trans-linolenico (C18:3)/Trans-linolenic acid (C18:3), Acido trans-oleico (C18:1)/Trans-oleic acid (C18:1)	
Indice di perossidi/Peroxide index, Numero di perossidi/Peroxide value	COI/T.20/Doc n 35/rev 1 2017

23A04613

MINISTERO DELLA SALUTE

DECRETO 30 maggio 2023.

Istituzione dei *Molecular tumor board* e individuazione dei centri specialistici per l'esecuzione dei test per la profilazione genomica estesa *Next generation sequencing* (NGS).

IL MINISTRO DELLA SALUTE

Vista la legge 23 dicembre 1978, n. 833, di istituzione del Servizio sanitario nazionale;

Visto l'art. 12, comma 2, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, che stabilisce che una quota pari all'1% del Fondo sanitario nazionale è destinata al finanziamento di iniziative previste da leggi nazionali o dal Piano sanitario nazionale riguardanti programmi speciali di interesse e rilievo interregionale o nazionale per ricerche o sperimentazioni;

Visto l'art. 4 del decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, «Riordinamento del Ministero della sanità, a norma dell'art. 1, comma 1, lettera *h)*, della legge 23 ottobre 1992, n. 421»;

Visto il decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito, con modificazioni, dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, recante «Misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996» e, in particolare, l'articolo 4 che stabilisce che «Qualora non esista valida alternativa terapeutica, sono erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, a partire dal 1° gennaio 1997, i medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, i medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e i medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, inseriti in apposito elenco predisposto e periodicamente aggiornato dall'AIFA, conformemente alle procedure ed ai criteri adottati dalla stessa, previa valutazione della commissione consultiva tecnico-scientifica. Se è disponibile un'alternativa terapeutica nell'ambito dei farmaci autorizzati, la presenza nell'elenco di cui al precedente periodo del medicinale non autorizzato, con conseguente erogazione dello stesso a carico del Servizio sanitario nazionale, è ammessa unicamente nel caso in cui a giudizio della commissione tecnico-scientifica dell'AIFA, il medicinale possieda un profilo di sicurezza, con riferimento all'impiego proposto, non inferiore a quella del farmaco autorizzato e quest'ultimo risulti eccessivamente oneroso per il Servizio sanitario nazionale»;

Visto l'art. 48, commi 18 e 19 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, concernente l'istituzione di un fondo presso l'Agenzia italiana del farmaco (in seguito «AIFA») in cui le Aziende farmaceutiche versano un contributo pari al 5% delle spese autocertificate, decurtate delle spese per il personale addetto. Le risorse confluite nel suddetto fondo per il 50% sono destinate alla costituzione di un fondo nazionale per l'impiego, a carico del SSN, di farmaci orfani per malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie;

Visto l'art. 3 del decreto-legge 20 marzo 2014, n. 36, convertito, con modificazioni, dalla legge 16 maggio 2014, n. 79, con il quale si autorizza l'erogazione a carico del Servizio sanitario nazionale per i medicinali che possono essere utilizzati per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza;

Visto il documento recante «Revisione delle linee guida organizzative e delle raccomandazioni per la rete oncologica che integra l'attività ospedaliera per acuti e post-acuti con l'attività territoriale», sul quale è stato sancito accordo dalla conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano in data 17 aprile 2019 (rep. atti n. 59/CSR);

Visto l'art. 1, comma 1037 della legge 30 dicembre 2020, n. 178, il quale stabilisce che «Per l'attuazione del programma *Next Generation EU* è istituito, nello stato di previsione del Ministero dell'economia e delle finanze, quale anticipazione rispetto ai contributi provenienti dall'Unione europea, il Fondo di rotazione per l'attuazione del *Next Generation EU*-Italia»;

Visto il documento della European society for medical oncology «ESMO *Scale for clinical actionability of molecular targets* (ESCAT)» del 1° settembre 2018, che classifica le alterazioni molecolari in sei livelli (Tier), di rilevanza decrescente, per individuare pazienti da trattare con terapie mirate;

Dato atto che, sulla base del sopra citato documento ESMO, il livello I corrisponde ad un abbinamento alterazione - farmaco già validato per tipo di tumore specifico e pertanto utilizzabile nella pratica clinica; il livello II corrisponde ad un abbinamento alterazione - farmaco ancora oggetto di studio ed associato ad una attività antitumorale per alterazioni di cui è stato riscontrato un beneficio significativo per il tipo di tumore specifico; il livello III corrisponde

ad un abbinamento alterazione - farmaco ancora oggetto di studio per il quale il beneficio clinico è stato dimostrato in pazienti con diverso tipo di tumore;

Considerato che l'utilizzo del test di *Next Generation Sequencing* (NGS) di profilazione genomica dei tumori risponde ai criteri di evidenza ed appropriatezza per le patologie oncologiche associate ad alterazioni genetiche *actionable* di livello I dell'ESCAT per l'accesso a farmaci a rimborsabilità autorizzata dall'AIFA;

Considerato che, per le condizioni corrispondenti ai livelli II e III della Scala ESCAT, i test di NGS, pur non avendo ancora evidenza e appropriatezza, risultano comunque fondamentali per l'accesso di soggetti, che hanno esaurito le possibilità terapeutiche standard di prima e seconda linea, a ulteriori opzioni di cura, ai sensi della normativa richiamata che disciplina l'accesso a farmaci a rimborsabilità ancora non autorizzati dall'AIFA ma a carico del Servizio sanitario nazionale;

Visto l'art. 8 del decreto-legge 6 novembre 2021, n. 152, convertito, con modificazioni, dalla legge 29 dicembre 2021, n. 233, recante «Disposizioni urgenti per l'attuazione del Piano nazionale di ripresa e resilienza (PNRR) e per la prevenzione delle infiltrazioni mafiose», e, in particolare, le seguenti disposizioni:

comma 1-*bis*: «Al fine di sviluppare le iniziative di potenziamento della medicina di precisione previste nella missione 4, componente 2 "Dalla ricerca all'impresa", del Piano nazionale di ripresa e resilienza, con decreto del Ministro della salute, da adottare entro novanta giorni dalla data di entrata in vigore della legge di conversione del presente decreto, su proposta dell'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (Agenas), previa intesa in sede di conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, sono definiti i criteri, le modalità e le procedure per l'istituzione dei *Molecular tumor board* nell'ambito delle reti oncologiche regionali e per l'individuazione dei centri specialistici per l'esecuzione dei test per la profilazione genomica estesa *Next Generation Sequencing* (NGS), da parte di ciascuna regione e provincia autonoma. Con il medesimo decreto sono altresì definiti i compiti e le regole di funzionamento dei *Molecular tumor board* nonché le modalità e i termini per la raccolta dei dati relativi ai risultati dei test per la profilazione genomica NGS eseguiti dai citati centri specialistici»;

comma 1-*ter*: «Entro novanta giorni dall'adozione del decreto di cui al comma 1-*bis*, nel rispetto delle previsioni ivi contenute e assicurando la parità di accesso e di trattamento nonché la multidisciplinarità e l'interdisciplinarità, le regioni e le province autonome provvedono all'istituzione dei *Molecular tumor board* e dei centri specialistici di cui al comma 1-*bis*.»;

comma 1-*quater*: «Le amministrazioni interessate provvedono all'attuazione delle disposizioni di cui ai commi 1-*bis* e 1-*ter* con le risorse finanziarie disponibili a legislazione vigente, senza nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica»;

Dato atto che l'attività istruttoria è stata svolta dal Gruppo di lavoro istituito presso il Segretariato generale con la partecipazione di rappresentanti del Ministero della salute (Direzioni generali della programmazione sanitaria, della prevenzione sanitaria e della ricerca e dell'innovazione in sanità), dell'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (AGENAS) e dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), nonché di esperti in materia;

Visto il parere reso dal Consiglio superiore di sanità nella seduta del 15 febbraio 2022, nel quale viene rilevata la disponibilità di test riconosciuti per evidenza e appropriatezza, largamente utilizzati (anche commerciali) per tutte le patologie oncologiche associate ad alterazioni genetiche *actionable*, nonché l'elevato numero di patologie oncologiche che hanno terminato le linee di terapia «standard» approvate e che potrebbero beneficiare di trattamenti *off-label*;

Dato atto che il sopra citato parere del Consiglio superiore di sanità definisce i criteri per l'identificazione delle strutture idonee ad effettuare la profilazione genomica NGS;

Visto l'allegato tecnico avente ad oggetto «Istituzione dei *Molecular tumor board* e individuazione dei centri specialistici per l'esecuzione dei test per la profilazione genomica estesa *Next Generation Sequencing* (NSG)» trasmesso dall'AGENAS con nota prot. n. 9542 del 14 ottobre 2022;

Ritenuto di dare attuazione, con il presente decreto, alle disposizioni di cui all'art. 8, commi 1-*bis*, 1-*ter* e 1-*quater* del decreto-legge 6 novembre 2021, n. 152, convertito, con modificazioni, dalla legge 29 dicembre 2021, n. 233, approvando il documento tecnico «Istituzione dei *Molecular tumor board* e individuazione dei centri specialistici per l'esecuzione dei test per la profilazione genomica *Next Generation Sequencing* (NSG)»;

Acquisita l'Intesa sancita in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano nella seduta del 10 maggio 2023 (rep. atti n. 99/CSR);

Decreta:

Art. 1.

1. Il presente decreto è adottato in attuazione dell'art. 8, comma 1-*bis*, del decreto-legge 6 novembre 2021, n. 152, convertito, con modificazioni, dalla legge 29 dicembre 2021, n. 233.

2. È approvato il documento tecnico, parte integrante e sostanziale del presente decreto, «Istituzione dei *Molecular tumor board* e individuazione dei centri specialistici per l'esecuzione dei test per la profilazione genomica *Next Generation Sequencing* (NSG)».

3. Entro novanta giorni dall'adozione del presente decreto, nel rispetto delle previsioni ivi contenute e assicurando la parità di accesso e di trattamento nonché la multidisciplinarietà e l'interdisciplinarietà, le regioni e le province autonome provvedono all'istituzione dei *Molecular tumor board* e dei centri specialistici di cui all'art. 8, commi 1-*bis* e 1-*ter* del decreto-legge 6 novembre 2021, n. 152.

4. Le amministrazioni interessate provvedono all'attuazione delle disposizioni contenute nel documento tecnico di cui al comma 2 del presente articolo con le risorse finanziarie disponibili a legislazione vigente, senza nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica.

Il presente decreto viene trasmesso ai competenti organi di controllo e pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 30 maggio 2023

Il Ministro: SCHILLACI

Registrato alla Corte dei conti il 31 luglio 2023
Ufficio di controllo sugli atti del Ministero dell'istruzione e del merito, del Ministero dell'università e della ricerca, del Ministero della cultura, del Ministero della salute e del Ministero del lavoro e delle politiche sociali, reg. n. 2181



Allegato tecnico

"Istituzione dei Molecular Tumor Board e individuazione dei centri specialistici per l'esecuzione dei test per la profilazione genomica estesa Next Generation Sequencing (NGS)"

Sommario

1.PREMESSA.....

2. ISTITUZIONE DEI MOLECULAR TUMOR BOARD NELL'AMBITO DELLE RETI ONCOLOGICHE REGIONALI .....

2.1 Criteri, modalità e procedure per l'istituzione del MTB .....

2.1.1. Inserimento istituzionale dell'MTB all'interno della ROR.....

2.1.2. Modalità e le tempistiche di convocazione .....

2.1.3. Composizione del MTB.....

2.2 Funzioni e competenze dei MTB.....

3.RIFERIMENTI .....

1. PREMESSA

L'articolo 8, comma 1-*bis* del decreto-legge n. 152 del 2021, convertito, con modificazioni, dalla legge 29 dicembre 2021, n. 233 , dispone l'adozione, da parte del Ministero della salute, su proposta dell'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (AGENAS) e previa intesa in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, di un decreto con il quale siano definiti i criteri, le modalità e le procedure per l'istituzione dei *Molecular tumor board (MTB)* nell'ambito delle reti oncologiche regionali (ROR) e per l'individuazione dei centri specialistici per l'esecuzione dei test per la profilazione genomica estesa *Next Generation Sequencing* (NGS), da parte di ciascuna Regione e Provincia autonoma. Tale decreto ha, altresì, il compito di definire le competenze e le regole di funzionamento dei *MTB* nonché le modalità e i termini per la raccolta dei dati relativi ai risultati dei test per la profilazione genomica NGS eseguiti dai menzionati centri specialistici.

In questo quadro, il presente documento ha l'obiettivo di definire i criteri, le modalità e le procedure per l'istituzione dei MTB nell'ambito delle ROR, nonché le competenze e le regole e di indicare criteri, modalità e procedure per l'individuazione dei centri di profilazione genomica (CPG).

Si evidenzia che nel Piano Oncologico Nazionale (PON) adottato per il quinquennio 2023-2027, giusta Intesa Stato Regioni del 26 gennaio 2023, è previsto un paragrafo dedicato alla "Diagnostica molecolare avanzata".

In ambito oncologico l'introduzione dei Gruppi Multidisciplinari (GMD) di patologia deriva dalla consapevolezza che, per una adeguata gestione della malattia, sia necessario coinvolgere tutti i medici specialisti e gli altri professionisti che, dopo una valutazione complessiva basata sull'approvazione di protocolli di riferimento discussi e approvati dal gruppo, prendano decisioni cliniche appropriate per il singolo paziente. La presa in carico dell'individuo ed il miglioramento della qualità e della sicurezza dell'assistenza non sono influenzate esclusivamente dall'approccio terapeutico legato a studi clinici che ne dimostrino l'efficacia e la sicurezza ma anche dalla condivisione delle esperienze da parte di tutti i professionisti coinvolti nei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA), che legittima i concetti di multidisciplinarietà e multi-professionalità. La finalità del GMD è quella di definire il percorso più appropriato per il paziente e al contempo aggiornare ed aumentare le competenze dei professionisti. In tale contesto, il PDTA rappresenta la soluzione organizzativo-gestionale più idonea per ridurre la variabilità dei comportamenti professionali, identificando ruoli ed attività dei professionisti coinvolti.

In tale contesto si inserisce il MTB, strumento organizzativo e gestionale volto anche a migliorare la qualità dell'assistenza, coinvolto nel percorso del paziente laddove il GMD che lo ha in carico, accertata l'assenza di alternative terapeutiche autorizzate disponibili, sottopone il caso a profilazione genomica e alla valutazione multi ed inter disciplinare da parte del MTB.

L'innovatività degli scenari generati dalla ricerca omica, l'ampiezza dei problemi posti, le esigenze nuove che scaturiscono dall'impetuoso sviluppo in questo campo, impongono una definizione di appropriatezza sulla base delle evidenze scientifiche acquisite e un adeguamento delle strategie di ricerca per la validazione di biomarcatori specifici per la caratterizzazione della neoplasia, il rilevamento precoce di metastasi e la valutazione della sensibilità e delle resistenze primarie o acquisite a trattamenti antitumorali. In quest'ambito è necessario implementare e integrare le tecnologie di imaging con dati immunoistochimici e molecolari come suggerito dalla radiomica e dalla proteomica. Ambiti di ricerca risultano inoltre i modelli organizzativi con la finalità di migliorarne l'appropriatezza e l'efficacia nell'utilizzo clinico.



Le attività da implementare e regolamentare sono le seguenti:

1. l'utilizzo dei pannelli già in uso per la Next Generation Sequencing (NGS) nella profilazione genica finalizzata alla personalizzazione delle terapie oncologiche per una valutazione della sensibilità e resistenza (primaria/secondaria) ai farmaci anti-neoplastici;
2. lo sviluppo di test molecolari e di tecnologie per l'identificazione di alterazioni genomiche fruibili in termini di diagnosi, prognosi e terapia su campioni tissutali e liquidi biologici (biopsie tissutali e biopsie liquide);
3. lo sviluppo, l'organizzazione e l'impatto assistenziale dei Molecular Tumor Board (MTB) nel definire i criteri di selezione dei pazienti oncologici da sottoporre a profilazione molecolare estesa con l'obiettivo di valutare il significato e le potenziali indicazioni cliniche derivate delle alterazioni genomiche identificate, e quindi intervenire sulla base della disponibilità di farmaci a target molecolare;
4. lo sviluppo e l'utilizzo sia di singoli farmaci antitumorali che di combinazioni e sequenze terapeutiche definite sulla base di alterazioni genomiche individuate dai test molecolari;
5. lo sviluppo dei percorsi per la presa in carico dei pazienti e dei familiari con alterazioni molecolari ad impatto germinale/eredo-familiare;
6. l'organizzazione dei percorsi dei campioni e delle reti dei laboratori di biologia molecolare in continuità con i Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) e dei Gruppi Multidisciplinari (GMD) di patologia nell'ambito delle Reti Oncologiche Regionali per garantire appropriatezza e equità nell'accesso ai test e alle terapie.

Azioni/ output

A breve termine, entro giugno 2023:

1. Istituzione, con Decreto del Ministro della salute, del Centro di Coordinamento Nazionale Unico dei MTB costituito dal Ministero della salute, AGENAS, AIFA e rappresentanti delle Regioni;
2. Il Centro di Coordinamento Nazionale Unico provvederà all'aggiornamento semestrale dell'elenco delle alterazioni genetiche da includere e dei farmaci oncologici o combinazioni *"druggable"*;
3. Condivisione da parte dei MTB regionali dei dati con il Centro di coordinamento nazionale unico, per l'eventuale definizione di un programma di ricerca e innovazione in oncologia e aggiornamento delle indicazioni sui farmaci impiegati sulla base delle evidenze di *real world*;
4. Censimento e armonizzazione dei MTB istituiti dalle regioni sulla base della legislazione vigente;
5. Indicazioni su adeguamento funzionale e strutturale dei MTB e dei centri NGS;
6. Indicazioni sul potenziamento delle infrastrutture digitali e tecnologiche a supporto;
7. Indicazione sullo sviluppo di un programma di formazione per la ricerca e l'innovazione in oncologia, nei suoi diversi ambiti, al fine di ottimizzare conoscenze professionali e tecnologiche.

A medio termine, entro dicembre 2023:

1. Definizione, da parte del Centro di Coordinamento Nazionale Unico, di una piattaforma nazionale per gli studi clinici (esiste già una piattaforma europea che in base al Reg (CE) 536/2014 raccoglie tutte le informazioni cliniche in corso negli Stati membri EU **https://euclinicaltrials.eu/home**);
2. Digitalizzazione, come da cartella informatizzata, dei dati dei pazienti e il monitoraggio delle condizioni di salute.

A lungo termine, entro dicembre 2024:

1. Creare, attraverso il Centro di Coordinamento Nazionale Unico, un gruppo di reti di riferimento per specifico tipo di cancro in collegamento con le reti europee che sviluppino insieme dati clinici e biomolecolari.
2. Definire le modalità e i termini per la raccolta dei dati relativi ai risultati dei test per la profilazione genomica NGS eseguiti dai citati centri specialistici su proposta del Centro di Coordinamento Unico Nazionale.

Attori coinvolti

1. Professionisti;
2. Istituzioni: Ministero della salute, Ministero dell'università e della ricerca, Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Istituto Superiore di Sanità (ISS), Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS).

Indicatori di monitoraggio

- Promozione dei progetti di ricerca clinici e di ricerca traslazionali integrati
- Livello di utilizzo delle risorse assegnate in relazione ai parametri considerati nei progetti
- Timing di attivazione e di realizzazione dei MTB
- Numero di programmi di formazione/aggiornamento
- Valutazione dell'impatto in termini di pubblicazioni scientifiche, diffusione dell'informazione e miglioramento della pratica clinica.
- Volume ed appropriatezza di test *Next Generation Sequencing* (NGS) estesi effettuati.
- Tempi di erogazione delle prestazioni diagnostiche per pannelli estesi con NGS.
- Inclusione dei pazienti negli studi clinici.
- Numero di trattamenti con farmaci off-label prescritti sulla base dei risultati dell'NGS.
- Numero di casi discussi dal MTB/anno.
- Tempi di gestione dell'esito della valutazione (emissione del referto collegiale) del MTB.
- Contenuti del referto collegiale redatto dal MTB.

2.ISTITUZIONE DEI MOLECULAR TUMOR BOARD NELL'AMBITO DELLE RETI ONCOLOGICHE REGIONALI

Il MTB inteso come gruppo multidisciplinare, luogo di incontro e condivisione delle expertise molteplici necessarie a compiere scelte relative alla profilazione genomica di un tumore e a raggiungere decisioni interdisciplinari di tipo terapeutico, è un modello organizzativo sviluppatosi da alcuni anni in ambito clinico ospedaliero (Luchini C et al, 2020). Gli enormi progressi della genomica nell'ultimo decennio e quelli ulteriori attesi nel prossimo futuro rendono evidente che anche a livello macro - programmatorio è necessario dotarsi di strumenti gestionali adeguati ad affrontare le sfide poste dall'emergere del nuovo modello mutazionale in oncologia. Il modello del MTB multidisciplinare strutturato all'interno delle ROR si configura come modalità organizzativa adeguata a realizzare un uso appropriato, efficace ed equo delle tecnologie diagnostiche e terapeutiche collegate alla medicina di precisione in oncologia, considerando anche la possibilità di un suo

adeguamento ai diversi sistemi regionali[1]. Di seguito ai paragrafi 2.1. e 2.2 si indicano, pertanto, i criteri, le modalità e le procedure per l'istituzione del modello organizzativo indicato e si definiscono competenze e regole di funzionamento dei MTB.

La rete dei MTB Regionali avrà come riferimento il Centro di Coordinamento nazionale unico che avrà non solo funzione di coordinamento ma anche di continuo aggiornamento dei criteri di eleggibilità dei pazienti alla luce dei risultati dei trattamenti effettuati e delle nuove acquisizioni scientifiche, nonché il compito di provvedere alla verifica del rispetto dei criteri di appropriatezza definiti dell'intero percorso dalla profilazione alla prescrizione fino al successivo effetto clinico.

2.1 Criteri, modalità e procedure per l'istituzione del MTB

Le Regioni e le Province autonome (PP.AA.) programmano la presenza dei MTB nell'ambito delle ROR sulla base dei volumi di popolazione e dell'organizzazione sanitaria regionale ed in continuità con i PDTA, stabiliti a livello nazionale sulla base dei dati del Registro tumori e dei numeri sul cancro. Il principio fondamentale dell'istituzione dei MTB, nei limiti delle competenze definite, è quello di assicurare unitarietà di accesso in tutte le Regioni e PP.AA. , evitando la frammentazione dei MTB che devono essere limitati ad un unico MTB regionale di riferimento che potrà avere subarticolazioni intraregionali in base alle caratteristiche della Regione, nell'ambito delle ROR. Le Regioni sulla base della popolazione afferente, del numero di casi gestiti potrà prevedere eventuali subarticolazioni regionali coordinate dall'unico MTB regionale. Esse, infatti, assicurano la necessaria definizione della governance, in riferimento agli aspetti clinici e di comunicazione, il governo dell'accesso ad approcci terapeutici secondo criteri di appropriatezza, garantendo un'offerta di qualità della rete, promuovendo l'omogeneità nelle procedure sul territorio regionale e definendo una organizzazione basata sull'equilibrio costo/efficacia, anche attraverso l'acquisizione dei dati.

In caso di assenza della ROR o di impossibilità attuativa, si deve garantire l'accesso dei pazienti alla valutazione di un MTB attraverso meccanismi di collaborazione con altre ROR e/o attraverso la stipula di accordi interregionali.

2.1.1. Inserimento istituzionale dell'MTB all'interno della ROR

I componenti del MTB regionale ed il Coordinatore dello stesso, individuato fra i medesimi componenti, sono nominati con provvedimento regionale, su proposta della Direzione del Coordinamento della Rete Oncologica regionale e rimangono in carica due anni, salvo dimissioni o decadenza a norma di legge e possono essere rinnovati. Nella seduta di insediamento, i componenti del MTB nominano un Coordinatore, che convoca e gestisce le riunioni del MTB e la sede dello stesso viene stabilita presso la sede del Coordinamento della Rete Oncologica con utilizzo della propria segreteria organizzativa. Per le Regioni dove sono presenti più centri ad elevata complessità clinica e di ricerca (IRCCS) si può considerare una organizzazione subordinata al MTB regionale di riferimento nell'ambito della Rete della Medicina di

[1] Si consideri che, in base all'ultima rilevazione AGENAS (giugno 2021) in merito allo stato attuativo delle ROR, risulta che 19 Regioni e le Province Autonome hanno istituito la ROR con atto formale (eccetto P.A. di Trento e Abruzzo) e, in questo quadro, sono diverse le Regioni che hanno già istituito il MTB regionale strutturato nella ROR. Queste sono: Veneto (Decreto n.67 del 08/09/2019 Area Sanità e Sociale e aggiornamento Decreto n. 100 dell'4 settembre 2019 Area Sanità e Sociale – Istituzione gruppo di lavoro interdisciplinare Molecular Tumor Board (MTB); Toscana (Delibera di Giunta Regionale n. 271 del 02/03/2020 e s.m.i Istituzione del Molecular Tumor Board (MTB); Liguria (Deliberazione n°71 del 04/03/2020 ALISA (commissario straordinario) - Istituzione del Gruppo di Lavoro interdisciplinare Regionale – Molecular Tumor Board; Piemonte (Deliberazione della Giunta Regionale n. 12-2887 del 19/02/2021 - Istituzione del Gruppo Regionale Multidisciplinare Molecular Tumor Board (MTB) nell'ambito della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta); Sicilia(Decreto Assessorato della Salute del 11/05/2021 Istituzione del Molecular Tumor Board regionale); Campania (Decreto N. 99 DEL 14.12.2018; DD 167 08/06/2020 MTB regionale); Puglia (Delibera DG n.84/2021 MTB regionale).

precisione, sempre articolata all'interno della ROR che preveda l'uniformità delle diverse subarticolazioni del MTB.

2.1.2. Modalità e le tempistiche di convocazione

Il MTB regionale si dovrà riunire con cadenza almeno mensile e comunque sulla base dei volumi di attività attesi, salvo necessità di ulteriori convocazioni per problematiche urgenti, su proposta del Coordinatore o su richiesta della maggioranza semplice dei componenti del MTB stesso. La convocazione deve essere inviata almeno otto giorni prima della data prevista per l'incontro ed almeno 48 ore prima della data prevista per le convocazioni urgenti.

2.1.3. Composizione del MTB

Il MTB ha natura multiprofessionale e vi sono pertanto alcuni profili che dovrebbero essere sempre presenti nel gruppo. Nella strutturazione dei MTB, i professionisti che lo costituiscono dovrebbero comprendere alcune figure fisse:

- Oncologo medico;
- Oncoematologo;
- Anatomo-patologo;
- Biologo molecolare;
- Genetista;
- Farmacologo clinico;
- Farmacista ospedaliero;
- Epidemiologo clinico;
- Infermiere esperto in oncologia;
- Infermiere di ricerca;
- Bioeticista;
- Radiologo;
- Radiologo interventista;
- Chirurgo;
- Bioinformatico;
- Psico-oncologo.

Ogni MTB potrà decidere se prevedere una segreteria tecnico dedicata con un data manager.
Specialisti convocati su specifica richiesta potranno essere coinvolti a seconda del caso clinico in oggetto, insieme all'oncologo proponente il caso.

2.2 Funzioni e competenze dei MTB

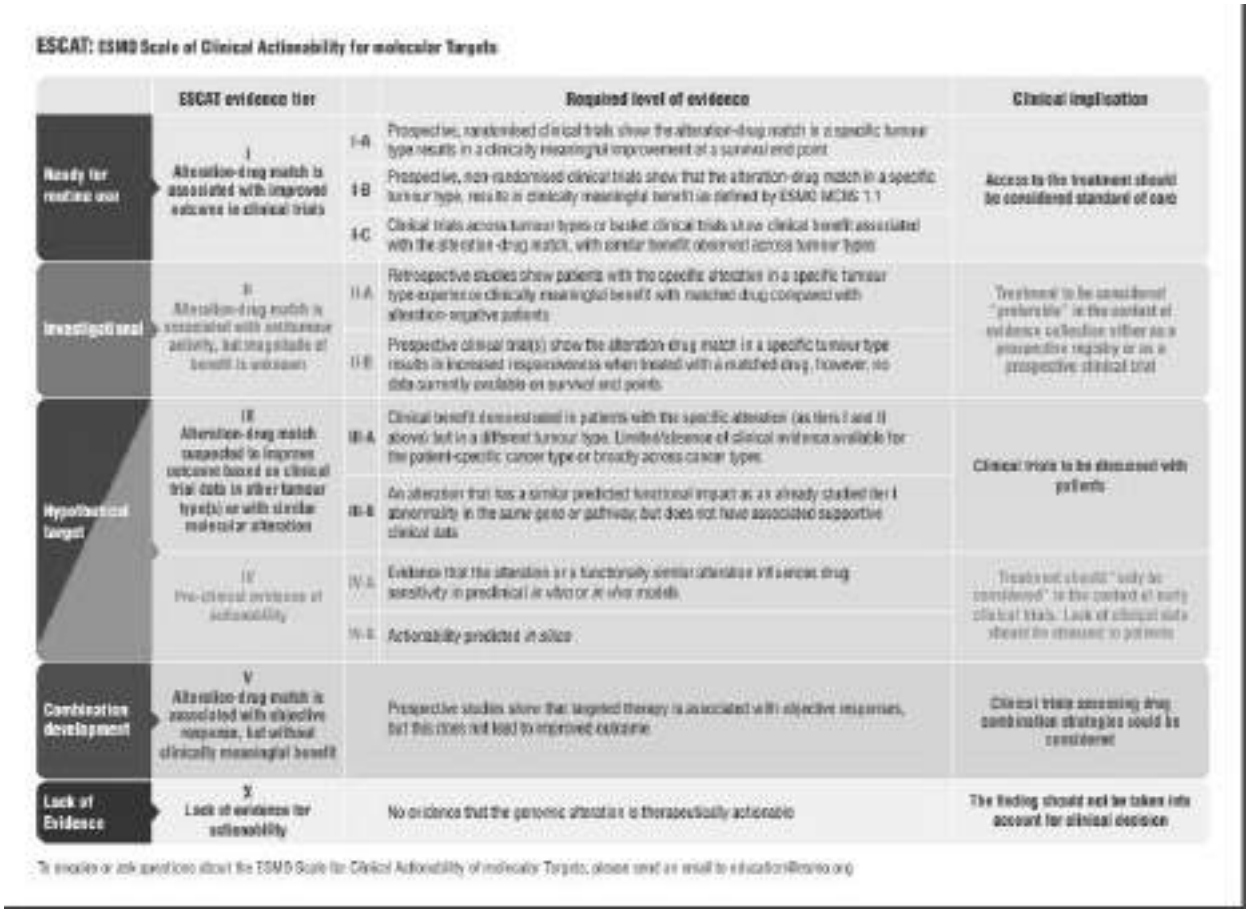
Il MTB svolge la sua attività sulla base delle richieste formulate dai Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM) stabilendo l'eleggibilità del paziente alla profilazione genomica, alla definizione dei test biomolecolari da eseguire, alla interpretazione del profilo genomico del tumore e alla raccomandazione terapeutica sulla base dei criteri sotto specificati che saranno periodicamente sottoposti a verifica ed aggiornamento da parte del Centro di Coordinamento nazionale unico. Possono essere inoltre attribuite al MTB regionale altre funzioni di governance a sostegno delle Direzioni regionali per la salute, quali funzioni di supporto relativi alla comunicazione istituzionale e informazione (ad esempio: emissione di modulistica omogenea, tra cui modulo consenso informato, modulo informativa, reportistica standardizzata) e funzioni relative alla definizione di percorsi formativi nell'ambito della genomica. In relazione alla previsione di istituzione dei MTB e del loro ruolo nel processo di selezione dei casi suscettibili di potenziale trattamenti da valutare con NGS, si ritiene

opportuno distinguere le situazioni per le quali esistono farmaci autorizzati e rimborsati dal SSN per i quali l'accesso ai test necessari all'identificazione dei soggetti da trattare dovrebbe essere prevista nel contesto dei LEA e considerata pratica clinica corrente che non necessita di valutazione specifica da parte del MTB. Questo principio è applicabile anche a farmaci erogabili a carico del SSN ai sensi della L. 648/96 o a farmaci erogabili nell'ambito dell'uso compassionevole o di altre modalità già previste da norme o leggi nazionali la cui prescrizione può essere effettuata dagli oncologi che hanno in cura il paziente senza prevedere un passaggio al MTB.

Per tutte le altre situazioni, laddove in assenza di alternative terapeutiche standard disponibili, gli oncologi che hanno in cura i pazienti ritengano di ricorrere alla NGS per valutare possibili opzioni terapeutiche, è opportuno identificare dei criteri di carattere generale che possano essere uniformemente applicati dai MTB sul territorio nazionale.

Criteri per l'accesso ai test diagnostici e ai farmaci

La NGS consente il sequenziamento di un elevato numero di nucleotidi con tempistiche ristrette ed a costi relativamente contenuti (Pagès A et al. 2017; Marino P et al. 2018) e pertanto il suo impiego è in costante aumento. L'utilità clinica del ricorso alla NGS è tuttavia legata all'effettiva disponibilità di farmaci efficaci per la cui prescrizione è necessaria l'identificazione di alterazioni genomiche specifiche. Secondo uno studio americano di recente pubblicazione, il numero dei pazienti eleggibili a terapie target rappresenta attualmente circa il 13.6% del totale, in crescita comunque rispetto al 2006 ed al 2018, quando la stima era rispettivamente 5.13% e 8.82% (Haslam A et al., 2021). Nello stesso lavoro gli autori sottolineano tuttavia che la percentuale di pazienti che hanno mostrato una risposta alle terapie "target", sebbene in lieve aumento, è nel complesso modesta con una stima che era del 2.73% nel 2006 e 7.04% nel 2020. Sulla utilità clinica della NGS rimangono quindi ancora questioni aperte, oggetto di ricerca, che riguardano anche aspetti relativi al tessuto da studiare (tumore primitivo, metastasi, DNA circolante) o il momento in cui eseguire il test (al momento della diagnosi di malattia metastatica o quando la malattia diventa refrattaria); la NGS ha comunque un impatto positivo sull'accesso alle sperimentazioni cliniche (Colomer R et al. 2020). Le raccomandazioni della *European Society for Medical Oncology (ESMO)* sull'impiego della NGS per i pazienti affetti da neoplasie in fase avanzata (Mosele F et al., 2020) identificavano all'epoca un numero limitato neoplasie (NSCLC ad eccezione del carcinoma squamoso, carcinoma ovarico, carcinoma della prostata e colangiocarcinoma) per i quali il ricorso al NGS era giustificato a fronte di un incremento accettabile dei costi ed altre per le quali poteva essere giustificato l'impiego di NGS in assenza di costi aggiuntivi (carcinoma del colo-retto, carcinoma endometriale e della vulva, carcinoma delle ghiandole salivari, neoplasie tiroidee, NETs). Tali raccomandazioni, da ritenere valide al momento della loro pubblicazione e suscettibili di aggiornamento periodico con l'evoluzione delle conoscenze come precisato dagli stessi autori, sono interessanti anche perché propongono una metodologia generale di approccio che si fonda essenzialmente sulla *ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT)*, un modello che classifica le alterazioni molecolari in base alla loro utilità clinica sulla base dei livelli di evidenza clinici per i trattamenti disponibili. ("ESMO Scale of Clinical Actionability for Molecular Targets (ESCAT)" 1° settembre 2018)



Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology. 2018 Sep 1;29(9):1895-1902.

I criteri ESCAT rappresentano pertanto un framework potenzialmente idoneo a guidare le scelte cliniche e di politica sanitaria stabilendo criteri applicabili in maniera coerente nel corso del tempo rispetto allo sviluppo di nuove evidenze scientifiche.

L'utilità clinica del ricorso alla NGS è condizionata da un lato all'effettiva disponibilità di farmaci per i quali esistano evidenze di potenziale beneficio (accessibili attraverso gli strumenti normativi di accesso precoce o oggetto di sperimentazione clinica) e dall'altro alle condizioni generali del paziente che lo rendano idoneo a ricevere l'eventuale trattamento identificato in base alla profilazione.

Si ritiene quindi opportuno che il processo di selezione da parte del MTB dei soggetti da profilare con NGS tenga conto di entrambi questi aspetti.

Caratteristiche del paziente

- malattia oncologica in fase avanzata;
- assenza di alternative terapeutiche autorizzate ed erogate dal SSN;
- aspettativa di vita non inferiore a 3 mesi;
- PS 0-2 che renda il paziente candidabile ad un trattamento.

Disponibilità dei farmaci

- farmaci oggetto di sperimentazione clinica per il quale il paziente potrebbe essere potenzialmente eleggibile (in questo caso lo direziona verso il centro sperimentatore in un protocollo di ricerca attivo e avvia un follow up in merito);
- farmaci disponibili attraverso il c.d. uso compassionevole ai sensi del DM 7 Settembre 2017;
- farmaci per i quali siano disponibili evidenze cliniche che un trattamento mirato abbia efficacia terapeutica e che sono quelle previste per lo specifico tumore dai livelli I e II secondo ESCAT – ESMO.

Di seguito si fornisce una descrizione delle funzioni principali dei MTB nel processo di presa in carico dei pazienti dalla profilazione alla proposta terapeutica:

a. Valutazione dell'eleggibilità del paziente alla profilazione

I GOM inviano al MTB istituiti dalle regioni i pazienti da sottoporre a profilazione genomica secondo le indicazioni suddette. Il MTB prende in considerazione i casi clinici sottoposti alla valutazione verificandone le caratteristiche di effettiva eleggibilità alla profilazione genomica, secondo i criteri stabiliti.

La richiesta di profilazione deve prevedere la ricerca dell'alterazione dei geni per i quali vi sono evidenze cliniche che un trattamento mirato abbia efficacia terapeutica e che sono quelle previste dai livelli di "*actionability*" I e II secondo ESCAT – ESMO. L'esplorazione contestuale di geni per i quali sono presenti livelli di evidenza III e IV nello stesso test è giustificabile, non generando costi aggiuntivi, in relazione alla possibilità di accesso a sperimentazioni cliniche.
Per il paziente ritenuto dal MTB eleggibile alla profilazione mutazionale, si invia il materiale biologico al centro di diagnostica molecolare di riferimento.
Come già in essere, nei casi in cui il trattamento con le caratteristiche di eleggibilità sopra citate rientri già in procedure di accesso al farmaco regolamentati da leggi e norme (uso compassionevole DL 2017, Accesso allargato, fondo AIFA 5%, Legge 648/96), la procedura di profilazione e la successiva richiesta del farmaco sarà direttamente avviata dal GOM senza preventiva autorizzazione del MTB.
Il paziente deve essere adeguatamente informato che le profilazioni molecolari avanzate di NGS possono fornire altresì informazioni su eventuali mutazioni germinali, indici di possibile trasmissione ereditaria della patologia. L'identificazione di alterazioni ad elevate frequenze alleliche in geni associati alla suscettibilità allo sviluppo di tumori, inclusi nella maggior parte dei pannelli *Massively Parallel Sequencing* (MPS) ad uso clinico, può infatti suggerire la necessità di una consulenza genetica e di ulteriori test germinali, eventualmente da estendere ad altri componenti della famiglia. In tali casi, il MTB può fornire preziose informazioni circa lo stato di geni coinvolti in sindromi eredo-familiari, con importanti ricadute nell'ambito del counseling genetico e nell'eventuale attuazione di strategie preventive e/o profilattiche.

b. Interpretazione del profilo genomico di un tumore e raccomandazione terapeutica

Le valutazioni del MTB devono essere disponibili in un rapporto, redatto entro 48 - 72 ore dal ricevimento della profilazione, nel quale vengono dettagliati il numero ed il significato biologico delle varianti rinvenute, così come le conseguenti indicazioni terapeutiche ed eventuali altre informazioni clinicamente rilevanti.

Il referto molecolare viene acquisito dal MTB regionale che in base al Profilo Mutazionale ne decide la candidabilità al trattamento tramite Referto Collegiale. Il Referto Collegiale dovrà contenere i dati clinico-anamnestici del caso, la profilazione richiesta ed eseguita, il risultato della stessa, nonché i dati scientifici a supporto di una strategia terapeutica riguardanti la specifica condizione clinica e alterazione molecolare e la proposta terapeutica.

Dopo aver determinato il significato biologico delle varianti, e l'eventuale presenza di ulteriori mutazioni che potrebbero rappresentare elementi di resistenza verso farmaci biologici specifici per la mutazione identificata come quella di maggiore significato clinico, il MTB procede all'identificazione di farmaci attivi o potenzialmente attivi diretti contro le alterazioni molecolari rilevate. Questi farmaci possono essere disponibili sulla base delle diverse opzioni terapeutiche approvate dalle agenzie regolatorie, oppure all'interno di sperimentazioni cliniche o dei programmi d'uso compassionevole.

Il MTB deve verificare il livello di evidenza clinica per il trattamento con farmaci specifici per le mutazioni identificate con differenti criteri (*clinical actionability*), come le classi individuate dalla Società Europea di Oncologica medica (ESMO) denominate ESCAT "ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets (ESCAT)" del 1° settembre 2018).

Se non sono identificati farmaci di potenziale beneficio per il paziente, la successiva gestione del caso è rimessa al Gruppo Oncologico che lo ha in cura.

Se, invece, sono identificate mutazioni per le quali esista uno o più farmaci di potenziale beneficio, il MTB esprime la sua indicazione nel referto.

Qualora siano identificate una o più opzioni terapeutiche il MTB verifica la possibilità di avviare il paziente ad una sperimentazione clinica o all'uso c.d. compassionevole.

Per il paziente che non sia eleggibile al trial clinico e per cui non sia possibile l'accesso ai sensi del DM 7 Settembre 2017, il MTB può verificare il ricorso alle altre modalità normative previste per l'accesso precoce. In tale eventualità, che dovrebbe essere circoscritto ai pochi casi non gestibili diversamente e comunque in presenza di livelli di evidenza almeno di fase 2, con specifico riguardo al ricorso al trattamento off-label ai sensi della L.94/98, è opportuno prevedere a livello regionale dei meccanismi per i quali a fronte dell'indicazione del MTB sia autorizzato l'acquisto del farmaco off-label, al fine di garantire un'equità di accesso.

Qualora il paziente sia stato già precedentemente profilato con NGS o la profilazione prescritta dal MTB evidenzi la presenza di sole alterazioni per le quali esiste un livello di evidenza ESCAT-ESMO inferiore, il paziente potrà essere esclusivamente valutato per l'inclusione in una sperimentazione clinica o, esclusivamente per il livello III, per l'accesso a farmaci disponibili attraverso il c.d. uso compassionevole. Il DM 7 Settembre 2017 (c.d. uso compassionevole) consente infatti il trattamento di pazienti sulla base di evidenze di soli studi di fase 1 che abbiano documentato sicurezza ed attività anche in indicazioni diverse da quelle per cui si richiede l'uso (corrispondente a livello III ESCAT), purché esista una fondata possibilità che il paziente possa ottenere un beneficio clinico in virtù del meccanismo d'azione e degli effetti farmacodinamici del medicinale.

È auspicabile che l'impiego dei farmaci prescritti sulla base dei risultati della profilazione genomica per indicazioni diverse da quelle autorizzate o per le quali non esistano valide dimostrazioni di efficacia, sia gestito all'interno di sperimentazioni cliniche al fine di non disperdere informazioni e generare evidenze scientifiche a beneficio dei pazienti e del SSN.



In tale contesto, un trial clinico nazionale sotto l'egida di AIFA, disegnato con il coinvolgimento dei vari stakeholders ed in raccordo con i diversi interlocutori istituzionali, che preveda diverse coorti parallele definite da tipo tumorale e/o mutazione e dagli specifici farmaci resi disponibili dai produttori, potrebbe garantire ai pazienti senza valide alternative terapeutiche un accesso precoce a trattamenti di potenziale beneficio generando al contempo evidenze scientifiche. La definizione di stringenti criteri di successo potrebbe portare all'identificazione precoce di farmaci inefficaci così come di quelli potenzialmente utili da investigare ulteriormente. I dati raccolti potrebbero poi anche essere utilizzati dalle aziende farmaceutiche a supporto nelle successive fasi di autorizzazione e rimborso, secondo i consueti iter regolatori.

c. Definizione dei criteri per l'individuazione dei laboratori e dei centri di riferimento per l'effettuazione dei test molecolari di primo e secondo livello.

L'innovazione tecnologica, insieme alla crescita continua delle richieste di profilazione molecolare dei tumori in funzione delle scelte terapeutiche e alla necessità di una razionalizzazione nell'impiego di tutte le risorse, richiede modelli organizzativi che prevedano una centralizzazione dei laboratori di biologia molecolare per volumi di attività/popolazione collegati in rete e con una pianificazione della logistica per la movimentazione dei campioni.

In linea anche con quanto previsto dal documento del Tavolo istituzionale coordinato dall'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari "Revisione delle Linee Guida organizzative e delle Raccomandazioni per la Rete Oncologica che integra l'attività ospedaliera per acuti e post-acuti con l'attività territoriale" approvato con Atto 59/CSR del 17 Aprile 2019 dalla Conferenza Stato-Regioni, vanno stabiliti i criteri di individuazione e definizione dei laboratori di biologia molecolare nell'ambito della ROR.

Richiamato il parere del Consiglio Superiore di Sanità del 15 febbraio 2022, di seguito sono elencati i principali criteri per l'individuazione dei laboratori regionali per la profilazione genomica, degli indicatori di performance e delle strutture e sovrastrutture da implementare per la realizzazione di una rete regionale e nazionale [ReS, 2020]:

1. Strutture che hanno oggi una consolidata esperienza (>2 anni) nella esecuzione di test NGS ad alta processività, comprese le procedure di validazione di nuovi test;
2. Adeguatezza strutturale: disponibilità di ambienti dedicati con locali strutturalmente idonei per le diverse fasi di estrazione, allestimento, sequenziamento, analisi e conservazione dei dati.;
3. Adeguatezza strumentale: disponibilità di strumentazione automatizzata per l'estrazione degli acidi nucleici e l'allestimento di librerie genomiche, di piattaforme NGS di ultima generazione e di ulteriori tecnologie per la validazione ortogonale, Real-Time-PCR, FISH etc (strutture che già utlizzano NGS ad alta processività per la diagnostica-clinica oncologica);
4. Adeguatezza di risorse umane: presenza di personale adeguatamente formato (patologi, biologi molecolari, genetisti, bioinformatici clinici);
5. Adeguatezza logistica: implementazione infrastrutturale per la creazione di un sistema laboratoristico in rete del tipo Hub & Spoke:
   - processi operativi per la gestione e la tracciabilità dei campioni e dei dati generati;
   - procedure per la movimentazione dei campioni tra i centri spoke e il laboratorio/i di riferimento, con tempi di accesso medio compatibili con le necessità cliniche e con i TAT (Turn-around-time) regionali;
6. Conservazione secondo le norme e le leggi esistenti del materiale residuo alle analisi di profilazione genomica (tessuti, liquidi biologici, acidi nucleici etc.);

7. Certificazione e controlli di qualità per le fasi preanalitiche e analitiche per garantire la sensibilità e specificità richieste per le diverse tipologie di analisi su tessuto e liquidi biologici, in modo da ridurre il rischio di falsi negativi e falsi positivi che al momento rappresentano uno dei principali ostacoli all'ottimizzazione dei trattamenti;
8. Verifiche periodiche, almeno una volta l'anno, sui volumi di attività, sulla disponibilità delle risorse tecnologiche e umane che garantiscano l'utilizzo appropriato delle diverse tecnologie e l'ottimizzazione dei processi; anche sulla base dei risultati delle ricerche in tema di NGS, delle relative procedure di monitoraggio riguardanti la qualità dei risultati dei test.

d. *Individuazione dei percorsi di accesso ai test di primo e secondo livello identificati per i pazienti e relativi PDTA e, in collaborazione con la Rete Oncologica Regionale, la formulazione delle proposte e dei criteri per la definizione delle tariffe e/o della rimborsabilità da parte del SSR.*

I PDTA regionali provvederanno all'implementazione dei criteri di accesso ai test diagnostici e ai farmaci secondo quanto definito nel presente Allegato tecnico.

La definizione delle tariffe e/o della rimborsabilità dovrà essere conforme alle disposizioni regionali e nazionali e seguiranno il rispetto delle normative vigenti.

e. *Analisi e valutazione degli indicatori di processo ed outcome della popolazione suscettibile.*

I MTB regionali dovranno attuare il monitoraggio della popolazione sottoposta al test, il relativo iter diagnostico/terapeutico e l'outcome (esiti) dei pazienti.

Tutto il percorso deve essere tracciato su una piattaforma dedicata.

RIFERIMENTI

- Alleanza Contro il Cancro (ACC). Linee guida per la istituzione e la gestione dei Molecular Tumor Board negli Istituti di Alleanza Contro il Cancro2020 [cited. https://www.alleanzacontroilcancro.it/wpcontent/uploads/2021/03/Linee-guida.pdf
- Associazione Italiana Oncologi Medici (AIOM). Raccomandazioni 2020 – Tumor Board Molecolare2020 [cited. https://www.aiom.it/raccomandazioni-2020-tumor-board-molecolare/
- Conferenza Stato-Regioni. Revisione delle Linee Guida organizzative e delle raccomandazioni per la Rete Oncologica che integra l'attività ospedaliera per acuti e post acuti con l'attività territoriale". Repertorio Atti n. 59/CSR del 17 aprile 2019. 2019.
- Istituto Superiore di Sanità (ISS), Federazione dei Gruppi Oncologici Cooperativi Italiani (FICOG). Test molecolari e terapia target in oncologia. Workshop 4 e 17 Novembre 2020 [cited. https://www.ficog.org/C_Common/Download.asp?file=/$Site$/files/doc/In_Primo_piano/ISS_FICOG_Docu mento_Workshop_Test_molecolari_2020.pdf)
- Fondazione Ricerca e Salute (ReS), Alleanza Contro il Cancro (ACC), Associazione Italiana Oncologi Medici
- (AIOM), et al. Documento di consenso sullo sviluppo e sull'organizzazione dell'oncologia mutazionale in Italia.
- Supplementi di Politiche Sanitarie. 2020 [https://issuu.com/pensiero/docs/supp_ps_1-2020_web)
- Luchini C, Lawlor, R. T., Milella M, Scarpa A, Molecular Tumor Boards in Clinical Practice, Trends in Cancer, September 2020, Vol. 6, No. 9
- Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology. 2018 Sep 1;29(9):1895-1902.
- Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology. 2020 Nov;31(11):1491-1505.
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics. 2015 May; 17(5): 405-24.

23A04587

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

DIPARTIMENTO DELLA PROTEZIONE CIVILE

DECRETO 9 agosto 2023.

Dichiarazione dello stato di mobilitazione del Servizio nazionale della protezione civile per intervento all'estero in conseguenza delle avverse condizioni meteorologiche che hanno colpito il territorio della Repubblica di Slovenia dal 4 al 5 agosto 2023.

IL MINISTRO PER LA PROTEZIONE CIVILE E LE POLITICHE DEL MARE

Visto il decreto legislativo 2 gennaio 2018, n. 1 recante il Codice della protezione civile, ed in particolare gli articoli 23 e 29;

Visto il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri in data 10 novembre 2022, con il quale al Ministro senza portafoglio sen. Nello Musumeci, è stato conferito l'incarico per la Protezione civile e le politiche del mare;

Visto il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri in data 12 novembre 2022, con il quale sono state delegate al Ministro senza portafoglio sen Nello Musumeci, le funzioni del Presidente del Consiglio dei ministri ivi indicate, con particolare riferimento all'art. 2 concernente la delega di funzioni in materia di protezione civile;

Considerato che dal 4 al 5 agosto 2023 l'intero territorio della Repubblica di Slovenia è stato interessato da eventi meteorologici di elevata intensità che hanno determinato una grave situazione di pericolo per l'incolumità delle persone e per la sicurezza dei beni pubblici e privati;

Tenuto conto che tali eventi meteorologici hanno provocato l'esondazione di corsi d'acqua, lo smottamento di versanti, allagamenti, movimenti franosi, l'isolamento di alcune località, l'evacuazione di numerose famiglie dalle loro abitazioni nonché gravi danneggiamenti alla rete dei servizi essenziali;

Considerata la richiesta del 6 agosto 2023 della Repubblica di Slovenia volta a mobilitare il Meccanismo unionale di protezione civile per assistere la popolazione colpita dagli eventi metereologici in argomento;

Considerate le offerte di assistenza alla Repubblica di Slovenia da parte del Governo italiano presentate tramite il Sistema *common emergency communication and information system* (CECIS) dell'Unione europea;

Considerata l'eccezionalità della situazione emergenziale, manifestatasi con intensità tale da compromettere la vita, l'integrità fisica e beni di primaria importanza e tenuto conto della necessità di porre in essere con immediatezza interventi urgenti di primo soccorso ed assistenza alla popolazione colpita;

Ravvisata la necessità di assicurare il concorso dello Stato italiano nell'adozione delle prime iniziative di protezione civile a supporto delle autorità locali, con riserva di quantificare con separato atto le risorse finanziarie finalizzate allo scopo;

Vista la richiesta del Ministro degli affari esteri e per la cooperazione internazionale di deliberazione dello stato di emergenza per l'intervento all'estero del 9 agosto 2023;

Su proposta del Capo del Dipartimento della protezione civile;

Decreta:

Art. 1.

1. Ai sensi e per gli effetti del combinato disposto degli articoli 23, comma 1, e 29 del decreto legislativo 2 gennaio 2018, n. 1, in considerazione di quanto espresso in premessa, è disposta la mobilitazione straordinaria del Servizio nazionale di protezione civile per intervento all'estero in conseguenza delle avverse condizioni meteorologiche che hanno colpito il territorio della Repubblica di Slovenia colpito dagli eccezionali eventi metereologici verificatisi dal 4 al 5 agosto 2023.

2. Per fronteggiare la situazione emergenziale in atto, il Dipartimento della protezione civile della Presidenza del Consiglio dei ministri assicura il coordinamento dell'intervento del Servizio nazionale della protezione civile a supporto delle autorità locali di protezione civile.

Roma, 9 agosto 2023

Il Ministro: MUSUMECI

23A04692

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

IL COMMISSARIO STRAORDINARIO DEL GOVERNO AI FINI DELLA RICOSTRUZIONE NEI TERRITORI INTERESSATI DAGLI EVENTI SISMICI VERIFICATISI A FAR DATA DAL 24 AGOSTO 2016

ORDINANZA 31 dicembre 2022.

Disciplina dei termini procedimentali e della riallocazione condizionata delle risorse della misura A nonché correzioni e integrazioni dell'ordinanza n. 32 del 30 giugno 2022. (Ordinanza n. 41).

IL COMMISSARIO STRAORDINARIO DEL GOVERNO AI FINI DELLA RICOSTRUZIONE NEI TERRITORI INTERESSATI DAGLI EVENTI SISMICI VERIFICATISI A FAR DATA DAL 24 AGOSTO 2016

Visto il regolamento (UE) 12 febbraio 2021, n. 2021/241, che istituisce il dispositivo per la ripresa e la resilienza;

Visto il Piano nazionale di ripresa e resilienza (PNRR) approvato con decisione del Consiglio ECOFIN del 13 luglio 2021 e notificata all'Italia dal Segretariato generale del Consiglio con nota LT161/21, del 14 luglio 2021;

Visto il regolamento (UE) n. 2018/1046 del 18 luglio 2018, che stabilisce le regole finanziarie applicabili al bilancio generale dell'Unione, che modifica i regolamenti (UE) n. 1296/2013, n. 1301/2013, n. 1303/2013, n. 1304/2013, n. 1309/2013, n. 1316/2013, n. 223/2014, n. 283/2014 e la decisione n. 541/2014/UE e abroga il regolamento (UE, Euratom) n. 966/2012;