delle tecnologie biomolecolari utilizzate, ed essere provvisti di adeguati mezzi e metodologie per la conservazione del campione biologico e dei dati del paziente.

- Per l'ottenimento di un consenso pienamente informato, sarà necessaria la chiara e completa informazione, attraverso consulenze genetiche pre- e post-test, su potenzialità e limiti della analisi in questione. In particolare, il Professionista incaricato dovrà illustrare il significato del riscontro di reperti incidentali di potenziale valenza clinica e di varianti di significato incerto, ponendo l'attenzione sulle ricadute di tali risultati non solo per il paziente stesso, ma anche per i suoi familiari. Tale professionista è individuato nella figura del Genetista clinico, il quale, nella fase della consulenza post-test potrà avvalersi di altre figure professionali, aventi competenze anche psicologiche, per la gestione ottimale del paziente.

124

- Discostandosi da quanto proposto dalle raccomandazioni americane del 2013, viene mantenuta la distinzione tra paziente adulto e minore. A tal proposito, si raccomanda che al minore, quando raggiunga la maggiore età, sia data libertà di scelta sulla conservazione o meno del proprio campione e dei propri dati.

- Si ribadisce il diritto del paziente di decidere a priori su quali risultati dell'analisi genetica o genomica essere informato. Si riporta nel documento: "*Il paziente deve essere libero di scegliere se rifiutare le informazioni sugli IF, oppure ricevere solo informazioni relative alle patologie prevenibili o trattabili, o ancora conoscere anche i dati che riguardano condizioni patologiche al momento non prevenibili né curabili*".

- Viene ribadita la assoluta priorità della finalità diagnostica dei test su quella della ricerca.

- Nel caso di campioni biologici donati per fini di ricerca, il CNB giudica opportuno che vengano riportati i risultati, in caso di rilevanza clinica, solo a soggetti affetti da malattie rare che al momento si trovino ancora senza diagnosi certa, sempre nel rispetto della volontà dei soggetti stessi di essere informati.

Grazie al dibattito creatosi affrontando tali tematiche, è emersa l'importanza di garantire l'acquisizione, da parte delle figure professionali coinvolte, di competenza in campo bioetico, con la finalità non solo di garantire un'assistenza quanto più adeguata, ma anche di diffondere e promuovere la presa di coscienza da parte dei cittadini sull'argomento.

8.b Test genetici diretti al consumatore (Direct to Consumer)

Nel 2007, diverse compagnie hanno iniziato a pubblicizzare e quindi offrire, attraverso Internet, test genetici direttamente ai consumatori. Questa modalità di effettuazione di test genetici, definita "*direct-to-consumer*" (DTC), rende disponibile sul mercato online direttamente per il pubblico (includendo forme di mercato "*over the counter*", cioè non regolamentato) test su materiale genetico, senza che sia richiesta la supervisione da parte di un professionista sanitario (*European Academies Science Advisory Council*, 2012).
L'utilizzo di test genetici DTC ha avuto un rapido incremento a partire dalla prima commercializzazione nel 2007, e allo stesso modo è andata crescendo la consapevolezza da parte dei cittadini sull'argomento.

Attualmente sono disponibili tre tipi di test genetici DTC:
1°) test che indagano una, o poche, specifiche condizioni patologiche
2°) test che valutano il profilo di rischio per polimorfismi multipli di singolo nucleotide
3°) sequenziamento dell'intero genoma umano.

Ad oggi, in Europa e negli USA vi sono scarsissime norme giuridiche che regolamentino l'utilizzo di questo tipo di test genetici.
Negli Stati Uniti, nel 2013 la *Food and Drug Administration* (FDA) ha vietato la commercializzazione di qualunque tipo di test genetico alla compagnia *23andMe*, per mancanza di conformità con i requisiti legislativi. La FDA ha riconosciuto questo tipo di test come strumento medico non approvato e non regolamentato e si è

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta REGIONE PUGLIA
PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI SEGRETERIA

125

dichiarata preoccupata dalle possibili conseguenze della diffusione direttamente ai consumatori di questo tipo di risultati legati a condizioni di salute.

Dal febbraio 2015, la FDA ha approvato la messa in commercio solamente di un numero ristretto di test genetici DTC, tra i quali il test che valuta lo stato di portatore per la Sindrome di Bloom, venduto dalla stessa compagnia *23andMe*. Attualmente, il sito internet della *23andMe* definisce i risultati dei test sul DNA come "*informazioni genetiche legate alla ascendenza e dati genetici grezzi privi di interpretazione da parte della compagnia stessa*". Nel frattempo, la compagnia ha iniziato a distribuire i propri servizi anche nel mercato del Regno Unito.

In Europa la normativa dei diversi Stati membri è estremamente variabile. In accordo con la legislazione europea corrente, alcuni tipi di test genetici rientrano sotto la regolamentazione dei dispositivi medico-diagnostici in vitro (IVD), e sono pertanto coperti dalla Direttiva 98/79/CE.

La nuova normativa europea in materia di test genetico è in fase di finalizzazione e verrà recepita nel corso dell'anno 2016. Si prevede un periodo di 5 anni per la sua effettiva introduzione, e fondamentalmente richiederà alle aziende di fornire e indicare le evidenze attestanti la validità scientifica dei test.

La Direttiva IVD è stata oggetto delle negoziazioni in sede di cosiddetto 'trilogo' tra Parlamento Europeo, Consiglio e Commissione, e vincolerà legalmente tutti gli Stati membri, senza la necessità che tale Direttiva venga trasposta all'interno degli ordinamenti nazionali dei singoli stati. Inoltre, la Direttiva IVD proposta, si riferirà a quei test che sono venduti ai consumatori all'interno del mercato online europeo, indipendentemente dalla ubicazione del provider.

In Europa, la maggior parte dei Paesi non ha una legislazione specifica sui DTC, sebbene quasi tutti abbiano leggi che definiscono che i test genetici possono essere effettuati solo se prescritti da un medico, e successivamente ad una consulenza genetica attraverso la quale il professionista fornisce le adeguate informazioni circa la natura, il significato e le conseguenze del test, senza prescindere dal consenso informato della persona interessata.

Tuttavia, alcuni Paesi, come i Paesi Bassi e il Regno Unito, possiedono una legislazione specifica sui test genetici DTC. Nel sistema olandese, l'Atto sullo Screening di Popolazione (*Wet op het bevolkingsonderzoek*), lodato a livello internazionale, si pone a tutela di programmi di screening potenzialmente dannosi, attraverso un sistema di licenze; mentre nel Regno Unito le linee guida della *Human Genetics Commission* non hanno validità legislativa.

Nonostante non ci sia una specifica legge sui test genetici DTC in Slovenia, il paese ha firmato e ratificato un protocollo in aggiunta alla convenzione sui diritti umani e la biomedicina nel 2008, riguardante l'uso di test genetici per scopi di salute, adottato dal Consiglio Europeo.

Benchè la Grecia non abbia una specifica clausola legale in campo di genomica DTC, numerose altre leggi, che includono anche norme di *soft law*, creano un quadro più ampio all'interno del quale i servizi di genomica DTC possono trovare collocazione.

È importante sottolineare che tutti i Paesi menzionati regolano i test genetici DTC solo a livello nazionale e non hanno applicazione sui test offerti online da parte di altri Paesi europei o statunitensi (a cui invece è indirizzata la nuova Direttiva IVD).

Infine, l'Australia nel Luglio 2014 ha modificato il *Therapeutic Goods Act* per regolare l'offerta e la pubblicizzazione dei test genetici DTC. Questo tipo di test è vietato in Australia, eccetto nei casi specificamente approvati dalla *Therapeutic Goods Administration*.

I test genetici diretti ai consumatori, oltre ad avere evidenze scientifiche limitate sui loro potenziali benefici, potrebbero essere dannosi, se non accompagnati dalla necessaria consulenza genetica professionale

126

conforme alla legislazione del singolo Paese. Inoltre, la scoperta incidentale di varianti di significato incerto può sollevare preoccupazioni inutili, o interventi inappropriati. Sono state sollevate altre questioni rilevanti, come la protezione dei dati personali nei database, la discriminazione da parte dei datori di lavoro e delle compagnie di assicurazione sanitaria, e la mancanza di disponibilità di un servizio di genetica per la diagnosi e/o la prevenzione, dovuta alla assenza o non competenza degli operatori sanitari.

In alcuni casi, su questo tipo di test, mancano dati riguardo la trasparenza del controllo qualità, riguardo la validità clinica (ad esempio sulla forza di associazione che determina la capacità del test di identificare o predire con accuratezza e affidabilità la patologia di interesse), e la utilità clinica (ad esempio sul bilancio tra rischi e benefici quando il test viene utilizzato per modificare la gestione di un paziente).

Per di più, sono stati associati all'uso di test genetici DTC anche problematiche concernenti disuguaglianze sociali, follow-up non appropriati, ansia, e conseguenze psicosociali negative. Nel 2013, il Parlamento Europeo ha pubblicato i risultati di un'indagine sui test genetici diretti ai consumatori, dalla quale è emerso che la maggior parte dei fornitori di questo tipo di test non mette a disposizione dei consumatori sufficienti informazioni riguardo la natura del test, l'interpretazione dei relativi risultati e le implicazioni che derivano dall'effettuazione del test.

Al fine di supportare il processo decisionale della politica a livello dell'Unione Europea, è stata pubblicata una revisione sistematica sulle prese di posizione, le politiche, le linee guida e le raccomandazioni prodotte da organizzazioni professionali o altri importanti attori, in materia di test genetici DTC e loro utilizzo. In tutti i 17 documenti inclusi nella revisione, i potenziali svantaggi dei test genetici diretti ai consumatori superavano i potenziali benefici.

8.c L'-omica batterica

Verso la medicina dei sistemi

Una nuova sfida dell'-omica, successiva alla decodificazione del genoma umano, è la definizione delle basi molecolari delle malattie, utilizzando informazioni che vengono dai prodotti a valle del genoma umano e dai metagenomi e dai prodotti delle comunità microbiche che abitano i vari distretti dell'organismo. Queste ricerche sono state rese possibili dalla disponibilità di nuove piattaforme tecnologiche, che consentono di passare dall'analisi di un numero limitato di bersagli molecolari (approccio convenzionale "riduzionista" o "discreto"), ad un approccio più generale di tipo "olistico", in grado di valutare l'intero contenuto molecolare (*genomico*) o funzionale (*metabolomico*, *proteomico*) del "sistema biologico".

La "biologia dei sistemi" è diventata una disciplina autonoma in grado di generare metodi utili ad approcciare la "medicina dei sistemi". La mole di dati generati dai genomi e dai loro prodotti, i cosiddetti *"big data"*, è in grado di produrre modelli clinici, senza ipotesi a priori, e di fornire informazioni capaci di descrivere il sistema biologico nel suo insieme. In questo ambito, l'analisi del reguloma (l'insieme degli elementi regolatori come i geni, gli mRNA, le proteine, i metaboliti) può aiutare ad interpretare il meccanismo molecolare dell'intero sistema DNA-proteine; il mutoma può fornire la mappa dell'insieme delle mutazioni geniche nucleari, associate o meno ad una malattia; l'epigenoma può classificare i cambiamenti chimici del DNA, delle proteine e degli istoni, in diverse condizioni ambientali; l'esoma può analizzare gli RNA maturi dopo rimozione intronica mediante meccanismi di *splicing* dell'RNA; il trascrittoma può catalogare i vari RNA, tra i quali quelli tradotti in proteine, che garantiscono il flusso paradigmatico dal genotipo al fenotipo.

127

Le tecnologie della proteomica e della metabolomica analizzano i prodotti del genoma (cioè il proteoma e il metaboloma) in grande dettaglio e profondità, caratterizzando proteine, metaboliti, mappe metaboliche, profili di glicosilazione proteica e contenuto lipidico. Conoscere questi aspetti significa realizzare un'integrazione dei dati appartenenti a livelli di organizzazione biologica profondamente diversi ed interpretare il flusso delle informazioni biologiche dai geni ai loro prodotti. Nonostante gli importanti progressi in questi campi, esiste ancora un sostanziale divario tra i dati sperimentali e la medicina pratica, soprattutto quando queste nuove conoscenze vengono valutate in termini di utilità clinica e, perciò, di beneficio per il paziente. Per trasferire la medicina dei sistemi nella pratica clinica, le comunità scientifiche e cliniche necessitano di condividere i dati, avendo accesso a database controllati, annotati e disponibili, così come è accaduto per lo *Human Genome Project*.

In quest'ottica, un approccio promettente è rappresentato dalla ricostruzione delle reti molecolari funzionali, mediante l'integrazione di dati di elevata qualità, ottenuti dalla genomica funzionale e dalla proteomica, che contribuiscono alla panomica, basata sulla combinazione di informazioni sui geni, sulle proteine, sulle vie metaboliche e sulle caratteristiche cliniche dei pazienti.

La medicina dei sistemi e le scienze -omiche, inclusa la metagenomica, stanno progressivamente trasferendo alla clinica le evidenze desunte dalla ricerca traslazionale sui sistemi complessi e sul microbiota umano.

L'ecosistema microbico intestinale

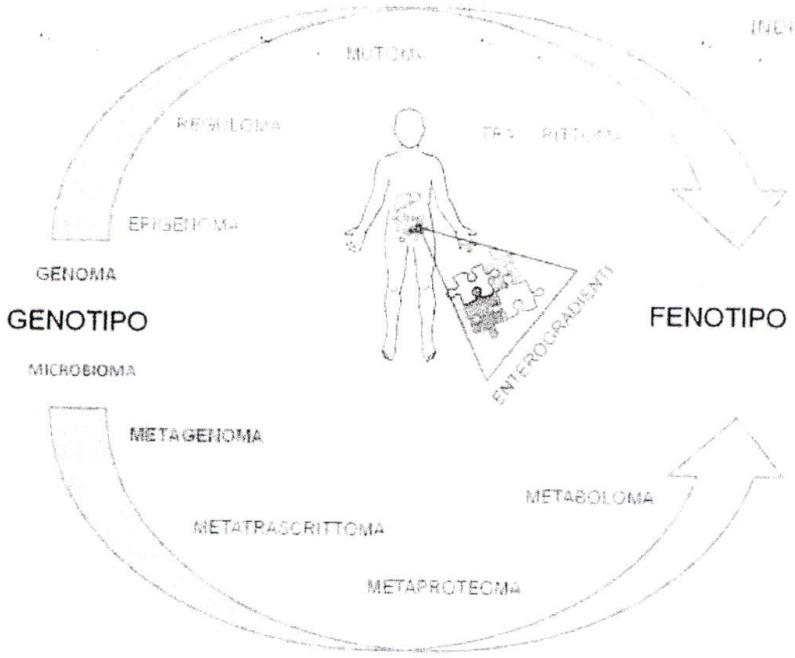
Il microbiota intestinale è un complesso ecosistema costituito da 10^{14} batteri, altamente eterogeneo in termini di diversità microbica. Il suo intero contenuto genomico o microbioma, che è oltre 100 volte più grande rispetto al genoma umano, viene definito metagenoma. I componenti microbici del microbiota rivestono un ruolo fondamentale nella salute, agendo come barriera contro i patogeni e arginando l'invasività della mucosa intestinale con una modalità altamente dinamica, esercitando funzioni metaboliche, fungendo da cuscinetto per effetto-massa e stimolando lo sviluppo del sistema immunitario dell'ospite.

Le tecnologie -omiche (genomica, metabolomica, proteomica) stanno contribuendo a conoscere l'ecosistema del microbiota, a chiarire gli aspetti della tassonomia delle sue comunità microbiche (i filotipi), della loro modulazione e dell'interazione attiva con gli stimoli esterni ed il cibo (metabotipi), nel contesto della variabilità genetica dell'ospite. Utilizzando un approccio interdisciplinare che si colloca all'interfaccia tra la ricerca di base e la clinica, si sta descrivendo il ruolo del microbiota nell'insorgenza e nella progressione di varie malattie, dalla simbiosi fisiologica, l'eubiosi, allo stadio della disbiosi microbica.

La caratterizzazione *(profiling)* del microbiota umano consente di valutare, anche se ancora in modo indiretto, le più importanti modificazioni che l'ambiente (esposoma) può esercitare sul genoma dell'ospite. Tale caratterizzazione, che ha assunto recentemente il ruolo di un test diagnostico, permette di riconsiderare le correlazioni genotipo-fenotipo in condizioni fisiologiche e patologiche nell'infanzia e nell'età adulta, attraverso l'individuazione degli enterogradienti del microbiota. Le informazioni metaomiche che ne derivano integrano quelle ricavate dalle altre tecniche e discipline -omiche nella descrizione del genoma dell'ospite e dei suoi prodotti (Figura 4).

Figura 1. Interazioni individuali genotipo-fenotipo basate sulla caratterizzazione del microbiota, ottenuta con strategie -omiche e meta-omiche integrate.

128



Quando diversi fenotipi patologici, associati ad una singola modificazione genetica, vengono catalogati e associati agli enterotipi microbici, l'insieme dei profili fenotipici diventa pleiotropico. E' possibile allora fare riferimento ad un "superorganismo", che implica un ruolo diretto o indiretto del microbiota sulle malattie. Per ottimizzare lo studio delle comunità complesse del microbiota intestinale, sono necessari strumenti genomici avanzati, in particolare le tecniche di sequenziamento di seconda generazione, incluso il pirosequenziamento. Queste tecnologie superano i limiti posti dall'isolamento e dalla coltura microbiologica e sono in grado di correlare/comparare specifici profili batterici a patologie di varia natura.

Metagenomica e microbiota umano

Le nuove tecnologie non solo hanno evidenziato la complessità dell'ecosistema del microbiota, ma anche hanno permesso di identificare nuove popolazioni batteriche, affrancandosi dai vecchi approcci coltura-dipendente. Le principali tecniche utilizzano: (a) sonde oligonucleotidiche ed oligonucleotidi che ibridizzano sequenze di RNA ribosomale su piattaforme, come il DNA-*microarray* e l'ibridazione fluorescente *in situ*; (b) eterogenei profili di PCR di comunità complesse, ottenuti mediante elettroforesi in gradiente denaturante e di temperatura (esempio PCR-DGGE e PCR-TGGE); (c) PCR *real-time* per l'analisi qualitativa e quantitativa; (d) metagenomica; (e) proteomica e metaproteomica.

Anche se la composizione delle specie batteriche presenta sostanziali differenze interindividuali e varia nel tempo, le attività codificate dal microbioma sono maggiormente stabili. Questo non sorprende, in quanto la maggior parte della popolazione microbica condivide un gruppo di geni richiesti per l'adattamento all'ambiente intestinale. Pertanto, l'analisi della diversità e della composizione delle specie e delle loro caratteristiche

REGIONE PUGLIA
PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

metaboliche fornisce le basi la comprensione dello stato di salute e di malattia in tutte le età della vita. Gli studi metagenomici su campioni mucosali e fecali ottenuti dalla persone sane hanno associato tale diversità alla presenza di Firmicútes, Bacteroidetes, Próteobacteria, Fusobacteria, Verrucomicrobia, Cyanobacteria, Spirochaeates e Actinobacteria.

L'analisi del microbiota comprende un approccio metagenomico e metabolomico. Mentre gli studi genomici identificano le associazioni tra le variazioni del genotipo e dei fenotipi della malattia, quelli metabolomici correlano i fenotipi metabolici ai fenotipi della malattia. Attraverso la produzione di composti antimicrobici, acidi grassi volatili e acidi biliari chimicamente modificati, il microbiota intestinale crea un ambiente metabolicamente molto reattivo, definito bioreattore.

Le analisi metaboliche ^{1}H-NMR, GC-MS degli estratti fecali forniscono importanti chiarimenti sulle differenze metaboliche interspecie dei componenti del microbiota e consentono di ottenere informazioni diagnostiche importanti nel caso delle malattie intestinali. In base alle componenti strutturali delle sue cellule, il microbiota intestinale comunica con l'ospite con un profilo di secrezione caratteristico e partecipa al metabolismo dell'ospite. Questo secretoma o metaboloma delle piccole molecole è accessibile nelle feci e nelle urine. Le tecnologie ^{1}H-NMR, GC-MS e LC-MS permettono di monitorare i cambiamenti dei metaboliti, intesi come concentrazione e proprietà chimiche. I profili metabolici ottenuti in combinazione con le analisi multivariate, contribuiscono ad analizzare la cooperazione metabolica ospite-microbiota rispetto al fenotipo, alla patologia e alla dieta. L'analisi combinata del metaboloma nei diversi liquidi biologici, compresi gli estratti delle acque fecali, il plasma e le urine, consente di stabilire collegamenti tra la bioconversione degli ingredienti dei cibi non-digeribili, la loro bio-disponibilità e il loro effetto sul metabolismo dell'ospite, anche in relazione con la patologia concomitante.

E' stata ampiamente documentata la complessità del microbiota intestinale e l'effetto modulatorio esercitato da diversi fattori endogeni ed esogeni. L'alimentazione nei primi mesi di vita è uno dei principali determinanti della salute del bambino, nonché del benessere successivo dell'adulto. Infatti, la modulazione del microbiota in epoca perinatale ed infantile influenza lo sviluppo del sistema immunitario ed il successivo stato di salute. Lo sviluppo del microbiota intestinale correla con la sensibilizzazione allergica nella prima infanzia e predispone agli sbilanciamenti metabolici alla base dell'obesità e del rischio cardiovascolare in età adulta.

The Human Microbiome Project, promosso dal *National Institutes of Health*, si propone di identificare e di caratterizzare i *taxa* dei microbioti umani ed il loro rapporto con lo stato di salute e di malattia. Già oggi è chiaro che il microbiota svolge un ruolo sulla salute molto più importante di quanto si potesse immaginare. Comprendere le dinamiche delle popolazioni batteriche e governarle, piuttosto che aggredirle con antibiotici, potrebbe rivelarsi strategica per sconfiggere numerose malattie ed i crescenti fenomeni di resistenza antimicrobica. Di conseguenza, si potrebbero gestire le comunità microbiche in base al loro contenuto ed equilibrio metabolico.

Il sequenziamento genico ha consentito di avviare l'analisi delle comunità microbiotiche, che spesso presentano interazioni molto complesse. Di conseguenza, è venuto meno il classico concetto di infezione associata ad un singolo organismo, essendo stato scoperto che varie malattie sono causate dagli squilibri nella popolazione degli organismi che comunicano con l'ospite. Questo nuovo modello può essere allargato a diversi quadri patologici, non solo quelli strettamente infettivi. Si ritiene che le alterazioni del microbiota concorrano a molte malattie infiammatorie croniche, alle allergie, al diabete, all'obesità. Tanto più è elevata la diversità, tanto minore è la probabilità che i patogeni esterni invadano e si stabiliscano all'interno dell'organismo. Infatti, se tutte le nicchie sono occupate, diventa difficile per gli "invasori" collocarsi fisicamente e divenire operativi. Tuttavia, il ruolo del microbiota nella patogenesi non si limita alla "competizione

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA
130
PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

esclusiva": infatti il microbioma interagisce con l'ambiente e con il patrimonio genetico costituzionale. In sostanza, ogni persona possiede due patrimoni genomici: quello costituzionale ed il microbioma. Le fluttuazioni nelle popolazioni del microbiota si possono tradurre nella disbiosi e perciò nell'insorgenza di patologie e, rispettivamente nella loro regressione. La capacità di governare queste fluttuazioni può aprire nuove prospettive alla medicina del futuro, attraverso azioni mirate sulle componenti modificabili del microbiota.

8.d Test post-natali per le malattie cardiovascolari mendeliane

Negli ultimi 25 anni sono stati individuati i geni responsabili di diverse forme ereditarie di patologie cardiache aritmiche e/o strutturali associate a morte improvvisa. Ciò ha determinato l'introduzione di numerosi test genetici e un notevole sviluppo della cardiogenetica in ambito clinico. Le patologie in questione sono diverse (Tabella 14), e nel complesso sono comuni nella popolazione generale (ad es., la prevalenza stimata delle cardiomiopatie ipertrofiche è di circa 1 su 500; quella della sindrome del QT lungo circa 1 su 2.000). Sono state sviluppate linee guida per la diagnosi, la sorveglianza e il trattamento dei soggetti affetti da queste condizioni così come dei soggetti (ancora) sani portatori delle alterazioni genetiche causali.
Anche grazie allo sviluppo delle tecnologie di sequenziamento di nuova generazione, l'applicazione dei test cardiogenetici è quindi in grande crescita. Ciò comporta un rischio di incremento di richieste e usi impropri, anche perché l'utilità dei test varia a seconda delle diverse condizioni genetiche. A causa della notevole eterogeneità genetica e della incompleta detection rate (compresa tra il 20% e il 75% circa, a seconda della patologia) un esito negativo di un test genetico non esclude di per sé la possibilità che un individuo sia affetto dalla patologia per cui è stato richiesto il test. Inoltre questi test sono spesso complicati dal riscontro di varianti di significato incerto (VUS).
Il documento di riferimento è l'"*Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies*", riguardante in modo specifico i test genetici stilato congiuntamente dai principali esperti in materia di diversi continenti. L'impiego dei test genetici è discusso anche in altri documenti focalizzati sulla diagnosi e la terapia di alcune di queste condizioni, tutti approvati dalle società scientifiche cardiologiche nazionali e internazionali. Come per le altre patologie genetiche su base mendeliana, le evidenze disponibili non derivano da studi randomizzati o condotti in cieco, bensì dai dati di registri specifici per patologia. Le raccomandazioni sono quindi per definizione basate su livelli di evidenza C (opinione di esperti).

Il PDTA per queste patologie deve prevedere:

1. Riconoscimento della condizione
2. Ricorso alla diagnosi genetica nei probandi in base al quadro clinico
3. Test a cascata nei familiari sani una volta accertata la presenza di una variante genetica familiare responsabile della patologia
4. Attuazione delle opportune misure preventive e terapeutiche nei soggetti a rischio

Per quanto riguarda il punto 1, è necessario che la diagnosi sia formulata rispettando criteri condivisi dalle società scientifiche nazionali e internazionali del settore, da cardiologi esperti di elettrofisiologia e in particolare di cardiopatie aritmiche genetiche. È stato stimato che le canalopatie occupano meno del 20% della

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA
131
PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

formazione dei cardiologi elettrofisiologi pediatrici e meno del 10% di quella degli specialisti dell'adulto. Ciò implica la necessità di colmare le carenze formative su questi temi.

In merito al punto 2, il grado di evidenza e la forza delle raccomandazioni sull'esecuzione del test genetico variano tra le diverse patologie (Tabella 14) e dipendono:
1) dalla sensibilità, specificità, potere predittivo positivo (PPV) e potere predittivo negativo (diversi tra i gruppi di patologie considerati) in relazione al quadro clinico
2) dalla disponibilità di interventi terapeutici/preventivi efficaci (solo per alcune patologie le persone a rischio possono giovarsi di trattamenti efficaci, a volte specifici per particolari assetti genetici).
Per una stessa condizione il grado di evidenza in favore dell'esecuzione del test genetico diagnostico può essere diverso a seconda del quadro clinico.

Per il punto 3, l'esecuzione del test genetico a cascata nei familiari sani a rischio è sempre raccomandata quando sia stato individuato il difetto genetico responsabile del quadro clinico del probando. Non è invece considerata l'esecuzione del test in persone sane con storia familiare positiva qualora non sia stata individuata la variante genetica causale familiare oppure non sia stato condotto nessun test su un parente affetto.

Infine, per il punto 4, le misure raccomandate, per le quali sono necessarie competenze cliniche specifiche, comprendono: uso di farmaci per ridurre il rischio di episodi aritmici, controindicazione di specifici farmaci che possono innescare episodi aritmici, impianto di defibrillatori, denervazione simpatica cardiaca sinistra, identificazione e correzione di anomalie elettrolitiche causate da alimentazione o episodi di vomito/diarrea, valutazione dell'opportunità di eseguire attività fisica a livello competitivo.

È raccomandato un approccio multidisciplinare, con il coinvolgimento di cardiologi specializzati nelle patologie cardiache ereditarie e genetisti, per assicurare la competenza necessaria a svolgere una adeguata consulenza genetica. È opportuno che il processo di consulenza pre- e post-test e il test genetico stesso siano svolti presso centri esperti nella valutazione genetica e nel trattamento delle suddette patologie.
L'analisi di un grande numero di geni aumenta inoltre la probabilità di individuare varianti genetiche di significato incerto (VUS). La probabilità di individuare VUS varia tra le diverse patologie. Anche per tale motivo si raccomanda di non eseguire questi test in assenza di chiare indicazioni derivate dall'analisi clinica, né tanto meno come screening nella popolazione generale o in particolari gruppi di soggetti sani (es, atleti o prima di intraprendere attività sportive). In casi dubbi può essere utile inviare prima il paziente ad un centro di riferimento.

Tabella 14. Raccomandazioni per i test genetici nelle cardiopatie genetiche aritmiche e strutturali.

Patologia/gruppo di patologie	Test genetico per probandi[1]	Test genetico a cascata per familiari[1]
Sindrome del QT lungo	Classe I o Classe IIb	Classe I
Tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica	Classe I	Classe I
Sindrome di Brugada	Classe IIa/Classe III	Classe I
Difetto familiare progressivo della	Classe IIb	Classe I

132

conduzione cardiaca		
Sindrome del QT breve	Classe IIb	Classe I
Fibrillazione atriale	Classe III	Classe III
Cardiomiopatia ipertrofica	Classe I	Classe I
Cardiomiopatia aritmogena	Classe IIa/Classe IIb/Classe III	Classe I
Cardiomiopatia dilatativa	Classe I/Classe IIa	Classe I
Ventricolo sinistro non compattato	Classe IIa	Classe I
Cardiomiopatia restrittiva	Classe IIb	Classe I
Sopravvissuti ad arresto cardiaco in ambiente extra-ospedaliero	Classe I/Classe III (Classe I quando la valutazione clinica indica una possibile/probabile cardiomiopatia ipertrofica o canalopatia)	Classe I
Morte improvvisa	Classe I/Classe IIb (in tutti i casi raccomandata raccolta di campione biologico di tessuto per successive analisi genetiche; il test può essere considerato in casi negativi all'autopsia, in particolare se vi sono elementi della storia personale che suggeriscono la possibilità di specifiche forme aritmiche su base genetica)	Classe I

[1]*Classe I*: raccomandato (PPV > 40% e rapporto tra veri positivi e varianti genetiche di significato incerto > 10; *oppure* dimostrata utilità ai fini diagnostici prognostici; *oppure* quando l'esito del test influenza le scelte terapeutiche). *Classe IIa*: può essere utile. *Classe IIb*: può essere considerato. *Classe III*: non raccomandato/non dovrebbe essere eseguito. Per alcune patologie sono fornite raccomandazioni diverse in funzione del quadro clinico (es., per la cardiomiopatia aritmogena il test non è raccomandato – Classe III – quando è presente solo uno dei criteri diagnostici minori, oppure può essere considerato – Classe IIb – quando sono presenti 1 o 2 criteri maggiori).

Raccomandazioni ed Obiettivi Cap.8 d

Da quanto esposto emergono le seguenti priorità, rispetto alle quali sono identificabili i relativi interventi (Tabella 15):

- **Promuovere il ricorso alla diagnosi genetica nei probandi e di programmi organizzati di screening a cascata nei familiari sani.** La disponibilità di sufficienti evidenze scientifiche mette il Sistema Sanitario in condizione di inserire tale screening in modo sistematico nell'ambito dei servizi offerti alla popolazione di riferimento (come definita dalle Linee-guida: v. dopo). Si identifica quindi un intervento di sanità pubblica con le seguenti caratteristiche: basato su valutazioni di efficacia sperimentale; organizzato per profili di assistenza e, quindi, non soltanto delegato alla competenza /sensibilità/ iniziativa tecnico-professionale; mirato all'equità e quindi basato sul coinvolgimento attivo

Sezione promozione della salute, del benessere sociale e del Servizio Civile
REGIONE PUGLIA
PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

della popolazione destinataria; dotato di un esplicito sistema informativo e di valutazione . Sono disponibili LG e raccomandazioni a livello internazionale ma appare comunque utile verificarne la contestualizzazione nel Sistema Sanitario italiano.

- Contestualizzare linee-guida per la il ricorso alla diagnosi genetica nei probandi e dello screening a cascata nei familiari sani. Tale obiettivo può essere conseguito in armonia con il Sistema nazionale linee guida (SNLG) che è impostato per elaborare raccomandazioni di comportamento clinico basate sugli studi scientifici più aggiornati, secondo il proprio metodo; è riconducibile a tale processo anche la collaborazione con società scientifiche ed esperti di settore. In tale framework di livello nazionale potrà essere prodotta una contestualizzazione di una linea-guida. La successiva fase di implementazione è riconducibile alle responsabilità e metodi della programmazione e management dei servizi sanitari regionali e richiede un processo esplicito di recepimento e applicazione

- Organizzazione di un percorso. Assunto che la linea-guida riguarda per definizione la dimensione tecnico-professionale; le raccomandazioni derivate dalla L-G devono portare alla implementazione di un'organizzazione in grado di accogliere la popolazione target in un percorso esplicito, basato su 'nodi organizzativi' chiaramente definiti e procedure di 'ingaggio' precise ed esplicite. Si tratta quindi di definire un PDTA che prenda in carico gli individui destinatari dello screening.

Tabella 15. Interventi identificabili

Argomento: *malattie cardiovascolari monogeniche*		
	Responsabilità operativa	**Indicatori per la valutazione di processo**
Intervento 1: ***Screening 'a cascata' dei familiari di portatori di mutazioni per definite patologie cardiache***		
Azioni .		
• Contestualizzazione linee-guida	intervento 'Centrale'	Disponibilità di linee guida contestualizzate alla realtà italiana: indicatore dicotomico S/N
• Implementare linee-guida	intervento 'Regionale'	Recepimento regionale Linee-guida: indicatore dicotomico S/N
• Definire PDTA	intervento 'Regionale'	Definizione del PDTA da parte della Regione:

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta REGIONE PUGLIA

134

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

		indicatore dicotomico S/N
		Casi trattati all'interno del PDTA: indicatore quantitativo Percentuale sul totale delle prestazioni eseguite in ambito strutture pubbliche/accreditate

8.e Valutazioni economiche

Il quadro generale

Ci sono voluti $ 1 miliardo e 13 anni per sequenziare la prima bozza del genoma umano. Da quel momento, la tecnologia di sequenziamento si è evoluta e il costo del sequenziamento di un intero genoma è sceso a un tasso che supera la legge di Moore. Il costo di sequenziamento dell'intero genoma è sceso da $100-$300 milioni nel 2001 a circa $ 10 milioni nel 2007. Tale prezzo, però, limitava il sequenziamento solo a laboratori con un'alta competenza, ben finanziati, o a iniziative pubbliche. Nel 2008, grazie a nuove ricerche e all'avanzamento della tecnologia (con strumenti di sequenziamento del DNA di seconda generazione) si è avuta un'accelerazione nella capacità di sequenziamento di interi genomi, ad una velocità di gran lunga superiore a quella sperimentata dall'industria dei semiconduttori e computer. Nel 2009, il costo e la durata del sequenziamento di un intero genoma erano ulteriormente diminuiti, rispettivamente, a $ 50.000 e due mesi. A maggio 2011, il prezzo per il sequenziamento di interi genomi umani era sceso a $ 5.000 per genoma. Nel gennaio 2014, una nuova tecnologia ha permesso di sequenziare il genoma umano a un prezzo pari a $ 1,000 (anche se il prezzo di $ 1000 non riflette il costo di interpretazione dei dati genomici). Questa cifra rappresenta una soglia importante, una soglia critica di costo che ha posto il sequenziamento in linea con altre indagini diagnostiche avanzate.

Guardando al futuro, quello che si può osservare è che l'innovazione nelle tecnologie e strategie di sequenziamento del genoma non sembra rallentare. Inoltre, i fattori chiave da considerare nello stimare il costo futuro per ottenere una sequenza del genoma umano - in particolare, la quantità di genoma (intero *vs.* esoma), la qualità e l'analisi dei dati associati (se necessaria) – rimarranno probabilmente gli stessi. Ciò dovrebbe portare a pensare che si possa verificare una continua riduzione del costo per il sequenziamento del genoma umano.

Tuttavia, con le piattaforme di sequenziamento già oggi previste nei prossimi anni, la tipologia dei dati di sequenza generati e i costi ad essi associati continueranno ad avere una dinamica molto sostenuta: ci saranno infatti sempre più informazioni, di maggiore qualità, anche se a costi unitari più bassi. Questo comporterà che nei prossimi anni, per quanto si possa immaginare un'ulteriore discesa dei prezzi, la stima del

135

costo di sequenziamento dipenderà molto dalla velocità con la quale da un lato crescerà la quantità e qualità dei dati di sequenziamento e dall'altra scenderanno i costi unitari.[2]

Ciò che invece non appare possibile nei prossimi anni è che il costo di integrazione del sequenziamento nella pratica clinica possa seguire i costi di produzione delle sequenze di DNA. Allo stesso modo, vi saranno problemi nel vedere scendere i costi di interpretazione delle varianti genomiche. Infatti, fin tanto che l'interpretazione dipenderà dall'utilizzo di capitale umano altamente qualificato, dato il tasso di nuove varianti che non sarà presente nei database e il tempo necessario per valutare o rivalutare le varianti, sarà improbabile che i costi di interpretazione delle varianti possano scendere allo stesso ritmo dei costi di generare sequenze di DNA. Allo stato attuale, la capacità di raccogliere dati di sequenziamento supera di gran lunga la capacità della comunità medica di interpretare, capire e agire di conseguenza. Le attuali tendenze nelle tecniche di analisi dei big-data e l'avanzamento degli algoritmi di intelligenza artificiale potrebbero portare a sviluppare strumenti di supporto decisionale per aiutare gli operatori sanitari a identificare e gestire al meglio i pazienti con specifiche caratteristiche genetiche. In quel caso, l'IT in campo medico trasformerà la pratica della medicina.

Rimarranno alti anche i costi delle infrastrutture che possono permettere ai clinici di usare il sequenziamento. Infatti, secondo Christensen et al. (2015) la maggior parte dei ragionamenti sui costi di sequenziamento genomico è concentrata sui costi per paziente di sequenziamento, reporting e follow-up medico. Una componente fondamentale che spesso viene trascurata è quella delle esigenze infrastrutturali per il sequenziamento genomico, che sono molto alte. L'interpretazione delle varianti può richiedere ingenti sforzi in termini di strutture, personale, e software, che vanno realizzati *ad hoc* per le esigenze di analisi immediata, per quelle di ri-analisi, e per l'integrazione delle informazioni genomiche con altri tipi di informazioni (tipicamente provenienti da cartelle cliniche). Inoltre, l'archiviazione dei dati, la manutenzione, il trasferimento e il processo di analisi sono tutte attività che hanno bisogno di notevoli risorse, e si prevede che in futuro possano rappresentare una percentuale crescente dei costi complessivi di sequenziamento. Infatti, il corpo umano è costituito da circa 20 trilioni di cellule viventi, ognuna delle quali contiene circa 20.000-22.000 geni che codificano proteine, senza contare quelli che codificano solo per RNA. La quantità di dati che sono stati e saranno prodotti dal sequenziamento, dalla mappatura e dall'analisi dei genomi spingerà facilmente questa branca della medicina nel regno dei *Big Data*. Ogni genoma umano è composto di oltre 3 miliardi di coppie di basi. Ciò equivale a 100.000 *gigabyte* di dati. Il sequenziamento di molti genomi umani farà tranquillamente raggiungere fino a centinaia di *petabyte* di dati (un petabyte è 10^{15} byte di informazioni digitali), e i dati creati dall'analisi delle interazioni dei geni moltiplica in modo notevole questi volumi. Queste enormi quantità di dati – unite con altrettante enormi quantità di dati fisiologici, clinici e ambientali raccolti dai sensori indossabili (*"wearable technologies"*) – permetteranno ai sistemi sanitari di fornire in modo efficace le cure personalizzate. Tuttavia, sarà anche necessario per il sistema essere in grado di padroneggiare l'arte e la scienza dell'analisi di grandi quantità di dati. Con queste premesse, si potrà anche arrivare a un punto in cui il costo di *re-*

[2]Nel 2015, lo standard di riferimento per le tecniche di *ultra-high-throughput* WGS corrisponde alla piattaforma HiSeq Xten di Illumina, in grado di generare 10 x 1,8 Tbases in 3,5 giorni, cioè 18.000 genomi umani all'anno (30x). Complete Genomics (una controllata di BGI) ha annunciato il lancio di una piattaforma concorrente *ultra-high-throughput* (chiamata Revolocity) appositamente progettata per applicazioni cliniche (esoma, genoma, RNA-Seq), in grado di sequenziare tra 10.000 (50x) e 30.000 genomi per anno. Nei prossimi 4-5 anni, le nuove tecnologie di terza generazione saranno diventate abbastanza robuste e affidabili da sostituire le attuali per le applicazioni cliniche e diagnostiche. Probabilmente *read-out* diretti e molto lunghi, senza amplificazione (una singola molecola) forniranno informazioni ad alta risoluzione (epigenomics) e informazioni strutturali (aplotipi) da piccole quantità di materiale. Inoltre, la lettura sarà in tempo reale e sarà quindi probabilmente molto veloce.

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA
PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

136

sequencing dei pazienti diventerà meno costoso della memorizzazione del file contenente le informazioni genetiche per la sua ri-analisi.

Inoltre, non vanno trascurati i costi relativi ai programmi di formazione che sono specifici per le esigenze di sequenziamento genomico. L'evoluzione della tecnologia genomica avrà importanti implicazioni sulla forza lavoro. Sarà necessario avere programmatori e analisti altamente qualificati per interpretare dati complessi. L'aumento dello screening preventivo richiederà molteplici professioni sanitarie (ad esempio dietisti e farmacisti) che saranno coinvolte nel processo di risposta terapeutica del programma di screening. Tuttavia la formazione, assunzione e il mantenimento del personale di laboratorio è visto come una sfida. Vi è una carenza di patologi così come di staff tecnico. Molti medici non genetisti hanno una limitata comprensione della genetica delle malattie di cui si occupano o della genetica in generale. La formazione degli operatori sanitari potrebbe iniziare con l'integrazione della genomica nei programmi di formazione primaria, oltre alla formazione dei professionisti esistenti. Allo stesso modo l'istruzione pubblica dovrebbe intervenire con l'integrazione di corsi di genetica nei curricula della scuola (come fatto per l'informatica). Contemporaneamente, andrebbe cercato un più ampio coinvolgimento della comunità, cui andrebbero spiegati meglio il ruolo, le potenzialità e i limiti di questa branca della scienza medica.

La medicina basata sulla genomica offre l'incredibile promessa e il potere di rivoluzionare la cura clinica, e cambia in modo esponenziale come analizzare le informazioni sanitarie. Quanto fino ad ora presentato deve porre in risalto che la rivoluzione genomica, e la sua integrazione nel sistema sanitario, avranno effetti clinici, etici, sociali ed economici che vanno ben oltre il settore sanitario e coinvolgeranno ampie parti del sistema economico, in particolare quelle ad alto valore aggiunto. E' per questo motivo che in paesi come gli Stati Uniti, il Regno Unito e la Cina negli ultimi anni si sono avviati piani nazionali d'investimento ambiziosi, volti a sviluppare una strategia nazionale capace di sostenere l'industria tecnologica più avanzata. In Europa, paesi quali Estonia, Germania, Olanda e Slovenia hanno iniziato a integrare la medicina genomica all'interno dei loro sistemi sanitari.

Più recentemente, in Francia, è stato proposto un piano nazionale della genomica che ha i seguenti obiettivi: *a)* definire l'importanza del sequenziamento del genoma nella medicina di oggi; *b)* prevedere gli sviluppi che potrebbero essere attesi nel corso dei prossimi dieci anni; *c)* fornire alla Francia una posizione di rilevante importanza nel settore della ricerca genomica; *d)* definire come nei prossimi 10 anni la genomica possa integrarsi negli attuali piani e nelle priorità di assistenza sanitaria, cercando di garantire la coerenza tra l'attività dei medici e le strategie sulle linee di ricerca nazionali; e, infine, *e)* valutare le sfide che la genomica porta in termini di innovazione, capitalizzazione e sviluppo economico, tenendo conto dei vincoli posti dagli aspetti tecnologici e etici.

La complessità del fenomeno e le ricadute che esso potrebbe avere sul paese implicano la necessità di integrare il sistema sanitario con il sistema industriale e con quello della ricerca. Questo è anche il modello dominante che si sta imponendo a livello mondiale, con attività coordinate ad altissimo livello ("*The 100,000 Genomes Plan*" coordinato dal Primo Ministro inglese, o l'iniziativa USA della "*Precision Medicine Initiative*" coordinata dal Presidente Barack Obama). Gli interessi in gioco, le ricadute in termini economici e le aspettative in termini di salute indicano chiaramente come il tema della genomica debba essere affrontato a livello di "sistema-paese" e non, invece, come un fenomeno legato al solo settore sanitario. A testimonianza di ciò, basti considerare che la Gran Bretagna abbia investito 300 milioni di sterline per "*The 100,000 Genomes Plan*" (che in quattro anni sequenzierà 100mila genomi di 70mila pazienti e relativi familiari) e gli Usa abbiano destinato oltre 200milioni di dollari solo per capire come investire nella «Precision Medicine Initiative», con l'obiettivo del sequenziamento di un milione di genomi. Si tratta anche in questo caso di investimenti a fondo

137

perduto, ma strategici perché in quei Paesi si è capito che la ricerca e l'innovazione nel campo della genomica assicurano sviluppo economico. Come ha ricordato il presidente Obama, ogni dollaro investito nel costoso Progetto Genoma Umano si moltiplica per 140!

I costi della genomica e la sostenibilità per l'SSN

Uno dei potenziali scenari che la rivoluzione genomica sembra aprire è quello di una medicina personalizzata in cui i test genomici saranno in grado di identificare le anomalie clinicamente rilevanti nelle prime fasi del decorso della malattia, guidando così gli operatori verso scelte tempestive ed efficaci. Con la medicina personalizzata si potrà quindi:

- spostare il focus della medicina dalle cure alla prevenzione;
- indirizzare la scelta della terapia ottimale per il paziente e ridurre i tentativi ed errori di prescrizione;
- evitare le reazioni avverse al farmaco;
- aumentare l'aderenza del paziente al trattamento;
- migliorare la qualità della vita del paziente;
- capire meglio gli usi ulteriori o alternativi dei farmaci.

La grande opportunità che la genomica offre è, dunque, la sua capacità di introdurre nuovi modelli scientifici, medici e di *business*. Attraverso l'introduzione della medicina personalizzata si potranno segmentare le popolazioni in gruppi di pazienti con caratteristiche che li legheranno a una maggiore o minore probabilità di rispondere a un particolare trattamento o evitare gli effetti collaterali dello stesso. In tal modo, quello che si cambia non è solo il modo con il quale si sviluppano i farmaci, ma anche la pratica della medicina. Con la diffusione di *ultra-high-throughput sequencing*, un numero sempre più elevato di pazienti potrebbe beneficiare di indagini genomiche di routine: non solo i pazienti affetti da malattie rare e tumori, ma anche quelli con particolari malattie comuni. L'accesso alla medicina genomica rappresenterebbe, quindi, una sfida interessante per la salute pubblica.

Se tutto ciò si realizzasse, si potrebbe quindi immaginare che la medicina "genomicamente informata" aiuterebbe a controllare il costo complessivo delle cure sanitarie, poiché costerà meno e potrà fornire una migliore assistenza lungo tutto l'arco di vita del paziente. Su questo punto, però, i pareri sono in parte discordanti. Infatti, a oggi, lo stato delle cose su questi temi non è ancora del tutto chiaro, non essendo noti molti degli effetti che questa rivoluzione potrà avere a valle dei sistemi sanitari, sia in termini di costi, sia di organizzazione e gestione del sistema.

Da un lato c'è chi sostiene che si possano avere sostanziali risparmi sulla spesa sanitaria in virtù di vari fattori: un numero ridotto di costose e inutili procedure diagnostiche; test più sensibili e più veloci; riduzione di trattamenti farmacologici inefficaci e potenzialmente pericolosi (con la conseguente necessità di dover trattare le reazioni avverse); maggiori benefici sociali ed economici derivanti da un significativo miglioramento della speranza di vita in buona salute. In parallelo, un nuovo quadro industriale innovativo sarà costruito, e sarà fonte di sviluppo economico e di occupazione.

Dall'altro, c'è chi sostiene che questa visione ottimistica del futuro possa essere in qualche modo alterata da una serie di incertezze, tra cui: 1) la reale capacità di identificare variazioni genomiche clinicamente rilevanti nell'intero genoma umano; 2) l'esistenza di errori potenziali sia nell'analisi tecnica che in quella

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta REGIONE PUGLIA
132
PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI
138

computazionale[3]; 3) la capacità di gestire e distribuire le enormi quantità di informazioni derivanti dalla genomica, e la successiva disponibilità di efficaci interventi clinici che possano trovare giovamento da tale analisi genomica; 4) e la capacità di dimostrare che la pratica della medicina genomica possa risultare, nei fatti, una migliore alternativa sia per gli individui, sia per la società, sia per i costi dell'assistenza sanitaria. Inoltre, c'è chi sostiene che anche se il maggiore utilizzo della genetica e della genomica nel settore sanitario ha il potenziale per ridurre le diagnosi errate, eliminare i trattamenti inefficaci e aiutare i pazienti a essere dimessi prima - aspetti che potrebbero rappresentare il beneficio finanziario diretto per il SSN – tutto ciò avrà più effetto sulla qualità della vita dei pazienti che sui costi del SSN. Infatti, con molta probabilità questi saranno in crescita a causa di nuovi investimenti in tecnologie e infrastrutture e di potenziali nuovi servizi sanitari che verranno a crearsi una volta che la genomica sarà disponibile. Inoltre, con la personalizzazione della medicina se da un lato si miglioreranno le cure, dall'altro si renderà sempre meno possibile abbattere i costi su numeri elevati di pazienti, con un aumento dei costi unitari.

Secondo Lu e Cohen (2015) la medicina genomica non sarà uno strumento di contenimento dei costi di per sé, ma piuttosto una rivoluzione con il potenziale per abbassare la curva dei costi dell'assistenza sanitaria. Le promesse di "costo-efficacia" non implicano necessariamente la "riduzione dei costi". Infatti, secondo gli autori, attualmente, non si sa in che modo l'adozione sistematica della medicina genomica nella pratica clinica potrà impattare sui costi sanitari. In una recente rassegna condotta da Phillips et al. (2015), molti test di medicina personalizzata hanno dimostrato di essere "costo-efficaci", anche se pochi sono risultati essere "*cost saving*". Considerando che molti altri test di questo tipo disponibili sul mercato e non sono stati valutati nella rassegna e che tanti sono i nuovi test che stanno arrivando sul mercato, saranno necessari ulteriori dati e studi per capire il valore di tali procedure al fine di informare meglio il processo decisionale e la valutazione delle priorità in genomica.

Recentemente una serie di studi condotti su pazienti in età pediatrica hanno provato a rispondere in modo scientifico a questa domanda. Valencia et al. (2015) hanno effettuato uno studio prospettico in cui hanno ottenuto evidenze a favore dell'utilità diagnostica e clinica del "singleton WES" come un test di sequenziamento di primo livello per i bambini con un sospetto di disturbo monogenico. Il costo-efficacia del WES è stato facilmente dimostrato mettendo a confronto i costi del WES con quelli sostenuti fino a quel punto nell'odissea diagnostica affrontata dai pazienti. Inoltre, è stato dimostrato che, in alcuni casi, può essere più conveniente eseguire il WES fin dall'inizio. Stark et al. (2016) hanno, invece, valutato in modo prospettico l'utilità diagnostica e clinica di Singleton WES come test di primo livello nei bambini con sospetta malattia monogenica. Di 80 bambini arruolati, 46 hanno ricevuto una diagnosi genetica molecolare attraverso Singleton WES (57,5%) rispetto ai 11 (13,75%) che ha subito le indagini standard, nello stesso gruppo di pazienti. La gestione clinica è cambiata dopo la diagnosi in 15 dei 46 partecipanti con diagnosi (32,6%). Dodici genitori hanno ricevuto una diagnosi genetica a seguito di test a cascata, e 28 coppie sono state identificate come ad alto rischio di recidiva nelle gravidanze future. Il "singleton WES" ha ottenuto risultati migliori rispetto alle procedure standard sia in termini di tasso di diagnosi, sia di benefici dall'avere una diagnosi certa, vale a dire, l'impatto sulla gestione del bambino e una maggiore chiarezza immediata sui rischi della riproduzione per la

[3] Secondo Sohn (2016), nonostante le molte storie di successo nel fornire le giuste diagnosi, ben il 75% dei pazienti con sospette malattie genetiche non riesce a ottenere risposte, anche dopo il sequenziamento. Uno dei motivi è che essere in grado di leggere il codice non è sufficiente - la parte più difficile è la sua interpretazione. Diversi gruppi spesso forniscono analisi contrastanti dello stesso genoma. In uno studio recente, nove laboratori diagnostici hanno analizzato 99 anomalie genetiche: i laboratori hanno concordato sui risultati solo un terzo delle volte. Dopo ampia discussione e successive revisioni, il livello di accordo è aumentato, ma solo al 71%.

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA
139
PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

famiglia allargata. Secondo lo studio il WES è riuscito a ridurre a circa un terzo i costi delle indagini (da 25.000 dollari a 9.000 dollari per paziente se WES è fatta subito).

La conclusione che è possibile trarre da questa breve rassegna dell'effetto sui costi per l'SSN della rivoluzione genomica è che nei prossimi anni la genomica non porterà a un calo dei costi in sanità. Ciò che, invece, ci si dovrà aspettare è una riduzione dei costi per anno di vita guadagnato e passato in buona salute (*Quality Adjusted Life Year - QALY*). Questa conclusione è supportata principalmente dalla storia delle scoperte in medicina e dal loro riflesso in termini di costi sui sistemi sanitari. Negli anni, molte delle attuali tecniche e delle conoscenze, che oggi sono solo agli albori, miglioreranno e aumenteranno, permettendo di abbassare i costi unitari. Abbiamo, quindi, un ampio motivo di essere fiduciosi che la vitalità economica della medicina genomica sarà stabilita nei prossimi 5 anni, ma la difficoltà di questa sfida non deve essere sottovalutata.

Lo scenario dei costi

Fatte queste premesse, qui di seguito è presentato un semplice schema che permettere di stimare i costi di esercizio legati alla fornitura di una serie di servizi di genomica, così come ipotizzato nel "*France Genomic Medicine Plan 2025*". In termini di assistenza l'obiettivo del piano è di ottenere l'integrazione della medicina genomica nel percorso di cura e la gestione delle malattie comuni. Ciò significa realizzare, entro il 2025, un percorso di cure primarie con la medicina genomica per tutti i pazienti francesi affetti da tumore, o da una malattia rara o da una malattia comune, dando alcune priorità per speciali patologie. Entro il 2020, il sistema dovrebbe sequenziare circa 235.000 genomi ogni anno. Oltre tale data il sistema sarà ampliato per coprire tutte le malattie comuni.

Nella Tabella 16, sono riportate una serie di stime preliminari per permettere di capire quale potrebbe essere l'impatto di breve-medio periodo dell'introduzione su una più ampia scala delle attività di genomica in Italia. La prima colonna riproduce lo scenario al 2020 applicato nel piano della genomica francese. I dati di costo del piano francese sono ottenuti partendo da un costo medio di sequenza di € 1690.

Le colonne dalla 2 alla 4 rappresentano, invece, potenziali scenari applicabili all'Italia tra il 2017 e il 2025. I dati di domanda di servizi di genomica sono stati ottenuti guardando alle stime francesi e considerando le incidenze di nuovi tumori e il numero di malattie rare esistenti in Italia. In particolare, il numero di analisi per paziente da fare è stato ottenuto considerando 3 sequenziamenti per le malattie rare (1 per il paziente e 2 per i genitori), un sequenziamento per le malattie comuni e 3 per i tumori (1 per il paziente, uno per le metastasi e 1 per la biopsia liquida). Il costo del sequenziamento è stato ipotizzato pari a quello francese.[4]

Il quadro complessivo che si ottiene in termini di costi annui è riportato nella sezione 4 della Tabella 16. Sulla base delle ipotesi fatte, il *budget impact* per l'Italia potrebbe variare da un minimo di 845 a un massimo di

[4] La scelta di considerare il costo unitario francese come "costo standard" per l'Italia deriva dall'assenza in Italia, al momento, di un piano sulla concentrazione di piattaforme di analisi per milione di popolazione. Il costo unitario (e il livello della qualità) deriva dal definire il numero medio di indagini attese per piattaforma. Nel caso previsto dallo scenario italiano, 680.000 indagini genomiche /anno, queste possono essere eseguite in 100 laboratori ognuno con 6.800 indagini, oppure in 10 (che è il numero delle piattaforme previste nel piano francese), con un numero medio di indagini pari a 68.000. Ovviamente, in questo secondo caso i costi saranno più bassi. La definizione di questi aspetti rimane cruciale per la valutazione degli impatti economici.

1140

2,298 milioni di euro/anno, a seconda del numero di pazienti trattati. Nella sezione 5 sono, invece, riportati i dati cumulativi per un quinquennio.

Va chiarito che questi costi fanno riferimento alla sola fase di indagine (diagnostica) e non includono eventuali costi legati alla terapia, né considerano risparmi provenienti da riduzione di altri accertamenti. Vanno quindi considerato come una stima dei costi aggiuntivi dovuti all'introduzione delle analisi genomiche in Italia. Occorre inoltre evidenziato che lo scenario previsto al 2025 prevede la somministrazione di test genetici completi ad una popolazione di 680.000 individui, un numero che potrebbe includere tutti i circa 500.000 nuovi nati in un anno in Italia (e per i quali le informazioni del genoma sono quelle più durature e quindi di maggiore investimento), ed avere a disposizione altri 180.000 test da somministrare ad altri pazienti. Una tale considerazione potrebbe aprire un utile dibattito sulle priorità in termini di effettuazione delle analisi genetiche: fino a che punto può essere utile definire strategie di analisi per sotto-campioni della popolazione? Può avere senso analizzare un paziente ultra-sessantenne con tumore o una malattia complessa?

Tabella 16. Stima dei costi della genomica per il SSN in Italia

	1	2	3	4
Numero di pazienti target	**Scenario francese 2020**	**Scenario italiano 2017**	**Scenario italiano 2020**	**Scenario italiano 2025**
1. Tumori (*)	**110.000**	**100.000**	**110.000**	**300.000**
2. Malattie rare (*)	**45.000**	**40.000**	**45.000**	**100.000**
3. Malattie comuni	**80.000**	**80.000**	**80.000**	**160.000**
Totale	**235.000**	**220.000**	**235.000**	**560.000**
Eq WGS X10/anno				
1. Tumori (3,2 Eq WGS)	3,2	3,0	3,0	3,0
2. Mal. rare (1 paziente + 2 genitori)	3,0	3,0	3,0	3,0
3. Mal. comuni (1 paziente)	3,0	1,0	1,0	1,0
1. N. di campioni per tumori	352.000	300.000	330.000	900.000
2. N. di campioni per mal. rare	135.000	120.000	135.000	300.000
3. N. di campioni per mal.comuni	240.000	80.000	80.000	160.000
Num. Totale analisy WGS Equ/anno	**727.000**	**500.000**	**545.000**	**1.360.000**
Costo medio sequen. WGS	**1.690**	**1.690**	**1.690**	**1.690**
Costi unitari (Euro)				
1. Tumori	**5.409**	**5.071**	**5.071**	**5.071**
2. Malattie rare	**5.071**	**5.071**	**5.071**	**5.071**
3. Malattie comuni	**5.071**	**1.690**	**1.690**	**1.690**
Budget Impact analysis (Mil. Euro/anno)				
1. Tumori	595,0	507,1	557,8	1.521,3

Sezione Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per tutti Strategie e Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA
PRESIDENZA DEL CONSIGLIO

2. Malattie rare	228,2	202,8	228,2	507,1
3. Malattie comuni	405,7	135,2	135,2	270,4
Total impact	**1.228,8**	**845,2**	**921,2**	**2.298,8**
Budget Impact analysis su 5 anni (Mil. Euro)				
1. Tumori	2.974,9	2.535,5	2.789,0	7.606,4
2. Malattie rare	1.141,0	1.014,2	1.141,0	2.535,5
3. Malattie comuni	2.028,4	676,1	676,1	1.352,2
Total impact	**6.144,2**	**4.225,8**	**4.606,1**	**11.494,0**

(*) Al fine di porre meglio in contesto queste stime è utile considerare che ogni anno ci sono circa 360.000 nuovi casi di tumore (Fonte: AIRCS. http://www.airc.it/cancro/cos-e/statistiche-tumori-italia/#p1) e sono circa 2 milioni i pazienti affetti da malattie rare in Italia (70% bambini età pediatrica). Fonte: OMAR. http://www.osservatoriomalattierare.it/malattie-rare

Bibliografia

1. Parere «Gestione degli incidental findings nelle indagini genomiche con le nuove piattaforme tecnologiche». Comitato Nazionale per la Bioetica. 17 Marzo 2016.
2. R.C. Green, J.S. Berg and W.W. Grody et al. for the American College of Medical Genetics and Genomics, Recommendations for Reporting of Incidental Findings in Clinical Exome and Genome Sequencing, "Genetics in Medicine", 2013, 15, no. 7, pp. 565-574
3. Parere «Biobanche pediatriche». Comitato Nazionale per la Bioetica. 11 Aprile 2014
4. Borry P, Cornel MC, Howard HC. Where are you going, where have you been: a recent history of the direct-to-consumer genetic testing market. J Community Genet. 2010 Sep;1(3):101-106
5. Shehata J, Kooijman E, Ianuale C. Ethical implications and legislative control of direct-to-consumer genetic testing in Europe. IJPH 2012; 9:12–14.
6. Mavroidopoulou V, Xera E, Mollaki V. Awareness, attitudes and perspectives of direct-to-consumer genetic testing in Greece: a survey of potential consumers. J Hum Genet. 2015; 60, 515-523
7. Agurs-Collins T, Ferrer R, Ottenbacher A, Waters EA,3 Mary E. O'Connell,1 and Jada G. HamiltonPublic Awareness of Direct-to-Consumer Genetic Tests: Findings from the 2013 U.S. Health Information National Trends Survey. J Cancer Educ. 2015 ; 30(4): 799–807
8. Covolo L, Rubinelli S, Ceretti E, Gelatti U. Internet-Based Direct-to-Consumer Genetic Testing: A Systematic Review. J Med Internet Res 2015;17(12):e279
9. Hogarth S, Javitt G, Melzer D. The current landscape for direct-to-consumer genetic testing: legal, ethical, and policyissues. Annu Rev Genomics Hum Genet 2008; 9:161–182.
10. US Food and Drug Administration (2015) FDA permits marketing of first direct-to-consumer genetic carrier test for Bloom syndrome. Available at:www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm435003.htm.
11. Slokenberga S. Direct-to-consumer Genetic Testing: Changes in the EU Regulatory Landscape. Eur J Health Law [Internet]. 2015;22(5):463–80.
12. Borry P. Direct-to-consumer genetic testing : from ethical concerns to policy answers. 2013;6(3):114–7
13. Kalokairinou L, Howard HC, Borry P. Current developments in the regulation of direct-to-consumer genetic testing in Europe. Med Law Int [Internet]. 2015;15(2-3):97-123.

Dipartimento Promozione della Salute del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA
PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

142

14. Rafiq M, Ianuale C, Ricciardi W, Boccia S. Direct-to-consumer genetic testing: a systematic review of european guidelines, recommendations, and position statements. Genet Test Mol Biomarkers. 2015 Oct;19(10):535-47
15. Borry P, van Hellemondt RE, Sprumont D, Fittipaldi C, Jales D, Rial-Sebbag E, Spranger TM, Curren L, Kaye J, Nys H, Howard H. Legislation on direct-to-consumer genetic testing in seven European countries Eur J Hum Genet. 2012; 20(7): 715–721.
16. Hellemondt RE Van, Hendriks AC, Breuning MH, Calsbeek H, Mellitus D, Society N, et al. Regulating the Use of Genetic Tests: Is Dutch Law an Example for Other Countries With Regard To Dtc Genetic Testing? Amsterdam Law Forum. 2010)
17. Webborn N, Williams A, McNamee M, Bouchard C, Pitsiladis Y, Ahmetov I, et al. Direct-to-consumer genetic testing for predicting sports performance and talent identification: Consensus statement. Br J Sports Med [Internet]. 2015;49(23):1486–91).
18. Vrecar I, Peterlin B, Teran N, Lovrecic L. Direct-to-consumer genetic testing in Slovenia: availability, ethical dilemmas and legislation. 2015;84–9
19. Kechagia S, Mai Y, Vidalis T, Patrinos G.P., Vayena E. Personal Genomics in Greece: An Overview of Available Direct-to-Consumer Genomic Services and the Relevant Legal Framework. Public Health Genomics 2014;17:299-305
20. Melzer D, Hogarth S, Liddell K, Ling T, Sanderson S, Zimmern RL. Genetic tests for common diseases: new insights, old concerns. BMJ 2008; 336:590–593.
21. Wright CF, Hall A, Zimmern RL. Regulating direct-to-consumer genetic tests: what is all the fuss about? Genet Med 2011; 13:295–300.
22. Veenstra DL1, Piper M, Haddow JE, Pauker SG, Klein R, Richards CS, Tunis SR, Djulbegovic B, Marrone M, Lin JS, Berg AO, Calonge N. Improving the efficiency and relevance of evidence-based recommendations in the era of whole genome sequencing: an EGAPP methods update. Genet Med 2013; 15:14–24.
23. European Academies Science Advisory Council (2012) Direct-to-consumer genetic testing for health-related purposes in the European Union. Available at: www.easac.eu/fileadmin/Reports/EASAC_Genetic_Testing_Web_complete.pdf, accessed April 26, 2015.
24. Scheuner MT, Sieverding P, Shekelle PG. Delivery of genomic medicine for common chronic adult diseases: a systematic review. JAMA. 2008 Mar 19;299(11):1320-34
25. Wright CF, Gregory-Jones S. Size of the direct-to-consumer genomic testing market. Genet Med 2010; 12:594
26. Howard HC, Borry P. Direct-to-consumer genetic testing: more questions than benefits? Per Med 2008; 5:317–320.
27. Borry P, Howard HC, Sénécal K, Avard D.Direct-to-consumer genome scanning services. Also for children? Nat Rev Genet 2009; 10:8.
28. Borry P, Howard HC, Sénécal K, Avard D. Health-related direct-to-consumer genetic testing: a review of companies' policies with regard to genetic testing in minors. Fam Cancer 2010; 9:51–59.
29. Howard HC, Knoppers BM, Borry P (2010) Blurring lines. EMBO Rep 11:579–582.
30. European Parliament, Directorate General for Internal Policies (2013) DTC GT; Science and Technology Options Assessment Annual Report 2012. Available at: www.europarl.europa.eu/stoa/webdav/site/cms/shared/4_publications/annual_reports/STOA_Annual_Report_2012.pdf, accessed April 26, 2015.

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA
PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI
SEGRETERIA

143

31. https://www.genome.gov/12011238
32. Eckburg, P. B., Bik, E. M., Bernstein, C. N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., Gill, S. R., Nelson, K. E., and Relman, D. A. (2005). Diversity of the human intestinal microbial flora. Science 308(5278): 1635-1638.
33. Martins dos Santos V, Müller M, de Vos WM. Systems biology of the gut: the interplay of food, microbiota and host at the mucosal interface. Curr Opin Biotechnol 2010; 21:539–50.
34. Salonen A, de Vos WM, Palva A. Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: present state and perspectives. Microbiology. 2010;156(Pt11):3205-15. Epub 2010 Aug 12.
35. Zoetendal EG, Rajilic-Stojanovic M, de Vos WM. High-throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. Gut. 2008 Nov;57(11):1605-15. Booijink et al., 2007.
36. Chadeau-Hyam M, Ebbels TM, Brown IJ, Chan Q, Stamler J, Huang CC, Daviglus ML, Ueshima H, Zhao L, Holmes E, Nicholson JK, Elliott P, De Iorio M. Metabolic profiling and the metabolome-wide association study: significance level for biomarker identification.J Proteome Res. 2010; 9(9):4620-7.
37. Martin FP, Sprenger N, Montoliu I, Rezzi S, Kochhar S, Nicholson JK. Dietary modulation of gut functional ecology studied by fecal metabonomics. J Proteome Res. 2010;9(10):5284-95.
38. Vitali B, Ndagijimana M, Cruciani F, Carnevali P, Candela M, Guerzoni ME, Brigidi P. Impact of a synbiotic food on the gut microbial ecology and metabolic profiles. BMC Microbiol. 2010;10:4.
39. Saric J, Wang Y, Li J, Coen M, Utzinger J, Marchesi JR, Keiser J, Veselkov K, Lindon JC, Nicholson JK, Holmes E. Species variation in the fecal metabolome gives insight into differential gastrointestinal function. J Proteome Res. 2008;7(1):352-60. Epub 2007 Dec 1.
40. Del Chierico F, Vernocchi P, Petrucca A, Paci P, Fuentes S, Praticò G, Capuani G, Masotti A, Reddel S, Russo A, Vallone C, Salvatori G, Buffone E, Signore F, Rigon G, Dotta A, Miccheli A, de Vos WM, Dallapiccola B, Putignani L. Phylogenetic and Metabolic Tracking of Gut Microbiota during Perinatal Development. PLoS One. 2015;10(9):e0137347.
41. Del Chierico F, Nobili V, Vernocchi P, Russo A, De Stefanis C, Gnani D, Paci P, Dallapiccola B, Alisi A, Putignani L. Gut microbiota profiling of pediatric NAFLD/obese patients unveiled by an integrated meta-omics based approach, Hepatology 2016, Accepted
42. Li H, Xie Z, Lin J, Song H, Wang Q, Wang K, Su M, Qiu Y, Zhao T, Song K, Wang X, Zhou M, Liu P, Zhao G, Zhang Q, Jia W. Transcriptomic and metabonomic profiling of obesity-prone and obesity-resistant rats under high fat diet. J Proteome Res. 2008;7(11):4775-83. Epub 2008 Oct 2.
43. Nicholson JK, Holmes E, Wilson ID. Gut microorganisms, mammalian metabolism and personalized health care. Nat Rev Microbiol. 2005;3(5):431-8
44. Young SP, Wallace GR. Metabolomic analysis of human disease and its application to the eye. J Ocul Biol Dis Infor. 2009;2(4):235-242.
45. Ackerman MJ et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). Heart Rhythm. 2011 Aug;8(8):1308-39.
46. Priori SG et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. Heart Rhythm. 2013 Dec;10(12):e85-108.
47. Beckmann, J.S. Can we afford to sequence every newborn baby's genome? Hum. Mutat. 2015, 36, 283–286.

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti - Sezione Strategie e Governance della Sanità Pubblica
REGIONE PUGLIA

144

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO

48. Bio-IT World Staff. Illumina announces $5,000 genome pricing. Bio IT News. May 9, 2011.
49. Christensen C.D., Dukhovny D., Siebert U., and Green R.C., Assessing the Costs and Cost-Effectiveness of Genomic Sequencing, Journal of Personalized Medicine 2015, 5, 470-486; doi:10.3390/jpm5040470
50. Christensen, K.D.; Vassy, J.L.; Jamal, L.; Lehmann, L.S.; Slashinski, M.J.; Perry, D.L.; Robinson, J.O.; Blumenthal-Barby, J.; Feuerman, L.Z.; Murray, M.F.; et al. Are physicians prepared for whole genome sequencing? A qualitative analysis. Clin. Genet. 2015 doi:10.1111/cge.12626.
51. Crawford J.M. and Aspinall M.G., The business value and cost–effectiveness of genomic medicine. Personalized Medicine (2012) 9(3), 265–286.
52. Demmer, L.A.; Waggoner, D.J. Professional medical education and genomics. Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. 2014, 15, 507–516.
53. France Médicine Génomique 2025 http://www.gouvernement.fr/sites/default/files/document/document/2016/06/22.06.2016_remise_du_rapport_dyves_levy_-_france_medecine_genomique_2025.pdf
54. Hayden, E.C. Technology: The $1000 genome. Nature 2014, 507, 294–295.
55. Hegde, M.; Bale, S.; Bayrak-Toydemir, P.; Gibson, J.; Bone Jeng, L.J.; Joseph, L.; Laser, J.; Lubin, I.M.; Miller, C.E.; Ross, L.F.; et al. Reporting incidental findings in genomic scale clinical sequencing—A clinical laboratory perspective: A report of the Association for Molecular Pathology. J. Mol. Diagn. 2015, 17, 107–117.
56. Goh V, Helbling D, Biank V, et al. Next generation sequencing facilitates the diagnosis in a child with twinkle mutations causing cholestatic liver failure. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011. (E-pub ahead of print)
57. Korf, B.R.; Berry, A.B.; Limson, M.; Marian, A.J.; Murray, M.F.; O'Rourke, P.P.; Passamani, E.R.; Relling, M.V.; Tooker, J.; Tsongalis, G.J.; et al. Framework for development of physician competencies in genomic medicine: Report of the Competencies Working Group of the Inter-Society Coordinating Committee for Physician Education in Genomics. Genet. Med. 2014, 16, 804–809.
58. Lu C.Y. and Cohen J.P. (2015), Can Genomic Medicine Improve Financial Sustainability of Health Systems? Molecular Diagnosis & Therapy. April 2015, Volume 19, Issue 2, pp 71–77
59. Mardis, E. Anticipating the $1000 genome. Genome Biol. 2006, doi:10.1186/gb-2006-7-7-112.
60. Mardis E. A decade's perspective on DNA sequencing technology. Nature 2011, 470: 198-203.
61. Metzker M. Sequencing technologies - the next generation. Nature Genetics 2010, 11: 31-46. [PubMed]
62. National Institutes of Health's Office of Extramural Research. Revolutionary Genome Sequencing Technologies, RFA-HG-08-009. NIH web site. (Available at. http://grants1.nih.gov/grants/guide/ rfa-files/RFA-HG-08-009.html)
63. Neumann, P. J., J. T. Cohen, and M. C. Weinstein. 2014. Updating cost-effectiveness: The curious resilience of the $50,000-per-QALY threshold. New England Journal of Medicine 371(9):796–797.
64. Phillips K.A., Sakowski J.A:, Trosman J.,Douglas M.P., Liang S.Y.,and Neumann P., (2014), The economic value of personalized medicine tests: what we know and what we need to know. Genet Med., March ; 16(3): 251–257. doi:10.1038/gim.2013.122.
65. Robson, M.E.; Bradbury, A.R.; Arun, B.; Domchek, S.M.; Ford, J.M.; Hampel, H.L.; Lipkin, S.M.; Syngal, S.; Wollins, D.S.; Lindor, N.M. American society of clinical oncology policy statement update: Genetic and genomic testing for cancer susceptibility. J. Clin. Oncol. 2010, 28, 893–901.
66. Sohn E., (2016) Diagnosis: A clear answer, in OUTLOOK: PRECISION MEDICINE Nature, VOL 537, S65.
67. Stark Z., Tan T.Y., Chong B., et al. (2016). A prospective evaluation of whole-exome sequencing as a first-139

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA
PRESIDENZA DEL CONSIGLIO

145

tier molecular test in infants with suspected monogenic disorders, Genetics in Medicine 18, 1090–1096 doi:10.1038/gim.2016.1

68. Stein L. The case for cloud computing in genome informatics. Genome Biology 2010, 11: 207-213.
69. Valencia A.C., Husami A., Holle J., et al. (2015). Clinical impact and cost-effectiveness of whole exome sequencing as a diagnostic tool: a pediatric center's experience. Frontiers in Pediatrics, 1 August 2015. Vol. 3, Article 67, pp.1-15.
70. Veenstra, D. L., and P. J. Brooks. 2015. The cost-effectiveness of clinical sequencing. Discussion Paper, Institute of Medicine, Washington, DC.http://nam.edu/wp-content/uploads/2015/06/ CostEffectiveness.
71. Wade N. Cost of decoding a genome is lowered. New York Times. August 10, 2009.
72. Wetterstrand KA. DNA Sequencing Costs: Data from the NHGRI Genome Sequencing Program (GSP) Available at: www.genome.gov/sequencingcostsdata. Accessed [20 Nov 2016].
73. Wolinsky H. The thousand-dollar genome: Genetic brinksmanship or personalized medicine? EMBO Reports. 2007; 8(10):900-3.
74. Worthey EA. Making a definitive diagnosis: successful clinical application of whole exome sequencing in a child with intractable inflammatory bowel disease. Genet Med. 2011; 13(3):255-62.

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta REGIONE PUGLIA

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO

196

CAPITOLO 9

OBIETTIVI e RACCOMANDAZIONI

Nelle tabelle del paragrafo 9.a è presentata una visione sintetica e sinottica degli obiettivi, azioni e indicatori di processo; nei rispettivi capitoli sono espresse le evidenze scientifiche di supporto e le argomentazioni che hanno determinato la loro formulazione al fine di favorire una loro più compiuta comprensione e valutazione.
In considerazione del prevedibile impatto sulla organizzazione dei servizi sanitari regionali, la definizione dei previsti PDTA, piani di implementazione, registri e regolamenti, sarà adottata con atti di lintesa con la Conferenza Stato-Regioni e Province autonome di Trento e di Bolzano, così come satbilito nell'art. 1 comma 2 della presente Intesa.
Nel paragrafo 9.b sono espresse le raccomandazioni trasversali ritenute dirimenti per un pieno perseguimento degli scopi finali del presente Piano, per un rafforzamento dell'implementazione dei suoi obiettivi e che è opportuno che i programmatori, le autorità del sistema sanitario, i professionisti e i cittadini pongano al contro della loro attenzione.

9.a Sintesi degli obiettivi

Macroarea 1: La genomica nella diagnosi				
Area	**Obiettivi**	**Azioni**	**Prevalente responsabilità**	**Indicatori di processo/output**
Malattie Mendeliane (rif Cap 3 a)	Programmazione dell'Implementazione e dell'eventuale potenziamento delle capacità di sequenziamento	Condurre survey delle competenze e delle tecnologie	Centrale	Disponibilità di risultati della survey: indicatore dicotomico S/N
		Definire un piano di implementazione	Centrale/Regionale	Definizione del piano: indicatore dicotomico S/N
				Percentuale sul totale delle regioni dei piani regionali implementati in ambito strutture pubbliche/accreditate
	Rendere disponibili linee guida per l'utilizzo del sequenziamento	Definire linee-guida	Centrale	Disponibilità di linee-guida: indicatore dicotomico S/N
		Implementazione linee-guida	Regionale	Recepimento regionale Linee-guida: indicatore dicotomico S/N
Malattie Complesse e	Garantire l'uso appropriato dei	Definire linee guida per l'uso dei	Centrale	Disponibilità di linee-guida:

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA
PRESIDENZA DEL CONSIGLIO
SEGRETERIA

167

multifattoriali (rif Cap 3 b)	polimorfismi nella pratica clinica	polimorfismi nella pratica clinica		indicatore dicotomico S/N
		Implementazione linee-guida	Regionale	Recepimento regionale Linee-guida: indicatore dicotomico S/N
	Aggiornare le linee-guida	programmare un rapporto periodico di aggiornamento delle linee-guida	Centrale	Disponibilità almeno annuale del report: indicatore dicotomico S/N
Tumori Mutazioni germinali (rif Cap 3 c i)	Vedi cap- 4.3.i Cap. 5.b			
Tumori Mutazioni somatiche (rif Cap 3 c ii)	Rendere disponibili linee guida per l'utilizzo appropriato dei test per mutazioni somatiche	Definire linee-guida	Centrale	Disponibilità di linee-guida: indicatore dicotomico S/N
		Implementare linee-guida	Regionale	Recepimento regionale Linee-guida: indicatore dicotomico S/N
	Aggiornare le linee-guida	programmare un rapporto periodico di aggiornamento delle linee-guida	Centrale	Disponibilità almeno annuale del report: indicatore dicotomico S/N

Macroarea 2: La prevenzione personalizzata				
Area	**Obiettivi**	**Azioni**	**Prevalente responsabilità**	**Indicatori di processo/output**
Test Pre-concezionali (rif. Cap 4a)	Programmazione dell'Implementazione delle piattaforme NGS	V sopra	V sopra	V sopra
	Screening evidence-based dei portatori di mutazioni genetiche responsabili di malattie recessive comuni	Definire linee guida	Centrale	Disponibilità di linee guida: indicatore dicotomico S/N
		Implementazione linee-guida	Regionale	Recepimento regionale Linee-guida: indicatore dicotomico S/N
		Definire PDTA	Regionale	Definizione del PDTA da

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta REGIONE PUGLIA

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO

				parte della Regione: indicatore dicotomico /N
				Casi trattati all'interno del PDTA: indicatore quantitativo Percentuale sul totale delle prestazioni eseguite in ambito strutture pubbliche/accreditate
	Progetto pilota di screening dei portatori di geni associati a molte malattie genetiche	Definire linee-guida	Centrale	Disponibilità di linee guida: indicatore dicotomico S/N
		Attuare progetto/i pilota	Centrale/Regionale.	Attuazione di almeno uno studio pilota: indicatore dicotomico S/N

Macroarea 2: La prevenzione personalizzata (segue)				
Area	**Obiettivi**	**Azioni**	**Prevalente responsabilità**	**Indicatori di processo/output**
Test Prenatali (rif Cap 4 b)	Promuovere la diffusione della diagnosi prenatale non invasiva sul DNA fetale presente nel circolo materno (NIPT)	Definire PDTA	Regionale	Definizione del PDTA da parte della Regione: indicatore dicotomico S/N
				Casi trattati all'interno del PDTA: indicatore quantitativo Percentuale sul totale delle prestazioni eseguite in ambito strutture pubbliche/accreditate
	Definizione di percorsi per diagnosi prenatale genomica (NGPD)	Definire linee-guida	Centrale	Disponibilità di linee guida: indicatore dicotomico S/N
		Implementare linee guida	Regionale	Rece pimento regionale Linee-guida: indicatore dicotomico S/N
		Definire PDTA	Regionale	Definizione del PDTA da parte della Regione: indicatore

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta REGIONE PUGLIA

143

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

				dicotomico S/N
				Casi trattati all'interno del PDTA: indicatore quantitativo percentuale sul totale delle prestazioni eseguite in ambito strutture pubbliche/accreditate
Screening neonatale (rif Cap 4 c)	Diffusione dell'uso delle tecnologie di NGS nei test di conferma diagnostica (II livello)	Atti di indirizzo/ programmazione	Regionale	Disponibilità di atti regionali: indicatore dicotomico S/N
				% di centri di conferma diagnostica che utilizzano tecnologie NGS
	Presa in carico per screening "esteso" dei neonati	Definizione linee-guida per la presa in carico	Centrale	Disponibilità di linee guida: indicatore dicotomico S/N
		Definire percorso di presa in carico	Regionale	Definizione del PDTA da parte della Regione: indicatore dicotomico S/N
				Casi trattati all'interno del PDTA: indicatore quantitativo Percentuale sul totale delle prestazioni eseguite in ambito strutture pubbliche/accreditate

Macroarea 2: La prevenzione personalizzata (segue)				
Test postnatali (rif Cap 8d)				
Area	**Obiettivi**	**Azioni**	**Prevalente responsabilità**	**Indicatori di processo/output**
Malattie Mendeliane (cardiovascolari monogeniche) (rif Cap 8 d 1 ii)	Screening "a cascata" dei familiari di portatori di mutazioni per definite patologie cardiache	Contestualizzazione linee-guida	Centrale	Disponibilità di linee guida contestualizzate alla realtà italiana: indicatore dicotomico S/N
		Implementare linee guida	Regionale	Recepimento regionale Linee-guida: indicatore dicotomico S/N

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta REGIONE PUGLIA

150

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI 144

		Definire PDTA	Regionale	Definizione del PDTA da parte della regione: indicatore dicotomico S/N
				Casi trattati all'interno del PDTA: indicatore quantitativo Percentuale sul totale delle prestazioni eseguite in ambito strutture pubbliche/accreditate
Malattie Complesse cardiovascolari multifattoriali (rif Cap 4 d 2 ii)	Promuovere il ricorso alla valutazione della suscettibilità genetica nei pazienti con CVD e di un programma organizzato di screening del GRS nei familiari sani	Definire linee-guida	Centrale	Disponibilità di linee guida: indicatore dicotomico S/N
		Implementare linee guida	Regionale	Rece pimento regionale Linee-guida: indicatore dicotomico S/N
		Definire PDTA	Regionale	Definizione del PDTA da parte della Regione: indicatore dicotomico S/N
				Casi trattati all'interno del PDTA: indicatore quantitativo Percentuale sul totale delle prestazioni eseguite in ambito strutture pubbliche/accreditate
Tumori (Mutazioni germinali per tumori ereditari) (rif. Cap 4 d 3)	Terapia preventiva per donne a rischio moderatamente aumentato o ad alto rischio di tumore della mammella	Contestualizzare linee-guida	Centrale	Disponibilità di linee guida: indicatore dicotomico S/N
		Implementare linee-guida	Regionale	Recepimento regionale Linee-guida: indicatore dicotomico S/N
	Offrire percorsi di mastectomia profilattica e Ooforectomia profilattica (comprensivamente dell'eventualità di Terapia ormonale sostitutiva)	Contestualizzare linee-guida	Centrale	Disponibilità di linee guida: indicatore dicotomico S/N
		Implementare linee-guida	Regionale	Recepimento regionale Linee-guida: indicatore dicotomico S/N
		Definire PDTA	Regionale	Definizione del PDTA da parte della Regione: indicatore dicotomico S/N
				Casi trattati all'interno del

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti – Sezione Strategie e Governo dell'Offerta – REGIONE PUGLIA

151

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

				PDTA: indicatore quantitativo Percentuale sul totale delle prestazioni eseguite in ambito strutture pubbliche/accreditate
	Organizzare percorsi di prevenzione primaria per i pazienti portatori, o familiari per mutazione per colon/Lynch, comprensivamente della prevenzione di carcinomi extra-colon.	Contestualizzare linee-guida	Centrale	Disponibilità di linee guida: indicatore dicotomico S/N
		Implementare linee-guida	Regionale	Recepimento regionale Linee-guida: indicatore dicotomico S/N
		Definire PDTA	Regionale	Definizione del PDTA da parte della Regione: indicatore dicotomico S/N
				Casi trattati all'interno del PDTA: indicatore quantitativo Percentuale sul totale delle prestazioni eseguite in ambito strutture pubbliche/accreditate
	Promuovere la terapia preventiva con aspirina nella sindrome di Lynch	Contestualizzare linee-guida	Centrale	Disponibilità di linee guida: indicatore dicotomico S/N
		Implementare linee-guida	Regionale	Recepimento regionale Linee-guida: indicatore dicotomico S/N
	Promuovere l'utilizzo del test genetico per mutazioni germinali nel cancro alla prostata	Contestualizzare linee-guida	Centrale	Disponibilità di linee guida: indicatore dicotomico S/N
		Implementare linee-guida	Regionale	Recepimento regionale Linee-guida: indicatore dicotomico S/N

Macroarea 3: La genomica nella terapia

Area	Obiettivi	Azioni	Prevalente responsabilità	Indicatori di processo/output

Sezione Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti
Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti
Strategie e Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA
PRESIDENZA DEL CONSIGLIO

152

Risposta ai farmaci e farmacogenomica (rif cap. 5 a)	Promuovere un consenso sui parametri necessari a stabilire l'utilità clinica dei test basati su informazioni farmacogenomiche	Definire un documento di consenso	Centrale	Disponibilità del documento di consenso: indicatore dicotomico S/N
	Promuovere l'utilizzo più integrato delle valutazioni farmacogenetiche nella pratica clinica	Definire linee guida	Centrale	Disponibilità di linee guida: indicatore dicotomico S/N
		Implementare linee-guida	Regionale	Recepimento regionale Linee-guida : indicatore dicotomico S/N
	Costituzione di un registro dei casi di farmacogenomica	redazione di un regolamento	Centrale	Disponibilità di regolamento nazionale approvato dal Garante: indicatoredicotomico S/N
		Implementare registri regionali	Regionale	Costituzione di un Registro regionale: % dei Registri regionali implementati
Terapia personalizzata dei tumori (rif cap 5 b)	Rendere disponibili linee guida per l'uso appropriato della genomica nella valutazione della prognosi e nella terapia dei tumori (mammella, ovaio, polmone, colonretto)	Definire linee guida	Centrale	Disponibilità di linee guida: indicatore dicotomico S/N
		Implementare linee-guida	Regionale	Recepimento regionale Linee-guida: indicatore dicotomico S/N

Macroarea 4: Funzione di governo centrale e azioni di supporto alla implementazione del piano (Rif. Cap. 6)				
Area	**Obiettivi**	**Azioni**	**Prevalente responsabilità**	**Indicatori di processo/output**
struttura di governance	stabilizzazione della governance	Emanazione decreti attuativi	Centrale	indicatore dicotomico S/N

153

		Emanazione regolamenti	Centrale	indicatore dicotomico S/N
gestione dell'innovazione	Implementare meccanismi per l'innovazione delle policy	conferenza periodica sull'innovazione basata sulla genomica	Centrale	Almeno una conferenza l'anno: indicatore dicotomico S/N
		attivazione di progetti-pilota o di fattibilità	Centrale	% dei progetti (proposti dalla conferenza sulla innovazione) implementati

Macroarea 5: Indicazioni per la ricerca e l'innovazione (Rif. Cap. 7)				
Topic	**Obiettivi**	**Azioni**	**Prevalente responsabilità**	**Indicatori di processo/output**
I. **Big data e medicina computazionale**	Conseguire un'autonoma (non autarchica) capacità di collezionare dati ed integrarli, generando informazioni di impatto preventivo e clinico	Costituire network di risorse computazionali	Centrale	indicatore dicotomico S/N
	Implementare un sistema di HTA dedicato	Costituire un network con Hub in ISS (v Cap 6)	Centrale	indicatore dicotomico S/N
	Rendere fruibili le informazioni che si rendano disponibili per il loro potenziale utilizzo nel contesto del Servizio Sanitario Nazionale	Predisporre un programma specifico di linee-guida e PDTA	Centrale	indicatore dicotomico S/N
	Promuovere un adeguamento del quadro di norme e regole per l'utilizzo dei dati, la loro interoperabilità e il data sharing internazionale	Elaborare proposte di innovazione normativa	Centrale	indicatore dicotomico S/N
	Potenziare e rendere	Costituire un	Centrale	indicatore

156

	disponibile un Network di biobanche di popolazione	network con Hub in ISS (v Cap 6)		dicotomico S/N
	Potenziare la formazione universitaria in bioinformatica	Attivare corsi di laurea bioinformatica	Centrale	indicatore dicotomico S/N
	Implementare il Cognitive computing	Condurre studi di fattibilità	Centrale	indicatore dicotomico S/N
II. **Tecnologie per la literacy**	Utilizzo del web per funzioni di governo (accountability, open-government)	Realizzare un piano operativo per l'uso sul web dei dati sulla implementazione della genomica nel SSN	Centrale	indicatore dicotomico S/N
	Uso dei social media per la literacy mediante sistemi di 'watching&counseling	Predisposizione algoritmi, risorse tecniche, procedure	Centrale	indicatore dicotomico S/N
	Realizzare un sistema di app per i professionisti di prossimità	Emanare bando per start-up	Centrale	indicatore dicotomico S/N
III. **Opportunità per la sostenibilità di sistema mediante il riposizionamento dei farmaci**	Fornire supporto scientifico ,tecnologico e infrastrutturale al flusso di lavoro per il drug repositioning	Implementare un Centro di Eccellenza	Centrale	indicatore dicotomico S/N
III-1 Rendere più efficiente la ricerca in farmacogenomica	Costituire un network di centri di ricerca in farmacogenomica	Disponibilità di documenti di procedure per l'integrazione funzionale in rete	Centrale	indicatore dicotomico S/N
IV. **Opportunità per la sostenibilità di sistema mediante la prevenzione pre-primaria finalizzata alla riduzione del**	Acquisire elementi per una valutazione di fattibilità ed efficacia	Implementazione di un network di biobanche di popolazione (tale obiettivo è sinergico a quello del Topic I)	centrale	indicatore dicotomico S/N

155

burden di malattia		realizzazione di uno studio pilota in aree a grande impatto di inquinamento ambientale	Centrale	Attuazione dello studio ; indicatore dicotomico S/N
V. Opportunità per la sostenibilità di sistema mediante la prevenzione secondaria finalizzata alla riduzione del burden di malattia del cancro al seno	• Costruzione di uno score che consenta una stratificazione del rischio di CaM. • Valutare l'applicabilità dello score prodotto • Verificare la fattibilità di interventi farmacologici per la riduzione del rischio al di fuori del setting sperimentale	realizzazione di uno studio pilota nested nei programmi di screening	Centrale	Attuazione dello studio ; indicatore dicotomico S/N
VI. Opportunità per la sostenibilità di sistema mediante la diagnosi precoce finalizzata alla riduzione del burden di malattia del cancro	• Utilizzo della Metabolomica nella diagnosi precoce del cancro • definire un paradigma	realizzazione di uno studio pilota i	Centrale	Attuazione dello studio ; indicatore dicotomico S/N
VII. I malati senza diagnosi	costruire un percorso di livello nazionale per l'invio a centri selezionati dei pazienti eleggibili	Definire un PDTA nazionale	Centrale	indicatore dicotomico S/N
	Potenziare gli strumenti web-based	Implementare una Piattaforma web:	Centrale	indicatore dicotomico S/N

9.b Raccomandazioni trasversali

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta - REGIONE PUGLIA

156

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO

- Si ribadisce la importanza capitale di mantenere la prospettiva della sanità pubblica come garanzia di efficacia, efficienza ed equità nei processi di innovazione generati da questo Piano nel SSN .

- Considerata la incisività e l'ampiezza della 'rivoluzione omica' è necessario un accurato monitoraggio del processo di implementazione del presente Piano anche al fine di verificarne tempestivamente l'impatto. È inoltre necessario un accurato monitoraggio delle performance dei servizi relativamente agli obiettivi del presente Piano mediante un adeguamento dei sistemi informativi e di quelli degli adempimenti previsti dai LEA.

- Poiché è costitutiva della presente pianificazione l'integrazione del SSN con altri ambiti di sviluppo del sistema paese, è fondamentale pervenire alla massima armonizzazione colle policy nei settori dello sviluppo digitale, della ricerca di base e della innovazione di sistema.

- Considerato che il presente atto di pianificazione ha la potenzialità di impattare, sia positivamente che negativamente, sulla sostenibilità del SSN, è necessaria un accurato monitoraggio relativamente ai costi derivanti dalla sua implementazione tramite l'utilizzo routinario di strumenti di verifica, dell'HTA (incluse, se necessario, modellizzazioni') al fine di poter intervenire tempestivamente laddove questo fosse opportuno.

- È fondamentale promuovere la dimensione della ricerca '-omica' non solo nella ricerca di base ma anche nella sanità pubblica nei relativi programmi e piano, sia in Italia che in EU.

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta REGIONE PUGLIA

157

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI SEGRETERIA

GLOSSARIO

Allele	Ciascuna delle varie forme che può assumere un gene. In molti casi si può distinguere un allele normale e una serie di alleli mutati. In altri casi molti alleli hanno lo stesso diritto di fregiarsi del titolo di allele normale.
Animale transgenico.	Animale nel cui genoma è stato introdotto un gene estraneo (detto **transgene**) o è stato modificato artificialmente un determinato gene.
Antioncogène o gene oncosoppressore	Gene deputato al controllo stretto della proliferazione cellulare allo scopo di contrastare l'azione di eventuali **oncogèni**. Una sua inattivazione apre spesso la porta alla trasformazione della cellula stessa in direzione tumorale.
Apoptòsi.	Fenomeno differenziativo cellulare controllato geneticamente per cui ad un certo punto dello sviluppo o della vita adulta una determinata cellula commette un suicidio. Sinonimo di **morte cellulare programmata**, si contrappone a **necrosi** che è un evento di morte passiva della cellula.
Autosoma	Ogni cromosoma che non sia né X né Y. Si contrappone a **cromosoma sessuale**.
Autosomica (eredità)	Forma di eredità esibita da tutti i geni che stanno su un **autosoma**. Si contrappone all'eredità **legata al cromosoma X** (o **al sesso**).
Background genetico	Costituzione genetica complessiva di un individuo. Fa sentire il suo effetto sulla determinazione del **fenotipo** di ogni malattia ereditaria, **monofattoriale** o **multifattoriale**.
Big data	Set di dati la cui dimensione è al di là della capacità di acquisire, memorizzare, gestire e analizzare, propria degli strumenti tipici di software database Il Big Data comprende molteplici informazioni da archivi elettronici di assistenza sanitaria, social media, dati genomici e farmaceutici, risultati di test, telemedicina, app per cellulari, home monitoring, studi clinici, informazioni su benessere, comportamento , indicatori socioeconomici ecc.
Caratteri quantitativi	Caratteri fenotipici misurabili in termini di quantità continue, come l'altezza o il peso (caratteri quantitativi **metrici**), o di numeri naturali, come il numero delle dita o delle pliche cutanee dei polpastrelli delle dita (caratteri quantitativi **meristici**). Sono determinati in genere da più di un gene, mostrano cioè un'**eredità multifattoriale**.
Caratteri quantitativi a soglia	Caratteri ereditati secondo un'**eredità multifattoriale** come se si trattasse di caratteri quantitativi veri e propri ma che si manifestano in forme alternative, cioè come la presenza o l'assenza di una data caratteristica biologica.

158

Codice genetico	Schema della corrispondenza fra **triplette** del DNA e singoli **aminoacidi**.
Codificante (regione)	Porzione del gene nella quale è codificata la sequenza aminoacidica della corrispondente **catena proteica**.
Codone	Ciascuna delle 64 triplette di **nucleotidi** che codificano un residuo aminoacidico specifico secondo uno schema fisso e universale detto **codice genetico**. Sinonimo di **tripletta**.
Consulenza genetica	Servizio fornito alle famiglie dalla medicina moderna allo scopo di dare consigli per il trattamento o la prevenzione dei difetti ereditari. I suoi strumenti si lavoro sono l'analisi degli **alberi genealogici** familiari e la diagnostica biochimica, citogenetica e molecolare.
Cromosoma	Corpicciolo colorato che si trova all'interno del nucleo di ogni cellula. Può essere un **autosoma** o un **cromosoma sessuale**, cioè un X o un Y. Contiene un lungo filamento di DNA che porta centinaia o migliaia di geni. A seconda della posizione del centromero, si identificano cromosomi **acrocentrici** (con il centromero ad una estremità) o **submetacentrici** o **metacentrici** (via via che il centromero assume una posizione centrale)
Cromosoma sessuale	Il cromosoma X o il cromosoma Y, che sono i cromosomi che determinano il sesso, almeno negli esseri umani.
Delezione	Mancanza di un gene o di una sua porzione nel patrimonio genetico.
Difetto enzimatico o metabolico	Difetto genetico che coinvolge l'assenza o la ridotta funzionalità di un determinato enzima, che opera all'interno di una determinata via metabolica.
Diploide	Un organismo che possiede due copie di ogni **cromosoma** (autosomico). Tutte le specie più importanti, compresa la specie umana sono diploidi.
Dogma centrale della biologia molecolare	L'affermazione che l'informazione biologica fluisce dal DNA all'RNA e da questo alle proteine, simbolicamente DNA->RNA->proteine.
Dominante	(aggettivo associato a mutazione, mutante, difetto ereditario o genetico, malattia ereditaria o genetica, gene o allele). Una mutazione che produce un difetto fenotipico visibile anche in eterozigosi, quando è presente cioè in una sola copia su due.
Dna	Acido desossiribonucleico. Lunghissima molecola costituita dalla successione di quattro elementi costituenti detti basi o **nucleotidi** o meglio desossiribonucleotidi: adenina (A), guanina (G), citosina (C) e timina (T).
DNA polimerasi	L'enzima che catalizza la replicazione del DNA. Le DNA polimerasi di vari tipi di batteri vengono utilizzate nella biologia

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA
159

	molecolare per diversi scopi, primo fra tutti l'amplificazione di frammenti genomici specifici per **PCR**.
DNA ricombinante	Una molecola di DNA staccata artificialmente dal suo contesto naturale e posta vicino ad altre sequenze di DNA, magari di specie diverse, viene chiamata DNA ricombinante. Metodologie del DNA ricombinante sono dette spesso le tecniche dell'**ingegneria genetica**.
Duplicazione	Ripetizione di un gene o di una sua porzione, che si viene a trovare quindi presente in più di una copia nel patrimonio genetico
Ereditabilità	Valore percentuale che indica l'incidenza dei fattori ereditari sulla determinazione di un certo tratto biologico, in contrapposizione a quella di fattori ambientali.
Esoma	La parte del genoma che codifica per proteine, esso rappresenta meno del 2% di tutta la sequenza del DNA presente nel genoma
Espressività	Gravità del **fenotipo** prodotto da una determinata **mutazione**.
Eterogeneità genetica	Il fenomeno per cui allo stesso **fenotipo** possono corrispondere alterazioni genetiche diverse, anche molto diverse. Per esempio la mancanza del pigmento in un fiore può essere dovuta a mutazioni diverse che colpiscono geni diversi che agiscono a vari livelli lungo la via metabolica che porta alla produzione di quel pigmento.
Eterozigote	(aggettivo e sostantivo) Individuo che porta nei suoi cromosomi due copie diverse dello stesso gene, solitamente una mutata e una normale.
Fenotipo	Aspetto esterno e stato di salute di un individuo. Nel caso di mutazioni dominanti il fenotipo di un individuo riflette direttamente il suo genotipo.
***Fingerprint* o *fingerprint* molecolare o *fingerprint* del DNA**	Prende questo nome la visualizzazione della distribuzione di un certo numero di **minisatelliti** o **microsatelliti** presenti nel **genoma** di ogni singolo individuo. Ognuno di noi è caratterizzato da uno specifico *fingerprint* molecolare, diverso da quello di ogni altro. *Fingerprint* in inglese significa impronta digitale.
Gamete	Cellule germinale di uno dei due sessi che combinandosi con quella dell'altro sesso dà luogo ad un nuovo organismo. Il gamete femminile è la cellula-uovo mentre il gamete maschile è lo spermatozoo.
Gene	Tratto di DNA che codifica una specifica proteina. E' l'elemento del patrimonio genetico ereditato da una generazione all'altra.
Gene oncosoppressore o antioncogène	Gene deputato al controllo stretto della proliferazione cellulare allo scopo di contrastare l'azione di eventuali **oncogèni**. Una sua inattivazione apre spesso la porta alla trasformazione della

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA
160

	cellula stessa in direzione tumorale.
Gene regolatore	Gene che codifica una proteina con funzioni di fattore regolatore.
Gene strutturale	Gene che codifica una proteina che non ha a sua volta funzioni di controllo.
Genoma	Sinonimo di patrimonio genetico, designa l'insieme di tutti i geni di un individuo.
Genomica	Disciplina che studia diversi geni contemporaneamente e/o la struttura e la funzione di larghi tratti del **genoma**.
Genoma Umano (progetto)	Iniziativa internazionale volta alla determinazione della sequenza nucleotidica dell'intero genoma umano, costituito di più di tre miliardi di nucleotidi.
Genotipo	Assetto genetico di un determinato individuo per quanto riguarda un determinato gene. Se si ha a che fare con una mutazione **dominante** il genotipo corrisponde all'aspetto esterno dell'individuo stesso, cioè al suo **fenotipo**. Se si ha a che fare con una mutazione **recessiva** i due termini non si corrispondono.
Governance	Il modo in cui il potere è esercitato mediante le istituzioni ecomomiche, politiche e sociali di in una nazione (World Bank's PRSP Handbook). (*anche*) Insieme di attori che all'interno di un sistema interagiscono e contribuiscano al raggiungimento degli obiettivi (Stoker G 1998)
Health technology assessment	approccio multidimensionale e multidisciplinare per l'analisi delle implicazioni medico-cliniche, sociali, organizzative, economiche, etiche e legali di una tecnologia attraverso la valutazione di più dimensioni quali l'efficacia, la sicurezza, i costi, l'impatto sociale e organizzativo. L'obiettivo è quello di valutare gli effetti reali e/o potenziali della tecnologia, sia a priori che durante l'intero ciclo di vita, nonché le conseguenze che l'introduzione o l'esclusione di un intervento ha per il sistema sanitario, l'economia e la società.
Ibridazione o ibridazione molecolare	Associazione molecolare di due sequenze di DNA identiche o di una sequenza di DNA ed un'identica sequenza di RNA. Perché possa avvenire, almeno una delle due sequenze deve essere in soluzione.
Ibridazione in sito	Tecnica di biologia molecolare che permette di visualizzare la localizzazione di una sequenza nucleotidica. L'**ibridazione in sito su tessuti** permette di visualizzare la localizzazione all'interno del corpo dell'RNA messaggero di un determinato gene. L'**ibridazione in sito sui cromosomi** permette di visualizzare la localizzazione di un determinato gene sui cromosomi di una cellula.
Inserzione	Presenza di un nucleotide soprannumerario all'interno della sequenza normale di un gene o di una regione genomica

Dipartimento alla Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti - Sezione Promozione della Salute e del Benessere Sociale - Strategia Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA
161

	estranea all'interno di un gene.
Inversione	Alterazione dell'assetto di un cromosoma per la quale una regione più o meno estesa si trova orientata nella direzione opposta rispetto a quella naturale.
Linea guida	«raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e delle opinioni di esperti, con lo scopo di aiutare i medici e i pazienti a decidere le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche
Knock-out o esperimento di knock-out.	Distruzione dell'integrità di un gene di un **animale transgenico**, prodotta in laboratorio allo scopo di studiarne gli effetti.
Malattie complesse o multifattoriali	Malattie dovute al sommarsi di varianti nei nostri geni e dall'esposizione a fattori ambientali. Non sono ereditarie, anche se tendono a ricorrere più frequentemente all'interno delle famiglie con già casi di malattia. In questi casi si parla di suscettibilità, ad indicare il peso dei fattori genetici che causano la malattia.
Malattie monogeniche o mendeliane	Malattie dovute difetti di singoli geni, si trasmettono secondo modalità ereditarie, con la trasmissione del difetto genetico dai genitori ai figli. Sono più di 8000 le malattie monogeniche presenti nel catalogo conosciuto, per più della metà è noto quale sia il gene che quando è difettoso causa la malattia.
Malattie cromosomiche	Malattie dovute ad errori di struttura o di numero dei cromosomi. La malattie è dovuta ad un errato dosaggio dei geni, normalmente duplice (diploide), che riguardano un intero cromosoma, o parte di esso. Di solito non sono ereditarie, in quanto l'errore si genera alla formazione dei gameti.
Malattie multifattoriali	Vedi **malattie complesse**
Mappa cromosomica	Diagramma indicante i vari **cromosomi** di una determinata specie con l'indicazione della localizzazione dei vari geni presenti su di essi. Talvolta usato come sinonimo di **mappa genetica**.
Mappa fisica	Localizzazione di geni e più generalmente di marcatori genetici all'interno di frammenti genomici più o meno estesi che possono anche corrispondere ad un intero cromosoma. La distanza tra i vari marcatori è proporzionale alla distanza fisica espressa in numero di nucleotidi intercorrenti.
Mappa genetica	In senso lato, localizzazione dei geni sui vari cromosomi di una data specie. In senso stretto, determinazione della posizione relativa di vari geni situati su un determinato cromosoma, ottenuta per via genetica classica, cioè osservando la frequenza degli eventi di **ricombinazione** intercorrenti tra geni presi a due

162

	a due.
Marcatori genomici	Sequenze di DNA che possono agire come marcatori e che hanno una distribuzione diversa negli individui di una data popolazione. Sono costituiti da una sequenza STS di SNP o di IN/DEL.
Medicina personalizzata	ci si riferisce ad un modello medico che utilizza la caratterizzazione dei fenotipi e genotipi degli individui (ad esempio profilo molecolare, imaging medicale, i dati di stile di vita) per adattare la strategia terapeutica giusta per la persona giusta al momento giusto, e / o per determinare la predisposizione alla malattia e / o per fornire interventi di prevenzione tempestivi e mirati
Medicina di precisione	è un approccio emergente per il trattamento della malattia e la prevenzione che tenga conto della variabilità individuale nei geni, ambiente e stile di vita per ogni persona. Questo approccio consentirà di medici e ricercatori di prevedere con maggiore precisione quale sia il trattamento e le strategie di prevenzione per una particolare malattia lavoreranno in cui gruppi di persone.
Medicina predittiva	consiste in quell'approccio che – prima e/o dopo la nascita - tende a scoprire e valutare in termini probabilistici i fattori che, per una specifica persona e in un dato contesto, possono favorire l'insorgenza di una malattia
Mendeliana (eredità)	Eredità di un carattere specificato da un singolo gene. Sinonimo di eredità **monofattoriale o Monogenica**.
Messaggero	Sinonimo di **RNA messaggero** o **mRNA**.
Microsatelliti e minisatelliti	Semplici **sequenze** nucleotidiche **ripetute** un certo numero di volte nel genoma e distribuite in maniera casuale e spesso variabile da persona a persona. I prefissi 'micro' e 'mini' si riferiscono in modo abbastanza approssimativo alla loro effettiva lunghezza.
Modello animale	Ceppo di topi, o altri mammiferi, che mostrano sintomi molto simili a quelli di una certa malattia umana.
Monofattoriale (carattere)	Carattere biologico specificato da un solo gene. Viene ereditato secondo un modello di eredità monofattoriale o mendeliana.
Multifattoriale (carattere)	Carattere biologico determinato dall'azione concertata di più di un gene. Viene ereditato secondo un modello di eredità multifattoriale o quantitativa.
Mutàgeno o agente mutàgeno	Sostanza o agente fisico capace di aumentare la probabilità di una mutazione in una cellula o in un organismo.

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per tutti – Sezione Strategie e Governo dell'Offerta REGIONE PUGLIA

163

Mutazione	Alterazione della sequenza nucleotidica di un gene. Se è presente nelle cellule della linea germinale, può venire ereditata dalla prole.
Mutazione di senso	Mutazione puntiforme che comporta la sostituzione di un **aminoacido** con un altro.
Mutazione nonsenso o di terminazione	Mutazione puntiforme che causa l'interruzione prematura della corrispondente **catena proteica**.
Mutazione puntiforme	Una mutazione che coinvolge un solo **nucleotide**.
Mutazione sinonima o stesso senso	Mutazione puntiforme che non comporta la sostituzione di un **aminoacido** perché la nuova **tripletta** codifica lo stesso aminoacido della vecchia.
Mutazione somatica	Mutazione che ha luogo in una cellula somatica. Per definizione non viene trasmessa alla prole ma resta confinata al **clone cellulare** derivante dalla cellula dove si è verificata.
Nucleotide	Componente elementare del DNA o dell'RNA. Nel primo caso può essere A, G, C o T; nel secondo caso A, G, C, o U.
Omozigote	(aggettivo e sostantivo). Portante due copie identiche dello stesso gene. Queste due copie possono essere tutte e due normali o tutte e due mutanti per la stessa mutazione.
Oncogène	Gene capace di spingere una cellula lungo la via dello sviluppo di un tumore. Si origina per mutazione da un **protooncogène**.
Penetranza	Percentuale di individui portatori di un certo **genotipo** che mostrano un **fenotipo** o uno specifico tratto fenotipico.
Penetranza incompleta	Penetranza inferiore al 100%. Malattie genetiche a penetranza incompleta sono quelle che mostrano una penetranza inferiore al 100%.
PCR (reazione di amplificazione tramite) (*polymerase chain reaction*).	Serie di reazioni a catena che permettono di amplificare enormemente uno specifico frammento di DNA. L'enzima utilizzato è una **DNA polimerasi**, l'enzima che serve alla cellula batterica per duplicare il proprio DNA. Il frammento da amplificare deve essere limitato da due corte sequenze nucleotidiche note.
PDTA percorso diagnostico- terapeutico-assistenziale	si intende una sequenza predefinita, articolata e coordinata di prestazioni, ambulatoriali e/o di ricovero, che prevede la partecipazione integrata di diversi specialisti e professionisti, al fine di realizzare la diagnosi e la terapia più adeguate per una specifica patologia. .
Pleiotropia	Il fenomeno per cui ad una singola mutazione corrispondono molti effetti fenotipici diversi. La maggior parte dei geni di un organismo evoluto come l'uomo dà luogo ad effetti pleiotropici quando muta.
Polimorfismo	Presenza di alleli diversi di uno stesso gene, ciascuno dei quali

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per tutti
Sezione Strategie e Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

164

	compare con una frequenza non trascurabile nella popolazione. Un esempio tipico di polimorfismo è dato dal gene dei gruppo sanguigno AB0 o da quello del gruppo sanguigno Rh. Oggi si tende a parlare di polimorfismo per qualsiasi differenza di sequenza nel DNA dei vari individui, indipendentemente dalla frequenza con cui questa compare e dalla lunghezza del tratto di DNA interessato, che può anche ridursi ad un singolo **nucleotide**. Si parla in quest'ultimo caso di **polimorfismo di singolo nucleotide** (**SNP**).
Polimorfismo di singolo nucleotide (SNP)	La presenza nella popolazione di individui che possiedono nucleotidi diversi nella stessa posizione genomica, che può tanto all'interno di una regione genica, quanto in una regione intergenica.
Portatrici o portatrici sane	Femmine **eterozigoti** per una mutazione a carico di un gene legato al cromosoma X. Metà dei loro figli maschi saranno affetti da quel determinato difetto genetico.
Postgenomica (era)	Si indicano talvolta con questo termine gli anni susseguenti al completamento della decifrazione del genoma umano. Spesso sinonimo di **genomica**, che però è termine migliore.
Predisposizione	Condizione genetica che predispone allo sviluppo di una determinata malattia.
Progressione tumorale	Serie di stadi successivi, progressivamente più gravi, nello sviluppo di un tumore. Oggi si sa che questo fenomeno deriva spesso dall'accumularsi di sempre nuove mutazioni nocive da parte delle cellule precancerose e cancerose.
Promotore	Regione di DNA che si trova immediatamente a monte dell'inizio di trascrizione di un gene.
Proteoma	Termine di recente introduzione che designa l'insieme delle proteine presenti in un dato organismo. E' l'oggetto di studio della **proteomica**.
Proteomica	Parte della biologia che studia le proteine e/o il **proteoma**.
Protooncogène	Gene cellulare potenzialmente capace di trasformarsi in un **oncogène**, a seguito di una mutazione che può capitare nella sua regione codificante o nelle sue regioni regolative.
Recessivo	(aggettivo associato a mutazione, mutante, difetto ereditario o genetico, malattia ereditaria o genetica, gene o allele). Una mutazione che non produce un difetto fenotipico visibile in **eterozigosi**, quando è presente cioè in una sola copia su due, ma soltanto in **omozigosi**, quando cioè le due copie del gene sono entrambe mutate.
Regione codificante	Porzione del gene che contiene l'informazione per costruire il corrispondente prodotto proteico.

165

Regioni non tradotte	Porzioni del gene che si trovano a monte (**regione non tradotta a monte** o **al 5'** o **regione 5' non tradotta**) e a valle (**regione non tradotta a valle** o **al 3'** o **regione 3' non tradotta**) della **regione codificante**. Quella che si trova al 3' può essere anche molto lunga.
Regolazione genica	Controllo dell'espressione di un gene o di un gruppo di geni.
Restrizione (enzima di)	Enzima di origine batterica capace di tagliare il DNA in punti
Ricombinazione o ricombinazione genetica	Scambio reciproco di materiale genetico fra regioni corrispondenti nelle due copie dello stesso **cromosoma**. Può essere **omologa** e non omologa.
Ricombinazione omologa	Fenomeno biologico naturale per cui regioni simili o identiche sulle due copie dello stesso **cromosoma** tendono ad appaiarsi e a ricombinare.
Rna	Acido ribonucleico. Lunga molecola costituita di quattro elementi costituenti detti basi o **nucleotidi** o meglio ribonucleotidi: adenina (A), guanina (G), citosina (C) e uracile (U).
Satelliti o DNA satellite	Semplici **sequenze** nucleotidiche **ripetute** un certo numero di volte nel **genoma** e distribuite in maniera casuale e spesso variabile da persona a persona.
Sequenze ripetute	Sequenze nucleotidiche ripetute un certo numero di volte nel **genoma** di una determinata specie. L'insieme delle sequenze ripetute può rappresentare facilmente anche il 30% del DNA dell'intero patrimonio genetico.
Sequenziamento	Metodo per identificare la successione dei nucleotidi in un tratto di DNA
Sequenziamento Sanger	Metodo tradizionale di sequenziamento di tratti di DNA di lunghezza variabile, mediante una reazione di copiatura del DNA che si blocca grazie all'introduzione di basi nucleotidiche che arrestano la reazione. La successione dei nucleotidi nel tratto analizzato è resa possibile da una corsa elettroforetica in un capillare
Sequenziamento di nuova generazione o NGS	Metodi di sequenziamento di tratti di DNA molto estesi, fino a coprire l'intero genoma o la sua parte codificante (esoma), o l'insieme di numerosi geni (sequenziamento Targeting resequencing). Grazie a procedure diverse, è possibile ottenere la sequenza di parti diverse del genoma (fino all'intero genoma), che vengono riallineate attraverso procedure bioinformatiche fino ad ottenere l'intera sequenza esaminata, che viene confrontata con quella di riferimento
Sindrome	Complesso di sintomi e segni patologici. Alcuni di questi sono costanti nei diversi individui affetti mentre altri possono essere presenti in alcuni individui e assenti in altri.

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta - REGIONE PUGLIA

166

CONSIGLIO DEI MINISTRI

SNP (*single nucleotide polymorphism*)	Sinonimo di **polimorfismo di singolo nucleotide**.
Sonda (radioattiva o marcata)	Frammento di DNA (o di RNA) reso radioattivo (o marcato con un colorante) usato in un esperimento di **ibridazione molecolare** per individuare un altro frammento contenente una sequenza molto simile.
Stewardship	Gestione attenta e responsabile del benessere di una popolazione. (*anche*) Gestione etica delle rsiorse
STS (sequenze)(*sequence-tagged sites*)	Coppie di brevissime sequenze nucleotidiche situate agli estremi di corti frammenti di DNA di localizzazione cromosomica nota. Utilizzando una coppia di STS si può immediatamente sintetizzare, per **PCR**, l'intero frammento genomico intercorrente.
Terapia genica	Tecnologia mirante all'eliminazione di un difetto genico mediante intervento diretto sul DNA della cellula in questione.
Terapia genica germinale	Terapia genica realizzata sulle cellule della linea germinale. Il suo effetto può venir trasmesso alla prole dell'individuo trattato.
Terapia genica somatica	Terapia genica realizzata sulle cellule somatiche. Il suo effetto non viene trasmesso alla prole dell'individuo trattato.
Transgène	Gene estraneo introdotto nel genoma di un **animale transgenico**.
Transgenico	(animale, topo). Animale nel cui genoma è stato introdotto un gene estraneo (detto **transgene**) o è stato modificato artificialmente un determinato gene.
Trascrittoma	Termine di recente introduzione che designa l'insieme dei prodotti trascrizionali (RNA vari) presenti in un dato organismo. Il suo studio è complementare a quello del **genoma**.
Trascrizione	Sintesi di un filamento di RNA su uno stampo di DNA.
Traslocazione	Trasposizione di un pezzo di cromosoma, all'interno dello stesso cromosoma o più spesso su di un cromosoma diverso da quello di partenza.
Tripletta	Terzetto di **nucleotidi** sinonimo di **codone**. Ogni tripletta codifica un particolare **aminoacido** ad eccezione delle tre **triplette di terminazione**, che determinano solamente la fine della **catena proteica** nascente.
Tripletta di terminazione o di Stop o nonsenso	Una delle tre triplette TAA, TAG o TGA. In corrispondenza di queste la sintesi proteica si arresta e la proteina neosintetizzata viene rilasciata.
Zigote	Sinonimo di cellula-uovo fecondata. Lo zigote contiene il patrimonio genetico dell'individuo e dallo zigote parte lo sviluppo embrionale di quello stesso individuo

167

Hanno partecipato alla redazione del Piano i seguenti Autori:

Prof.ssa Roberta Siliquini, Prof. Antonio Amoroso, Prof.ssa Stefania Boccia, Prof Bruno Dallapiccola, Dr. Andrea De Censi, Dr. Antonio Federici, Dr. Raniero Guerra, Prof. Maurizio Memo, Prof. Giuseppe Novelli, Prof. Walter Ricciardi

Hanno contribuito:: Prof Maurizio Genuardi, Prof. Vincenzo Atella

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta REGIONE PUGLIA

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

168

Presidenza del Consiglio dei Ministri

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCIE AUTONOME
DI TRENTO E DI BOLZANO

Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante "Protocollo per la valutazione di idoneità del donatore di organi solidi".

Rep. Atti n. 17/CSR del 24 gennaio 2018

LA CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

Nella odierna seduta del 24 gennaio 2018:

VISTO l'articolo 4, comma 1, del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, che affida a questa Conferenza il compito di promuovere e sancire accordi tra Governo e Regioni e province autonome di Trento e di Bolzano, in attuazione al principio di leale collaborazione al fine di coordinare l'esercizio delle rispettive competenze e svolgere attività di interesse comune;

VISTO l'Accordo sancito in questa Conferenza il 26 novembre 2003 (Rep. atti n. 1876/CSR) sul documento recante "Linee guida per l'accertamento della sicurezza del donatore di organi" e i successivi aggiornamenti del documento effettuati dal Centro nazionale trapianti;

VISTO l'Accordo sancito in questa Conferenza il 21 marzo 2002 (Rep. atti n. 1414/CSR) concernente "Linee guida per le attività di coordinamento per il reperimento di organi e di tessuti in ambito nazionale ai fini di trapianto con l'unito Allegato A "Linee Guida per uniformare le attività di coordinamento in ordine al reperimento di organi e tessuti in ambito nazionale";

VISTO l'Accordo sancito in questa Conferenza il 14 febbraio 2002 (Rep. atti n. 1388/CSR) concernente i requisiti delle strutture idonee ad effettuare trapianti di organi e tessuti sugli standard minimi di attività di cui all'articolo 16, comma 1, della citata legge 1°aprile 1999, n. 91;

VISTO l'Accordo sancito in questa Conferenza il 29 aprile 2004 (Rep. atti n. 1966/CSR) sul documento recante "Linee guida per l'idoneità ed il funzionamento dei centri individuati dalle Regioni come strutture idonee ad effettuare trapianti di organi e di tessuti";

VISTO l'Accordo sancito in questa Conferenza il 23 settembre 2004 (Rep. atti n. 2090/CSR) su "Linee guida per la gestione delle liste di attesa e l'assegnazione degli organi nel trapianto di fegato da donatore cadavere";

VISTA la nota del 22 novembre 2017, con la quale l'Ufficio di Segreteria di questa Conferenza ha trasmesso alle Regioni lo schema di accordo in argomento, pervenuto dal Ministero della salute con nota del 15 novembre 2017;

VISTA la nota del 18 gennaio 2018, con la quale il Coordinamento in sanità, Regione Piemonte, ha comunicato l'assenso tecnico all'accordo;
ACQUISITO, nel corso dell'odierna seduta, l'assenso del Governo, delle Regioni e Province autonome di Trento e di Bolzano;

16p

Presidenza del Consiglio dei Ministri

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCIE AUTONOME
DI TRENTO E DI BOLZANO

SANCISCE ACCORDO

tra il Governo, le Regioni e le Province autonome nei seguenti termini:

CONSIDERATA:

- La necessità di procedere ad un ulteriore aggiornamento dei criteri e delle linee guida per la valutazione di idoneità dei donatori di organi a scopo di trapianto, in funzione del continuo sviluppo delle conoscenze scientifiche in ambito biomedico e delle pratiche terapeutiche e innovazioni tecnologiche e in coerenza con le indicazioni del decreto 19 novembre 2015, attuativo della direttiva 2010/53/UE relativa alle norme di qualità e sicurezza degli organi umani destinati ai trapianti;

- L'esigenza, in conformità a quanto previsto dall'articolo 4, comma 6, lettera b), del decreto 19 novembre 2015, di fornire le indicazioni o linee guida alle strutture sanitarie e ai professionisti e agli operatori che intervengono in tutte le fasi del processo che va dalla donazione al trapianto o all'eliminazione, al fine di rendere omogeneo il percorso di valutazione dell'idoneità del donatore di organi sul territorio nazionale;

- La documentazione elaborata dal Centro nazionale trapianti (CNT) relativa al "Protocollo per la valutazione dell'idoneità del donatore di organi solidi", con il quale sono stati ridefiniti e aggiornati i criteri generali e le modalità mediante i quali viene gestito il percorso di valutazione di idoneità del donatore di organi con la finalità di fornire agli operatori della rete nazionale trapianti le indicazioni per omogeneizzare il percorso di valutazione dell'idoneità del donatore di organi;

RITENUTO, ai sensi dell'articolo 1, comma 4, del decreto 2 agosto 2002, di rinnovare le Linee guida per l'accertamento della sicurezza del donatore di organi predisposte dal Centro nazionale trapianti, contenute nell'accordo tra il Ministro della salute, le Regioni e Province autonome di Trento e di Bolzano sul documento recante Linee guida per l'accertamento del donatore di organi, approvato con delibera del 26 novembre 2003, mediante apposito accordo in seno a questa Conferenza;

SI CONVIENE

1. E' approvato il documento "Protocollo per la valutazione di idoneità del donatore di organi solidi", Allegato A al presente accordo di cui costituisce parte integrante.

2. Il Centro nazionale trapianti, in base allo sviluppo di nuove conoscenze scientifiche, provvede all'aggiornamento dei documenti tecnici allegati al "Protocollo" e ne cura la diffusione attraverso i canali di informazione dei professionisti della Rete Nazionale Trapianti e la pubblicazione sul sito http://www.trapianti.salute.gov.it/.

Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per tutti - Innovazione Strategie e Governo dell'Offerta - REGIONE PUGLIA

170

CONSIGLIO DEI MINISTRI

Presidenza del Consiglio dei Ministri

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCIE AUTONOME
DI TRENTO E DI BOLZANO

3. Per l'attuazione di quanto previsto nel presente atto si provvede nei limiti delle risorse umane, strumentali e finanziarie disponibili a legislazione vigente e comunque senza nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica.

IL SEGRETARIO
Antonio Naddeo

IL PRESIDENTE
Sottosegretario Gianclaudio Bressa

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta - REGIONE PUGLIA

171

All. A

Rete Nazionale Trapianti

Centro Nazionale Trapianti

Protocollo per la valutazione di idoneità del donatore di organi solidi[1]

Versione 1.0 approvata nella seduta CNT del 23 febbraio 2017

ALLEGATO A

1 –Premessa e criteri generali

La valutazione d'idoneità del donatore di organi e tessuti è finalizzata a ridurre al minimo il rischio di trasmissione di malattie dal donatore al ricevente in seguito al trapianto.

Le malattie trasmissibili con il trapianto da donatore a ricevente possono essere essenzialmente di due tipi: infettive e neoplastiche. A queste si aggiungono le patologie trasmissibili in caso di decesso per alcune intossicazioni acute.

Usiamo l'espressione *"ridurre al minimo"* perché è evidente che il rischio zero non può esistere nelle condizioni di urgenza in cui il processo di procurement e di trapianto si svolge e deve essere attuato.

Ne consegue che il processo di valutazione d'idoneità del donatore deve essere inteso come un percorso orientato a raccogliere, attraverso l'anamnesi, le indagini di laboratorio, l'esame clinico e l'osservazione al tavolo operatorio, il maggior numero possibile di informazioni tese non ad **escludere** bensì ad **accertare** se esistano patologie trasmissibili dal donatore al ricevente. Per patologie "trasmissibili" devono intendersi tutte quelle per le quali le **evidenze scientifiche disponibili** attestino che il rischio di trasmissione è non "*possibile*" né "*presumibile*" ma "attuale".

Le presenti raccomandazioni intendono fornire indicazioni utili agli operatori della rete nazionale dei trapianti per la realizzazione in modo omogeneo e condiviso di questo percorso.

E' anche evidente, però, che non tutte le situazioni che si riscontrano nella pratica clinica possono essere sempre inquadrabili nelle situazioni espressamente previste dalle presenti raccomandazioni. In questi casi è raccomandata la consultazione della commissione di second opinion nazionale composta di esperti (infettivologo, anatomopatologo, ematologo) indicati dal Centro Nazionale Trapianti ai quali è demandato il compito di suggerire in base alla loro "esperienza" e a quanto riportato nella letteratura scientifica internazionale la più appropriata modalità di gestione della situazione rappresentata.

La commissione di second opinion, istituita per la prima volta con DM 27 ottobre 2004 per supportare i professionisti della rete trapiantologica nelle valutazioni di idoneità degli organi e di rischio di trasmissione di patologie da donatore a ricevente, ha consentito in questi anni di aumentare la sicurezza e la qualità dei trapianti.

Definita una condizione per la quale è possibile affermare che il donatore non presenta, sulla base delle informazioni disponibili, fattori idonei a trasmettere una patologia al ricevente (**donatore idoneo a rischio standard**), identificate altresì tutte le condizioni che, ove presenti, inducono a ritenere che le patologie eventualmente trasmesse comportano un rischio di insuccesso del trapianto e/o di mortalità del paziente talmente elevato da

[1] Il presente protocollo sostituisce integralmente tutti i precedenti

Sezione Promozione della Salute del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti – Sezione Strategie e Governo dell'Offerta – REGIONE PUGLIA

CONSIGLIO DEI MINISTRI – PRESIDENZA

172

superare ampiamente il rischio connesso al mantenimento in lista di attesa del potenziale ricevente (**donatore non idoneo**), esiste, tuttavia, un'area intermedia che racchiude un insieme di situazioni per le quali tale rischio non è completamente assente ma non è nemmeno tale da indurre a escludere a priori la possibilità di utilizzo (del tutto o in parte), degli organi di quel donatore.

In quest'area si collocano condizioni che sono state esplorate nel corso degli ultimi 10 anni dal CNT attraverso l'adozione di specifici protocolli e di indicazioni operative contenute nelle precedenti linee guida (ed. 2015) che hanno consentito di raccogliere informazioni in merito all'esito dei trapianti eseguiti con organi provenienti da tali donatori. Sulla base di queste informazioni è stato possibile dimostrare con metodo statistico che, ove si rispettino le raccomandazioni e le prescrizioni contenute nei protocolli adottati e vi sia una corretta trasmissione dei dati da parte dei Centri Trapianto, non si registrano differenze significative in termini di sopravvivenza del paziente e dell'organo trapiantato tra i pazienti che hanno ricevuto organi da donatori a rischio "standard" rispetto a quelli i cui trapianti sono stati effettuati con organi provenienti da donatori a rischio "non standard".
Per questi motivi è possibile oggi estendere nella pratica routinaria l'utilizzo di questi donatori mantenendo, ove indicate, una serie di restrizioni o di raccomandazioni che sono state applicate in questi dieci anni.
Si deve inoltre sottolineare che compete sempre e in ultima istanza al clinico che gestisce un determinato paziente in attesa di trapianto valutare quale sia il differenziale di rischio tra il permanere in lista per un tempo indeterminabile con sufficiente probabilità e quello di ricevere un organo potenzialmente in grado di trasmettere una determinata patologia.
Perciò, il compito della struttura di coordinamento è di "procurare" al clinico il maggior numero di informazioni possibile utili a valutare il rischio di trasmissione di patologia ma resta in capo al team che deve gestire il trapianto, la decisione finale se utilizzare o no un determinato organo.
Sulla base delle informazioni consistenti e conclusive in nostro possesso è possibile pertanto aggiornare i criteri e le linee guida del Centro Nazionale Trapianti per la valutazione d'idoneità alla donazione degli organi a scopo di trapianto per come illustrato nel presente documento.
Alle seguenti raccomandazioni, che definiscono i criteri generali e le modalità con le quali deve essere gestito il percorso di valutazione di idoneità del potenziale donatore, sono allegati documenti tecnici, redatti dagli esperti della c.d. second opinion nazionale. In questi documenti tecnici vengono elencate e definite dettagliatamente le procedure da adottare per la valutazione di idoneità del potenziale donatore in relazione alla trasmissione di patologia rispettivamente infettiva, neoplastica o ematologica.
Ai documenti tecnici sopra indicati, che per la loro stessa natura possono essere oggetto di periodica revisione in relazione al continuo evolversi delle conoscenze e delle pratiche terapeutiche, sono altresì allegate alcune appendici contenenti informazioni tecniche, richiamate nel presente documento.

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta - REGIONE PUGLIA

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

173

2- Modalità operative del processo di valutazione del donatore

a) I Rianimatori e i Coordinatori locali devono segnalare alla struttura di coordinamento regionale per i trapianti individuata dalla propria Regione (d'ora in avanti Coordinamento Regionale per i trapianti) ogni soggetto sottoposto ad accertamento di morte.
b) Tutti gli operatori faranno riferimento al proprio coordinatore locale per i trapianti e questi al Coordinamento Regionale per i trapianti per quanto attiene alle procedure di segnalazione del potenziale donatore.
c) Il processo che porta alla valutazione dell'idoneità del donatore di organi è un processo multifasico e multidisciplinare. Il Rianimatore e il Coordinatore locale valutano, congiuntamente al Coordinamento Regionale per i trapianti, l'idoneità del donatore da avviare al prelievo di organi, seguendo la procedura presentata nelle presenti raccomandazioni.
d) L'eziologia della lesione cerebrale deve essere sempre diagnosticata e la valutazione d'idoneità del donatore si deve basare, in tutti i casi, su:

- **Anamnesi**

L'anamnesi deve indagare la possibile presenza di malattie infettive diffusive e di patologia neoplastica pregressa o in atto e deve essere raccolta utilizzando tutte le fonti di informazione disponibili (medico curante, familiari, conoscenti, personale di assistenza, ecc.), riguarderà almeno i seguenti punti: abitudini sessuali, uso di sostanze stupefacenti, occupazione e attività ricreazionali, viaggi in aree endemiche per specifiche patologie (malaria, west nile, tripanosomiasi, etc.), morsi di animali (cani, pipistrelli, criceti, etc.), malattie preesistenti quali malattie autoimmuni, infettive, neoplastiche, malattie a eziologia completamente o parzialmente sconosciuta. Un elenco delle informazioni da raccogliere è riportata nei documenti tecnici (Appendice 4).

- **Esame obiettivo esterno**

L'esame obiettivo esterno ha lo scopo di evidenziare segni riferibili a malattie trasmissibili e deve vertere in particolare sull'esame di cicatrici cutanee, lesioni cutanee o mucose con particolare attenzione alle lesioni pigmentate, tatuaggi e piercing, ittero, esantemi (in particolare in età pediatrica), linfo-adenomegalie, segni palesi di uso di stupefacenti. Si raccomanda la palpazione della tiroide, della mammella, dei testicoli, di stazioni linfonodali superficiali e l'esplorazione rettale, se il donatore ha superato l'età di 50 anni.

- **Esami strumentali e di laboratorio**

Un elenco dettagliato delle indagini di laboratorio consigliate per la valutazione di idoneità è riportato nei documenti tecnici (Appendice 1).
Si sottolinea la necessità che qualora il potenziale donatore abbia subito trattamenti che comportino emodiluizione e non sia possibile recuperare campioni di sangue precedenti, per la valutazione degli esami di laboratorio venga effettuato il calcolo della emodiluizione, per il quale devono essere utilizzati gli algoritmi disponibili sui software in uso ai Centri Regionali (per es. GEDON).
Qualora non fosse possibile effettuare il calcolo, si è tenuti a segnalare l'avvenuta somministrazione di fluidi (colloidi, cristalloidi), sangue o emoderivati poiché le sierologie potrebbero risultare falsamente negative o positive. In ogni caso il CRT

Area Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per tutti
Sezione Strategie e Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

176

deve garantire la conservazione a lungo termine di un campione di sangue intero o Buffy Coat del donatore e del ricevente secondo le modalità riportate nei documenti tecnici (Appendice 3).

- **Valutazione del rischio al tavolo operatorio**

Durante l'intervento di prelievo i componenti dell'equipe chirurgica procederanno, all'ispezione e palpazione degli organi toracici (compresa l'esplorazione e la palpazione delle principali stazioni linfonodali profonde), all'ispezione e palpazione degli organi addominali (compresa quella dei reni previa apertura e rimozione della capsula del Gerota e del grasso pararenale, e ispezione della superficie convessa del rene sino al grasso ilare), a rilevare elementi ulteriori in merito alle patologie trasmissibili rilevate nelle fasi precedenti e potranno disporre ulteriori indagini necessarie alla valutazione di anomalie riscontrate durante il prelievo.

e) Ai fini della definizione del profilo di rischio del donatore gli elementi così raccolti devono essere valutati alla luce delle raccomandazioni e delle indicazioni contenute nei documenti tecnici.

f) Il giudizio definitivo di idoneità e la definizione del profilo di rischio attribuito al donatore competono al Coordinamento Regionale per i trapianti di riferimento della sede del donatore e devono essere condivisi dal CNT Operativo.

g) In tutti i casi nei quali la valutazione di idoneità del donatore non è immediatamente e chiaramente definibile sulla base delle indicazioni fornite dalle presenti raccomandazioni e, in particolare, dai documenti tecnici, è fortemente raccomandato il ricorso ai consulenti indicati dal Centro Nazionale Trapianti ("Second Opinion Nazionale"). La Second opinion nazionale può essere richiesta esclusivamente dal CRT che ha in gestione il donatore e/o dal CNT operativo. In caso di cessioni di organi ad altro CRT per urgenze nazionali, anticipi, eccedenze e restituzioni, l'eventuale divergenza di vedute in merito alla valutazione del rischio del donatore tra CRT cedente e CRT ricevente sarà rimessa al CNT; il responsabile del CNTO, in accordo con il Direttore medico, o il Direttore Generale del CNT, provvederà, se del caso, a consultare la second opinion e a definire il livello di rischio del donatore.

h) In caso di discordanza di valutazione tra la Second Opinion nazionale e gli altri attori coinvolti nel processo di donazione e trapianto sull'utilizzazione di un donatore, qualora il parere della Second Opinion fosse più restrittivo rispetto a quello del coordinamento, dovrà essere applicato il parere della Second Opinion che è tenuta a inviare al CNT e al Coordinamento regionale competente una dettagliata motivazione scritta della scelta effettuata.

i) Tutte le informazioni, anche quelle eventualmente acquisite dopo la definizione del profilo di rischio di un donatore, devono essere comunicate tempestivamente ai Coordinamenti regionali coinvolti nel processo di donazione.

175

3 – Definizione dell'idoneità e del profilo di rischio del donatore

In base ai dati anamnestici, clinici, biochimici e strumentali raccolti, il potenziale donatore potrà essere classificato come:

A–Donatore idoneo a rischio standard

In questa classe di rischio rientrano tutti quei donatori per i quali dal processo di valutazione non emergono fattori di rischio di trasmissione di malattia dal donatore al ricevente.

B–Donatore idoneo a rischio non standard

B.1 Donatore con profilo di rischio **trascurabile**

Rientrano in questo livello di rischio i casi in cui sono presenti nel donatore fattori di rischio per trasmissione di patologia. Le malattie in questione, tuttavia, non sono di natura tale da implicare alcuna restrizione nella selezione dei riceventi in quanto, qualora effettivamente trasmesse, risultano facilmente trattabili e non comportano, comunque, una diversa probabilità di sopravvivenza dell'organo o del paziente rispetto ai riceventi di organi da donatore a rischio standard. Si raccomanda, tuttavia, la sottoscrizione di un consenso informato dettagliato e appropriato al caso specifico al momento del trapianto.

B.2 Donatore non standard con profilo di rischio **accettabile**

Rientrano in quest'ambito i casi in cui il processo di valutazione evidenzia la presenza di fattori di rischio di trasmissione di patologie tali da comportare determinate specifiche restrizioni o raccomandazioni. In questi casi, l'utilizzo degli organi di questi donatori è giustificato dal fatto che la particolare condizione clinica del ricevente e/o la possibilità di fronteggiare efficacemente la patologia eventualmente trasmessa, rendono il rischio di morbosità e di mortalità connesso all'eventuale trasmissione di malattia dal donatore al ricevente sensibilmente inferiore rispetto al medesimo rischio conseguente alla permanenza in lista di attesa del potenziale ricevente.

Per l'utilizzo di organi provenienti da donatori con profilo di rischio accettabile, indipendentemente dallo stato clinico del ricevente, al momento dell'iscrizione in lista ovvero al momento in cui le condizioni cliniche del paziente vengono giudicate tali da indicare anche l'utilizzo di un organo da donatore a rischio non standard ma accettabile, deve essere sottoscritto un modulo di corretta informazione di cui viene fornito uno schema esemplificativo nei documenti tecnici (Appendice 2 - *Modulo di corretta informazione dei pazienti candidati a ricevere organi da donatore a rischio non standard accettabile)* e successivamente, al momento del trapianto, e prima dell'intervento, un consenso informato dettagliato e appropriato al caso.
Le condizioni la cui presenza comporta un profilo di donatore non standard a rischio trascurabile o accettabile sono schematicamente riassunte nei documenti tecnici.

176

Rientrano nelle ipotesi B.1. e B.2 **anche** donatori con fattori di rischio di trasmissione di patologia grave, per lo più neoplastica, e che, tuttavia, a giudizio degli esperti nazionali possono essere considerati a rischio accettabile, con ulteriori limitazioni, per pazienti in condizioni cliniche tali che il rischio di morte o di evoluzione di gravi patologie connesso al mantenimento in lista di attesa rende accettabile quello conseguente alla eventuale trasmissione di patologia donatore - ricevente.

In questi casi il donatore sarà definito idoneo con rischio **accettabile solo per pazienti in gravi condizioni cliniche**, o meglio "**in condizione di urgenza clinica relativa**", cioè le cui condizioni cliniche che, a giudizio del team medico responsabile del trapianto, giustificano l'esistenza di un potenziale beneficio per il paziente nonostante il maggiore rischio di trasmissione di patologia conseguente alle specifiche caratteristiche del donatore in esame.

La definizione di ***"urgenza clinica relativa"*** è connessa ad un criterio clinico che può fare riferimento a situazioni diverse, compresa quella relativa all'imminente pericolo di vita, anche in rapporto alla diversa tipologia di organo da trapiantare. Tale criterio sarà formulato dal responsabile del paziente e connesso al consenso che il paziente stesso ha firmato al momento dell'ingresso in lista o successivamente.

La identificazione di donatori idonei "*per pazienti in condizione di urgenza clinica relativa*" è di competenza esclusiva delle second opinion nazionali che devono essere obbligatoriamente consultate a questo scopo dal CRT competente o dal CNT operativo, e potrà essere ristretta solo all'utilizzo di alcuni organi e richiede il parere favorevole del Direttore medico e/o del Direttore del CNT.

C - donatore non idoneo

È **non idoneo il donatore che** in presenza di fattori che comportano un rischio di trasmissione di patologia da donatore a ricevente la cui gravità supera il beneficio atteso dal trapianto o il rischio di mortalità conseguente alla permanenza in lista del potenziale ricevente.

Tra questi fattori, in particolare, vanno considerati alcuni casi con patologia neoplastica (es. neoplasia maligna metastatizzata) che non possono essere accettati in nessun caso **(donatore inaccettabile)**. Queste condizioni di non idoneità alla donazione di alcuni o tutti gli organi sono declinate nei documenti tecnici.

177

Rete Nazionale Trapianti

Centro Nazionale Trapianti

VALUTAZIONE DELL'IDONEITÀ DEL DONATORE

A fronte dei criteri generali riportati nel documento "Protocollo per la valutazione di idoneità del donatore di organi solidi", sono stati definiti dalle second opinion nazionali dei criteri specifici per la valutazione di idoneità del donatore in relazione alla presenza di patologie infettive, neoplastiche o di diversa e varia natura, potenzialmente trasmissibili. Per la definizione dei livelli di rischio si fa riferimento al documento "Protocollo per la valutazione di idoneità del donatore di organi solidi".

Di seguito sono riportati i **criteri assoluti di esclusione** che riguardano **solo patologie neoplastiche** e non le altre patologie infettive, ematologiche, immunologiche e genetiche.

Per le patologie infettive è da considerare criterio assoluto di esclusione la Sieropositività per HIV 1 o 2, nelle more di adozione del decreto di modifica dell'articolo 3 del decreto 2 agosto 2002.

Criteri assoluti di esclusione

L'esclusione di un donatore per rischio inaccettabile a **causa di patologia neoplastica**, senza contattare la second opinion, può essere effettuata a seguito di un evidente e documentato riscontro diagnostico nei seguenti casi:

1. neoplasie maligne metastatizzate;
2. carcinoma in atto, ad eccezione di:
   a) carcinoma della prostata,
   b) carcinoma della vescica,
   c) carcinoma del rene,
   d) carcinoma micro papillifero della tiroide

   per i quali è necessario contattare la second opinion.
3. microcitoma polmonare;
4. melanoma diagnosticato con un follow-up inferiore a 5 anni;
5. leucemia acuta in atto;
6. linfomi in atto;
7. mieloma multiplo in atto.

In questi casi l'esclusione è assoluta, senza rivedibilità da parte della second opinion, fino ad eventuale revisione dell'elenco sopra riportato.

Per tutti gli altri tipi di neoplasie con caratteri di malignità sarà necessario contattare la second opinion e avvisare il CNTO.

In tutti i casi dovrà comunque essere avvisato il CNTO.

Valutazione dei livelli di rischio

Sono state distinte **3** tipologie di valutazione dei livelli di rischio da parte delle second opinion nazionali. In base alla natura della patologia, si distinguono pertanto:

1) valutazione dell'idoneità del donatore in relazione a patologie neoplastiche (tumori solidi);
2) valutazione dell'idoneità del donatore in relazione a patologie infettive;
3) valutazione dell'idoneità del donatore in relazione a malattie ematologiche.

Si sottolinea che l'elenco delle patologie riportate negli allegati relativi ad ogni tipo di valutazione ed il livello di rischio ad esse attribuito, non possono essere esaustivi, pertanto tali documenti potranno

Dipartimento Promozione della Salute del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta REGIONE PUGLIA

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

178

essere oggetto di revisione in relazione al continuo evolversi delle conoscenze e delle pratiche terapeutiche.
L'elenco delle indagini di laboratorio da eseguire in tutti i potenziali donatori al fine della valutazione dell'idoneità è riportato nell'**Appendice 1**, nell'**Appendice 2** è riportato uno schema esemplificativo del modulo di corretta informazione per il paziente candidato a ricevere organi da donatore a rischio non standard ma accettabile, nell'**Appendice 3** è riportata la procedura consigliata per l'archiviazione dei campioni biologici del donatore di organi e nell'**Appendice 4** è indicata la lista di controllo delle informazioni anamnestiche da raccogliere sui possibili donatori di organi.

Per tutte le patologie neoplastiche non elencate come criterio di esclusione assoluta e per tutte le patologie non neoplastiche la valutazione del rischio che configuri un "rischio inaccettabile" deve essere comunque effettuata contattando la second opinion e avvisando il CNTO.

175

Rete Nazionale Trapianti

Centro Nazionale Trapianti

1. VALUTAZIONE DELL'IDONEITÀ DEL DONATORE IN RELAZIONE A PATOLOGIE NEOPLASTICHE (TUMORI SOLIDI)

Il rischio di trasmissione neoplastica nel trapianto di organi è attualmente valutato come molto basso (0,01-0,05%) (1-2), grazie all'adozione sia a criteri stringenti nella selezione dei donatori, sia allo scrupoloso controllo dei dati anamnestici e alla valutazione degli organi durante il prelievo.

Due importanti lavori in letteratura (3-4) riportano dati riguardo l'utilizzo di donatori con storia di neoplasia maligna considerata anche a rischio inaccettabile e non segnalano trasmissione nei riceventi (a parte un caso di trasmissione di melanoma nella casistica di OPTN/UNOS) (4). Sempre questi due lavori evidenziano come la mortalità dei pazienti in lista di attesa sia rilevante fino al 2% per candidati in attesa di rene e fino al 17% per candidati in attesa di polmone (3).
Molti casi di trasmissione di neoplasie da donatori a riceventi riportate in letteratura sono spesso correlate ad un'insufficiente anamnesi, ad un non scrupoloso inquadramento clinico del donatore al momento della valutazione di idoneità, o ad una non corretta valutazione degli organi al momento del prelievo (6-19).

Queste osservazioni hanno indotto la comunità scientifica pertinente a rivalutare i criteri di accettabilità degli organi in base alla storia clinica di ogni singolo donatore, alla evidenza di ripresa di malattia e alle caratteristiche delle singole neoplasie valutate secondo i criteri della organizzazione mondiale della sanità (WHO).

PROFILI DI RISCHIO
Indipendentemente dalle indicazioni sotto riportate, in caso di neoplasia presente al momento del prelievo o in anamnesi, il profilo di rischio deve essere discusso con il Centro Nazionale Trapianti e/o con la Second Opinion, in base alle caratteristiche del tumore: tipo istologico, grado, stadio, tempo intercorso dalla comparsa della neoplasia e follow-up disponibile.

1. DONATORE IDONEO A RISCHIO STANDARD: per donatore standard si intende un donatore che non presenti al momento della donazione o nell'anamnesi storia di neoplasia.

Nel concetto di donatore standard rientrano anche tutte le condizioni *di precancerosi e displasia*.

In molti donatori viene rilevata al momento della donazione o segnalata nell'anamnesi la presenza di *precancerosi* epiteliali. La precancerosi in sé rappresenta un evento preneoplastico e, se rimossa, non induce progressione neoplastica, né tantomeno rischio di diffusione metastatica. Le precancerosi epiteliali vengono recentemente appellate con il suffisso IN acronimo di Neoplasia Intraepiteliale e un prefisso che riconosce la topografia della precancerosi (es- PIN Prostate Intraepithelial Neoplasia, CIN Cervical Intraepithelial Neoplasia).

Le *precancerosi* più frequenti in corso di donazione o nella storia clinica dei donatori sono rappresentate da:

1) tutte le proliferazioni epiteliali della mucosa dell'apparato respiratorio superiore e digerente appellate come *Papillomi o Adenomi* con displasia sia di alto sia di basso grado (precedentemente gradata come di grado lieve, moderato e severo);
2) CIN/SIL (neoplasia cervicale intraepiteliale/lesione squamosa) della cervice dell'utero;
3) PIN prostatica (Prostate Intraepithelial Neoplasia) sia di basso sia di alto grado;
4) tutte le lesioni precedentemente rimosse nelle quali la diagnosi istologica al momento del prelievo o nella storia clinica riferisca di un processo DISPLASTICO.

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta - REGIONE PUGLIA

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO

180

N.B. Donatori con evidenza di displasia al momento del prelievo sono da ritenersi DONATORI STANDARD, mentre per i donatori con anamnesi positiva per displasia in qualsiasi distretto è necessario conoscere il follow-up.

2. DONATORE IDONEO A RISCHIO NON STANDARD: la presenza di una neoplasia accertata al momento del prelievo o presente nella anamnesi del donatore deve essere valutata cercando di inquadrare al meglio le caratteristiche istologiche della stessa e i parametri prognostici rappresentati da grado e stadio secondo WHO/AJCC ed eventuale terapia eseguita.

L'inquadramento nosografico della neoplasia è fondamentale per definire il profilo di rischio della stessa e per rendere utilizzabili gli organi.

La presenza di una neoplasia definita maligna al momento del prelievo o presente nell'anamnesi di un donatore non inficia in assoluto l'utilizzo degli organi. Il donatore con neoplasia maligna accertata al momento della donazione può essere ritenuto un *DONATORE IDONEO NON STANDARD*, la valutazione del *PROFILO DI RISCHIO* (parametro necessario all'utilizzazione del donatore ed alla scelta candidato ricevente) deve essere posta sulla valutazione dell'inquadramento nosologico della neoplasia ed ai corrispettivi parametri di grado e stadio.

Riferendoci alle neoplasie extra sistema nervoso centrale (CNS) potremmo definire il profilo di rischio come TRASCURABILE, ACCETTABILE, INACCETTABILE, in base al potenziale rischio di trasmissione come prospettato dai dati della letteratura.

2.1. DONATORI CON PROFILO DI RISCHIO TRASCURABILE

Rientrano in questa categoria i donatori affetti dalle seguenti neoplasie:

- Carcinoma in situ di qualsiasi organo (escluso carcinoma in situ ad alto grado della mammella);
- Carcinoma basocellulare cutaneo;
- Carcinoma spinocellulare cutaneo;
- Carcinoma urotelialepapillifero intraepiteliale di **basso grado** (pTa) o infiltrante il chorion(pT1) sec. WHO 2016.*
- Carcinoma prostatico con score di Gleason≤ a 6;
- Micro carcinomapapillifero della tiroide (carcinoma < 1 cm);
- Carcinoma del rene (a cellule chiare, papillifero o cromofobo) a **basso grado (grado 1-2)**< 4 cm (PT1a secondo WHO 2016) basso stadio.**

*Se il donatore ha in anamnesi una storia di **carcinoma urotelialepapillifero** di basso grado pTa o pT1 è necessario conoscere il **follow-up**.
Per quanto riguarda le **neoplasie renali la valutazione di rischio trascurabile richiede la conoscenza delle dimensioni reali della neoplasia, l'istotipo e il grado nucleolare. A tal fine la procedura di valutazione deve essere fatta da un anatomopatologo sulla lesione interamente asportata. Il patologo dovrà riportare nel report alcuni parametri:

- dimensioni della neoplasia;
- aspetto macroscopico (colore, presenza di emorragia o necrosi);
- presenza di rima parenchimale libera da neoplasia;
- grado nucleolare (con i limiti legati alla frozensection).

Le **lesioni renali** che vengono individuate al momento del prelievo o nella preparazione "a banco" dell'organo NON devono essere resecate a pezzetti, questo preclude una corretta misurazione della lesione e, quindi, lo stadio e possono indurre alterazioni del tessuto che rendono difficile la lettura del preparato in frozensection.

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta REGIONE PUGLIA

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO

181

2.2. DONATORI CON PROFILO DI RISCHIO ACCETTABILE

Rientrano in questa categoria i donatori che presentano al momento del prelievo o nella storia clinica DEL donatore una neoplasia maligna, diversa per tipologia e stadio di malattia da quelle per le quali è stato definito un rischio inaccettabile. Possono essere inserite in questo gruppo quelle lesioni neoplastiche accertate al momento delprelievo per le quali sono definibili con certezza istotipo, grado e stadio e per le quali si possa definire un profilo di rischio di progressione metastatica in rapporto a quanto succede nella popolazione generale. In questa categoria possono essere inclusi carcinomi diagnosticati come di basso grado e basso stadio (esclusi i carcinomi della mammella).

2.3. DONATORI CON PROFILO DI RISCHIO ACCETTABILE SOLO PER PAZIENTI IN GRAVI CONDIZIONI CLINICHE

Rientrano in questa categoria i donatori che presentanoal momento del prelievo o nella storia clinica neoplasie maligne per le quali il profilo di rischio pur rientrando nei criteri di inaccettabilità, quali ad esempio neoplasie infiltranti, può essere rivalutato in rapporto al rischio/beneficio per pazienti in gravi condizioni cliniche.
Se nell'anamnesi del potenziale donatore viene segnalata una neoplasia potenzialmente trasmissibile con il trapianto, definita oncologicamente guarita***, gli organi non sono in nessun caso utilizzabili per trapianto (donatore a rischio inaccettabile) nel caso in cui siano trascorsi meno di 10 anni dalla diagnosi di guarigione a meno che non si tratti di neoplasie che anche quando in atto permettono di considerare il donatore idoneo ma a rischio accettabile o trascurabile (necessaria segnalazione al CNT e/o alla second opinion).

***In relazione alla segnalazione in letteratura di casi di ripresa di malattia neoplastica anche dopo 10 o 15 anni dalla rimozione del tumore primitivo, il concetto di guarigione clinica oncologica (generalmente classificata come assenza di ripresa di malattia da oltre 10 anni) non può essere inteso come rischio 0 di trasmissione neoplastica in ambito trapiantologico. In questo senso un donatore che ha avuto una storia di neoplasia maligna, anche se "oncologicamente guarita" non può essere ritenuto come standard ma deve esser classificato come non standard con un profilo di rischio che verrà definito in base ai parametri anatomo-clinici, di terapia eseguita e di follow-up.

Nei casi di utilizzo di donatori con neoplasia maligna è raccomandata la conservazione a lungo termine di un campione della neoplasia, elemento di confronto utile per la biosorveglianza post-trapianto. Analoga raccomandazione riguarda la conservazione di campioni biologici prelevati dai riceventi che abbiano sviluppato una neoplasia nel corso del follow-up post trapianto.

VALUTAZIONE DELL'IDONEITÀ DEL DONATORE IN RELAZIONE A PATOLOGIE NEOPLASTICHE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Facendo riferimento alla classificazione WHO (OMS 2016) e ai più recenti dati della letteratura il rischio di trasmissione donatore/ricevente per le neoplasie del sistema nervoso centrale (SNC) può essere in tal modo suddiviso:

a) **Donatore Non Standard con Rischio Trascurabile(portatori di neoplasia cerebrale giudicati idonei per la donazione di organi)**

- neoplasie cerebrali benigne;
- neoplasie cerebrali a basso grado di malignità (grado 1,2 e 3 WHO).

b) **Donatore Non Standard con Rischio Accettabile**

182

- neoplasie cerebrali maligne grado 4 WHO (con eccezione dei tumori embrionari, glioblastoma e gliosarcoma) ***in assenza di fattori di rischio clinici#***

c) **Donatore non idoneo per Rischio Inaccettabile (##)**

- neoplasie cerebrali maligne grado 4 WHO a maggior rischio di trasmissibilità tumorale ***in presenza di almeno uno dei fattori di rischio clinici*** (#)
- tumori embrionari
- glioblastoma
- gliosarcoma
- melanomi (anche in assenza di fattori di rischio clinici)
- linfomi maligni (anche in assenza di fattori di rischio clinici)
- processi metastatici

Fattori di rischio clinici: lunga durata della malattia, precedenti interventi chirurgici, craniotomia, (shunt ventricolari) e/o i trattamenti radioterapici intensivi. Fanno eccezione gli interventi chirurgici cerebrali e le craniotomie eseguite a fini diagnostici contestualmente al prelievo o in un momento immediatamente precedente, cioè nel corso del ricovero che è esitato in exitus del paziente.
In presenza di queste patologie, la definizione di rischio inaccettabile, a differenza di quelle condizioni neoplastiche che sono state definite come criteri assoluti di esclusione, è compito della second opinion.

CASI PARTICOLARI

Donatore positivo per PSA

E' raccomandata la determinazione del PSA totale e del rapporto PSA libero/PSA totale in maschi di oltre 50 anni di età. L'esame dovrebbe essere eseguito sul campione di siero prelevato all'ingresso in ospedale, o possibilmente prima del cateterismo vescicale. Per soggetti di età superiore ai 50 anni, senza anamnesi positiva per patologia neoplastica prostatica si assume il seguente comportamento:

- valori di PSA totale al di sotto di 4ng/ml consentono il prelievo di organi a scopo di trapianto con classe di **rischio standard**;
- valori di PSA totale inferiori a 10 ng/ml associati a un valore del rapporto PSA libero/PSA totale maggiore di 25% consente il prelievo di organi a scopo di trapianto con classe di **rischio standard**;
- valori di PSA totale inferiori a 10 ng/ml associati a un valore del rapporto PSA libero/PSA totale minore di 25% così come valori superiori a 10 ng/ml vanno valutati all'interno di un contesto più ampio, considerando che il valore del PSA può essere alterato per cause anche non correlate alla presenza di una neoplasia. In questo casoè necessaria una visita urologica, meglio se accompagnato dall'apposito modulo redatto dal CNT, un'ecografia transrettale su indicazione dell'urologo ed un eventuale accertamento bioptico se sono stati rilevati noduli sospetti in senso neoplastico, possono dare esito negativo e in questo caso il donatore sarà classificato a rischio standard.
- Qualora l'esame istologico abbia evidenziato la presenza di un adenocarcinoma confinato all'interno della ghiandola prostatica ed esteso a uno o a entrambi i lobi e tutti i campioni esaminati abbiano uno score di Gleason inferiore o uguale a 6, **il donatore può essere considerato idoneo con classe di rischio non standard ma trascurabile**. Quando uno o più campioni presentano un prevalente grado di Gleason> 6 e/o segni clinici, strumentali o istopatologici di estensione locale della neoplasia fuori della ghiandola prostatica il donatore viene considerato **con classe di rischio non standard ma accettabile.**

183

Neoplasia mucinosa intraduttale del pancreas (IPMN)

Secondo la definizione della WHO 2010 le IPMN sono Neoplasie Mucinose Papillari Intraduttali del pancreas, e per essere definite tali devono avere una parte cistica e/o solida intraduttale di almeno 1 cm di asse maggiore. La formazione cistica e/o le formazioni cistiche devono essere comunicanti con il dotto pancreatico principale e/o con le sue diramazioni periferiche.
Le IPMN non sono una patologia infrequente. Globalmente rappresentano il 20% delle lesioni cistiche del pancreas. Questo dato non è da sottovalutare nell'ambito dell'attività trapiantologica relativa alla valutazione della qualità degli organi in quanto sempre maggiormente si ricorre a donatori anziani che rientrano nei c.d. "extended donor criteria".
Nell'ambito dell'attività trapiantologica, le IPMN possono identificare tre categorie di rischio:

1. IPMN con displasia di basso grado sec. WHO 2010: **rischio non standard, trascurabile**;
2. IPMN con displasia di alto grado /carcinoma in situ sec. WHO 2010: **rischio non standard, accettabile**;
3. IPMN con componente di adenocarcinoma infiltrante: **rischio inaccettabile**.

Un'attenta valutazione anamnestica e dei fattori di rischio e una valutazione macroscopica dell'organo (profilo del pancreas irregolare con cisti singola o multiple, valutazione del processo uncinato del pancreas, presenza o meno di fuoriuscita di muco dalla papilla di Vater, atrofia corpo-coda con area di consistenza aumentata a livello della testa/corpo), possono essere importanti per riconoscere la patologia. Di importanza fondamentale rimane lo studio radiologico ECO/TC/RM con la valutazione del diametro del dotto pancreatico principale, la presenza di aree nodulari, di formazioni cistiche comunicanti /non comunicanti con il dotto principale.
In caso di dubbio o in caso di dover escludere una componente infiltrante, è necessario un prelievo bioptico per diagnosi estemporanea. Di importanza fondamentale è il materiale da inviare:

1. se cisti singola periferica occorre eseguire una resezione completa della formazione cistica mantenendo l'integrità della parete della cisti;

2. se il sospetto è di IPMN o LESIONI MULTIPLE: pancreasectomia completa.

Il ruolo del Patologo è dare una diagnosi istologica che rientri nella definizione della WHO 2010 dei tumori cistici del pancreas.

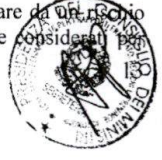
In caso di CISTI SINGOLA:

- valutare il contenuto, se possibile (muco, liquido sieroso, materiale ematico e fibrina);
- valutare le dimensioni;
- valutazione macroscopica della parete della cisti: spessore, proiezioni endofitiche, noduli murali;
- campionamento della parete per esame al congelatore con plurimi prelievi per diagnosi estemporanea da aree differenti.

In caso di PANCREASECTOMIA TOTALE :

- È necessario per ridurre la tempistica eseguire un accurato esame macroscopico di tutto il pancreas con sezioni seriate a partire dalla testa fino alla coda, valutando il dotto pancreatico principale (diametro, contenuto, proiezioni endofitiche, spessore parete) e i dotti pancreatici periferici (diametro, comunicazione con MPD, proiezioni endofitiche).
- L'esame al congelatore non può essere eseguito su tutto il pancreas, si ritiene necessario però eseguire prelievi multipli con campionamento del dotto pancreatico principale e dei dotti periferici (le IPMN possono avere carattere di segmentarietà).

Tumori stromali gastro-intestinali (GIST)
Sono un gruppo di neoplasie con caratteristiche biologiche correlate alla sede di insorgenza, alle dimensioni, alla presenza di mitosi e necrosi e da cui dipende la valutazione del rischio, che può andare da un rischio trascurabile ad accettabile. In considerazione dei parametri morfologici che devono essere considerati per



184

definire il rischio è indispensabile che la lesione venga inviata al patologo intera, per la valutazione del diametro massimo e per la corretta valutazione di necrosi e mitosi. Pertanto, si raccomanda che la valutazione del rischio in tali situazioni debba essere effettuata caso per caso e sempre condivisa con la second opinion neoplastica. Si allega la tabella della classificazione biologica dei Gist secondo Miettinen.

Table 4. Risk classification for primary GIST by mitotic index, size, and tumor site. Adapted by NCCN from Miettinen and Lasota, Seminars in Diagnostic Pathology 20066: 23 (2) 70 -83.

Tumor Parameters		Risk of Progressive Disease[a]			
Mitotic index	Size	Stomach	Duodenum	Jejunum or ileum	Rectum
≤ 5 per 50 hpf	≤ 2cm	None	None	None	None
	> 2 ≤ 5 cm	Very low (1,9%)	Low (8,3%)	Low (4,4%)	Low (8,5%)
	> 5 ≤ 10 cm	Low	Insufficient data	Moderate (24%)	Insufficient data
	>10 cm	Moderate (10%)	High (34%)	High (52%)	High (57%)
> 5 per 50 hpf	≤ 2cm	None[b]	Insufficient data	None[b]	High (54%)
	> 2 ≤ 5 cm	Moderate (16%)	High (50%)	High (73%)	High (52%)
	> 5 ≤ 10 cm	High (55%)	Insufficient data	High (85%)	Insufficient data
	>10 cm	High (86%)	High (86%)	High (90%)	High (71%)

[a] defined as metastasis or tumor – related death
[b] denotes small number of cases

BIBLIOGRAFIA

1) Kauffman HM, McBride MA, Cherikh WS, Spain PC, Delmonico FL. Transplant tumor registry: donor relatedmalignancies. Transplantation 2002; 74: 358–362.
2) Desai R, Collett D, Watson CJ, Johnson P, Evans T, Neuberger J. Cancer transmission from organ donors – unavoidable but low risk. Transplantation 2012; 94: 1200–1207.
3) Desai R, Collett D., Watson CJE, Johnson P, Evans T, Neuberger J: Estimated risk of cancer transmission from organ donor to graft recipient in a national transplantation registry. BJS 2014; 101: 768–774.
4) Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA, Cheng Y, Hanto, DW. Deceased donor with a past history of malignancy: an Organ Procurement and Transplantation Network/United Network of Organ Sharing update. Transplantation 2007; 84: 272–274.
5) Sack FU, Lange R, Mehmanesh H, Amman K, Schnabel P, Zimmermann R, Dengler T, Otto HF, Hagl S: Transferral of extrathoracic donor neoplasm by the cardiac allograft. J Heart Lung Transplant.16(3):298-301, 1997.
6) Barrou B, Bitker MO, Delcourt A, Ourahma S, Richard F: Fate of renal tubulopapillary adenoma transmitted by an organ donor. Transplantation 72 (3): 540-541, 2001.
7) Llamas F, Gallego E, Salinas A, Virseda J, Pérez J, Ortega A, Nam SH, Gómez C: Sarcomatoid renal cell carcinoma in a renal transplant recipient. TransplantProc.Dec 41(10):4422-4424, 2009.
8) Ferreira GF, Azevedo de Oliveira R, Jorge LB, Nahas WC, Saldanha LB, Ianhez LE, Srougi M: Urothelial carcinoma transmission via kidneytransplantation. Nephrol Dial Transplant 25: 641-643, 2010.
9) Forbes GB, Goggin MJ, Dische FE, Saeed IT, Parsons V, Harding MJ, Bewick M, Rudge CT Accidental transplantation of bronchial carcinoma from a cadaver donor to two recipients of renal allografts. J ClinPathol.1981 Feb; 34 (2):109-15.
10) Winter TC, Keller PR, Lee FT Jr, Pozniak MA. Donor-derived malignancy: transmission of small-cell lung cancer via renal transplantation. J Ultrasound Med. 2001 May; 20(5):559-62.

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti – Sezione Strategie e Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA
PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

185

11) Lipshutz GS, Baxter-Lowe LA, Nguyen T, Jones KD, Ascher NL, Feng S.: Death from donor-transmitted malignancy despite emergency liver retransplantation. Liver Transpl. 2003 Oct; 9 (10):1102-7.
12) Nair BT, Bhat SH, Narayan UV, Sukumar S, Saheed M, Kurien G, Sudhindran S: Donate organs not malignancies: postoperative small cell lung carcinoma in a marginal living kidney donor. Transplant Proc .2007 Dec; 39 (10):3477-80.
13) Zelinkova Z, Geurts-Giele I, Verheij J, Metselaar H, Dinjens W, Dubbink HJ, Taimr P: Donor-transmitted metastasis of colorectal carcinoma in a transplanted liver. TransplInt Jan; 25(1):e10-15, 2012.
14) Ison MG, Nalesnik MA: An uptade on donor-derived disease transmission in organ transplantation. Am J Transpl. 2011, 11: 1123-1130.
15) Zwald FO, Christenson LJ, Billingsley EM, Zeitouni NC, Ratner D, Bordeaux J, Patel MJ, Brown MD, Proby CM, Euvrard S, Otley CC, Stasko T; Melanoma Working Group of The International Transplant Skin Cancer Collaborative and Skin Care in Organ Transplant Patients, Europe: Melanoma in solid organ transplant recipients. Am J Transplant. May;10 (5):1297-304, 2010.
16) Strauss DC, Thomas M: Transmission of donor melanoma by organ transplantation. Lancet Oncol. 11: 790-796, 2010.
17) MacKie RM, Reid R, Junor B: Fatal melanoma transferred in a donated kidney 16 years after melanoma surgery. N Engl J Med, 348: 567-568, 2003.
18) Bajai NS, Watt C, Hadjiliadis D, Gillespie C, Haas AR, Pochettino A, Mendez J, Sterman DH, Schuchter LM, Christie JD, Lee JC, Ahya VN: Donor transmission of malignant melanoma in a lung transplant recipient 32 years after curative resection. Transpl Int. Jul; 23 (7):e26-31, 2010.
19) Braun-Parvez L, Charlin E, Caillard S, Ducloux D, Wolf P, Rolle F, Golfier F, Flicoteaux H, Bergerat JP, Moulin B. Gestational choriocarcinoma transmission following multiorgan donation. Am J Transplant. Nov; 10 (11):2541-6, 2010.
20) IARC, 4° Edition. WHO Classification of Tumors of the Digestive System. Lyon, 2010.
21) Fernandez-del Castillo C, Adsay V, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. Pancreatology. 2012;12:183 –197.
22) Perez-CuadradoRobles et al. Accuracy of 2012 International Consensus Guidelines for the prediction of malignancy of branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. United European Gastroenterology Journal 2016, Vol. 4(4) 580–586.
23) Clifford S. et al. Preoperative Classification of Pancreatic Cystic Neoplasms: The Clinical Significance of Diagnostic Inaccuracy. Ann SurgOncol. 2013; 20(9): 3112–3119.

186

2 VALUTAZIONE DELL'IDONEITÀ DEL DONATORE IN RELAZIONE A MALATTIE EMATOLOGICHE

PROFILI DI RISCHIO

1. DONATORE STANDARD

1.1. Gammopatie monoclonali di incerto significato (M-GUS -Monoclonal Gammapathy of Uncertain Significance)

1.1.1. Rilevazione casuale di M-GUS con Componente Monoclonale inferiore a 1,5 g/dL

Nel caso in cui il donatore di organi abbia **un'anamnesi negativa** per M-GUS, ma si evidenzi la presenza di una componente monoclonale (CM) per la prima volta, mediante analisi elettroforetica delle proteine durante il ricovero (***esame non richiesto nella valutazione dell'idoneità del donatore e da non richiedere, salvo anamnesi positiva***), inferiore a 1,5 g/dL il donatore è da considerare a **rischio standard.**

1.1.2. Donatore con anamnesi positiva per M-GUS con Componente Monoclonale inferiore a 1,5 g/dL

Nel caso in cui il donatore abbia **un'anamnesi positiva** per M-GUS è necessario valutare la concentrazione della CM (componente monoclonale) e il dosaggio quantitativo delle sottofrazioni immunoglobuliniche (IgG, IgA, IgM). Nel caso in cui la ***CM sia inferiore a 1,5 g/dL***, in assenza di ulteriori alterazioni ematochimiche/strumentali e di sintomatologia specifica, indipendentemente dalla frazione immunoglobulinica presente, il donatore è da considerare **a rischio standard**.

2. DONATORE IDONEO A RISCHIO TRASCURABILE

2.1. Gammopatie monoclonali di incerto significato (M-GUS -Monoclonal Gammapathy of Uncertain Significance)

2.1.1. Rilevazione casuale di M-GUS con Componente Monoclonale maggiore a 1,5 g/dL

Nel caso in cui il donatore di organi abbia **un'anamnesi negativa** per M-GUS, ma si evidenzi la presenza di una componente monoclonale (CM) per la prima volta, mediante analisi elettroforetica delle proteine durante il ricovero (**esame non richiesto nella valutazione dell'idoneità del donatore e**

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Ospedale - REGIONE PUGLIA

DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

187

da non richiedere, salvo anamnesi positiva), maggiore a 1,5 g/dL il donatore è idoneo con livello di **rischio non standard trascurabile**, in assenza di ulteriori alterazioni ematochimiche/strumentali e di sintomatologia specifica.

2.1.2. Donatore con anamnesi positiva per M-GUS con Componente Monoclonale superiore a 1,5 g/dL

Nel caso in cui il donatore abbia **un'anamnesi positiva** per M-GUS è necessario valutare la concentrazione della CM (componente monoclonale) e il dosaggio quantitativo delle sottofrazioni immunoglobuliniche (IgG, IgA, IgM). Nel caso in cui la CM sia superiore a 1,5 g/dL, in assenza di ulteriori alterazioni ematochimiche/strumentali e di sintomatologia specifica, indipendentemente dalla frazione immunoglobulinica presente, il donatore è da considerare idoneo con livello di rischio non standard trascurabile.

2.1.3. Donatore con anamnesi positiva per policitemia vera o trombocitemia essenziale)

In letteratura pochi sono dati a disposizione per una reale valutazione del rischio di trasmissione di queste patologie, anche se non vi sono evidenze della loro trasmissione mediante trapianto di organi. Le cellule staminali clonogeniche, che caratterizzano tali patologie, si trovano soprattutto nel midollo osseo, ma possono circolare nel sangue periferico e quindi possono accumularsi nella milza e nel fegato. Non si può inoltre escludere che aderiscano alle pareti dei vasi, anche dopo la perfusione dell'organo durante la donazione e che vengano successivamente rilasciati nel sangue del ricevente durante la riperfusione. Da sottolineare, tuttavia, che in letteratura è riportato un caso di trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche in ambito familiare, nel quale la sorella donatrice era affetta da trombocitemia essenziale. Al follow-up il ricevente (fratello) non ha mostrato sviluppo della patologia da cui era affetta la sorella.
Pertanto in base a quanto riportato, si raccomanda che la valutazione del rischio in tali situazioni venga **sempre condivisa con la second opinion ematologica**. Indicativamente il livello di rischio può essere così definito:

a) in caso di **anamnesi positiva** del donatore per **policitemia vera** o per **trombocitemia essenziale, senza necessità di trattamento o nei casi in cui la diagnosi sia stata confermata da anni e in buon controllo terapeutico,** il donatore può essere considerato **idoneo** con un profilo di rischio **non standard trascurabile o accettabile**. La disponibilità dei risultati di esami (quali emocromo + formula leucocitaria - effettuata su striscio di sangue periferico, aspirato e/o biopsia midollare, esami di biologia molecolare o genetici, ecografia addominale), effettuati in precedenza, e di informazioni relative alla data di diagnosi e alla risposta alla terapia effettuata o in corso, possono essere utili per definire il livello di rischio del donatore. Tuttavia, indipendentemente dalla disponibilità dei risultati di tali indagini e/o informazioni, per una corretta valutazione del rischio dovrebbero essere disponibili i seguenti esami: **emocromo + formula leucocitaria, effettuata su striscio di sangue periferico** e **aspirato midollare**, per escludere la presenza di blasti in circolo e/o a livello midollare al momento della donazione. Importanti risultano anche l'ecografia addominale per escludere la presenza di epato-splenomegalia ed eventualmente una biopsia epatica e/o renale.

3. DONATORI A RISCHIO ACCETTABILE

In caso di **storia anamnestica positiva** per **linfoma di Hodgking e non Hodgking** trattati **con chemio/radioterapia** e **in remissione da oltre 10 anni dalla fine del trattamento**, il donatore può essere considerato **idoneo** con una classe di **rischio non standard**. L'interpretazione definizione del profilo di rischio in

188

accettabile o accettabile solo per pazienti in gravi condizioni cliniche, deve essere condivisa con la second opinion ematologica.

4. **DONATORI A RISCHIO ACCETTABILE SOLO PER PAZIENTI IN GRAVI CONDIZIONI CLINICHE**

4.1. La presenza di **mielofibrosi primaria** potrebbe essere un quadro a rischio più elevato di trasmissione a causa di una maggiore percentuale di blasti circolanti rispetto alla policitemia vera e alla trombocitemia essenziale. In questo caso il livello di rischio potrebbe essere **non standard accettabile per pazienti in gravi condizioni cliniche**. In quest'ultimo caso la disponibilità di esami effettuati durante iter diagnostico precedente, le informazioni relative alle caratteristiche della patologia (data di diagnosi, terapia e risposta ad essa), ma soprattutto i risultati degli esami effettuati al momento della donazione (emocromo + formula leucocitaria, effettuata su striscio di sangue periferico e aspirato midollare, ecografia addominale ed eventualmente una biopsia epatica e/o renale), risultano indispensabili per l'attribuzione del livello di rischio.

5. **DONATORE NON IDONEO PER RISCHIO INACCETTABILE**

a) In caso di nuova diagnosi di **policitemia vera, trombocitemia essenziale o mielofibrosi primaria** durante la valutazione/donazione, il donatore deve essere considerato **non idoneo per rischio inaccettabile**, dal momento che la tempistica del prelievo non consente di effettuare uno screening diagnostico completo della patologia.

b) In caso di **leucemia mieloide o linfatica cronica** in atto o pregressa, anche se trattata, il donatore deve essere considerato **non idoneo per rischio inaccettabile**.

In questi è comunque necessario consultare la second opinion.

Casi particolari

Nel caso in cui l'anamnesi del donatore sia positiva per una **sindrome mielodisplastica** è indicato effettuare **una formula leucocitaria su striscio di sangue periferico** e **un aspirato midollare**, ove ritenuto necessario. E' necessario comunque contattare la second opinion per la valutazione dell'idoneità del donatore e il livello di rischio.

Bibliografia

1) Haldar D, Chen F, Byron J, Elsharkawy AM, Perera MT. Is it time to revisit contraindications to organ donation from donors with a JAK-2 mutation? Safe use of a liver allograft from a donor with essential thrombocythaemia. Transpl Int. 2015 Jul; 28 (7):881-3.

2) Chee L, Spearing RL, Morris CM, McDonald M, Hanrahan V, Ebbett A, Scott R, Florkowski C, Walmsley T, Patton WN. Acquired myeloma-associated Type III hyperlipidaemia treated by nonmyeloablative HLA-identical sibling allogeneic stem cell transplant using a donor with essential thrombocythaemia (ET): evidence of engraftment without manifestation of ET in recipient. Bone Marrow Transplant. 2005 Jun; 35 (12):1213-4.

1PP

3 VALUTAZIONE DELL'IDONEITÀ DEL DONATORE IN RELAZIONE A PATOLOGIE INFETTIVE

La prevenzione della trasmissione di infezioni con un trapianto d'organo richiede il rispetto di un percorso ben delineato che consenta di ridurre al minimo il rischio per il ricevente. Le linee guida consentono di armonizzare l'approccio metodologico anche se spesso è necessario adattarle a specifiche situazioni. La creazione della rete per la sicurezza voluta dal Centro Nazionale Trapianti e la disponibilità della "second opinion" può aiutare a risolvere situazioni complesse o controverse. Garantire un adeguato livello di sicurezza cercando di incrementare contemporaneamente il numero di organi disponibili per il trapianto è uno degli obiettivi prioritari della Rete Nazionale per i Trapianti ma rappresenta certamente una notevole sfida che richiede professionalità, impegno e volontà di superamento delle conflittualità che la gestione di una materia così complessa inevitabilmente determina. Il rispetto delle raccomandazioni e l'adeguata gestione dei flussi informativi consente l'acquisizione di adeguata messe di dati tale da garantire la validazione o la modifica delle linee guida che rappresentano uno strumento dinamico che si adatta alle nuove sfide epidemiologiche e alla disponibilità di farmaci in grado di controllare infezioni per le quali oggi esistono solo limitate opzioni terapeutiche.

Profili di rischio

Nel caso in cui un potenziale donatore mostri segni o sintomi di un processo infettivo, documentato o meno dalla positività di esami sierologici/molecolari o colturali o dall'anamnesi emerga una positività per patologie infettive o comportamenti a rischio per infezione, il donatore può essere considerato idoneo ma con un livello di rischio non standard, trascurabile o accettabile. Le specifiche dei profili di rischio sono di seguito riportate, con indicazione delle raccomandazioni e restrizioni relative ai pazienti.

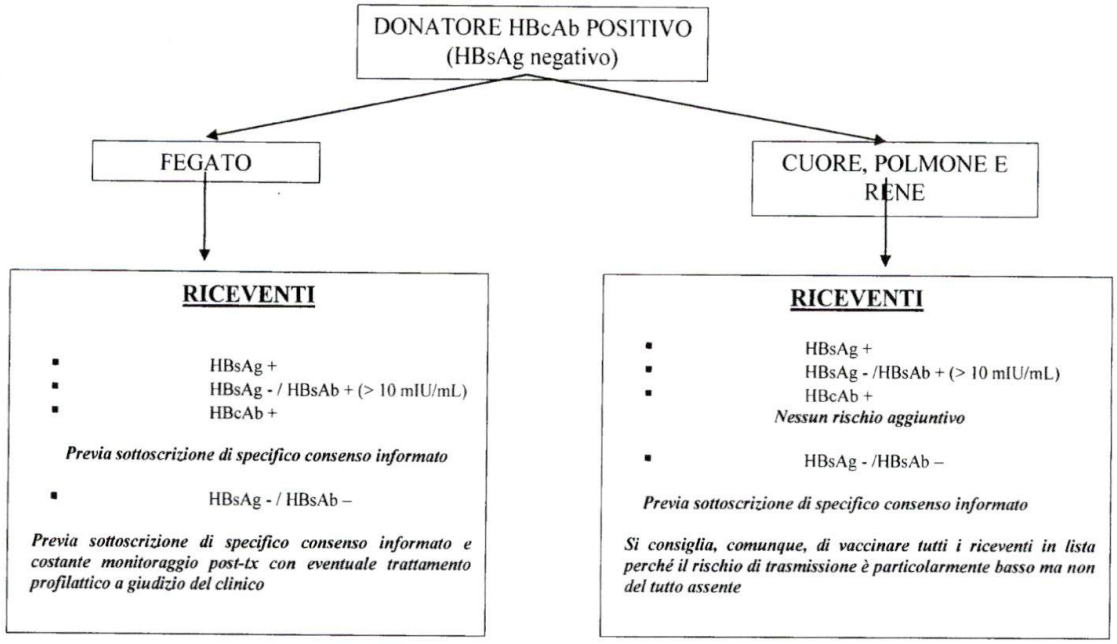
1. DONATORE IDONEO A RISCHIO TRASCURABILE

1.1. Donatori con positività degli anticorpi anti HBcAb

- Il fegato di questi donatori ha un rischio elevato (mediamente intorno al 50%) di trasmissione di epatite B al ricevente.
- **Il trapianto di fegato** da donatore negativo per HBsAg e positivo per l'anticorpo anticore del virus B è consentito a favore sia di pazienti HBsAg positivi o HBsAg negativi e positivi per HBsAb con titolo uguale o> 10 e nei pazienti HBsAg negativi e anti-HBc positivi; è comunque preferibile che il ricevente abbia un quadro sierologico indicativo di pregresso contatto con l'HBV. Il trapianto di fegato nei ***pazienti HBsAg negativi e HBsAb negativi*** è, comunque, possibile ma si raccomanda un monitoraggio costante nel tempo nel post-trapianto ed un eventuale trattamento profilattico a giudizio del clinico (Strong recommendation, moderate quality of evidence). In entrambi i casi, è necessario che i riceventi sottoscrivano uno specifico modulo di consenso informato.
- **Il trapianto di rene, cuore, polmone** da donatore negativo per HBsAg e positivo per l'anticorpo anticore del virus B non comporta un rischio ulteriore a favore di pazienti HBsAg positivi o HBsAg negativi nel caso in cui questi ultimi siano stati vaccinati per l'infezione da virus B. Il trapianto di rene, cuore e polmone da donatori HBcAb positivi in ***pazienti HBsAg e HBsAb negativi*** non vaccinati o vaccinati con documentata assenza di risposta "non responder", presenta un rischio particolarmente basso di trasmissione di epatite B al ricevente, ma tale rischio non è assente ed è, pertanto, necessario far sottoscrivere specifico modulo di consenso informato. Va, comunque, sottolineata

l'opportunità di sottoporre a vaccinazione tutti i pazienti in attesa di trapianto. (Strong recommendation, moderate quality of evidence). Si raccomanda il follow-up di tali riceventi almeno per il primo anno, oltre che per confermare il rischio realmente trascurabile di trasmissione, anche allo scopo di evitare possibili contenziosi a fronte di infezioni da HBV che il paziente può acquisire per via sessuale o altra via, indipendentemente dalla positività degli anti-HBc del donatore.

FLOW-CHART DONATORE HBcAb POSITIVO



1.2. **Donatori anti-HCV positivi con HCVRNA negativo per riceventi di cuore, polmoni e reni (vedi paragrafo 2.1)**

1.3. **Lue**

Nota sulla sierodiagnosi luetica.

Se il test TPHA (o altro test treponemico) risulta positivo è necessario eseguire anche un test non treponemico (usualmente VDRL o RPR). La positività del test treponemico esprime la memoria immunologica di un pregresso contatto con l'agente eziologico della sifilide, ma non fornisce indicazioni riguardo al periodo in cui il contatto è avvenuto. La contemporanea positività del test treponemico e del test VDRL o RPR potrebbe invece indicare un'infezione recente o in atto. Questo non pregiudica l'idoneità del donatore, ma richiede un trattamento profilattico nei riceventi. Il rischio del donatore sarà, pertanto, non standard trascurabile. Nel caso in cui risultasse positivo solo il TPHA (VDRL negativa) il rischio del donatore sarà standard. Poiché il riscontro di un'infezione luetica recente o in atto potrebbe indicare

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA
CONSIGLIO

201

l'esposizione del donatore ad altre malattie sessualmente trasmissibili è necessario un approfondimento anamnestico e eseguire esami più approfonditi per escludere altre infezioni sessualmente trasmissibili, in particolare la ricerca di HIV, HBV e HCV con metodiche biomolecolari. I riceventi devono essere dettagliatamente informati al momento del trapianto e devono sottoscrivere appropriato e dettagliato consenso informato.

1.4. Meningite in trattamento >24hr

Ci sono numerosi dati che documentano che donatori con meningite causata da *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, o *Haemophilus influenza*e possono essere utilizzati, anche se batteriemici, purchè sia il donatore che i riceventi vengano trattati con farmaci attivi. I riceventi devono essere trattati con farmaci attivi per almeno 10 giorni, se il donatore è anche batteriemico, e comunque almeno fino all'esito delle emocolture del donatore.

1.5. Batteriemie con isolamento e antibiogramma

Organi da donatori batteriemici posso essere trapiantati senza complicanze se il donatore e il ricevente vengono trattati con farmaci antimicrobici mirati nei confronti del patogeno responsabile. L'uso di organi da donatori con endocardite infettiva rimane controverso per il rischio di infezioni metastatiche ma possono comunque essere utilizzati a discrezione del centro trapianti. Il ricevente deve proseguire il trattamento per almeno 10-14 giorni con farmaci attivi, la cui scelta e durata va modulata in funzione dell'esito delle emocolture del donatore.

1.6. TBC non disseminata

Non infrequente è il riscontro di potenziali donatori con storia di pregressa infezione tubercolare, della quale spesso non è semplice ricostruire il trattamento, o con reperti radiografici polmonari suggestivi per pregressa infezione tubercolare (noduli calcifici). In presenza di una tubercolosi anamnestica è raccomandato un adeguato follow up dei riceventi; a questo scopo si consiglia di effettuare controlli con cadenza settimanale per il primo mese post-trapianto proseguendo quindi con cadenza quindicinale sino al terzo mese, con ricerca mediante esame microscopico diretto, esame colturale e amplificazione genica su urine, espettorato o altre secrezioni respiratorie, sangue (non biomolecolare) o campioni bioptici.

2. DONATORE IDONEO A RISCHIO ACCETTABILE

2.1. DONATORE ANTI-HCV POSITIVO

Ogni volta che venga segnalato un donatore HCV positivo è obbligatoria l'esecuzione dell'HCV-RNA qualitativo e/o quantitativo:

a) Donatore anti-HCV positivo con **HCV-RNA positivo:** il trapianto di organi da questi donatori può essere effettuato in tutti i potenziali riceventi che risultino anti-HCV positivi e HCV-RNA positivi. Il donatore è da considerarsi **IDONEO A RISCHIO ACCETTABILE.**
   Il trapianto di organi in riceventi HCV-RNA negativi può attualmente essere effettuato solo per organi salvavita e in condizioni di urgenza clinica (Raccomandazione forte, evidenza di livello medio).
   Il trapianto di rene o di organi salvavita in condizioni elettive può essere effettuato solo nell'ambito di studi clinici.

b) Donatore anti-HCV positivo con **HCV-RNA negativo** (in seguito a trattamento antivirale

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta REGIONE PUGLIA
PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

202

o per guarigione spontanea):

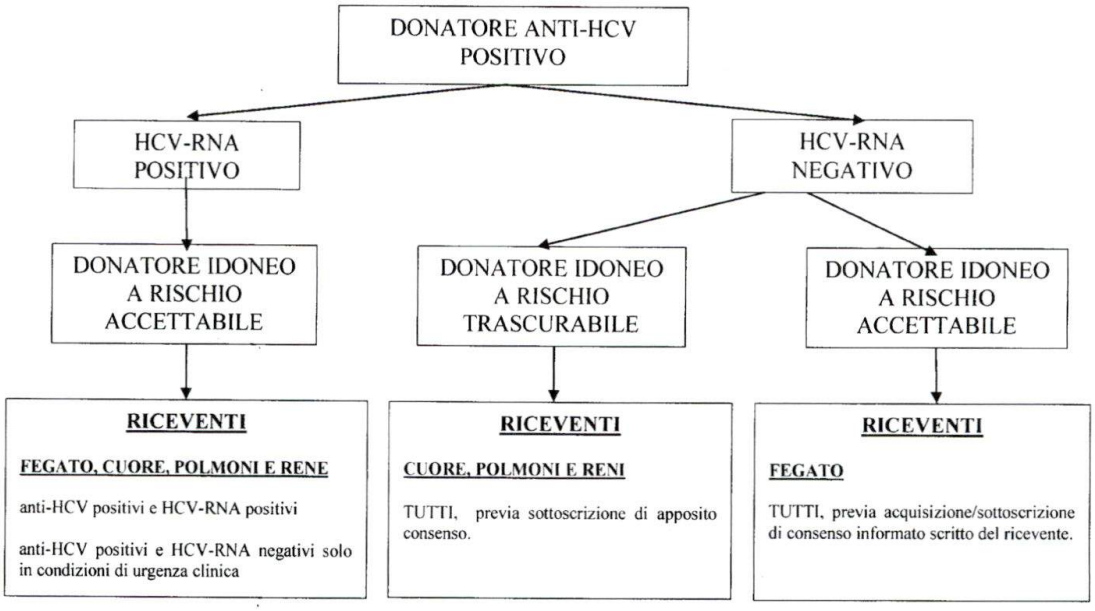
- Il trapianto di **fegato** da questi donatori può essere effettuato in tutti i riceventi, previa acquisizione e sottoscrizione di consenso informato scritto del ricevente. Il donatore è da considerarsi **IDONEO A RISCHIO ACCETTABILE.**

- Il trapianto di **cuore, polmone e reni** si associa ad un rischio particolarmente basso di trasmissione e può essere effettuato in tutti i riceventi, previa acquisizione e sottoscrizione di apposito consenso. In questo caso il donatore è da ritenersi **IDONEO A RISCHIO TRASCURABILE**.

c) Donatore anti-HCV positivo con **HCV-RNA impossibile da ottenere prima delle operazione di allocazione/prelievo d'organo**: è da ritenersi **IDONEO A RISCHIO ACCETTABILE** e segue le considerazioni di cui al punto **a).**

d) Tutti i riceventi di organi da donatori anti-HCV positivi (HCV-RNA positivi o negativi) devono essere monitorati mediante determinazione di HCV-RNA quantitativo su sangue periferico a 1, 2, 4, 8 e 12 settimane dopo il trapianto. I risultati devono essere trasmessi al CNT mediante inserimento obbligatorio nel SIT.

FLOW-CHART DONATORE HCV POSITIVO



2.2. Donatore positivo per il virus B (HBsAg+)

L'accertata presenza di infezione HBV nel donatore richiede sempre la determinazione del virus Delta.

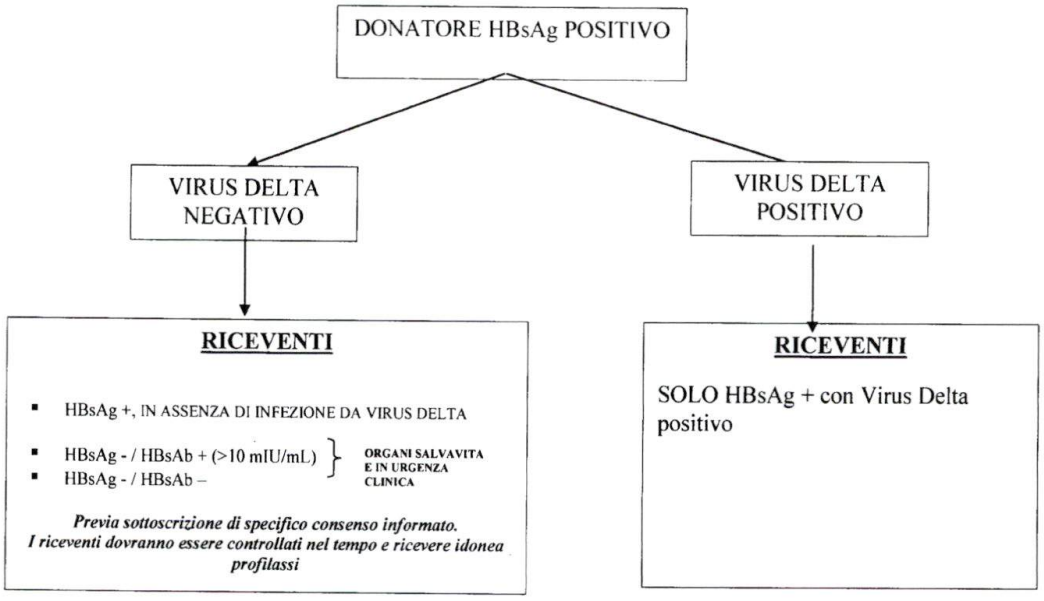
Determinazione virus Delta.

L'infezione da virus Delta è documentata dalla positività dell'antigene HDV o dalla positività delle IgM anti-HDV o delle IgG anti-HDV con titolo>1:100 o comunque significativo in base al test utilizzato, o dell'HDV-RNA (la negatività delle sole IgM anti-HDV non esclude l'infezione cronica da virus delta).

Una volta determinato il virus Delta, si aprono le seguenti opzioni:

1) HBsAg positivo con virus Delta positivo: il trapianto è consentito unicamente in riceventi HBsAg positivi e Delta positivi
2) HBsAg positivo con virus Delta negativo. Il trapianto è consentito secondo le seguenti modalità:
   - in un ricevente HBsAg positivo, purché il ricevente di fegato non presenti co-infezione da virus delta.
   - in un ricevente HBsAg negativo, sprovvisto di anticorpi verso il virus B o con anticorpi a titolo considerato protettivo (uguale o superiore a 10 mIU/mL), solo per organi salva vita e in condizioni di urgenza clinica. I riceventi dovranno comunque ricevere idonea profilassi peri- e post-trapianto e l'andamento del trapianto deve essere seguito nel tempo.

FLOW-CHART DONATORE HBsAg POSITIVO



204

2.3. Comportamenti a elevato rischio di acquisizione di patologie infettive

Nei casi in cui il processo di valutazione non permette un'adeguata classificazione del rischio per mancanza di uno o più elementi di valutazione e nei casi in cui il donatore ha tenuto nelle quattro settimane precedenti la donazione riferiti o documentati comportamenti a elevato rischio di acquisizione di patologie infettive, la cui eventuale presenza non è rilevabile anche con l'utilizzo delle più sensibili metodiche di biologia molecolare il donatore è da ritenere a rischio non standard accettabile.

I comportamenti a elevato rischio di acquisizione di patologie infettive sono:

a) Uso di droghe per via parenterale o per via inalatoria;
b) Esposizione a sangue di soggetto con sospetta infezione da HIV sia mediante inoculo che per contaminazione di ferite cutanee o mucose;
c) Detenzione in ambiente carcerario;
d) Abitudini sessuali che possono aumentare il rischio di trasmissione di malattie e che di seguito si riportano a titolo indicativo:
   - Persone che hanno avuto rapporti sessuali con persone affette o sospette di essere affette da infezione HIV, HCV, HBV.
   - Persone il cui comportamento sessuale abituale e reiterato (promiscuità, occasionalità, rapporti sessuali con scambio di denaro o droga) li espone ad elevato rischio di contrarre malattie infettive trasmissibili con il sangue o altri liquidi biologici.
   - Persone che hanno avuto rapporti sessuali con persone con storia di rapporti sessuali mercenari cioè in cambio di denaro o droghe.
   - Persone che hanno avuto rapporti sessuali con soggetti che hanno fatto uso di droghe per via e.v., i.m., s.c. o inalatoria.
   - Persone che hanno avuto diagnosticato o sono stati in trattamento medico per sifilide, gonorrea, Clamydia o ulcere genitali.

In questi casi l'utilizzo del donatore non è precluso a priori. L'utilizzo degli organi deve essere valutato caso per caso, in funzione delle informazioni disponibili e/o delle particolari condizioni dei riceventi ~~**(in gravi condizioni cliniche)**~~ che abbiano sottoscritto il modulo di corretta informazione. Tali pazienti devono essere sottoposti ad adeguato specifico follow-up.

2.4. Infezioni da batteri multi antibiotico resistenti

Lo sviluppo di infezioni sostenute da batteri multi-resistenti nei reparti di terapia intensiva rappresenta un problema emergente nel mondo occidentale. Epidemie nosocomiali sostenute da *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* o altri ente robatteri con profili di multi- o pan-resistenza, vengono infatti sempre più frequentemente riportate. Recentemente sono stati descritti casi di trasmissione con il trapianto d'organo di microrganismi multi- o pan-resistenti con gravi conseguenze per i riceventi. In presenza di segni e sintomi clinici di infezione durante la degenza in terapia intensiva, per determinare l'eventuale agente patogeno con relativo antibiogramma ed escludere la presenza di batteri multi – resistenti è necessario disporre dei risultati degli accertamenti microbiologici al momento della donazione.

Nel caso in cui non siano disponibili risultati di esami microbiologici al momento della donazione, in presenza di segni e sintomi clinici (in particolare febbre elevata) e di alterazione dei parametri di laboratorio (leucocitosi neutrofila, sedimento urinario con leucociti, nitriti, batteri, espettorato purulento, etc.) suggestivi per la presenza di un processo infettivo in atto, il livello di rischio del donatore deve essere attentamente valutato acquisendo, se ritenuto necessario, il parere della *Second Opinion* infettivologica.

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta REGIONE PUGLIA

24

205

L'accertata presenza di *infezioni sistemiche* (batteriemie) sostenute da microrganismi con resistenza a tutti i farmaci antimicrobici disponibili pur costituendo in linea di principio un criterio di esclusione assoluta dalla donazione, necessita il parere della second opinion. Per infezioni *localizzate* (polmoniti, infezioni delle vie urinarie, etc.), in assenza di batteriemia, l'esclusione si applica unicamente agli organi interessati dal processo infettivo. La semplice positività del tampone rettale per batteri multi antibiotico resistenti (*Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae* resistenti ai carbapenemici) non rappresenta criterio di esclusione dalla donazione, fatta eccezione per la donazione di intestino. La documentata colonizzazione (positività del tampone rettale) impone comunque il massimo rispetto delle procedure di asepsi al fine di evitare la contaminazione degli organi prelevati.

Raccomandazioni:

1. **In tutti i potenziali donatori** vanno effettuati gli accertamenti microbiologici su ***sangue, urine, tracheo aspirato o BAL e tampone rettale*** cui vanno aggiunti, in presenza di specifiche situazioni, *liquor o altri campioni biologici ritenuti significativi,* i cui risultati, anche preliminari, dovranno essere trasmessi tempestivamente al Centro Regionale e al Centro Nazionale Trapianti Operativo

2. In caso di evidenziazione, all'anamnesi, di situazioni a particolare rischio per infezione da HIV è indispensabile eseguire indagini biomolecolari mirate a restringere il più possibile il "periodo finestra". Il donatore potrà essere utilizzato solo in casi di urgenza, o per pazienti con infezione HIV oppure di particolari condizioni del ricevente, previa sottoscrizione, al momento dell'iscrizione in lista, del modulo di corretta informazione e, al momento del trapianto, di consenso informato dettagliato e appropriato al caso. E' comunque raccomandata, in questi casi, la consultazione della Second Opinion nazionale.
3. E' obbligatoria la ricerca di anticorpi di classe IgG anti-CMV, anti-EBV, anti-HSV-1, anti-HSV-2, anti-VZV e anti- Toxoplasma. Sebbene la disponibilità dei risultati non sia richiesta al momento del trapianto, deve essere sempre effettuata e i risultati tempestivamente comunicati ai centri che hanno effettuato i trapianti.

4. Si raccomanda l'effettuazione della ricerca dei plasmodi malarici in donatori di etnia africana per i quali non sia possibile escludere un recente soggiorno nel paese d'origine. In ogni caso l'etnia e la provenienza geografica del donatore deve essere sempre comunicata ai centri trapianto per consentire loro la messa in atto di indagini tese a diagnosticare precocemente eventuali problematiche che dovessero sviluppare i riceventi.

Donatori provenienti da aree endemiche per la malattia di Chagas (Sudamerica)

La tripanosomiasi americana o Malattia di Chagas (M.d.C.) è endemica in 22 nazioni nell'emisfero occidentale continentale, ed è causata dal protozoo *Trypanosomacruzi*. La M.d.C, ritenuta fino ad oggi un problema di sanità pubblica dell'America latina, è stato definito un problema globale da parte dell'Ufficio Regionale del Sud America della WHO.
Questo è l'elenco delle nazioni del Centro e Sud America dove l'infezione è attualmente endemica: Argentina, Belize, Bolivia, Brasile, Cile, Colombia, Costa Rica, Ecuador, Georgia del Sud e Isole Sandwich Meridionali, Guatemala, Guyana Francese, Guyana, Honduras, Isole Falkland, Messico, Nicaragua, Panama, Paraguay, Perù, Suriname, Uruguay, Venezuela.
Il trapianto d'organi in pazienti con malattia di Chagas e l'utilizzo di organi da donatori infetti è stato oggetto di controversia per molti anni nelle aree endemiche. Negli anni più recenti il crescente numero di individui infetti che ora vivono in aree non endemiche ha fatto crescere la

possibilità che questi soggetti possano diventare candidati al trapianto o donatori d'organo. In particolare il ricevente di cuore da donatore infetto può presentare un elevato rischio *quoad vitam* mentre l'utilizzo di altri organi si associa a un rischio mi nimo e per di più sono disponibili test diagnostici e trattamenti efficaci per prevenire lo sviluppo della malattia.
Alla luce del crescente numero di soggetti latino- americani immigrati nel nostro paese, è opportuno attenersi alle seguenti raccomandazioni operative:

- Per i potenziali donatori nati o che abbiano vissuto per periodi prolungati o che siano nati da madre originaria di uno dei Paesi dove la malattia di Chagas è endemica, è opportuno attuare lo screening sierologico, il cui risultato sia disponibile indicativamente entro 10 giorni dal trapianto al fine di effettuare un monitoraggio e un eventuale trattamento efficace e tempestivo del ricevente. (Strong recommendation, moderate quality of evidence).
- Il CNT potrà essere di supporto ai CRT nell'individuare i laboratori di riferimento cui far effettuare in tempo utile le indagini sierologiche e/o parassitologiche.
- Tutti i riceventi di organi da donatori sieropositivi per Chagas dovranno essere sottoposti a monitoraggio sierologico e parassitologico con test diretti (Strout) e/o PCR. Controverso è l'uso della profilassi post- trapianto e la maggior parte dei centri si limita al monitoraggio parassitologico. I riceventi per i quali venisse documentata la trasmissione dell'infezione dovranno essere trattati con Benzonidazolo per 60-90 giorni.

Per quanto riguarda il WNV, la febbre Dengue, Chikungunya e Zika virus e l'HTLV-1 si rimanda alle specifiche indicazioni che periodicamente vengono inoltrate dal CNT in base all'andamento epidemiologico della patologia.

Nelle situazioni sotto riportate è necessario per la definizione dell'idoneità del donatore contattare comunque la second opinion infettivologica:

- Infezioni sistemiche (batteriemie) sostenute da microrganismi con resistenza a tutti i farmaci antimicrobici disponibili.
- Sieropositività per HIV1 o 2**.
- Rabbia in atto (esclude la donazione senza necessità di contattare la second opinion. E', tuttavia, necessario acquisire la documentazione relativa all'accertamento della patologia).
- Malattia da prioni accertata (esclude la donazione senza necessità di contattare la second opinion. E', tuttavia, necessario acquisire la documentazione relativa all'accertamento della patologia).
- Tubercolosi disseminata in atto, intesa come l'infezione tubercolare che interessa più di un organo (polmoni, linfonodi, organi addominali, etc) che fa presupporre la disseminazione ematogena o la positività delle emocolture per *Mycobacterium tuberculosis*.

** la condizione di esclusione potrà variare a seguito della prossima adozione del decreto che modifica l'articolo 3 del decreto 2 agosto 2002. Comunque in ogni caso è indispensabile acquisire il parere della second opinion per verificare l'eventuale idoneità del donatore.

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

207

Appendice 1

ELENCO DELLE INDAGINI DA ESEGUIRE IN TUTTI I SOGGETTI SOTTOPOSTI A VALUTAZIONE DI IDONEITA' ALLA DONAZIONE DI ORGANI A SCOPO DI TRAPIANTO

Valutazione sierologica

- HIV (anticorpi),
  - **Se positivo**, contattare la second opinion infettivologica,
- HCV (anticorpi),
  - **Se positivo**, verranno effettuati su campione di sangue del donatore:
    - HCV-RNA qualitativo e/o quantitativo

      Se positivo:
      - Genotipo (Il risultato non è vincolante ai fini della procedura di prelievo e successivo trapianto ma deve essere acquisito appena possibile),
- HBV (HBsAg, HBcAb, su prelievo di sangue pre-trasfusione),
  - **Se HBsAg e/o HBcAb positivo**, verranno effettuati su campione di sangue del donatore:
    - HBsAb,
    - HBV-DNA qualitativo e/o quantitativo

    (I risultati di tali test non sono vincolanti ai fini della procedura di prelievo e successivo trapianto ma devono essere acquisiti appena possibile),
- HDV (indispensabile nei pazienti HBsAg positivi: HDV-IgG o HDVAg o HDV-RNA),
- TPHA o altro test treponemico di screening (VDRL o RPR se positivo il test di screening),
- CMV (anticorpi IgG) (NB: si può eseguire anche dopo il trapianto),
- HSV-1e 2 (anticorpi IgG) (NB: si può eseguire anche dopo il trapianto),
- EBV (anticorpi VCA-IgG ed EBNA - NB: si può eseguire anche dopo il trapianto),
- VZV (anticorpi IgG) (NB: si può eseguire anche dopo il trapianto),
- Toxoplasma (anticorpi-IgG) (NB: si può eseguire anche dopo il trapianto),
- Ricerca HSV-DNA, VZV-DNA, HHV-6-DNA, CMV-DNA, EBV-DNA, Ente-rovirus-RNA, West Nile Virus-RNA nei mesi estivi su sangue e liquor per donatori con sintomi neurologici e sospetta diagnosi di encefalite.

Indagini biomolecolari supplementari da effettuare a donatori per i quali l'anamnesi, l'esame obiettivo o i risultati di esami di laboratorio facciano emergere dubbi:

- HIV-RNA e/o
- HCV-RNA e/o
- HBV-DNA
- HEV- RNA (su sangue e tessuto epatico solo in caso di donatori con epatite ad

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta
REGIONE PUGLIA
PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

203

eziologia non determinata).

Per i donatori la cui anamnesi sia positiva per viaggi e/o provenienza da paesi in cui siano endemici gli agenti microbici sottoriportati, in assenza di specifiche indicazioni da parte del CNT, è obbligatorio contattare la second opinion nazionale:

- **West Nile Virus**
- **Zika virus**
- **Tripanosoma Cruzi (malattia di Chagas)**
- **Plasmodi malarici**
- **Flaviviridae (Febbre Dengue, Chikungunya, etc)**
- **Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV1)**

Esami Colturali

Da effettuare su sangue, urine, escreato o altro campione respiratorio, tampone rettale (anche in assenza di segni clinici di infezione, il giorno della donazione), I risultati, anche preliminari, dovranno essere trasmessi tempestivamente al Centro Regionale).

Valutazione biochimica

- Standard (da eseguire sempre)
  - Emocromo con formula
  - Piastrine
  - Creatininemia, Azotemia
  - Sodio, Potassio, Calcio e Cloro
  - Protidemia totale
  - Albuminemia
  - CPK – CPK-MB
  - Troponina
  - Glicemia
  - LDH
  - GOT
  - GPT
  - Bilirubina totale e diretta
  - Fosfatasi alcalina
  - gammaGT
  - Amilasi e lipasi
  - INR, PTT e Fibrinogeno
  - Esame urine completo
  - Emogasanalisi di base e al 100% di ossigeno
  - PSA (total/free) nei maschi di età > 50 anni
  - βHCG: la valutazione di βHCG ematica dovrebbe essere condotta in tutte le donne in età fertile decedute per emorragia cerebrale da causa sconosciuta. Nel caso in cui il dosaggio di βHCG venga effettuato al di fuori di queste indicazioni deve essere tenuto presente che nelle donne in post-menopausa si possono avere delle fluttuazioni dei valori di βHCG con lievi aumenti; in tali pazienti è preferibile spostare il cut-off di positività a 14 mUI/ml, ovvero è da considerarsi nel range di normalità un valore compreso tra 0 e 14 mUI/ml.

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per tutti - Sezione Strategie e Governo dell'Offerta - REGIONE PUGLIA

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI 28

29

- Non Standard (da eseguire su richiesta)

Qualunque ulteriore esame verrà eseguito su richiesta del CRT/Centro Trapianti interessato concordandolo con il CNT Operativo.

Esami strumentali (da eseguire sempre)

- ECG
- Ecocardiogramma con valutazione della FE e del SIV
- Rx Torace
- Ecoaddome

210

Appendice 2

MODULO DI CORRETTA INFORMAZIONE DEI PAZIENTI CANDIDATI A RICEVERE ORGANI DA DONATORE A RISCHIO NON STANDARD ACCETTABILE

Io sottoscritto/a nato a il candidato al trapianto di presso il centro di dichiaro che sono stato/a esaurientemente informato/a dal Dott. su quanto segue:

La valutazione d'idoneità del donatore di organi ha come obiettivo di escludere sulla base delle informazioni disponibili la presenza di fattori idonei a trasmettere una patologia infettiva e/o neoplastica e di identificare tutte le condizioni che, ove presenti, inducono a ritenere che il rischio di trasmissione di gravi patologie sia talmente elevato da superare ampiamente il rischio connesso al mantenimento in lista di attesa del potenziale ricevente.

Tale valutazione è sempre eseguita collegialmente in tutti i centri Italiani dai sanitari coinvolti nelle atti- vità di prelievo e trapianto in collaborazione con il rispettivo Centro regionale per i Trapianti e con la struttura operativa del Centro Nazionale Trapianti.
Secondo quanto previsto dalla normativa vigente, il processo di valutazione d'idoneità segue l'apposito schema e le raccomandazioni emanate dal Centro Nazionale Trapianti.
Tale schema prevede che venga raccolta attentamente l'anamnesi prossima e remota (ottenuta dai fami- liari e comprensiva di eventuali esami ematochimici/strumentali eseguiti precedentemente), che venga eseguito uno scrupoloso esame obiettivo e che vengano eseguiti gli esami di laboratorio e gli esami strumentali (es.: ecografia, esami Rx, ecc…) ritenuti necessari dai medici responsabili per escludere la presenza di fattori di rischio oltre alle indagini effettuate nel corso del prelievo.
In base a questo processo i potenziali donatori di organi possono essere giudicati idonei alla donazione quando non presentano fattori idonei a trasmettere una patologia infettiva o neoplastica o di altra natura (e che pertanto vengono definiti come donatori idonei con rischio "standard") oppure non idonei quando, sulla base delle informazioni disponibili, risultino presenti fattori che rendano possibile la trasmissione di malattie in grado di ridurre drasticamente o addirittura annullare il beneficio atteso dall'intervento di trapianto.
Vi sono, tuttavia, una serie di condizioni per le quali tale rischio non è completamente assente ma non è nemmeno tale da indurre a escludere a priori la possibilità di utilizzo (del tutto o in parte), degli organi di quel donatore.
In quest'area si collocano una serie di condizioni e di situazioni che sono state esplorate nel corso degli ultimi 10 anni dal Centro Nazionale Trapianti attraverso l'adozione di specifici protocolli di studio (donatori con patologie infettive) e di linee guida (donatori con patologia neoplastica o donatori con elementi anamnestici tali da indurre a ritenere possibile o probabile la trasmissione di patologie infettive, ancorché non identificate o identificabili al momento del prelievo degli organi) che hanno consentito di raccogliere informazioni in merito all'esito dei trapianti eseguiti con organi provenienti da tali donatori a rischio non standard.
L'esperienza condotta in questi dieci anni con questa tipologia di donatori (che si possono definire ido- nei ma con rischio "non standard") ha consentito di dimostrare che, ove si rispettino le prescrizioni contenute nei protocolli e nelle linee guida adottati dal Centro Nazionale Trapianti, non si registrano differenze significative in termini di sopravvivenza del paziente e dell'organo trapiantato rispetto ai pazienti che hanno ricevuto organi da donatori a rischio standard. Per questi motivi è possibile oggi estendere nella pratica routinaria l'utilizzo di questi donatori, seppure mantenendo, ove indicate, una serie di restrizioni o di raccomandazioni che sono state applicate in questi dieci anni.
Secondo le raccomandazioni del Centro Nazionale trapianti è possibile pertanto distinguere i seguenti profili di rischio dei donatori di organi:
In base ai dati anamnestici, clinici, biochimici e strumentali raccolti il potenziale donatore potrà essere classificato come:

- idoneo in assenza di elementi noti che comportino un rischio di trasmissione di patologia oppure in presenza di fattori di rischio noti che non impediscono l'utilizzo degli organi a scopo di tra- pianto ma che implicano restrizioni nella selezione dei riceventi o il rispetto di alcune raccomandazioni;
- non idoneo in presenza di fattori che invece comportano un rischio inaccettabile di trasmissione di patologia tra donatore e ricevente

211

La classe di rischio di un donatore potrà essere pertanto essere definita come segue:

A – STANDARD
In questa classe di rischio rientrano tutti quei donatori per i quali dal processo di valutazione non emergono fattori di rischio per malattie trasmissibili.

B - NON STANDARD
B.1 con Rischio Trascurabile
Rientrano in questo livello di rischio non standard i casi in cui sono presenti dei fattori di rischio nel donatore ma tali fattori, non implicano alcuna restrizione nella selezione dei riceventi in quanto non sono tali da determinare insorgenza di patologia correlata idonea a comportare un aumentato rischio di insuccesso del trapianto e/o di mortalità del ricevente.
B.2 con Rischio Accettabile
Rientrano in quest'ambito i casi in cui, sebbene il processo di valutazione evidenzi la presenza di agenti patogeni o patologie trasmissibili, l'utilizzo degli organi di questi donatori è giustificato dal fatto che, a patto di rispettare determinate restrizioni o raccomandazioni, ciò non comporta alcuna variazione della probabilità di successo del trapianto e/o della sopravvivenza del paziente; inoltre questi organi possono essere utilizzati in riceventi la cui particolare condizione clinica rende il rischio del non trapianto sensibilmente superiore rispetto al rischio del trapianto. In questi casi il profilo specifico di rischio viene valutato comparando il rischio intrinseco del donatore, il tipo di organo o organi donati con i relativi rischi e le caratteristiche cliniche del ricevente.

Preso atto di tutto quanto sopra esposto, io sottoscritto/a _____ nato a _____ il candidato al trapianto di _____ presso il centro di _____ sottoscrivo che la mia firma apposta oggi non è un consenso a ricevere il trapianto, ma indica solo ed esclusivamente che ho ricevuto le informazioni e i dati che identificano i livelli, le tipologie del rischio del donatore e degli organi. Ho compreso che i medici del centro trapianti valuteranno tali livelli di rischio sulla base delle mie necessità secondo le procedure descritte in questo documento.
Ho capito che la disponibilità di organi prelevati da donatori con profili di rischio non standard mi verrà segnalata solo se io firmo la richiesta sotto riportata e solo per le condizioni indicate.
L'autorizzazione a ricevere un trapianto con organi a rischio non standard ma accettabile è del tutto volontaria e non implica alcun svantaggio nell'assegnazione degli organi: in caso di compatibilità con un donatore a rischio standard avrò infatti le stesse probabilità di assegnazione degli altri pazienti in lista.
Ho capito che prima di propormi l'organo a rischio non standard ma accettabile, i medici del centro trapianti in ogni caso valuteranno preventivamente se lo stesso organo sia adeguato alle mie condizioni e possa essere appropriato per il trapianto.
E' obbligo del medico presentarmi, al momento della convocazione per il trapianto, il modulo che descrive ogni specifica condizione del donatore e spiegarmi le circostanze e le valutazioni mediche che mi identificano come possibile ricevente.
Se accetto, dovrò firmare il consenso al trapianto e a sottopormi a tutte le indagini previste dopo l'intervento.
Sono stato informato che potrò ritirare la mia disponibilità al programma in ogni momento senza che questo possa pregiudicare il proseguimento delle cure mediche o la eventuale assegnazione di un altro organo.
Dichiaro quindi di aver ricevuto e compreso tutte le informazioni relative al trapianto con organi da donatore a rischio non standard ma accettabile e quanto sopra descritto.

Data

Firma del candidato al trapianto

Firma del Medico

212

Appendice 3

PROCEDURA CONSIGLIATA PER L'ARCHIVIAZIONE DEI CAMPIONI BIOLOGICI DEL DONATORE DI ORGANI

Raccomandazioni generali

Prelevare i campioni biologici del donatore d'organi identificando le provette con nome, cognome, data di nascita, data di prelievo e sede ospedaliera di prelievo.
Utilizzare per l'archiviazione dei campioni provette resistenti alle temperature di conservazione del campione.
Tipo di provette consigliate:

- ✓ provette da 2 ml con tappo a vite in plastica (tipo Micro tube 2ml with cap);
- ✓ provette coniche da 1,5 ml con tappo a pressione in plastica (tipo Eppendorf);
- ✓ cryovials da 1.8 ml con tappo a vite con guarnizione in plastica (tipo NUNC).

Identificare le provette da archiviare tramite etichette resistenti alle temperature di conservazione e riportanti come codice il numero seriale del Centro Nazionale Trapianti, la data di prelievo e la tipologia di campione.
Per garantire una corretta conservazione dei campioni i contenitori di archiviazione devono essere dotati di sistemi di monitoraggio della temperatura e di sistemi di allarme. E' necessario prevedere sistemi di sicurezza per la conservazione dei campioni in caso di guasto al contenitore, mancanza di alimentazione elettrica, mancanza di alimentazione di azoto liquido dove pertinente.

Set minimo di campioni da conservare (obbligatorio)

1 - Prelevare un campione di almeno 8/10 ml di sangue periferico trattato con EDTA.
Archiviare:
n° 2 provette con tappo a vite da 2 ml in plastica resistente alle temperature di conservazione contenenti 2 ml di **PLASMA** ciascuna.. Conservazione in congelatore meccanico a temperature uguali o inferiori a – 40°C;
n° 2 provette con tappo a vite da 2 ml in plastica resistente alle temperature di conservazione contenenti 2 ml di **SANGUE INTERO** o **BUFFY COAT** ciascuna. Conservazione in congelatore meccanico a temperature uguali o inferiori a - 40°C.

2 - Prelevare un campione di almeno 8 ml di sangue periferico senza anticoagulante.
Archiviare n° 2 provette con tappo a vite da 2 ml in plastica resistente alle temperature di conservazione contenenti 2 ml di SIERO ciascuna. Conservazione in congelatore meccanico a temperature uguali o inferiori a -40°C.

I campioni biologici vanno conservati per un periodo minimo di 10 anni.

213

32

Appendice 4

LISTA DI CONTROLLO DELLE INFORMAZIONI ANAMNESTICHE DA RACCOGLIERE SUI POSSIBILI DONATORI DI ORGANI

Notizie anamnestiche disponibili	□ N.N.	□ NO	□ SI
Rischio per HIV/epatite	□ NO	□ N.N.	□ SI
Malattie infettive pregresse	□ N.N.	□ NO	□ SI
Uso di sostanze stupefacenti	□ NO	□ N.N.	□ SI
Neoplasie	□ N.N.	□ NO	□ SI
Familiarità per neoplasie	□ N.N.	□ NO	□ SI
Esecuzione recente di PSA			
Se il donatore ha più di 50 anni	□ N.N.	□ NO	□ SI
Anamnesi			
Interventi chirurgici	□ N.N.	□ NO	□ SI
Irregolarità mestruali	□ N.N.	□ NO	□ SI
Gravidanza in atto	□ N.N.	□ NO	□ SI
Aborto recente	□ N.N.	□ NO	□ SI
Cardiopatia	□ N.N.	□ NO	□ SI
Pneumopatia	□ N.N.	□ NO	□ SI
Epatopatia	□ N.N.	□ NO	□ SI
Nefropatia	□ N.N.	□ NO	□ SI
Diabete	□ N.N.	□ NO	□ SI
Altre malattie autoimmuni	□ N.N.	□ NO	□ SI
Ipertensione	□ N.N.	□ NO	□ SI
Uso cronico di farmaci	□ N.N.	□ NO	□ SI
Dislipidemie	□ N.N.	□ NO	□ SI
Etilismo	□ N.N.	□ NO	□ SI
Tabagismo	□ N.N.	□ NO	□ SI
Malattie a eziologia non nota	□ N.N.	□ NO	□ SI
Donatore pediatrico			
Esantemi	□ N.N.	□ NO	□ SI
Quali?	Quando?		
Quali?	Quando?		

IL PRESENTE ALLEGATO SI COMPONE DI N. 214 PAGINE

214

Il Dirigente di Sezione
Giovanni Campobasso

Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale Sezione Strategie e Governo dell'Offerta REGIONE PUGLIA

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 27 settembre 2019, n. 1736

POR Puglia 2014/2020. Asse VI, Azione 6. - Avviso pubblico per la selezione di interventi per la valorizzazione e la fruizione del patrimonio culturale appartenente ad enti ecclesiastici, pubblicato con Determinazione del Dirigente Sezione Valorizzazione territoriale n.8/2019. PROROGA DEL TERMINE DI PRESENTAZIONE DELLE ISTANZE.

L'Assessore all'Industria Turistica e Culturale - Gestione e Valorizzazione dei Beni Culturali Avv. Loredana Capone, sulla base dell'istruttoria espletata dal Dipartimento Turismo, Economia della cultura e Valorizzazione del territorio, confermata dal Direttore dott. Aldo Patruno, riferisce quanto segue.

Premesso:

- **che** il Regolamento (UE) n. 1303/2013 del Parlamento europeo e del Consiglio del 17 dicembre 2013 reca disposizioni comuni sul Fondo europeo di sviluppo regionale, sul Fondo sociale europeo, sul Fondo di coesione, sul Fondo europeo agricolo per lo sviluppo rurale e sul Fondo europeo per gli affari marittimi e la pesca nonché le disposizioni generali sul Fondo europeo di sviluppo regionale, sul Fondo sociale europeo, sul Fondo di coesione e sul Fondo europeo per gli affari marittimi e la pesca, che abroga il Regolamento (CE) n. 1083/2006 del Consiglio;
- **che** il Regolamento (UE) n. 1301/2013 del Parlamento europeo e del Consiglio del 17 dicembre 2013 relativo al Fondo europeo di sviluppo regionale ed alle disposizioni specifiche concerne l'obiettivo: "Investimenti a favore della crescita e dell'occupazione" e che abroga il Regolamento (CE) n.1080/2006 del Consiglio;
- **che** il Regolamento delegato (UE) n. 240/2014 della Commissione del 7 gennaio 2014 reca un codice europeo di condotta sul partenariato, nell'ambito dei fondi strutturali e d'investimento europei (SIE), che definisce i principi essenziali e le buone prassi svolte a garantire l'efficace organizzazione del partenariato e della governance a più livelli, basato sulla stretta collaborazione tra autorità pubbliche, parti economiche e sociali e pertinenti organismi della società civile, in attuazione dell'art. 5 del Regolamento (UE) n. 1303/2013;
- **che** il Regolamento di esecuzione (UE) n. 821/2014 della Commissione del 28 luglio 2014 reca modalità di applicazione del Regolamento (UE) n. 1303/2013 per quanto riguarda le caratteristiche tecniche delle misure di informazione e comunicazione per le operazioni;
- **che** l'Accordo di Partenariato Italia 2014/2020 definisce la strategia e le priorità di investimento per l'impiego dei fondi strutturali e di investimento europei (SIE) 2014/2020, approvato dalla Commissione Europea in data 29 ottobre 2014 con propria Decisione di esecuzione C (2014) 8021 finale, e che ne approva determinati elementi, così come previsto dal Regolamento (UE) 1303/2013;
- **che** con Decisione C(2015) 5854 del 13/08/2015 e s.m.i. dei competenti servizi della Commissione Europea è stato approvato il POR Puglia FESR-FSE 2014/2020;
- **che** con la Deliberazione n. 1131 del 26/05/2015, la Giunta regionale ha confermato, quale Autorità di Gestione del POR Puglia FESR-FSE 2014-2020, il Dirigente del Servizio Attuazione del Programma;
- **che** con la Deliberazione n. 1735 del 06/10/2015 e s.m.i., la Giunta Regionale ha approvato il POR Puglia FESR-FSE 2014-2020 nella versione generata dalla piattaforma informatica della Commissione SEC 2014, facendo seguito all'approvazione da parte dei Servizi della Commissione avvenuta con decisione C (2015) 5854 del 13/08/2015;
- **che** con la Deliberazione di Giunta Regionale n. 582 del 26/04/2016 si è preso atto della metodologia e dei criteri di selezione delle operazioni approvati dal Comitato di Sorveglianza;
- **che** con la Deliberazione n. 833 del 07.06.2016, la Giunta Regionale ha nominato quali Responsabili di Azione del Programma Operativo FESR-FSE 2014-2020 i dirigenti pro tempore delle Sezioni regionali coinvolte nell'attuazione del Programma;

- **che** con Deliberazione n. 970 del 13/06/2017, la Giunta regionale ha approvato l'atto di organizzazione del POR Puglia FESR-FSE 2014-2020;
- **che** con la Deliberazione n.1712 del 22/11/2016, la Giunta Regionale ha nominato Responsabili di Policy del POR Puglia 2014-2020 i Direttori pro-tempore dei Dipartimenti della Regione Puglia;
- **che** il Sistema di Gestione e Controllo (Si.Ge.Co) del POR Puglia 2014/2020 è stato adottato dalla Sezione Programmazione Unitaria con determinazione dirigenziale n. 39 del 21/06/2017;
- **che** con la Deliberazione n. 191 del 14/02/2017 (BURP n. 25/2017), la Giunta regionale ha approvato il Piano Strategico del Turismo della Puglia, tra le cui azioni vi è incentrato il forte valore promozionale ed identitario del patrimonio storico-culturale e paesaggistico;
- **che** con la Deliberazione n. 543 del 19/03/2019, la Giunta regionale ha approvato il livello unico di progettazione per l'elaborazione del Piano Strategico della Cultura in fase di completamento;
- **che** con Deliberazione n.2015 del 13/12/2016, la Giunta regionale ha definito gli indirizzi per l'avvio dell'attuazione dell'Azione 6.7 del POR Puglia 2014/2020 ed ha approvato le macroaree di attività coerenti con gli obiettivi e i criteri previsti dall'Asse VI - Azione 6.7 del POR Puglia 2014/2020, nonché in linea con le azioni del Piano strategico del Turismo e del Piano strategico della Cultura;
- **che** con Deliberazione n.871 del 07/06/2017, la Giunta regionale ha approvato la strategia per il rilancio del patrimonio culturale, denominata SMART-in, con l'obiettivo di garantire la valorizzazione, la fruizione ed il restauro dei beni culturali della Puglia;

Considerato:

- **che** con Deliberazione n. 845 del 22/05/2018, la Giunta regionale ha approvato lo schema di Accordo tra la Regione Puglia e la Conferenza episcopale regionale e la bozza del Regolamento dei tavoli regionali, diretti a costituire un Tavolo permanente tra i rappresentanti della Conferenza Episcopale Regionale e l'Amministrazione della Regione Puglia e a definirne finalità e modalità di lavoro;
- **che** il 25/07/2018 si è insediato il precitato tavolo permanente, che si è riunito anche in data 13/11/2018 e 18/02/2019, per discutere, tra l'altro, della procedura per la selezione di interventi per la valorizzazione e la fruizione del patrimonio culturale appartenente ad Enti Ecclesiastici;
- **che** con Deliberazione n.1413 del 02/08/2018, la Giunta regionale ha approvato le indicazioni programmatiche per la predisposizione di due procedure di Avviso pubblico, a valere sulle risorse dell'Azione 6.7 - Asse VI del POR Puglia 2014/2020, ed in particolare per la selezione di:
  - interventi per la valorizzazione e la fruizione del patrimonio culturale appartenente ad enti ecclesiastici;
  - interventi per la valorizzazione e la fruizione dei Luoghi identitari della Puglia;
- **che** con la medesima D.G.R. n.1413/2018 si è provveduto alle variazioni contabili ed allo stanziamento delle risorse finanziarie e si è dato mandato al Responsabile dell'Azione 6.7 del POR Puglia 2014-2020 di procedere alla predisposizione, all'adozione ed alla pubblicazione di due Avvisi pubblici nonché a tutti gli adempimenti consequenziali;
- **che** in esecuzione della predetta D.G.R. n.1413/2018, la Sezione Valorizzazione Territoriale ha provveduto a predisporre "l'Avviso pubblico per la selezione di interventi per la valorizzazione e la fruizione del patrimonio culturale appartenente ad enti ecclesiastici";
- **che** la dotazione finanziaria complessiva dell'Avviso pubblico in questione è pari a Euro 20.000.000,00 (venti milioni/00 di Euro) a valere sul POR FESR PUGLIA 2014-2020 - Azione 6.7, così come stabilito con la D.G.R. n.1413/2018;
- **che** lo schema di Avviso pubblico è stato oggetto, in data 19/02/2019, di un confronto con il partenariato economico e sociale nel rispetto di quanto previsto dal Regolamento delegato (UE) n. 240/2014 della

Commissione Europea e del protocollo di intesa tra la Regione Puglia e le parti economico-sociali approvato con D.G.R. n. 1146/2014;

- **che** con la Determinazione del Dirigente Sezione Valorizzazione Territoriale 08/03/2019, n. 8 (pubblicata sul BURP n. 38 del 04/04/2019) è stato adottato "l'Avviso pubblico per la selezione di interventi per la valorizzazione e la fruizione del patrimonio culturale appartenente ad enti ecclesiastici" e la relativa modulistica nell'ambito del POR Puglia 2014/2020 Asse VI- Azione 6.7 "Interventi per la valorizzazione e la fruizione del patrimonio culturale", nonché lo schema di Disciplinare regolante i rapporti tra la Regione e gli enti beneficiari;
- **che** con la summenzionata Determinazione n. 8/2019 si è provveduto, tra l'altro, a nominare il Responsabile del Procedimento e la Commissione per la valutazione delle domande di partecipazione nel rispetto di quanto previsto dal SIGECO del POR 2014/2020;

Considerato:

- **che** l' "Avviso pubblico per la selezione di interventi per la valorizzazione e la fruizione del patrimonio culturale appartenente ad enti ecclesiastici" prevede all'art. 6 ("Modalità e termini di presentazione delle proposte di valorizzazione"), comma 1 lettera a) che la domanda di concessione del contributo deve essere inviata, a pena di inammissibilità della stessa, entro la data del 30 settembre 2019;
- **che** i soggetti interessati alia procedura hanno manifestato sia informalmente che per il tramite di formali richieste (vedi numero dieci richieste agli atti della Sezione Valorizzazione territoriale) una proroga dei termini di presentazione delle istanze, motivata dalla complessità nella predisposizione degli atti di partecipazione all'Avviso pubblico anche in considerazione della natura delle risorse finanziarie della programmazione FESR 2014/2020, della particolarità e specificità degli interventi afferenti al patrimonio culturale che richiedono il rilascio di pareri da parte di soggetti terzi, della elevata qualità e del livello di progettazione richiesti;
- **che**, alla luce delle predette considerazioni, nonché in ragione dell'intenso lavoro che gli Enti Ecclesiastici hanno messo in campo per raccogliere la grande sfida posta dall'Avviso pubblico in termini di partecipazione e coinvolgimento delle comunità, che potrebbe essere vanificato dalla ristrettezza dei tempi di scadenza fissati dall'Avviso pubblico al 30/09/2019;

Per quanto esposto, si propone alla Giunta Regionale:

- di prendere atto delle richieste di proroga pervenute dagli Enti Ecclesiastici agli atti della Sezione Valorizzazione territoriale;
- di prorogare il termine di scadenza per la presentazione delle istanze e della relativa documentazione richiesta dall' "Avviso pubblico per la selezione di interventi per la valorizzazione e la fruizione del patrimonio culturale appartenente ad enti ecclesiastici" Asse VI - Azione 6.7 "Interventi per la valorizzazione e la fruizione del patrimonio culturale" del POR PUGLIA 2014/2020, al giorno 20 gennaio 2020, allo scopo di garantire la massima partecipazione degli Enti ecclesiastici interessati e consentire loro di completare in modo proficuo i processi partecipativi attivati sul territorio ai fini di garantire la tutela e la fruizione dei beni culturali assicurando una adeguata qualità delle progettazione così come richieste dall'Avviso pubblico;

COPERTURA FINANZIARIA ai sensi del D. Lgs. n. 118/2011 e ss.mm.ii

La presente Deliberazione non comporta implicazioni di natura finanziaria sia di entrata che di spesa e dalla stessa non deriva alcun onere a carico del bilancio regionale.

Tutto ciò premesso l'Assessore relatore, sulla base delle risultanze istruttorie come innanzi illustrate, propone alla Giunta l'adozione del conseguente atto finale che rientra nelle competenze della G.R. ai sensi dell'art. 4, comma 4, lett. a) e d) della L.R. 4 febbraio 1997, n. 7

LA GIUNTA

- Udita la relazione e la conseguente proposta dell'Assessore relatore;
- Viste le sottoscrizioni poste in calce al presente provvedimento che ne attestano la conformità alla legislazione vigente;
- A voti unanimi e palesi espressi nei modi di legge:

DELIBERA

- **di prendere atto e di approvare** quanto espresso in narrativa, che qui si intende integralmente riportato;
- **di prendere atto** delle richieste di proroga pervenute dagli Enti Ecclesiastici agli atti della Sezione Valorizzazione territoriale;
- **di prorogare** il termine di scadenza per la presentazione delle istanze e della relativa documentazione richiesta dall' "Avviso pubblico per la selezione di interventi per la valorizzazione e la fruizione del patrimonio culturale appartenente ad enti ecclesiastici" Asse VI - Azione 6.7 "Interventi per la valorizzazione e la fruizione del patrimonio culturale" del POR PUGLIA 2014/2020, **al giorno 20 gennaio 2020**, allo scopo di garantire la massima partecipazione degli Enti ecclesiastici interessati e consentire loro di completare in modo proficuo i processi partecipativi attivati sul territorio ai fini di garantire la tutela e la fruizione dei beni culturali assicurando una adeguata qualità delle progettazione così come richieste dall'Avviso pubblico;
- **di pubblicare** il presente provvedimento nel BURP e sul sito ufficiale;

IL SEGRETARIO DELLA GIUNTA
PASQUA IACOVAZZO

IL PRESIDENTE DELLA GIUNTA
ANTONIO NUNZIANTE

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 30 settembre 2019, n. 1739

Variazione al Bilancio annuale esercizio 2019 e pluriennale 2019 - 2021, per iscrizione risorse con vincolo di destinazione per l'attuazione degli interventi connessi alla realizzazione del Programma di Sviluppo Rurale della Puglia 2014-2020.

Assente il Presidente della Giunta Regionale, sulla base dell'istruttoria espletata dagli uffici dell'Autorità di Gestione del PSR Puglia 2014-2020, riferisce il Vice Presidente:

Con il Bilancio per l'esercizio finanziario 2015 furono istituiti nella Parte Spesa il Capitolo 1150900 denominato «Spese dirette della Regione connesse all'attuazione del Programma di Sviluppo Rurale 2014-2020» e nella Parte Entrate il Capitolo 3065110 denominato «Rimborso da parte di AGEA per spese dirette della Regione Puglia connesse all'attuazione del Programma di Sviluppo Rurale 2014-2020.», programma approvato con Decisione di esecuzione della Commissione del 24.11.2015 n. C(2015) 8412.

L'esigenza di istituire i due capitoli (di entrata e di spesa) fu motivata dal fatto che, in via generale, mentre quasi tutti i pagamenti in favore dei beneficiari delle varie Misure del PSR vengono effettuati direttamente da AGEA, quale Organismo Pagatore delle Erogazioni in materia di agricoltura, per talune altre spese - correlate per lo più ad attività di "Assistenza tecnica" previste dalla Misura 20 del PSR - provvede direttamente la Regione quale "beneficiario finale".

Con riguardo alla programmazione 2014 - 2020, con Deliberazioni della Giunta regionale n. 129 del 23/02/2016 e n. 599 del 22/05/2017 si è provveduto ad individuare specifici capitoli di spesa, direttamente collegati ad un unico Capitolo di entrata 3065110 "Rimborso da parte dell'AGEA per spese dirette della Regione Puglia connesse all'attuazione del Programma di Sviluppo Rurale 2014 - 2020 - Dec. U.E. 18.2.2008 C(2008) 737", nonché ad operare apposite variazioni al Bilancio per gli stessi esercizi finanziari per iscrivere risorse con vincolo di destinazione per l'attuazione degli interventi diretti della Regione connessi alla realizzazione del Programma di Sviluppo Rurale della Puglia per il periodo di programmazione 2014-2020.

In definitiva, anche per la corrente programmazione, la Regione impegna e liquida le somme necessarie per le spese dirette connesse all'attuazione del P.S.R. 2014 - 2020, mediante imputazione ai Capitoli di spesa 1150900 e seguenti e richiede ad AGEA il rimborso della spesa sostenuta presentando, per ciascuna liquidazione, specifica "Domanda di pagamento". Successivamente AGEA liquida in favore della Regione l'importo richiesto e la somma accreditata viene introitata sul richiamato Capitolo delle Entrate 3065110.

A partire dal 2017, le Regioni Puglia, Basilicata, Campania, Piemonte, Calabria e Molise hanno aderito all'iniziativa pilota di comunicazione di Rete Rurale Nazionale (RRN), nell'ambito del progetto Rural4Learning. Si tratta di un'attività di divulgazione e trasferimento di conoscenza su opportunità e benefici della politica di sviluppo rurale 2014-2020, che pone l'accento sulle buone pratiche e le esperienze aziendali attuate in ambito regionale. Tale iniziativa è indirizzata agli studenti universitari e a quelli degli istituti agrari e ha lo scopo di rafforzare il raccordo tra Istituti Agrari, Università, Territorio e Imprese e di favorire l'orientamento degli studenti degli istituti superiori verso l'Università (in particolare la Facoltà di Agraria), nonché l'inserimento degli studenti universitari nel mondo del lavoro. L'attività programmata, prevede una fase di formazione online sulla piattaforma www.rural4learning.it in materia di "Sviluppo rurale, multifunzionalità delle aziende agricole e sostenibilità ambientale" e una fase di campo da attuarsi nelle regioni partner dell'iniziativa, con study visit ed esercitazioni pratiche volte all'analisi di casi studio

Le Regioni aderenti all'iniziativa di RRN, dopo l'esperienza pilota finanziata nel 2017 interamente da RRN, hanno inserito il progetto suddetto tra le iniziative dei propri Piani di comunicazione dei Programmi di Sviluppo Rurale (PSR) 2014-2020 (Misura 20 - Assistenza Tecnica), (per la regione Puglia cfr. Delibera di Giunta Regionale n. 418 del 20/03/2018), avendolo ritenuto un progetto strategico, in quanto rispondente ad entrambi gli obiettivi del piano di comunicazione, ovvero informare i potenziali beneficiari e il mondo rurale e comunicare ai cittadini.

Per il corrente esercizio finanziario, con il Piano di Comunicazione del PSR Puglia 2014-2020, approvato con DGR n. 676 del 09/04/2019, è stato previsto di consolidare il network con le Regioni, partner di progetto, all'interno dell'iniziativa proposta da Rete Rurale Nazionale, realizzando, anche per il 2019 le iniziative RURAL4AGRARI e RURAL4UNIVERSITÀ. In particolare, l'iniziativa RURAL4UNIVERSITÀ viene realizzata con lo scopo di dare concretezza e sostegno ai fabbisogni di formazione specifica e informazione sulle politiche di sviluppo rurale, con particolare riferimento ai PSR, nonché all'agricoltura biologica e all'innovazione in agricoltura come finanziata dal programmi di sviluppo, nonché di far conoscere a studenti universitari selezionati buone pratiche aziendali, esperienze e sistemi territoriali innovativi.

L'attività programmata, prevede una fase di formazione online e una fase di campo da attuarsi nelle regioni partner dell'iniziativa, con study visit itineranti ed esercitazioni pratiche, c.d "Rural camp" volte all'analisi di casi studio aziendali che testimoniano la messa in atto di buone pratiche connesse al tema della sostenibilità attraverso l'agricoltura biologica e l'innovazione, filo conduttore dell'iniziativa.

Nella riunione di coordinamento tra Rete Rurale Nazionale e i soggetti partecipanti come sopra indicati, tenutasi lo scorso 7 marzo 2019 si è deciso che il rural camp sarà realizzato in modo itinerante nella settimana dal 23 al 28 settembre 2019 nelle regioni Campania, Molise e Puglia coinvolgendo 50 studenti delle Università selezionate dalle Regioni e 4 docenti e 10 referenti regionali e di Rete Rurale; In particolare il camp prenderà avvio in Campania il 23 e il 24 proseguirà in Molise il 25 e si chiuderà in Puglia dal 26 al 28.

Tali attività saranno organizzate da ciascuna Regione ospitante, per i giorni di permanenza dell'evento, al fine di assicurare maggiore efficienza, economicità ed efficacia dell'azione amministrativa da porre in essere; a tal fine, il Molise e la Campania sosterranno integralmente i costi dell'intero servizio nei giorni di permanenza sul proprio territorio, mentre il Piemonte, e la Puglia condivideranno i costi sostenuti per il soggiorno in Puglia e per i servizi accessori a supporto dell'itera settimana.

La collaborazione delle Regioni Puglia e Piemonte nell'organizzazione e attuazione della fase del "Rural Camp" in Puglia dal 26 al 28 settembre è stata disciplinata da un apposito accordo tra pubbliche amministrazioni, sottoscritto in data 13/08/2019 prevedendo in particolare la ripartizione delle spese e l'espletamento delle procedure ad evidenza pubblica necessarie per l'affidamento dei servizi da parte della Regione Puglia.

La stessa modalità è stata attuata per il progetto rural4agrari nel 2018 con le Regioni Basilicata e Piemonte con una compartecipazione della Regione Basilicata pari ad € 20.876,64 somma già trasferita, tramite girofondo, dalla suddetta amministrazione a favore di questa Regione, giusta nota prot. AOO_116/3779 del Servizio Verifiche di regolarità contabile sulla gestione del bilancio vincolato.

Per le attività del progetto rural4università 2019 è previsto un costo complessivo di **€ 41.283,21, così suddiviso:** compartecipazione della Regione Piemonte nella misura di **€ 24.203,21**. La restante quota di **€ 17.080,00** sarà posta a carico della Misura 20 del PSR Puglia 2014 - 2020;

Allo scopo di regolarizzare i flussi finanziari conseguenti al progetto di che trattasi, si pone la necessità di istituire due capitoli nell'ambito della Missione 16 - Programma 3 - Titolo 1, - uno in entrata ed uno in spesa - in modo da consentire alla Regione Puglia, per un verso di imputare sul capitolo di spesa le quote di partecipazione a carico della Regione Piemonte, per altro verso di introitare sul corrispondente capitolo di entrata la quota di partecipazione che sarà versata dalla stessa Regione Piemonte in favore della Puglia.

COPERTURA FINANZIARIA ai sensi della L.r. n. 28/2001 e s.m.i. e Decreto legislativo n. 118/2011

II presente provvedimento comporta l'istituzione di un nuovo capitolo di Entrata, rispetto al Bilancio di previsione 2019 e pluriennale 2019-2021, approvati con LR. n. 68/2018 e al documento tecnico di accompagnamento al bilancio previsione e del Bilancio finanziario gestionale 2019-2021 approvato con DGR n. 95 del 22/01/2019, ai sensi dell'art. 51 del D.Lgs. 118/2011 e ss.mm.ii..

BILANCIO VINCOLATO

CRA	64 - Dipartimento Agricoltura, Sviluppo Rurale ed Ambientale
	03 – Sezione Attuazione Programmi Comunitari per l'agricoltura e la pesca

ESERCIZIO FINANZIARIO 2019

PARTE ENTRATA

Entrata ricorrente

Cod. UE 1

Capitolo	Denominazione	Codifica piano dei conti finanziario e gestionale SIOPE	Variazione in aumento Competenza e Cassa E.F. 2019
C.N.I.	Programma di sviluppo rurale 2014 – 2020 – Trasferimenti da parte delle Regioni per spese connesse all'attuazione del "Progetto rural4learning"	2.01.01.02.000	+ 45.079,85

Debitori:

- Regione Piemonte per **€ 24.203,21** e Regione Basilicata per € 20.876,64 quali quote di partecipazione alle spese per la realizzazione del Progetto;
- Titolo giuridico:
- Accordo, sottoscritto ai sensi dell'art. 15 L. 241/90, tra la Regione Puglia e la Regione Piemonte, per la collaborazione all'esecuzione della fase "Rural camp" nell'ambito del progetto di comunicazione rural4università nell'organizzazione e attuazione della fase del "Rural Camp" in Puglia dal 26 al 28 settembre.
- Accordo, sottoscritto ai sensi dell'art. 15 L. 241/90, tra la Regione Puglia e la Regione Basilicata, per la collaborazione all'esecuzione della fase "Rural camp" nell'ambito del progetto di comunicazione rural4agrari 2018

Si attesta che l'importo pari ad € 45.079,85 corrisponde ad obbligazione giuridicamente perfezionata, con debitori certi (Regione Piemonte e Regione Basilicata) ed è esigibile nell'anno 2019. L'importo pari ad € 20.876,64 è stato già trasferito dalla Regione Basilicata giusta provvisorio di entrata n. 1956 del 25/02/2019.

PARTE SPESA

Spesa Ricorrente

Cod. UE 8

CAPITOLO	DENOMINAZIONE	Variazione Esercizio 2019
1150904	spese dirette della regione connesse all' istituzione del Programma di Sviluppo Rurale (FEASR) puglia 2014-2020 - rappresentanza, organizzazione eventi, pubblicità e servizi di trasferta – Piano dei conti finanziario: 01-03-02-02-CRA 64/03	+ 45.079,85

La variazione proposta con il presente provvedimento, assicura il rispetto dei vincoli di finanza pubblica vigenti garantendo il pareggio di bilancio, di cui alla L.R. n.68/2018, ed il rispetto delle disposizioni di cui alla Legge n. 145/2018, commi da 819 a 843.

All'accertamento e all'impegno della spesa si provvederà mediante specifico atto dell'Autorità di Gestione del PSR Puglia 2014 - 2020, ai sensi del principio contabile di cui all'allegato 4/2, par. 3.6, lett. c) "contributi a rendicontazione" del D. Lgs. 118/2011.

Il Presidente relatore, sulla base delle risultanze istruttorie come innanzi illustrate, trattandosi di materia rientrante nella competenza degli Organi di direzione politica, ai sensi dell'art. 4, comma 4, lett. f) e k) della l.r. n. 7/1997, propone alla Giunta Regionale l'adozione del conseguente atto finale.

LA GIUNTA

Udita la relazione e la conseguente proposta del Vice Presidente della Giunta regionale;

Viste le sottoscrizioni poste in calce al presente provvedimento;

A voti unanimi espressi nei modi di legge

DELIBERA

- di prendere atto di quanto esposto in narrativa;
- Istituire il nuovo capitolo di entrata avente la denominazione e classificazione da Piano dei conti finanziano indicate nella Sezione "Copertura finanziaria";
- di autorizzare la Sezione Bilancio e Ragioneria ad apportare - ai sensi e per gli effetti dell'articolo 51 comma 2 del D. Lgs n. 118/2011 e successive modificazioni ed integrazioni - le variazioni al Bilancio di previsione 2019 e pluriennale 2019 - 2021, al Documento tecnico di accompagnamento e al Bilancio gestionale finanziario approvato con DGR n. 95 del 22/01/2019 correlate al Programma di Sviluppo Rurale della Puglia 2014-2020, così come indicato nella sezione "Copertura finanziaria";
- di approvare l'allegato E 1 nella parte relativa alla variazione di Bilancio, parte integrante della presente deliberazione;
- di pubblicare la presente deliberazione sul sito web istituzionale regionale nella sezione Amministrazione Trasparente;
- di disporre la pubblicazione sul BURP.

IL SEGRETARIO DELLA GIUNTA
PASQUA IACOVAZZO

IL PRESIDENTE DELLA GIUNTA
ANTONIO NUNZIANTE

Allegato E/1

Allegato n. 8/1
al D.Lgs 118/2011

Allegato delibera di variazione del bilancio riportante i dati d'interesse del Tesoriere

data: ..../...../..... n. protocollo .....

Rif. delibera della Giunta Regionale del ... .n. .....

SPESE

MISSIONE, PROGRAMMA, TITOLO		DENOMINAZIONE		PREVISIONI AGGIORNATE ALLA PRECEDENTE VARIAZIONE - DELIBERA N. .... - ESERCIZIO 2019	VARIAZIONI in aumento	VARIAZIONI in diminuzione	PREVISIONI AGGIORNATE ALLA DELIBERA IN OGGETTO - ESERCIZIO 2019
MISSIONE	*16*	***Agricoltura, politiche agroalimentari e pesca***					
Programma	3	Politica regionale unitaria per l'agricoltura, i sistemi agroalimentari, la caccia e la pesca					
Titolo	1	Spese correnti	residui presunti	0,00	0,00		0,00
			previsione di competenza	0,00	45.079,85		45.079,85
			previsione di cassa	0,00	45.079,85		45.079,85
Totale Programma	1	**Sviluppo del settore agricolo e del sistemaagroalimentare**	residui presunti	0,00	0,00		0,00
			previsione di competenza	0,00	45.079,85		45.079,85
			previsione di cassa	0,00	45.079,85		45.079,85
TOTALE MISSIONE	16	**Agricoltura, politiche agroalimentari e pesca**	residui presunti	0,00	0,00		0,00
			previsione di competenza	0,00	45.079,85		45.079,85
			previsione di cassa	0,00	45.079,85		45.079,85
TOTALE VARIAZIONI IN USCITA			residui presunti	0,00	0,00		0,00
			previsione di competenza	0,00	45.079,85		45.079,85
			previsione di cassa	0,00	45.079,85		45.079,85
TOTALE GENERALE DELLE USCITE			residui presunti	0,00	0,00		0,00
			previsione di competenza	0,00	45.079,85		45.079,85
			previsione di cassa	0,00	45.079,85		45.079,85

ENTRATE

TITOLO, TIPOLOGIA		DENOMINAZIONE		PREVISIONI AGGIORNATE ALLA PRECEDENTE VARIAZIONE - DELIBERA N. .... - ESERCIZIO 2019	VARIAZIONI in aumento	VARIAZIONI in diminuzione	PREVISIONI AGGIORNATE ALLA DELIBERA IN OGGETTO - ESERCIZIO 2019
TITOLO	2	**Trasferimenti correnti**					
Tipologia	101	Trasferimenti correnti da Amministrazioni pubbliche	residui presunti	0,00	0,00		0,00
			previsione di competenza	0,00	45.079,85		45.079,85
			previsione di cassa	0,00	45.079,85		45.079,85
TOTALE TITOLO	2	**Trasferimenti correnti**	residui presunti	0,00	0,00		-
			previsione di competenza	0,00	45.079,85		45.079,85
			previsione di cassa	0,00	45.079,85		45.079,85
TOTALE VARIAZIONI IN ENTRATA			residui presunti	0,00	0,00		0,00
			previsione di competenza	0,00	45.079,85		45.079,85
			previsione di cassa	0,00	45.079,85		45.079,85
TOTALE GENERALE DELLE ENTRATE			residui presunti	0,00	0,00		0,00
			previsione di competenza	0,00	45.079,85		45.079,85
			previsione di cassa	0,00	45.079,85		45.079,85

TIMBRO E FIRMA DELL'ENTE
Responsabile del Servizio Finanziario / Dirigente responsabile della spesa

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 30 settembre 2019, n. 1740

Variazione al Bilancio finanziario gestionale per l'iscrizione di risorse con vincolo di destinazione assegnate dal Ministero delle Politiche Agricole alimentari forestali ai sensi del Decreto legislativo 11 maggio 2018, n. 52.

Assente il Presidente della Giunta, Dott. Michele Emiliano, sulla base dell'istruttoria effettuata dal Servizio Filiere agricole sostenibili e multifunzionalità e confermata dal dirigente del Servizio e dal dirigente della Sezione Competitività delle Filiere agroalimentari, riferisce quanto segue il Vice Presidente:

Visto il D.P.R. 15 gennaio 1972, n. 11 "Trasferimento alle Regioni a statuto ordinario delle funzioni amministrative statali in materia di agricoltura e foreste, caccia e pesca nelle acque interne e dei relativi personali e uffici";

Visto il Decreto Legislativo 4 giugno 1997, n. 143 "Conferimento alle regioni delle funzioni amministrative in materia di agricoltura e pesca e riorganizzazione dell'Amministrazione centrale", che ha trasferito alle Regioni funzioni e compiti in materia di controlli funzionali del bestiame e di sostegno alle associazioni allevatori operanti a livello locale;

Visto il decreto legislativo 31 marzo 1998, n. 112, recante "Conferimento di funzioni e compiti amministrativi dello Stato alle regioni ed agli enti locali, in attuazione del capo I della legge 15 marzo 1997, n. 59" e successive modifiche e integrazioni, ed, in particolare, l'articolo 47, come modificato dal D. Lgs. n. 443/1999;

- comma 5, al fine di concertare i criteri e gli indirizzi unitari nel rispetto delle specificità delle singole realtà regionali, in conformità con l'articolo 2 della legge 3 agosto 1999, n. 280, ed assicurare l'uniforme applicazione su tutto il territorio nazionale, il Ministero delle politiche agricole e forestali predispone, d'intesa con la conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome, sentite le associazioni nazionali di allevatori interessate, il programma annuale dei controlli funzionali.
- comma 6, compete al Ministero per le politiche agricole e forestali il finanziamento delle attività di tenuta dei registri e dei libri genealogici esercitate dalle associazioni di allevatori operanti a livello nazionale, nei limiti autorizzati dalla legislazione vigente.
- comma 7, compete alle regioni, nel rispetto dei principi fissati dalla legge 3 agosto 1999, n. 280, il finanziamento delle attività relative ai controlli funzionali esercitate da associazioni di allevatori operanti a livello territoriale;

Visto il Decreto del 27/06/2019 prot. n. 26833 del Direttore Generale del Dipartimento delle Politiche europee ed internazionali e dello sviluppo rurale del Ministero delle Politiche agricole alimentari, forestali e del turismo, con il quale:

Per effetto dell'intesa n. 106/CSR, sancita dalla Conferenza Permanente per i Rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Provincie Autonome di Trento e Bolzano nella seduta del 20/06/2019, è adottato e reso operativo il "Programma delle attività di raccolta dati in allevamento finalizzati alla realizzazione dei programmi genetici, per l'anno 2019;

- sono stati definiti nel programma adottato - utilizzando la metodologia ed i criteri del Manuale per il finanziamento delle attività di tenuta dei libri genealogici e dei controlli funzionali delle Associazioni Regionali Allevatori denominato "Manuale del Forfait" aggiornato dalle modifiche alla distinta base e dai successivi adeguamenti, da ultimo quelli apportati dal presente programma - l'importo della spesa massima ammissibile per l'effettuazione dei servizi inerenti i controlli funzionali, la percentuale di riparto tra le Regioni ed il relativo contributo massimo concedibile, che per la Regione Puglia ammonta ad Euro 1.277.366,42 a fronte di una spesa di Euro 1.653.106,56 (allegato 2 de Decreto);
- è stato effettuato il riparto tra le Regioni della quota MIPAAFt (allegato 2 bis del Decreto) che prevede per la Regione Puglia un importo di Euro 761.588,90;

Preso atto che con i Decreti del Direttore Generale del Dipartimento delle Politiche Europee ed Internazionali e dello Sviluppo Rurale del Ministero delle politiche agricole alimentari, forestali e del turismo prot. n. 27095 e n. 27096 del 1/07/2019, registrati all'Ufficio Centrale di Bilancio in data 5/07/2019 rispettivamente al n. 882 ed al n. 883, sono state impegnate le risorse a favore delle Regioni per complessivi € 22.506.095,00 sui capitoli di bilancio n. 7637 e n. 7638 in relazione al "Programma delle attività di raccolta dati in allevamento finalizzati alla realizzazione dei programmi genetici, per l'anno 2019", di cui a favore della Regione Puglia complessivi **Euro 761.588,90** così distinti:

- **euro 282.353,17** assegnata alla Regione con Decreto del Ministero delle politiche agricole alimentari, forestali e del turismo n. 27095 del 01/07/2019;
- **euro 479.235,73** assegnata alla Regione con Decreto del Ministero delle politiche agricole alimentari, forestali e del turismo n. 27096 del 01/07/2019;

Visto il D.Lgs. 23 giugno 2011, n. 118 "Disposizioni in materia di armonizzazione dei sistemi contabili e degli schemi di bilancio delle Regioni, degli enti locali e dei loro organismi, a norma degli articoli 1 e 2 della legge 5 maggio 2009, n. 42" e successive modifiche ed integrazioni;

Rilevato che l'art. 51, comma 2, lettera a) del D.Lgs. n. 118, come integrato dal D.Lgs. n. 126, prevede che la Giunta, con provvedimento amministrativo, autorizzi le variazioni del documento tecnico di accompagnamento e le variazioni del bilancio di previsione per l'iscrizione di entrate derivanti da assegnazioni vincolate a scopi specifici, nonché per l'iscrizione delle relative spese;

Vista la legge regionale n. 67 del 28 dicembre 2018 "Bilancio di previsione della Regione Puglia per l'esercizio finanziario 2019 e pluriennale 2019 - 2021";

Vista la legge regionale n. 68 del 28 dicembre 2018 "Bilancio previsione della Regione Puglia per l'esercizio finanziario 2019 e pluriennale 2019 - 2021";

VISTA la DGR n. 95 del 22/01/2019 di approvazione del Documento tecnico di accompagnamento del Bilancio finanziario gestionale 2019/2021;

Vista la nota prot. AOO/116/prot 26/0872016-00112983, Sezione Ragioneria e Bilancio, Servizio verifiche di regolarità contabile sulla gestione del bilancio vincolato, con cui si comunicava che, con i provvisori di entrata n. 8457/19 e 8458/19 il Tesoriere Regionale ha richiesto l'emissione delle reversali d'incasso relative ai seguenti accreditamenti, provenienti dal Dipartimento Politiche europee Produzioni animali:

- € 479.235,73
- € 282.353,17

TOTALE € 761.558,90

Si propone:

- di procedere alla variazione al bilancio di previsione per l'esercizio finanziario 2019 al fine di consentire la regolarizzazione contabile, trattandosi di nuove assegnazioni vincolate a scopi specifici da parte dello Stato non iscritte nella parte entrate del bilancio di previsione corrente. Occorre provvedere alla variazione in aumento dello stanziamento del bilancio 2019 con iscrizione nello stato di previsione dell'entrata e della spesa della somma complessiva di **€ 761.588,90** da imputare, rispettivamente sul capitolo di entrata 2041120 "Assegnazioni fondi per funzioni delegate dal Ministero per la tenuta dei libri genealogici e l'effettuazione dei controlli funzionali del bestiame. - D.Lvo n. 143/98 - DPCM 11 maggio 2001" e sul corrispondente capitolo di spesa 114157 denominato "Spesa per l'esercizio delle funzioni delegate dal Ministero per la tenuta dei libri genealogici e l'effettuazione dei controlli funzionali del bestiame. D.L.vo N. 143/97 - DPCM 11/05/2001"

COPERTURA FINANZIARIA AI SENSI DELLA LEGGE REGIONALE N. 28/2001 E DEL D.LEGS. N. 118/2011 E S.M.I.

Apportare, in termini di competenza e cassa, per l'esercizio finanziario 2019, al bilancio di previsione 2019

e pluriennale 2019 - 2021, al Documento tecnico di accompagnamento e al Bilancio finanziario gestionale approvato con DGR n. 95 del 22/01/2019, ai sensi dell'art. 51, comma 2, lettera a) del D.Lgs. 118/2011 e ss.mm.ii. le seguenti variazioni:

BILANCIO VINCOLATO

PARTE ENTRATA

Entrata ricorrente

Cod. UE 1

Capitolo 2041120 "Assegnazione fondi per funzioni delegate dal Ministero per la tenuta dei libri genealogici e l'effettuazione dei controlli funzionali del bestiame.-D.Lvo n. 143/98-DPCM 11 maggio 2001";

C.R.A: - 64/05 - Dipartimento Agricoltura, Sviluppo Rurale ed Ambientale - Sezione Competitività delle filiere agroalimentari -

Codifica piano dei conti finanziario: E. 2.01.01.01.001 Trasferimenti correnti da Ministeri - Codice Variazione E. F. 2019: **+ € 761.588,90**

Si dà atto dell'accertamento dell'entrata certa. Le somme di cui sopra sono state assegnate dal Ministero delle Politiche Agricole Alimentari e Forestali quale quota riparto 2019 ed incassate dalla Regione nel modo seguente:

- **euro 479.235,73** assegnata alla Regione con Decreto del Ministero delle politiche agricole alimentari, forestali e del turismo n. 27096 del 01/07/2019 e riscossa dalla Regione con il provvisorio di entrata n. 8457/19;
- **euro 282.353,17** assegnata alla Regione con Decreto del Ministero delle politiche agricole alimentari, forestali e del turismo n. 27095 del 01/07/2019 e riscossa dalla Regione con il provvisorio di entrata n. 8458/19.

PARTE SPESA

Spesa Ricorrente

Cod. UE 8

Capitolo 114157 "Spesa per l'esercizio delle funzioni delegate dal Ministero per la tenuta dei libri genealogici e l'effettuazione dei controlli funzionali del bestiame. D.L.VO N. 143/97 - DPCM 11/05/2001"

C.R.A: - 64/05 - Dipartimento Agricoltura, Sviluppo Rurale ed Ambientale - Sezione Competitività delle filiere agroalimentari -

Missione 16 - Programma 1 - Codifica Piano dei conti finanziario; 1.04.04.01-Trasferimenti correnti ad istituzioni sociali private

Variazione E. F. 2019: **+ € 761.588,90**

All'impegno ed erogazione della spesa provvederà il Dirigente della Sezione Competitività delle filiere agroalimentari con successivi atti, da assumersi entro il corrente esercizio 2019.

Sulla base delle risultanze istruttorie, il Presidente della Giunta propone l'adozione del conseguente atto finale che rientra nelle competenze della Giunta regionale, ai sensi della LR. n. 7/1997, art. 4, lett. d).

LA GIUNTA REGIONALE

Udita la relazione e la conseguente proposta del Vice Presidente;

Viste le sottoscrizioni poste in calce al presente provvedimento che attestano la conformila alla legislazione vigente;

- A voti unanimi espressi nei modi di legge;

DELIBERA

Per le motivazioni espresse in narrativa e che qui si intendono integralmente riportate:

- di prendere atto di quanto riportato nelle premesse;
- di autorizzare la variazione amministrativa al bilancio di previsione vincolato, per l'esercizio finanziario 2019, per un totale complessivo di **€ 761.588,90**, come riportato nella sezione "Copertura finanziaria";
- di dare atto che le somme oggetto della variazione sono state trasferite alla Regione da parte del Ministero delle Politiche Agricole, Alimentari e Forestali per l'esercizio delle funzioni in materia di tenuta dei libri genealogici, registri anagrafici e controlli funzionali del bestiame, ai sensi del Decreto legislativo 11 maggio 2018, n. 52;
- di approvare l'allegato E/1, relativo alla variazione di bilancio, parte integrante del presente provvedimento;
- di incaricare, conseguentemente alla approvazione del presente provvedimento, la Sezione Bilancio e Ragioneria alla trasmissione alla Tesoreria Regionale dell'allegato E/1, di cui all'art. 10, comma 4 del D.Lgs. 118/2011;
- di pubblicare il presente provvedimento sul B.U.R.P., ai sensi dell'art. 42, comma 7 della Legge Regionale 16.11.2001, n. 28 e successive modifiche.

IL SEGRETARIO DELLA GIUNTA
PASQUA IACOVAZZO

IL PRESIDENTE DELLA GIUNTA
ANTONIO NUNZIANTE

Allegato E/1

Allegato n. 8/1
al D.Lgs 118/2011

Allegato delibera di variazione del bilancio riportante i dati d'interesse del Tesoriere

data: ..../...../..... n. protocollo .....

Rif. delibera della Giunta Regionale del ... .n. .....

SPESE

MISSIONE, PROGRAMMA, TITOLO		DENOMINAZIONE		PREVISIONI AGGIORNATE ALLA PRECEDENTE VARIAZIONE - DELIBERA N. .... - ESERCIZIO 2019	VARIAZIONI in aumento	VARIAZIONI in diminuzione	PREVISIONI AGGIORNATE ALLA DELIBERA IN OGGETTO - ESERCIZIO 2019
MISSIONE	16	*Agricoltura, politiche agroalimentari e pesca*					
Programma	1	Sviluppo del settore agricolo e del sistema agroalimentare					
Titolo	1	Spese correnti	residui presunti	0,00	0,00		-
			previsione di competenza	0,00	761.588,90		761.588,90
			previsione di cassa	0,00	761.588,90		761.588,90
Totale Programma	1	**Sviluppo del settore agricolo e del sistemaagroalimentare**	residui presunti	0,00	0,00		-
			previsione di competenza	0,00	761.588,90		761.588,90
			previsione di cassa	0,00	761.588,90		761.588,90
TOTALE MISSIONE	16	Agricoltura, politiche agroalimentari e pesca	residui presunti	0,00	0,00		0,00
			previsione di competenza	0,00	761.588,90		761.588,90
			previsione di cassa	0,00	761.588,90		761.588,90
TOTALE VARIAZIONI IN USCITA			residui presunti	0,00	0,00		0,00
			previsione di competenza	0,00	761.588,90		761.588,90
			previsione di cassa	0,00	761.588,90		761.588,90
TOTALE GENERALE DELLE USCITE			residui presunti	0,00	0,00		0,00
			previsione di competenza	0,00	761.588,90		761.588,90
			previsione di cassa	0,00	761.588,90		761.588,90

ENTRATE

TITOLO, TIPOLOGIA		DENOMINAZIONE		PREVISIONI AGGIORNATE ALLA PRECEDENTE VARIAZIONE - DELIBERA N. .... - ESERCIZIO 2019	VARIAZIONI in aumento	VARIAZIONI in diminuzione	PREVISIONI AGGIORNATE ALLA DELIBERA IN OGGETTO - ESERCIZIO 2019
TITOLO	2	Trasferimenti correnti					
Tipologia	101	Trasferimenti correnti da Amministrazioni pubbliche	residui presunti	0,00	0,00		0,00
			previsione di competenza	0,00	761.588,90		761.588,90
			previsione di cassa	0,00	761.588,90		761.588,90
TOTALE TITOLO	2	Trasferimenti correnti	residui presunti	0,00	0,00		-
			previsione di competenza	0,00	761.588,90		761.588,90
			previsione di cassa	0,00	761.588,90		761.588,90
TOTALE VARIAZIONI IN ENTRATA			residui presunti	0,00	0,00		0,00
			previsione di competenza	0,00	761.588,90		761.588,90
			previsione di cassa	0,00	761.588,90		761.588,90
TOTALE GENERALE DELLE ENTRATE			residui presunti	0,00	0,00		0,00
			previsione di competenza	0,00	761.588,90		761.588,90
			previsione di cassa	0,00	761.588,90		761.588,90

TIMBRO E FIRMA DELL'ENTE
Responsabile del Servizio Finanziario / Dirigente responsabile della spesa

IL PRESENTE ALLEGATO E' COMPOSTO
DA N. 1 (uno) FOGLI
Il Dirigente di Sezione

DIPARTIMENTO AGRICOLTURA - REGIONE PUGLIA - UFFICIO RURALE ED AMBIENTALE

BOLLETTINO UFFICIALE
della Regione Puglia

Direzione e Redazione: Lungomare Nazario Sauro, 33 - 70121 Bari
Tel. 080 540 6372 / 6316 / 6317 - Fax 080 540 6379
Sito internet: http://www.regione.puglia.it/bollettino-ufficiale
e-mail: burp@pec.rupar.puglia.it - burp@regione.puglia.it

Direttore Responsabile **Dott. Francesco Monaco**

Autorizzazione Tribunale di Bari N. 474 dell'8-6-1974
Edipress dei f.lli Caraglia & C. s.a.s. - 83031 Ariano Irpino (AV)