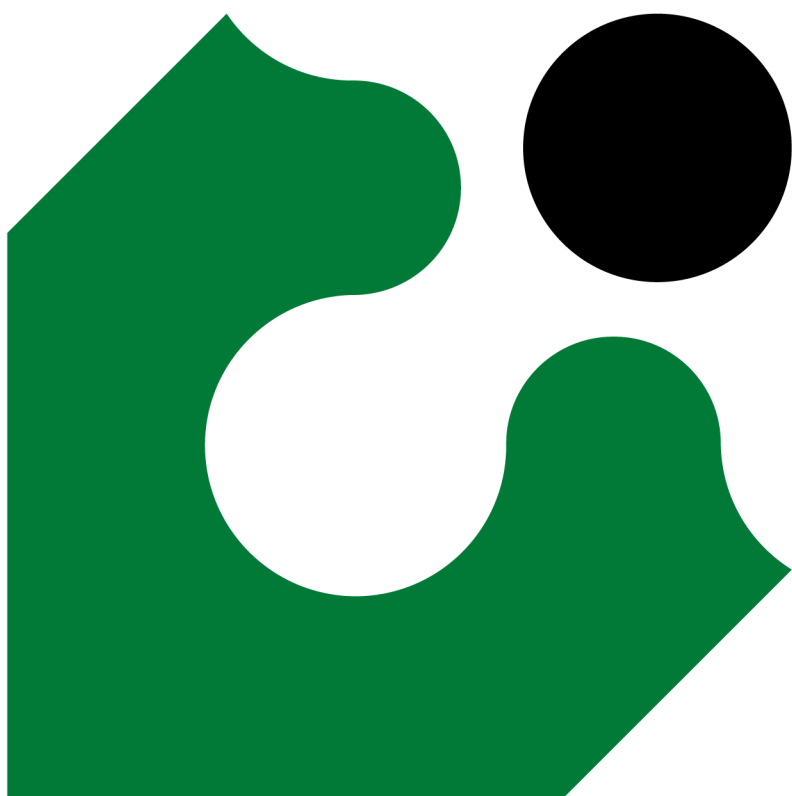


**Riorganizzazione ed implementazione delle  
attività della UOC di Screening Neonatale:  
l'apporto della genetica**

Cereda Cristina

**Corso di formazione manageriale  
per Dirigenti di Struttura Complessa**

2021-2022





## **Corso di formazione manageriale per Dirigenti di Struttura Complessa**

Inserire codice corso: UNIMI – DSC 2101/BE

Inserire ente erogatore: Università degli Studi di Milano

### **L'AUTORE/GLI AUTORI**

*Dr.ssa Cristina Cereda*

### **IL DOCENTE DI PROGETTO**

*Prof.ssa Anna Prenestini, Professore Associato di Economia Aziendale, Università degli Studi di Milano*

### **IL RESPONSABILE DIDATTICO SCIENTIFICO**

*Prof. Federico Lega, Professore Ordinario di Management Sanitario, Università degli Studi di Milano*

Pubblicazione non in vendita.  
Nessuna riproduzione, traduzione o adattamento  
può essere pubblicata senza citarne la fonte.  
Copyright® PoliS-Lombardia

**PoliS-Lombardia**  
Via Taramelli, 12/F - 20124 Milano  
[www.polis.lombardia.it](http://www.polis.lombardia.it)

# INDICE

INDICE	4
INTRODUZIONE	5
OBIETTIVI STRATEGICI E SPECIFICI DEL PROGETTO	13
DESTINATARI/BENEFICIARI DEL PROGETTO	14
METODOLOGIA ADOTTATA	15
DESCRIZIONE DEL PROGETTO, IMPLEMENTAZIONE DEL PROCESSO, FASI E TEMPISTICHE	17
1 Implementazione del Progetto	17
1.1 Definizione di una nuova struttura organizzativa	17
1.2 Acquisizione di nuove professionalità	18
1.3 Implementazione di nuove attività di analisi	19
1.4 Implementazione della strumentazione per test molecolari	20
1.5 Infrastruttura informatica a supporto della Rete di Screening Neonatale	21
2 Fasi e Tempistiche	22
ANALISI DEI COSTI DI IMPLEMENTAZIONE O REALIZZAZIONE	24
RISULTATI ATTESI	27
CONCLUSIONI	29
RIFERIMENTI NORMATIVI	31
BIBLIOGRAFIA	32
APPENDICE	33

## INTRODUZIONE

Lo Screening Neonatale è il più ampio e complesso sistema di prevenzione che rende possibile identificare numerose malattie, anche gravissime, entro i primi giorni di vita dei neonati, anche quando questi non abbiano ancora mostrato alcun segno o sintomo clinico. Il percorso che si articola in un test minimamente invasivo - un prelievo di una sola goccia di sangue dal tallone del neonato - consente la conferma diagnostica in caso di positività allo Screening e la tempestiva presa in carico dei neonati che si rivelino affetti da una delle patologie oggetto dell'indagine. Lo Screening Neonatale è nato nel 1961 ad opera di Robert Guthrie che inventò la possibilità di eseguire dei test biochimici utilizzando sangue intero essiccato su un cartoncino (Cartoncino di Guthrie) che è ancor oggi utilizzato per il 95% dei test su sangue in epoca neonatale. Guthrie utilizzò questo metodo per dare il via ai programmi di screening neonatale iniziando nel 1963 a New York quello della Fenilchetonuria (*Guthrie, 1996*). Da allora il Programma di Screening Neonatale per malattie metaboliche ereditarie che presentano una possibilità di cura si è sviluppato nella maggior parte dei Paesi del mondo dove i neonati sono sottoposti a screening neonatale per almeno fenilchetonuria e ipotiroidismo congenito (*Howson C.P. et al., 2018*). Attualmente tutti gli stati facenti parte del Consiglio d'Europa prevedono lo screening neonatale. L'ultimo programma fu avviato in Bosnia-Erzegovina nel 2000 mentre l'Albania rimane l'unico paese membro del Consiglio d'Europa senza un programma di screening. Ci sono però enormi differenze fra gli Stati, sia nella percentuale di bambini che possono accedere a questo servizio sia sul numero delle patologie oggetto di screening. Così, alcuni Paesi hanno inserito nel pannello solo 5 malattie e altri fino a 50 (*Therrell B.L. et al., 2015*).

In Italia lo Screening Neonatale nasce come obbligatorio grazie alla Legge 104/1992 (art. 6) e dal DPCM 9.7.1999 ed è eseguito in tutto il territorio nazionale per la diagnosi di Ipotiroidismo Congenito, Fibrosi cistica, Fenilchetonuria eseguito fra le 48 e le 72 ore di vita. Oggi, per effetto della Legge 167/2016 e del relativo decreto ministeriale attuativo (Decreto del Ministero della Salute del 13 ottobre 2016) in Italia viene effettuato lo "screening neonatale metabolico esteso" (SNE): viene ricercata la presenza di 49 diverse malattie metaboliche ereditarie (MME) (incluse le 3 precedentemente obbligatorie).

La cronologia normativa dello screening neonatale prevede:

- Legge 5 febbraio 1992, n. 104: all'articolo 6, introduce l'obbligatorietà del controllo per l'individuazione e il tempestivo trattamento dell'ipotiroidismo congenito, della fenilchetonuria e della fibrosi cistica.

- Legge 23 dicembre 1993, n. 548: ha poi ulteriormente illustrato le disposizioni per la prevenzione e la cura della fibrosi cistica.
- Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 9 luglio 1999: ha regolamentato tutti e tre gli screening metabolici obbligatori.
- Legge 27 dicembre 2013, n. 147: (Legge di Bilancio per il 2014), al comma 229 dell'art. 1, istituisce lo SNE "per la diagnosi precoce di patologie metaboliche ereditarie per la cui terapia, farmacologica o dietetica, esistano evidenze scientifiche di efficacia terapeutica o per le quali vi siano evidenze scientifiche che una diagnosi precoce, in età neonatale, comporti un vantaggio in termini di accesso a terapie in avanzato stato di sperimentazione, anche di tipo dietetico". **Stanzia cinque milioni di euro l'anno** per il suo avvio sperimentale su tutto il territorio italiano.
- Legge 23 dicembre 2014, n. 190: **Raddoppio del finanziamento annuo (10 milioni di euro anno).**
- Legge 19 agosto 2016, n. 167 (c.d. "Legge Taverna", dal nome della prima firmataria): entrata in vigore il successivo 15 settembre, ha previsto l'obbligatorietà dello SNE e lo inserisce nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), rendendolo così un diritto per tutti i nuovi nati stanziando 25.715.000 euro annui a decorrere dall'anno 2016 per la copertura dei costi dello Screening Neonatale.
- Decreto del Ministero della Salute 13 ottobre 2016: ha identificato l'elenco delle 49 malattie metaboliche ereditarie oggetto dello SNE (c.d. Panel nazionale). Questa norma definisce anche le modalità di raccolta e invio dei campioni, l'informativa e il consenso, e tutta l'organizzazione del **sistema screening**, dalla presa in carico alle iniziative di comunicazione, con l'obiettivo di renderlo il più uniforme possibile su tutto il territorio nazionale. Il decreto prevede che il pannello venga aggiornato almeno ogni tre anni in base all'evoluzione delle evidenze scientifiche sulla diagnosi e la terapia delle malattie metaboliche ereditarie.
- Legge n. 145 del 30 dicembre 2018 art. 1, comma 544 (punti a), b), c) ): prevede che "oltre alle malattie metaboliche, la possibilità di beneficiare di questo importante strumento di prevenzione secondaria possa essere esteso alle malattie neuromuscolari genetiche, le immunodeficienze congenite severe e le malattie da accumulo lisosomiale", e che per questo vengano aumentati i fondi a copertura della legge stessa, per un totale di 4 milioni di euro all'anno a partire dal 2019.
- Decreto-legge n. 162 del 2019 (Legge finanziaria) art 25, comma 4-ter del convertito, con modificazioni, dalla Legge n. 8 del 2020: ha incrementato lo stanziamento precedente a copertura dei costi dello Screening Neonatale in 31.715.000 euro per l'anno 2020 e in

33.715.000 euro annui a decorrere dall'anno 2021 al fine di estendere il panel delle malattie oggetto di SNE.

Regione Lombardia ha recepito la legislazione nazionale con la Delibera di Giunta Regionale del 14 maggio 2018 - n. XI/110 "Disposizioni in materia di Screening Neonatale Esteso (SNE)" implementandolo SNE anche con l'Iperplasia Surrenalica Congenita. La DGR XI/110 del 2018 ha definito inoltre l'organizzazione della Rete di Screening identificando un Laboratorio di Screening Neonatale, un laboratorio per i test di conferma diagnostica e tre centri clinici. In particolare, sono stati definiti come Laboratorio di Screening Neonatale e come laboratorio per i test di conferma diagnostica il Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale (LRRSN) con sede all'Ospedale dei Bambini «V. Buzzi», ASST Fatebenefratelli Sacco di Milano (UOC Oggetto dell'attuale progetto).

Come centri clinici, aventi il compito della presa in carico e del trattamento dei neonati riconosciuti affetti da malattie metaboliche ereditarie:

- la Clinica Pediatrica dell'Università degli Studi di Milano Bicocca ed Unità di Neonatologia – Terapia Intensiva Neonatale Fondazione MBBM, Ospedale San Gerardo, Monza.
- La Clinica Pediatrica dell'Università degli Studi di Milano ed Unità di Neonatologia – Terapia Intensiva Neonatale IRCCS Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano.
- La Clinica Pediatrica ed Unità di Neonatologia, Polo Universitario, Ospedale San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano.

Inoltre, per la copertura dei costi delle attività del LRRSN, è stato definito di procedere mediante la delibera annuale delle funzioni non coperte da tariffe predefinite a seguito di relazione annuale delle attività svolte e rendicontazione annuale dei relativi costi. Nel 2020/2021 la copertura dei costi è pari € 3.000.000 indipendentemente dall'incremento dei fondi Ministeriali.

Le attività dei centri clinici sono remunerate dal sistema standard di incasso delle prestazioni (DGR; MAC; impegnative).

**Attualmente Regione Lombardia non ha ancora recepito l'ampliamento del Panel delle malattie da screening identificato dal** art. 1, comma 544 della Legge n. 145 del 2018, perdendo importanza e supremazia nell'ambito dei Programmi Nazionali di Prevenzione. Infatti, diverse regioni italiane (immagine a fianco) hanno adeguato il proprio panel (con delibere o progetti pilota):

- Atrofia muscolare spinale: Lazio, Toscana, Puglia, Piemonte, Campania.
- Immunodeficienze combinate severe: Toscana, Veneto, Liguria, Sicilia.



- Malattie Lisosomiali:
  - Mucopolisaccaridosi di tipo I: Veneto, Trentino e Friuli-Venezia Giulia.
  - Malattia di Gaucher, la malattia di Fabry e la malattia di Pompe: Veneto, Trentino, Friuli-Venezia Giulia, Toscana.

**Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale (LRRSN)** della ASST Fatebenefratelli Sacco di Milano è il laboratorio regionale a cui vengono inviati, per le analisi di Screening, tutti i campioni dei neonati lombardi (circa 70.000/anno), ovunque essi siano stati partoriti (ospedali pubblici e privati convenzionati, case di cura private, parti a domicilio).

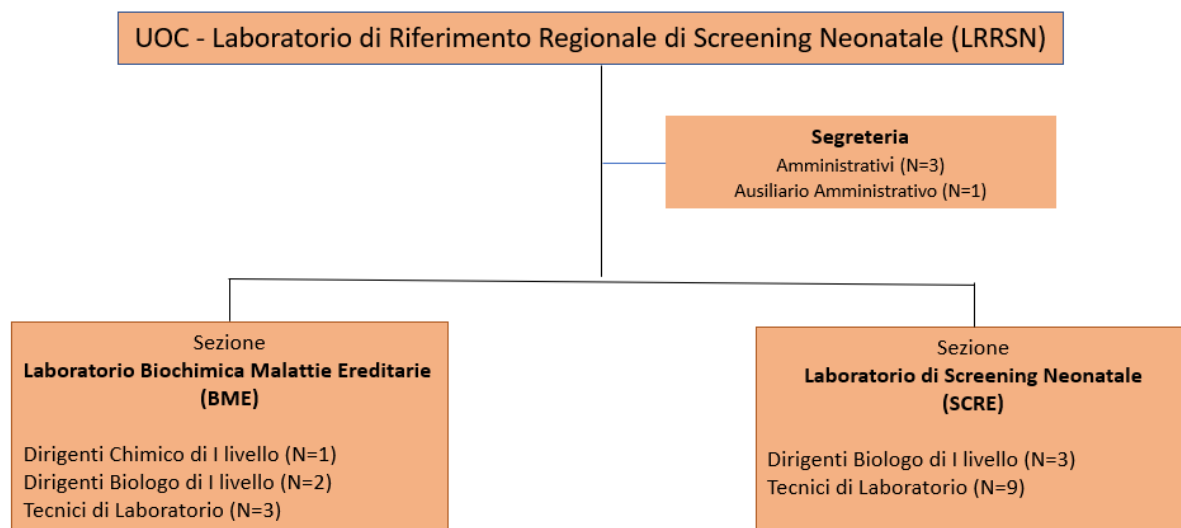
Il Laboratorio è classificato, ai sensi del DGR VII/3313 del 2.02.2001 e successive integrazioni, come “Laboratorio specializzato in Biochimica Clinica e Tossicologia”, codice regionale SMEL 869; in seguito ai recenti provvedimenti normativi regionali (DGR X/2313/2014 e X/3993/2015) di revisione dei servizi di medicina di laboratorio, il LRRSN è stato classificato come “Laboratorio Analisi P4 per lo screening neonatale metabolico”. In ottemperanza alla Deliberazione DGR XI/110, il LRRSN è identificato come laboratorio di screening e ***conferma diagnostica***, nel rispetto di quanto previsto dall’art. 4 del DM Salute 13.10.2016. È operativamente costituito da due sezioni integrati con attività strettamente correlate ed interdipendenti: Screening Neonatale (SCRE) e Biochimica Malattie ereditarie (BME) (*Figura 1*):

- La sezione Screening Neonatale (SCRE) svolge le attività di Laboratorio di riferimento regionale per lo screening neonatale previsto dalla Regione Lombardia. Compito fondamentale della sezione è la realizzazione dell’attività di laboratorio per la selezione precoce post-natale e la successiva definizione diagnostica di neonati affetti da patologie congenite potenzialmente causa di handicap (Iperfenilalaninemie Genetiche/Fenilchetonuria-Hpa/PKU, Screening Neonatale Esteso per Malattie Metaboliche Ereditarie-SNE, Galattosemia-GAL, Deficit di Biotinidasi-BTD, Ipotiroidismo Congenito-IC, Fibrosi Cistica-FC, Iperplasia Surrenale Congenita-ISC/CAH) e quelle dello Screening Neonatale Esteso (SNE) con determinazione analitica dei parametri di laboratorio necessari per la selezione dei neonati a rischio, secondo quanto previsto dagli specifici protocolli operativi. Il campo di applicazione è inoltre esteso, in neonati selezionati per positività dei test basali, all’esecuzione di test di seconda istanza (2TT), ove previsti, ed agli accertamenti diagnostici biochimici (follow-up diagnostico previsto dallo specifico programma di screening), in stretta correlazione con i Punti nascita ed i Centri Clinici di Riferimento (CCR) presenti nel territorio regionale e responsabili della presa in carico del neonato ad alto rischio.



- La sezione Biochimica delle Malattie Ereditarie (BME) è finalizzata alla diagnostica biochimica di malattie ereditarie e al monitoraggio biochimico dello stato nutrizionale; ha come compito fondamentale l'esecuzione di test biochimici in vitro per l'accertamento diagnostico di alcuni errori congeniti del metabolismo in pazienti con sospetto quadro di malattia ereditaria (principalmente aminoacidopatie, acidemie organiche, deficit enzimatici del ciclo dell'urea, deficit di glicosilazione delle proteine, mucopolisaccaridosi, anomalie del metabolismo dei monosaccaridi/disaccaridi); alcuni parametri (aminoacidi, acido orotico, zuccheri urinari) sono adeguati anche per il monitoraggio biochimico del paziente in nutrizione artificiale o nell'inquadramento dei deficit nutrizionali.

Figura 1 - Attuale organizzazione della UOC divisa nelle due Sezioni



Nella tabella di seguito (*Tabella 1*) vengono riepilogati tutti i costi della UOC con riferimento alle due sezioni per l'anno di esercizio 2021 forniti dal Controllo di Gestione aziendale.

*Tabella 1- Costi attuali della UOC suddivisi nelle due sezioni*

	SCORE	BME
<b>COSTI DIRETTI</b>		
Materiale diagnostico	1.498.076	116.969
Materiale economale	8.533	6.766
Dispositivi medici e di supporto	717	
Canoni noleggio strumentali	223.266	156.630
Canoni noleggio LIS	109.800	
Manutenzione app. biomediche	17.496	25.533
Costo Attività di Biologia Molecolare per FC in convenzione <sup>1</sup>	157.750	
<b>TOTALE COSTI DIRETTI</b>	<b>€ 2.015.638</b>	<b>€ 305.898</b>
<b>COSTO DEL PERSONALE</b>		
Dirigenti medici	12.855	677
Dirigenti sanitari	327.945	120.577
Personale tecnico sanitario	316.864	53.678
Personale amm.vo e tecnico di segreteria	122.968	17.706
Personale interinale - area sanitaria e non sanitaria	122.083	17.536
<b>TOTALE COSTO DEL PERSONALE</b>	<b>€ 902.715</b>	<b>€ 210.174</b>
Costi servizi alberghieri	55.979	
Costi servizi diagnostici terapeutici e di supporto sanitari	486	
Costi generali	153.953	
<b>ALTRI COSTI</b>	<b>€ 210.418</b>	
<b>COSTI TOTALI</b>	<b>€ 3.128.771</b>	<b>€ 516.072</b>

Nella *Tabella 2* di seguito viene riepilogato il numero delle prestazioni erogate dalla UOC suddivise per le due sezioni per l'anno di esercizio 2021 forniti dalla UOC Economico Finanziaria – Ufficio Entrate e L.P..

*Tabella 2: Numero di prestazioni effettuate*

ATTIVITÀ	SCORE	BME
n. esami eseguiti	675.198	101.897
n. esami monitoraggio domiciliare HPA/PKU	7.167	
n. analisi molecolari per FC in convenzione <sup>2</sup>	1.262	

Nella *Tabella 3* di seguito vengono riepilogati i ricavi dalla UOC suddivisi per le due sezioni per l'anno di esercizio 2021 forniti dalla UOC Economico Finanziaria.

*Tabella 3 - Ricavi attuali della UOC*

	SCORE	BME
Ricavi	3.000.000	1.077.127

<sup>1</sup> Si tratta di prestazioni che vengono eseguite in convenzione. Costituiscono un costo e, una volta implementata la sezione di Genetica Molecolare potranno diventare un ricavo trattandosi di prestazioni previste dal tariffario e riconosciute da Regione Lombardia.

<sup>2</sup> Si tratta di prestazioni che vengono eseguite in convenzione. Costituiscono un costo e, una volta implementata la sezione di Genetica potranno diventare un ricavo trattandosi di prestazioni previste dal tariffario e riconosciute da Regione Lombardia.

Si ricorda che le prestazioni della Sezione SCRE sono sanate con delibera annuale come prestazioni non tariffabili mentre i ricavi della sezione BME sono dovuti a prestazioni ambulatoriali o a convenzioni con altri Enti.

Dal 2013, anno in cui è stato istituito lo SNE in Italia, sono diversi i fattori che suggeriscono l'introduzione di significativi cambiamenti nell'approccio tecnico e di sistema allo SNE.

Tra i principali:

- La possibilità di curare malattie ereditarie non solo metaboliche, come quelle neuromuscolari con trattamenti molecolari o di terapia genica cambiando drasticamente il corso della patologia. Primo fra tutti va citato come esempio l'Atrofia Muscolare Spinale (SMA) per la quale sono disponibili alcune terapie che danno buoni risultati solo se i neonati vengono trattati nella fase pre-sintomatica. Lo Screening Neonatale permetterebbe l'evidenziazione di quei neonati geneticamente positivi ma senza ancora sintomi clinici dando a loro la possibilità di svolgere una vita normale contro una vita che si avvicina velocemente alla morte se il trattamento è dato tardivamente. Lo screening di queste patologie prevede l'inserimento delle tecniche di biologia molecolare nei percorsi di screening al fianco delle decennali tecniche biochimiche.
- L'avvento massivo delle tecniche di genetica molecolare nei percorsi diagnostici delle malattie rare genetiche con una tecnologia ad elevato *throughput* e costi relativamente abbordabili denominata Next Generation Sequencing o Sequenziamento massivo parallelo.
- L'avvio di progetti di fattibilità da parte di regione Lombardia sull'utilizzo nello Screening Neonatale di analisi di esomi o di genomi su ampia scala (progetto RINGS).

Attualmente in diversi Paesi molti sono i Programmi di Screening Neonatale che prevedono l'utilizzo di tecnologie molecolari in particolare il sequenziamento massivo parallelo (Next Generation Sequencing – NGS) per l'affronto di patologie non metaboliche e per la conferma della positività di quelle metaboliche (Remek Z et al., 2021; Ruiz-Schultz N, 2021). Questo percorso è già cominciato in alcune regioni italiane dove sono stati introdotti nuovi screening molecolari e dove le conferme diagnostiche molecolari dei casi positivi allo Screening Neonatale cominciano ad essere poste parallelamente alle conferme biochimiche. In Regione Lombardia il percorso non è ancora cominciato con grossa dispersione delle conferme diagnostiche sul territorio. Questa dispersione delle conferme molecolari sui diversi laboratori (regionali e non) ha come conseguenza il fatto che Regione Lombardia riconosce questi esami al valore del tariffario invece che al costo come nel caso delle funzioni non tariffabili. Il non adeguamento della struttura di LRRSN con le più potenti tecnologie molecolari presenta diversi rischi sanitari, economici e di immagine:

Di seguito l'analisi SWOT del progetto:

Strengths:

- Volontà dell'azienda di dotarsi dell'analisi molecolare.
- Competenze molecolari e dei processi di accreditamento.
- Conoscenza scientifica ed esperienza consolidata sulle malattie neuromuscolari (es. SMA).

Weaknesses:

- Scarsa attitudine al cambiamento.
- Lentezza burocratica.
- Impossibilità di estensione del panel a malattie non metaboliche.
- Inosservanza della DGR XI/110 in merito alle conferme molecolari.
- Competenze obsolete.

Opportunities:

- Necessità di ottemperare al disposto normativo da parte di Regione Lombardia.
- Disponibilità di fondi ministeriali.
- Prossimo aggiornamento dei LEA.
- Interesse di altri laboratori a coinvolgere il Buzzi in progetti di ricerca.
- Progetto di ricerca sulle leucodistrofie muscolari

Threats

- Rapida crescita di altri laboratori regionali che utilizzano tecniche basate sull'analisi molecolare (es. Policlinico di Milano per la NIPT).
- Rischio di perdita della qualifica di laboratorio di riferimento regionale.

## **OBIETTIVI STRATEGICI E SPECIFICI DEL PROGETTO**

Il progetto si pone i seguenti obiettivi.

### Obiettivi strategici:

- Incremento del Programma di Screening Neonatale di Regione Lombardia permettendo ai neonati di essere sottoposti ad un pannello più ampio di malattie curabili se diagnosticate precocemente.
- Incremento delle diagnosi di malattia rara con miglioramento del livello di servizio di presa in carico attualmente erogato diventando attrattivi sul territorio nazionale come oggi lo sono il Meyer di Firenze ed il Bambin Gesù di Roma.
- Accredimento a livello nazionale ed internazionale dell'Ospedale Buzzi come ospedale di riferimento per la diagnosi delle malattie rare pediatriche permettendo l'entrata in Reti internazionali (ERN) incrementando il fatturato regionale.
- Trasformazione della UOC in un centro di Genomica Funzionale per le Malattie Genetiche Rare che concentri le diagnosi neonatali in un'unica Unità in modo da rendere il sistema più efficiente in termini di servizio e costi.
- Incremento del fatturato dell'Ospedale Buzzi per la diagnosi delle malattie rare e rendendolo un Centro di riferimento Clinico.

### Obiettivi specifici:

- Apertura di una Sezione di Genetica Molecolare con duplice attività:
  - una rivolta al completamento delle attività del LRRSN per il quale saranno effettuati a) Screening Neonatale Molecolare per quelle malattie evidenziate con marcatori molecolari (malattie Neuromuscolari e Immunodeficienze Severe b) conferme diagnostiche per tutti i casi di neonati positivi allo Screening Neonatale sia effettuato con le normali tecniche biochimiche sia con le tecniche molecolari.
  - la seconda rivolta alla diagnosi di casi pediatrici di malattia rara afferenti all'Ospedale Buzzi
- Strutturazione dell'infrastruttura informatica a supporto della Rete Regionale dello Screening Neonatale: tale infrastruttura ha lo scopo di connettere tutti gli operatori della Rete (Neonati/Famiglie, Punti Nascita, LRRSN, Centri clinici, Rete Regionale per le Malattie Rare, Regione Lombardia).

## DESTINATARI/BENEFICIARI DEL PROGETTO

### Destinatari:

- I principali fruitori del progetto sono tutti i neonati e le loro famiglie che nascono in Regione Lombardia che potranno godere di un *Panel* di screening più ampio e perciò potranno accedere a cure immediate se trovati positivi.
- In seconda battuta i medici professionisti (pediatri, neuropsichiatri infantili, neonatologi, metabolisti, cardiologi ecc.) che trarranno beneficio dall'implementazione delle tecnologie di analisi genetiche previste dal progetto poiché potranno contare sulla conferma genetica per la diagnosi di patologia rara in tempi brevi ed avendo un unico interlocutore.
- La Rete di Screening Neonatale per la quale l'infrastruttura informatica permetterà di ottimizzare i processi di interscambio delle informazioni tra i vari operatori mettendo in sicurezza alcuni passaggi delicati sia per la salute del neonato sia per la tranquillità del professionista, come la segnalazione di un neonato positivo al Centro Clinico per la presa in carico.
- L'Ospedale Buzzi in quanto potrà utilizzare la nuova Sezione di Genetica Molecolare per la diagnosi di malattie rare dei suoi pazienti pediatrici invece di utilizzare laboratori fuori regione con un ritardo diagnostico di mesi se non di anni e con costi elevati sul budget regionale.
- Regione Lombardia che con la struttura informatica potrà usufruire di dati utilizzabili sia per analisi di economia sanitaria sia per progetti scientifici inerenti alle patologie. Inoltre, la strutturazione di una Sezione di Genetica Molecolare per le malattie rare potrebbe portare ad un accentramento delle risorse tecnologiche, tecniche e di personale ed efficientare il sistema nell'ambito della neonatologia e pediatria.

## METODOLOGIA ADOTTATA

Per impostare il progetto e poterne correttamente pianificare, gestire e controllare tutte le fasi è indispensabile seguire un approccio metodologico rigoroso.

Soprattutto perché, nella Sanità pubblica è frequente trovare persone con competenze e abitudini di lavoro diverse non abituate a lavorare insieme per obiettivi (e con tempi e budget) definiti.

Per questa ragione si è deciso di rifarsi ad un approccio "a cascata".

In particolare, è stato identificato il Team di lavoro (Project Team), sono state identificate le fasi del progetto, tutte le relative attività e, a ciascuna, è stato assegnato un responsabile, un tempo per il completamento ed un costo.

Nella stima dei tempi di esecuzione di ciascuna attività si è tenuto conto, per le risorse interne, del fatto che le attività progettuali siano "on top" alle attività quotidiane e quindi non è stato possibile impegnare le risorse a tempo pieno.

Ulteriore fattore che è stato considerato in fase di pianificazione è la natura particolarmente complessa del progetto trattandosi un progetto **pluridisciplinare, pluriaziendale** rivolto principalmente **all'esterno**.

### Project Team:

- Alta Dirigenza (Direttore Generale, Direttore Amministrativo, Direttore Sanitario). Nel progetto, oltre a ricoprire un ruolo di supervisione generale dello stesso e, quindi, di committente ricopre anche un ruolo attivo per quanto concerne la parte legata ai rapporti con Regione Lombardia per la parte di riconoscimento delle funzioni non tariffabili per l'estensione dello SNE.
- Provveditore: ricopre un ruolo attivo nella attivazione delle gare per la nuova Sezione di Genetica Molecolare e per l'acquisizione della nuova strumentazione.
- Ingegneria Clinica: ricopre un ruolo fondamentale nell'implementazione della strumentazione e nei processi di collaudo della stessa.
- Ufficio Personale: ricopre un ruolo attivo nella promulgazione dei bandi di concorso a tempo determinato e indeterminato e per l'espletamento dei concorsi stessi per l'incremento di organico della Sezione di Genetica Molecolare della UOC.
- IT aziendale: Partecipa a tutto il processo di informatizzazione della UOC e di tutta la Rete di Screening neonatale.

- Controllo di gestione: è stato interpellato per la definizione dei costi in essere e per quelli che sono stati calcolati per la realizzazione del progetto.
- Direttore della UOC in oggetto: È responsabile del progetto (PI) e di alcune attività specifiche.
- Personale tecnico, bioinformatico e dirigente Biologo della UOC: sarà coinvolto nella fase di messa a punto dei nuovi processi, metodi e procedure.
- Ufficio Formazione: sarà utilizzata per la formazione del personale tecnico e dirigente biologo sulle nuove tecnologie acquisite.
- Ufficio Comunicazione: è responsabile del piano di comunicazione istituzionale verso l'esterno.
- Ufficio Convenzioni: supportato dal Direttore della UOC è responsabile della predisposizione delle convenzioni per l'erogazione di esami di Genetica Molecolare a soggetti terzi del SSN.
- Fondazione Buzzi: è responsabile delle attività di raccolta fondi volte alla copertura parziale dei costi del progetto.
- Fornitori esterni: sono coloro che hanno il compito di fornire ed installare i nuovi macchinari e di realizzare il progetto informatico.



## DESCRIZIONE DEL PROGETTO, IMPLEMENTAZIONE DEL PROCESSO, FASI E TEMPISTICHE

Il progetto prevede la trasformazione della UOC denominata Laboratorio di Riferimento Regionale di Screening Neonatale (LRRSN) in un Centro di Genomica Funzionale per le Malattie Genetiche Rare che contenga le sezioni già presenti (SCRE e BME) e una nuova Sezione di Genetica Molecolare che andrà implementata ed accreditata. L'accreditamento della nuova Sezione avverrà da parte dell'AST da parte della Direzione Sanitaria.

Per perseguire questo obiettivo è necessario procedere con:

- la definizione di una nuova struttura organizzativa della UOC (articolazione in unità differenti);
- l'acquisizione nuove professionalità per la nuova Sezione;
- definizione delle nuove attività;
- l'acquisizione nuova strumentazione per i test molecolari;
- la predisposizione di una nuova infrastruttura informatica per efficientare i processi della Rete Regionale di Screening Neonatale con analisi di Big data genetici e costituzione di un Data Lake.

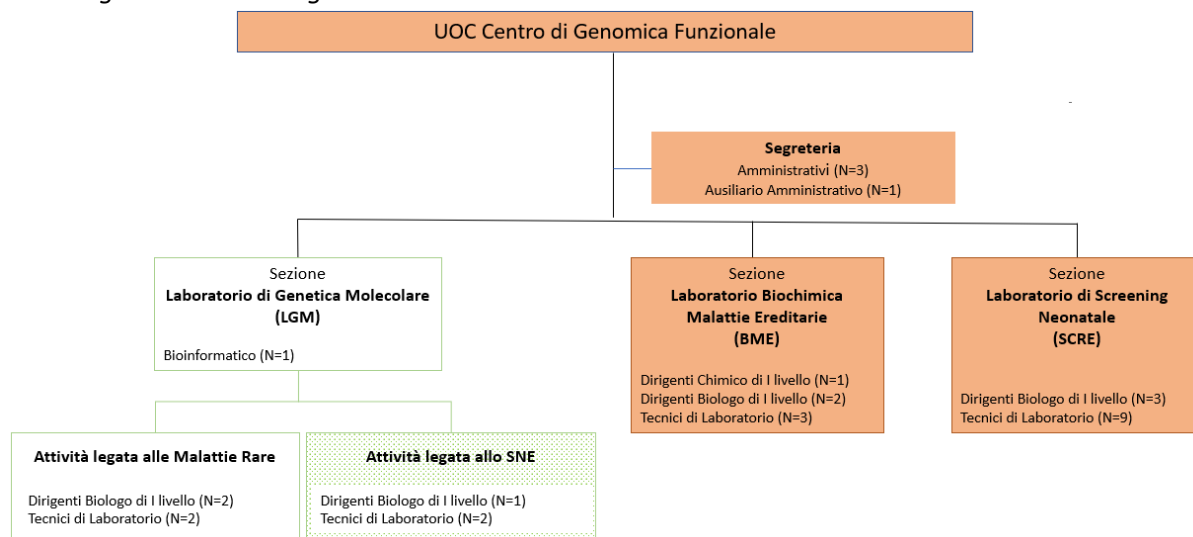
### 1 Implementazione del Progetto

#### 1.1 Definizione di una nuova struttura organizzativa

Dalla sua nascita la UOC, definita come Laboratorio di Medicina di Laboratorio (SMel) specializzato in «Biochimica Clinica e Tossicologia» (P4) è denominata Laboratorio di riferimento Regionale di Screening Neonatale (LRRSC). Tale UOC comprende al suo interno due Sezioni: una di Screening Neonatale (SCRE) ed una di Biochimica delle Malattie Metaboliche (*Figura 1*). La nuova struttura organizzativa richiede l'implementazione di una nuova sezione di Genetica Molecolare e il cambiamento della denominazione della UOC in Centro di Genomica Funzionale per le malattie genetiche rare. La denominazione evidenzia una caratteristica innovativa della UOC correlata alla possibilità di effettuare studi funzionali inerenti alle varianti genetiche trovate. Infatti, uno dei problemi maggiori dell'utilizzo del sequenziamento massivo parallelo è la scoperta di varianti di significato incerto (VUS – Variants with uncertain significant) per le quali non si può dare la patogenicità. Ovviamente queste limitano la possibilità di una diagnostica certa. La possibilità di avere nella stessa UOC sia i test di genetica molecolare sia i test biochimici permetterebbe di studiare l'effetto patologico delle varianti genetiche trovate arrivando ad una miglior definizione diagnostica. Il secondo passaggio è l'apertura della nuova Sezione di Genetica Molecolare secondo Delibera Regionale N° X/7466 del 04/12/2017 che indica i "Laboratori" di Genetica Medica (LGM) «[...] come

strutture specialistiche [...] competenti a svolgere indagini specifiche ad elevato contenuto tecnologico e professionale per l'identificazione delle malattie su base genetica.» La UOC sarebbe perciò costituita da tre Sezioni: SCRE, BME e il nuovo Laboratorio di Genetica Molecolare (LGM) (Figura 2).

Figura 2 - Nuova organizzazione della UOC denominata "Centro di Genomica Funzionale"



Dal punto di vista della organizzazione degli spazi la nuova sezione sarà allocata negli spazi attualmente dedicati alla UOC senza aumento. Questo prevede una riorganizzazione degli spazi stessi in modo da rendere il flusso di lavoro il più efficiente possibile.

La nuova struttura organizzativa dovrà essere accreditata in AST per la verifica dei requisiti indicati nella Delibera Regionale N° X/7466 del 04/12/2017.

## 1.2 Acquisizione di nuove professionalità

La DGR N° X/7466 nell'Allegato 1 indica "I requisiti minimi autorizzativi per le attività di Laboratorio di Genetica Molecolare e di Citogenetica» definendo di «concentrare risorse umane altamente competenti. [...] Nei LGM deve operare personale dedicato in modo prioritario a questa attività, comprendente figure professionali differenziate in numero adeguato alla tipologia e al volume delle prestazioni erogate. Il personale sanitario dirigente deve essere specialista in Genetica Medica o possedere i requisiti equipollenti previsti dalla normativa vigente [...]. Presso ogni LGM devono esserci almeno un Responsabile e 2 Dirigenti sanitari, in possesso dei titoli di cui al punto precedente, a tempo pieno per garantire la continuità del servizio e la validazione dei risultati. [...] L'organico deve prevedere inoltre almeno 2 tecnici di laboratorio biomedico. In quelli in cui vengano utilizzate tecniche di sequenziamento di nuova generazione (NGS) a scopo diagnostico deve essere disponibile una figura dedicata di bioinformatico.» Tenendo fede alla DGR sopra citata occorrerà perciò implementare

l'organico almeno di due dirigenti, due tecnici e un bioinformatico da reclutare con concorso pubblico per titoli ed esami in accordo con la DG, DS e l'Ufficio Personale (Figura 2).

Poiché la nuova Sezione svolgerà attività sia nel campo della diagnosi delle Malattie genetiche Rare sia per il LRRSN come conferma diagnostica e screening di malattie genetiche molecolari si prevede, a regime<sup>3</sup>, di implementare ulteriormente di un dirigente e altri due tecnici (Figura 2).

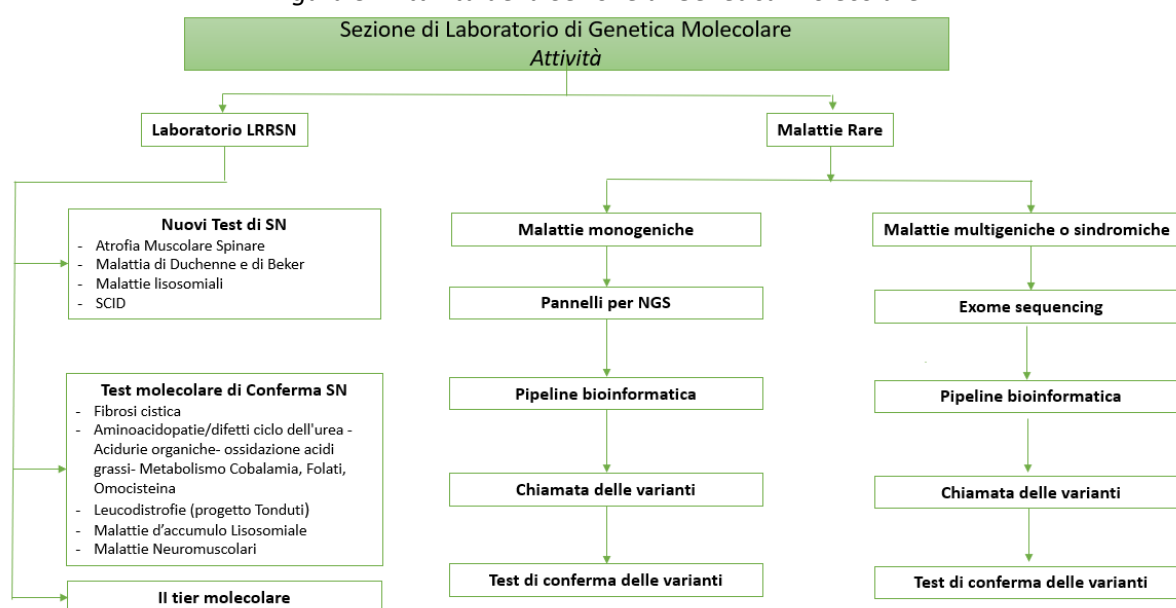
### 1.3 Implementazione di nuove attività di analisi

Le attività del LGM si indirizzeranno su due filoni uno a sostegno delle attività del LRRSN e uno di diagnostica molecolare per malattie rare:

- Screening molecolare per nuove patologie inserite nel Panel Regionale e/o Nazionale. Inoltre, opererà le conferme molecolari dei casi positivi allo Screening biochimico permettendo una diagnosi molecolare più veloce.
- Diagnostica molecolare per malattie genetiche rare dei bambini afferenti all'Ospedale Buzzi. Si potrà anche rendere disponibile per una diagnostica molecolare sul territorio o per altre pediatrie e ospedali.

Dapprima saranno attivate le attività inerenti allo Screening Neonatale (Fase 1) perché più urgenti per dare seguito e completezza al servizio in essere. Secondariamente saranno implementate le attività di conferma dello Screening Neonatale e le attività di diagnostica molecolare per le malattie genetiche rare poiché utilizzano la stessa pipeline strumentale (Fase 2) (Figura 3).

Figura 3 - Attività della Sezione di Genetica Molecolare

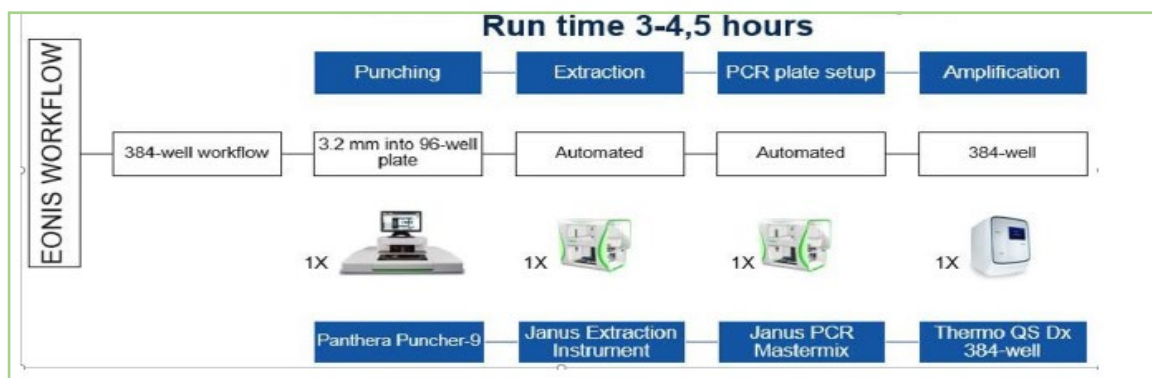


<sup>3</sup> Trattandosi di una potenziale evoluzione da considerare al buon esito del progetto, i costi relativi a questa evoluzione non sono stati inseriti tra i costi del progetto

### 1.4 Implementazione della strumentazione per test molecolari

L'attivazione del nuovo LGM richiede la disponibilità di nuova strumentazione ed in particolare di piattaforme tecnologiche ad elevata processività come definito anche dalla DGR N° X/7466 del 04/12/2017: "Si ritiene utile concentrare [...] le necessarie piattaforme tecnologiche di nuova generazione in "Laboratori" specialistici che permettano lo sfruttamento delle attrezzature e la sinergia delle competenze.»

Figura 4 - Strumentazione necessaria per l'attivazione della fase di Screening molecolare (Fase 1)



La strumentazione è costituita da pipeline per lo screening delle malattie neuromuscolari (Fase 1) (Figura 4) e da pipeline per l'analisi dell'esoma (preparatori di library, sequenziatori di ultima generazione, struttura bioinformatica di analisi) (Fase 2) (Figura 5).

Figura 5 - Strumentazione necessaria per l'attivazione della Fase 2

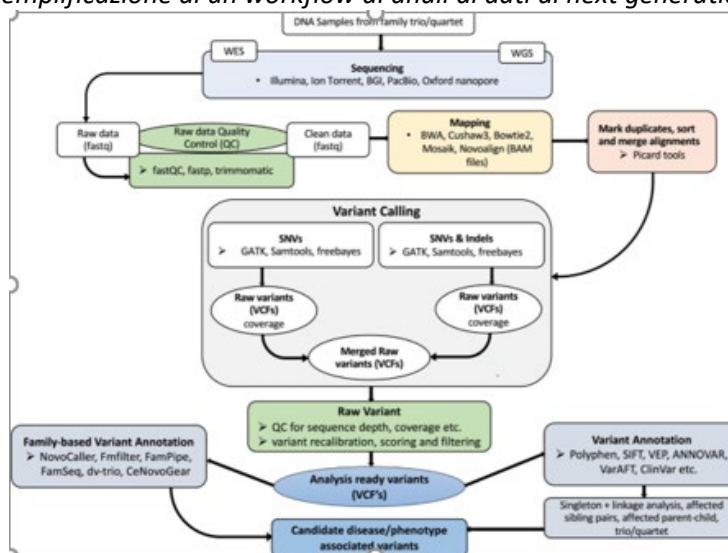


Le piattaforme tecnologiche implementate permetteranno in poco tempo di ottenere uno Screening Neonatale per malattie non metaboliche e l'intera sequenza del DNA del bambino per l'analisi delle varianti patologiche responsabili della "sua" patologia analizzando il suo esoma.

L'analisi dell'esoma e l'utilizzo di piattaforme di alta processività richiedono una infrastruttura informatica che permetta l'analisi e la gestione di un numero di dati elevatissimo con la possibilità di

salvarli sia per questioni di privacy sia per poterli utilizzare per scopi scientifici. Per questo è necessaria, oltre alla figura del bioinformatico, pipeline di analisi e workflow di salvataggio dei dati secondo gli schemi attualmente codificati internazionalmente (Figura 6).

Figura 6 - Esempificazione di un workflow di analisi di dati di next generation sequencing



## 1.5 Infrastruttura informatica a supporto della Rete di Screening Neonatale

Il LRRSN fa parte di una Rete, come da DGR XI/110 del 2018, di Enti che devono lavorare in concerto per assicurare un servizio competente, puntuale e veloce. La Rete prevede 80 punti nascita dispersi sul territorio lombardo, il LRRSN e i 3 Centri Clinici di riferimento che gestiscono e prendono in carico i neonati positivi allo Screening Neonatale.

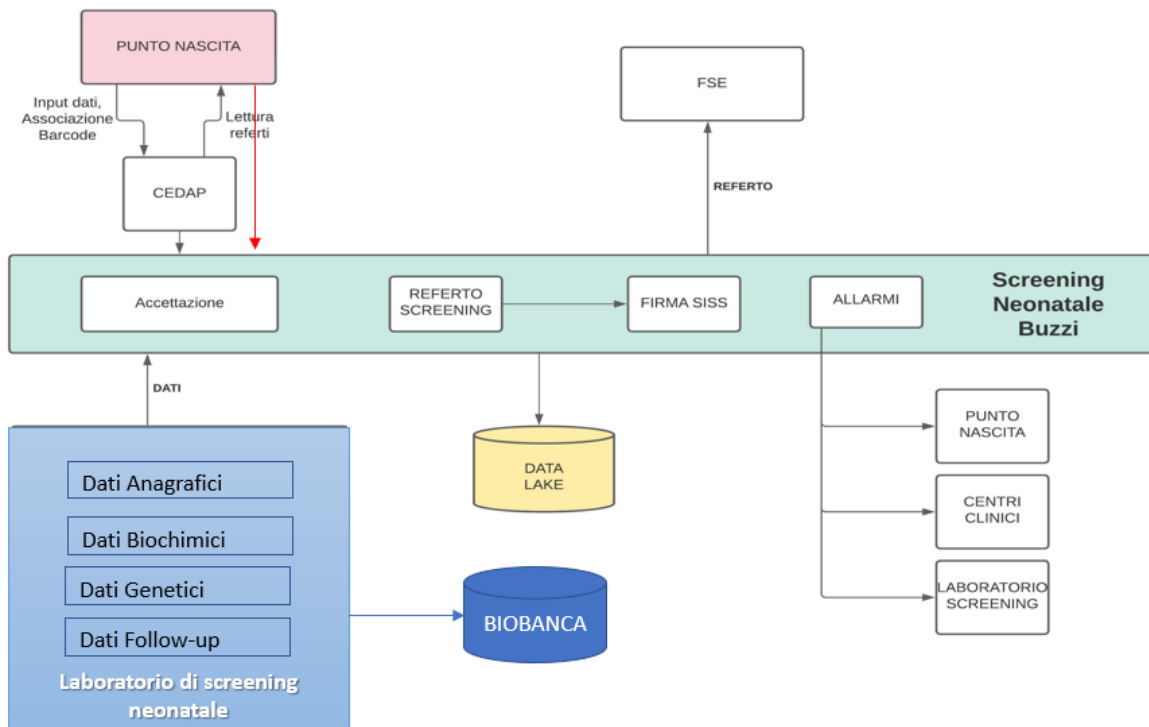
Attualmente la Rete non è gestita da una infrastruttura informatica ma le connessioni tra i punti nascita e il LRRSN e tra il LRRSN e i Centri Clinici di Riferimento avvengono via telefono "privato" dei medici e laboratoristi, via mail e con sistemi che non permettono la tracciabilità dell'informazione. Inoltre, attualmente non vi è una tracciabilità del percorso che fanno i campioni, sotto forma di cartoncini di Guthrie, che partono dal punto nascita senza essere registrati in un sistema che ne verifichi l'effettuazione, la partenza e l'arrivo del campione presso LRRSN.

L'infrastruttura ipotizzata in concerto con Regione Lombardia prevede (Figura 7):

- accettazione da remoto dei campioni presso i punti nascita dei cartoncini di Guthrie
- check-in di arrivo e presa in carico presso LRRSN
- referto da inviare sul Fascicolo Sanitario Elettronico
- interfaccia con i punti nascita e con i Centri Clinici per segnalazione di un neonato positivo allo screening

- costituzione di un data Lake in cui possano confluire tutti i dati (anagrafici, biochimici, genetici e di follow-up) derivanti dallo Screening

Figura 7 - Descrizione della struttura informatica della Rete Regionale di Screening Neonatale



## 2 Fasi e Tempistiche

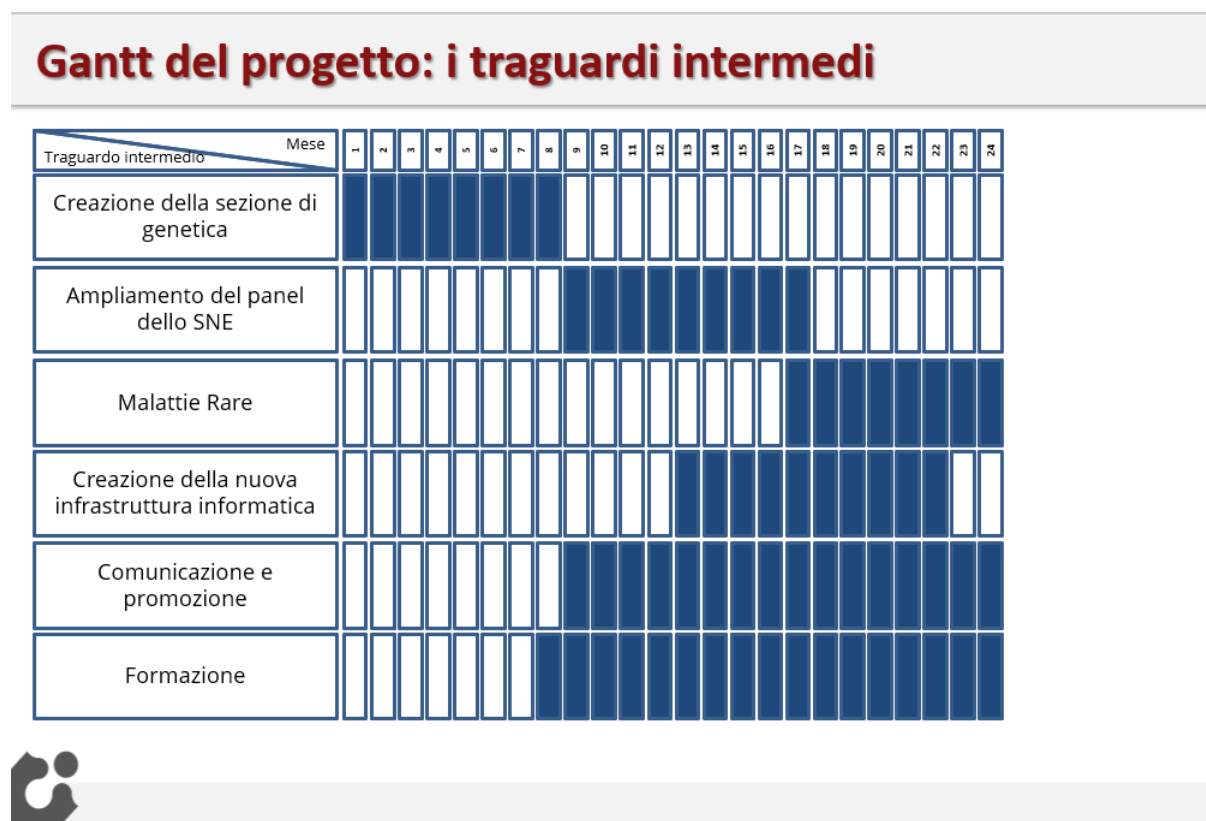
La struttura operativa del progetto è costituita da 6 traguardi intermedi:

- **Creazione della sezione di Genetica Molecolare (LGM):** le attività saranno inerenti all'acquisizione di strumentazione e professionalità adeguate a svolgere i servizi di genetica molecolare. Questa fase richiede l'accreditamento in AST ad opera della Direzione Sanitaria.
- **Ampliamento del Panel dello SNE:** le attività verteranno sul riconoscimento regionale delle nuove malattie da screening (Legge n. 145 del 2018 art. 1, comma 544) e la messa in opera dei test molecolari di screening per allinearsi alla Legge.
- **Malattie Rare:** le attività porteranno all'acquisizione di strumentazione e professionalità adeguate a processare analisi molecolari di conferma dello Screening Neonatale e per la diagnostica delle Malattie Rare ad implementazione dei servizi offerti dall'Ospedale Buzzi.
- **Creazione dell'infrastruttura informatica della Rete:** permetterà di dotare la Rete Screening di una struttura informatica che colleghi tutti gli attori della rete regionale.
- **Comunicazione e promozione:** i nuovi servizi saranno comunicati sia ad altri Enti operanti nell'ambito sanitario (Ospedali, ATS, pediatri di base) ma sarà iniziata anche una campagna di

informazione ai cittadini. In questo traguardo intermedio è inserito anche la ricerca di fondi fatto attraverso la Fondazione Buzzi a sostegno del progetto stesso.

- **Formazione:** la formazione sarà un'attività costante per tutto il progetto in quanto occorrerà formare i nuovi operatori, gli operatori già presenti nell'UOC per le variazioni dei flussi operativi, processi e metodiche. Sarà fatta formazione anche a favore di punti nascita e Centri Clinici di Riferimento.

Il progetto ha durata 24 mesi e si articola in sei traguardi intermedi, alcuni sequenziali altri in parallelo, descritti dal seguente diagramma di Gantt. Ogni traguardo intermedio ha al suo interno delle attività di lavoro che sono indicate nelle tabelle riportate in appendice.



## ANALISI DEI COSTI DI IMPLEMENTAZIONE O REALIZZAZIONE

Per la determinazione dei costi di implementazioni del progetto sono state fatte alcune assunzioni ed in particolare:

- non è stato considerato il costo del personale interno;
- per i costi del personale ci si è basati sui costi aziendali medi del personale oggi presente in azienda forniti dal Controllo di Gestione (€ 80.000 per la figura professionale del dirigente biologo, € 45.000 per la figura professionale del tecnico di laboratorio biomedico, € 55.000 per la figura professionale del bioinformatico);
- i costi sono stati associati ai diversi centri di profitto del progetto (estensione dello SNE e nuova sezione di genetica) utilizzando dei driver di allocazione sulla base di stime di impiego sulle differenti attività;
- i costi di formazione e comunicazione si stima possano ricadere all'interno della voce generica "costi di gestione" stimata nel 10% del costo ricorrente (personale, strumentazione, consumabile).

I costi necessari per l'implementazione del progetto sono stati suddivisi per le macrocategorie personale, nuova strumentazione, consumabili per il funzionamento della nuova strumentazione, informatica, costi di struttura.

**Costi del personale.** La creazione della nuova Sezione di Genetica Molecolare (LGM) per poter essere accreditata necessita di rispondere ad alcuni standard di personale ovvero 2 dirigenti biologi, 2 tecnici di laboratorio biomedico ed 1 bioinformatico. Per limitare i costi si ipotizza che queste stesse risorse possano, almeno all'inizio, occuparsi sia delle tecniche molecolari necessarie per supportare l'estensione dello Screening Neonatale sia delle conferme diagnostiche dello stesso sia della parte di diagnostica molecolare (*Figura 2*).

**Nuova strumentazione e relativi consumabili.** Le attività della Sezione di Genetica Molecolare richiedono l'acquisizione di strumentazione specifica per lo screening molecolare e per le conferme diagnostiche come già dettagliato (*Figura 4 e 5*). I costi sono stati stimati, sulla base della conoscenza del mercato, e nell'ipotesi di un canone annuo omnicomprensivo dell'utilizzo della strumentazione e della disponibilità dei consumabili necessari per l'esecuzione di 70.000 test di SNE molecolare e di 500 analisi genetiche di esomi come conferma per lo screening.



**Nuova struttura informatica.** A differenza delle precedenti voci di costo il progetto ha una componente principale di costo una tantum (investimento) ed una componente più piccola di costi ricorrenti.

Nella tabella 4 di seguito vengono riepilogati tutti i costi di implementazione del progetto identificati.

*Tabella 4 - Costi di implementazione del progetto*

	Costo Totale	Quota estensione SNE	Quota sezione di genetica	Costo SNE	Costo Genetica
<b>Personale</b>					
Dirigenti biologi (N=2)	160.000	50%	50%	80.000	80.000
Tecnico di laboratorio biomedico (N=2)	90.000	0%	100%	0	90.000
Bioinformatico	55.000	50%	50%	27.500	27.500
<b>Tot. Personale</b>	<b>305.000</b>			<b>107.500</b>	<b>197.500</b>
<b>Strumenti e Consumabili</b>					
Genetica (strumenti e consumabili)	600.000	0%	100%	0	600.000
SNE (strumenti e consumabili)	600.000	100%	0%	600.000	0
<b>Tot. Strumenti e Consumabile</b>	<b>1.200.000</b>			<b>600.000</b>	<b>600.000</b>
Progetto infrastruttura informatica (costo ricorrente nuova)	50.000	50%	50%	25.000	25.000
<b>Totale parziale</b>	<b>1.505.000</b>			<b>732.500</b>	<b>822.500</b>
Overheads	155.500	30%	70%	46.650	108.850
<b>TOT. GENERALE</b>	<b>1.660.500</b>			<b>779.150</b>	<b>931.350</b>
Progetto infrastruttura informatica (una tantum)	200.000	50%	50%	100.000	100.000

Ai fini della definizione del piano di sostenibilità del progetto è opportuno dividere i costi in due macro-famiglie in ragione delle coperture differenti che è possibile ricercare.

La prima macro-famiglia include i costi necessari per estendere il panel delle malattie oggetto di SNE. I costi di questa macro-famiglia di attività sono stati stimati (tabella 4) in Eur 779.150 annui più Eur 100.000 una tantum. Queste attività trovano copertura nelle funzioni non tariffabili tenendo conto del saldo attivo di circa 2,4 Milioni di euro tra quanto il Ministero della Salute riconosce alla Regione Lombardia e quanto quest'ultima riconosce al Laboratorio di Screening<sup>4</sup>.

<sup>4</sup> Nel 2020 Regione Lombardia ha riconosciuto al Laboratorio 3 Milioni di euro. L'art 25, comma 4-ter del Decreto-legge n. 162 del 2019 (Legge finanziaria) convertito, con modificazioni, dalla Legge n. 8 del 2020 ha incrementato lo stanziamento precedente a copertura dei costi dello Screening Neonatale in 31.715.000 euro per l'anno 2020 e in 33.715.000 euro annui a decorrere dall'anno 2021 al fine di estendere il panel delle malattie oggetto di SNE. Considerando che nel 2020 sono nati in Italia 404.892 bambini la quota a bambino per lo SNE è pari a Eur 78,3. In conseguenza, la quota di competenza della Regione Lombardia è pari a 5.423.145 (i nati in Lombardia nel 2020 risultano essere 69.235).

La seconda macro-famiglia include i costi necessari per implementare le attività della sezione di Genetica Molecolare per le conferme diagnostiche dello Screening Neonatale e per la diagnostica delle Malattie Rare all'interno dell'Ospedale Buzzi. I costi di questa macro-famiglia di attività sono stati stimati (slide precedente) in Eur 931.350 annui più Eur 100.000 una tantum.

Queste attività trovano copertura nei maggiori ricavi conseguenti alle nuove prestazioni erogate e riconosciute a tariffario SSN. Nella *Tabella 5* di seguito vengono riportati i principali test che verranno eseguiti.

*Tabella 5 - Nuove prestazioni erogate*

<b>ATTIVITÀ</b>	<b>ESAMI</b>	<b>RICAVI</b>
n. analisi molecolari per FC in convenzione <sup>5</sup>	1.262	157.750
n. esomi di conferma diagnostica	500	1.000.000
n. esomi di diagnosi per malattie rare	50	100.000
n. mutazioni puntiformi in Sanger	1.000	185.000
<b>TOTALE</b>		<b>1.442.750</b>

---

<sup>5</sup> Si tratta di prestazioni che vengono eseguite in convenzione. Costituiscono un costo e, una volta implementata la sezione di Genetica Molecolare potranno diventare un ricavo trattandosi di prestazioni previste dal tariffario SSN e riconosciute da Regione Lombardia.

## RISULTATI ATTESI

I risultati sono individuati a partire dai 6 traguardi intermedi indicati nel paragrafo "fasi e tempistiche".

- Il primo risultato sarà la costituzione della struttura LGM che permetterà di allineare l'azione del LRRSN alla DGR XI/110 del 2018 in cui il LRRSN era individuato come effettuante anche i test di conferma:

"Laboratorio per i test di conferma diagnostica: Il laboratorio per i test di conferma diagnostica di Regione Lombardia viene individuato nel Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale – Ospedale dei Bambini "V. Buzzi", ASST Fatebenefratelli Sacco di Milano, in continuità con quanto previsto dalla DGR 4702 del 29.12.2015".

Infatti fino ad ora il LRRSN non è stato in grado di procedere con i test di conferma molecolare lasciandoli a carico dei Centri Clinici di Riferimento. Tali test vengono pagati ai CCR dal SSN come prestazioni ambulatoriali con un esborso da parte di regione che aumenta nel momento in cui i test vengono processati fuori regione. Con questo risultato i test resterebbero interni al LRRSN abolendo la "fuga" fuori regione e diminuendo i tempi di attesa dei risultati.

**Indicatori:** Documentazione prodotta per l'AST; Incontri con la DS l'Ufficio Qualità.

- Il secondo risultato sarà l'ampliamento del *Panel* di malattie soggette a Screening molecolare e l'avvio del percorso di screening per tali malattie. Questo traguardo intermedio porterà anche all'implementazione delle fasi dei test di Screening molecolare per i 70.000 neonati/anno in Regione Lombardia portando in routine i processi sviluppati durante il progetto.

**Indicatori:** numero di protocolli implementati; numero di nuove malattie incluse nel *Panel*, numero di test di screening effettuati.

- Il terzo risultato attiene alla definizione di processi e metodi per effettuare test di conferma molecolare per malattie rare dei neonati risultati positivi allo Screening biochimico e molecolare. Questo risultato porterà ad implementare nella routine della UOC anche test per diagnosi molecolare di malattie genetiche rare di bambini afferenti all'ospedale Buzzi o campioni derivanti da altri Enti.

**Indicatori:** numero di protocolli implementati; percentuale di test di conferma effettuati; numero di test diagnostici effettuati

- Il quarto risultato sarà la creazione della struttura informatica della Rete sarà un risultato in grado di efficientare e mettere in sicurezza alcuni passaggi del Programma di Screening: accettazione cartoncini

di Guthrie, recapito dei referti positivi ai punti nascita e quelli negativi direttamente alle famiglie con il fascicolo Sanitario Elettronico. Gli allarmi e le attivazioni dei Centri Clinici nel momento in cui vi è un neonato positivo allo screening, un data Lake in cui far confluire tutti i dati sanitari dei nuovi nati che potranno essere utilizzati per studi di economia sanitaria.

**Indicatori:** percentuale di accettazione da remoto su totale accettazioni; percentuale referti caricati su FSE su totale referti.

-Il quinto risultato, relativo al traguardo intermedio della comunicazione, sarà la messa in atto di un progetto specifico di comunicazione sia in ambito sanitario sia rivolto alla cittadinanza in collaborazione con la Fondazione Buzzi.

**Indicatori:** finanziamenti raccolti attraverso l'azione della Fondazione Buzzi; numero di interventi su testate divulgative.

- Il sesto risultato sarà l'esecuzione di un piano di formazione in grado di insegnare correttamente tutti i flussi e metodiche del nuovo Centro di Genomica Funzionale per le malattie genetiche rare sia al personale già in essere che a quello neoassunto. Inoltre, permetterà di armonizzare i processi interni alla Rete coinvolgendo i punti nascita e i Centri Clinici.

**Indicatori:** numero di crediti per l'Educazione continua in Medicina (ECM); incontri con il personale dei punti nascita e dei Centri Clinici.

## CONCLUSIONI

Negli ultimi anni accanto alle convenzionali tecniche biochimiche utilizzate per lo Screening Neonatale, in tutto il mondo, si è affacciata una tecnica molecolare ad elevata processività che permette di analizzare parallelamente molti geni appartenenti ad uno stesso genoma e molti soggetti nella stessa corsa. Tale tecnica, denominata Next Generation Sequencing o sequenziamento massivo parallelo, ha ridotto i falsi positivi all' 1-2% permettendo una diagnosi certa in relativamente poco tempo. Il primo esperimento dell'utilizzo di questa tecnica nel campo dello Screening Neonatale data 2017 in Cina (Quian et al., 2017). Da allora molti protocolli e flussi operativi sono stati pubblicati da gruppi di varie nazioni nel mondo (van Campen et al., 2019; Luo et al., 2020).

Lo Screening Neonatale in NGS presenta grandi vantaggi in termini di precisione, elevata produttività e ampio spettro di malattie diagnosticate rispetto all'utilizzo delle tecniche biochimiche rivolte solo alle malattie metaboliche. La precisione dei risultati riduce l'odissea diagnostica per i neonati malati e offre l'opportunità di accedere ad interventi precoci di trattamento.

Lo Screening Neonatale in NGS identifica anche lo stato di portatore, che è informativo per la futura pianificazione riproduttiva sia per i genitori che per i bambini quando diventeranno adulti. Ancora più importante, l'NGS sta diventando sempre più una tecnica fruibile in diagnostica poiché i protocolli stanno diventando automatizzati e i test stanno diminuendo di costo.

In Italia solo pochi laboratori di Screening Neonatale si stanno attrezzando per stare al passo con i tempi introducendo le tecniche di NGS come test di conferma ma nella maggior parte dei casi limitati solo ad alcuni gruppi di patologie (Maguolo et al., 2020).

Il Progetto presentato, grazie allo sviluppo di una nuova Sezione di Genetica Molecolare, permetterebbe al LRRSN di utilizzare competenze che permetterebbero di lanciare il Laboratorio di Regione Lombardia tra quelli maggiormente all'avanguardia offrendo ai neonati e alle loro famiglie un servizio che permetta loro di essere immediatamente trattati grazie ad una diagnosi molecolare precisa, mirata e veloce.

Inoltre, il progetto consentirebbe anche a Regione Lombardia di ridurre i costi diagnostici concentrando in un unico Centro le diagnosi per malattie rare derivanti da Screening Neonatale diminuendo il ritardo diagnostico e la dispersione degli esami anche fuori regione.

La sezione di Genetica Molecolare potrebbe svolgere un servizio di diagnosi pediatrica anche per l'Ospedale Buzzi e per altri Enti del territorio regionale e nazionale diventando un punto di attrazione per la sanità italiana.

Da ultimo è importante evidenziare come il progetto, così come riportato nella sezione "Analisi dei costi di implementazione", potrà agevolmente essere sostenuto parte con le prestazioni non tariffabili parte con le nuove prestazioni erogate.

Il progetto permetterebbe a Regione Lombardia di conformarsi all'obbligo previsto dall'art. 1, comma 544 della Legge n. 145 del 2018 recuperando così in immagine e autorevolezza nell'ambito dei Programmi Nazionali di Prevenzione e fornendo ai propri nati un servizio più ampio ed efficace.

Inoltre, il progetto porterà ad un **benefico economico a Regione Lombardia** poiché, a regime, le circa 500 conferme molecolari annue oggi retribuite "a tariffario" (Euro 1.000.000) saranno eseguite all'interno dello SNE e pagate, al costo, con i fondi specifici del Ministero della Salute dedicati allo SNE.

## RIFERIMENTI NORMATIVI

- LEGGE n. 104 del 5 febbraio 1992, in materia di "Legge-quadro per l'assistenza, l'integrazione sociale e i diritti delle persone handicappate." (articolo 6)
- LEGGE n. 548, del 23 dicembre 1993, in materia di "Disposizioni per la prevenzione e la cura della fibrosi cistica".
- Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 9 luglio 1999, in materia di "Accertamenti utili alla diagnosi precoce delle malformazioni e di obbligatorietà del controllo per l'individuazione ed il tempestivo trattamento dell'ipotiroidismo congenito, della fenilchetonuria e della fibrosi cistica".
- LEGGE n. 147 del 27 dicembre 2013, Legge di Bilancio per il 2014 che stanZIA 5 milioni di euro annui per l'avvio dello screening)
- LEGGE n. 190 del 23 dicembre 2014, Legge di Bilancio per il 2015 che raddoppia il finanziamento annuo (10 milioni di euro anno).
- LEGGE n. 167 del 19 agosto 2016, in materia di "Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie" all'articolo 1, comma 229.
- Decreto attuativo del Ministero della salute del 13 ottobre 2016, in materia di "Disposizioni per l'avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie".
- Delibera di Giunta Regionale del 14 maggio 2018, n. XI/110. "Disposizioni in materia di Screening Neonatale Esteso (SNE)".
- LEGGE n. 145 del 30 dicembre 2018, in materia di "Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2019 e bilancio pluriennale per il triennio 2019-2021".
- Delibera Regionale del 02 Febbraio 2001, n. VII/3313 in materia di "Approvazione delle direttive in ordine all'attuazione delle disposizioni relative ai Servizi di Medicina di Laboratorio e all'attività di prelievo".
- Delibera Regionale del 01 Agosto 2014, n. X / 2313 in materia di "Ulteriori determinazioni in ordine alla gestione del servizio socio sanitario regionale per l'esercizio 2014."
- Delibera Regionale del 4 Agosto 2015, n. 3993, in materia di "Ulteriori determinazioni in ordine alla gestione del S.S.R. per l'esercizio 2015."
- Delibera Regionale del 04 Dicembre 2017, n. X/7466 in materia di "Requisiti minimi organizzativi delle attività di Laboratorio di genetica medica".

## BIBLIOGRAFIA

- Guthrie R. The introduction of newborn screening for phenylketonuria. A personal history. *Eur J Pediatr.* 1996 Jul;155 Suppl 1:S4-5. doi: 10.1007/pl00014247.
- Howson C P, Cedergren B, Giugliani R, Huhtinen P, Padilla C D, Palubiak C S, Santos M D, Schwartz I V D, Therrell B L, Umemoto A, Wang J, Zeng X, Zhao X, Zhong N, McCabe E R B. Universal newborn screening: A roadmap for action. *Mol Genet Metab.* 2018 Jul;124(3):177-183. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.04.009. Epub 2018 Apr 25. PMID: 29884465 DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.04.009.
- Therrell B, Padilla CD, Loeber JG, Kneisser I, Saadallah A, Borrajo GJ, Adams J. Current status of newborn screening worldwide: 2015. *Semin Perinatol.* 2015 Apr;39(3):171-87. doi: 10.1053/j.semperi.2015.03.002. doi: 10.1053/j.semperi.2015.03.002.
- Remec ZI, Trebusak Podkrajsek K, Repic Lampret B, Kovac J, Groselj U, Tesovnik T, Battelino T, Debeljak M. Next-Generation Sequencing in Newborn Screening: A Review of Current State. *Front Genet.* 2021 May 26;12:662254. doi: 10.3389/fgene.2021.662254. eCollection 2021.
- Ruiz-Schultz N, Sant D, Norcross S, Dansithong W, Hart K, Asay B, Little J, Chung K, Oakeson KF, Young EL, Eilbeck K, Rohrwasser A. Methods and feasibility study for exome sequencing as a universal second-tier test in newborn screening. *Genet Med.* 2021 Apr;23(4):767-776. doi: 10.1038/s41436-020-01058-w. Epub 2021 Jan 13.
- Qian J, Wang X, Liu J, Zhong J, Le Y, Melchior Tellier L, Liu C, Jiang P, Gao R, Wang Y. Applying targeted next generation sequencing to dried blood spot specimens from suspicious cases identified by tandem mass spectrometry-based newborn screening. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017 Aug 28;30(9):979-988. doi: 10.1515/jpem-2017-0003.
- van Campen J, Sollars E, Thomas R, Bartlett C, Milano A, Parker M, Dawe J, Winship P, Peck G, Grafham D, Kirk R, Bonham J, Goodeve A, Dalton A. Next Generation Sequencing in Newborn Screening in the United Kingdom National Health Service. *Int J Neonatal Screen.* 2019 Dec;5(4):40. doi: 10.3390/ijns5040040. Epub 2019 Nov.
- Luo X, Sun Y, Xu F, Guo J, Li L, Lin Z, Ye J, Gu X, Yu Y. A pilot study of expanded newborn screening for 573 genes related to severe inherited disorders in China: results from 1,127 newborns. *Ann Transl Med.* 2020 Sep;8(17):1058. doi: 10.21037/atm-20-1147).
- Maguolo A, Rodella G, Dianin A, Nurti R, Monge I, Rigotti E, Cantalupo G, Salviati L, Tucci S, Pellegrini F, Molinaro G, Lupi F, Tonin P, Pasini A, Campostrini N, Ion Popa F, Teofoli F, Vincenzi M, Camilot M, Piacentini G, Bordugo A. Diagnosis, genetic characterization and clinical follow up of mitochondrial fatty acid oxidation disorders in the new era of expanded newborn screening: A single centre experience. *Mol Genet Metab Rep.* 2020 Aug 5;24:100632. doi: 10.1016/j.ymgmr.2020.100632. eCollection 2020 Sept.
-



## APPENDICE

Di seguito il Gantt delle diverse attività del progetto relative a ciascun traguardo intermedio.

### Gantt del progetto: i pacchetti di attività

Attività \ Mese	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24		
Creazione della sezione di genetica	■	■	■	■	■	■	■	■																		
Modifica del POAS	■																									Alta direzione
Modifica del Piano organico		■																								Alta direzione
Delibera regionale/progetto pilota regionale			■																							Regione Lombardia
Predisposizione (tecnica) del bando per la nuova strumentazione			■																							Direttore SNE
Predisposizione (amministrativa) del bando per la nuova strumentazione				■																						Provveditore
Affidamento gara nuova strumentazione					■																					Provveditore
Installazione nuova strumentazione								■																		Fornitore esterno
Predisposizione bando reclutamento				■																						Ufficio del personale
Reclutamento nuove risorse					■																					Ufficio del personale
Accreditamento sezione di genetica									■																	Direttore sanitario
Formazione tecnica sulla nuova strumentazione										■																Fornitore esterno

### Gantt del progetto: i pacchetti di attività

Attività \ Mese	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24		
Ampliamento del panel dello SNE									■	■	■	■	■	■	■	■	■									
Indizione dei tavoli regionali per l'ampliamento del pannello dello SNE									■																	Direttore SNE
Creazione dei Percorsi diagnostici terapeutici assistenziali (PDTA)									■																	Centri clinici di riferimento
Delibera regionale/progetto pilota regionale										■																Regione Lombardia
Predisposizione (tecnica) del bando per la nuova strumentazione											■															Direttore SNE
Predisposizione (amministrativa) del bando per la nuova strumentazione												■														Provveditore
Affidamento gara nuova strumentazione													■													Provveditore
Installazione nuova strumentazione																■										Fornitore esterno
Definizione e messa a punto nuovi processi																	■									Direttore SNE
Aggiornamento processi di qualità																		■								Dirigente biologo assegnato alla struttura
Formazione sulla nuova strumentazione dello SNE																		■								Fornitore esterno



## Gantt del progetto: i pacchetti di attività

Attività	Mese	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
Comunicazione e Promozione																										
Comunicazione istituzionale (nuove malattie e genetica)																										Ufficio Comunicazione
Comunicazione e sensibilizzazione dei punti nascita / centri clinici (nuove malattie)																										Direttore SNE
Comunicazione alle associazioni dei malati (nuove malattie)																										Direttore SNE
Convenzionamento strutture per esami genetici																										Ufficio Convenzioni
Programma di Fund raising a supporto degli investimenti																										Fondazione Buzzi



## Gantt del progetto: i pacchetti di attività

Attività	Mese	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
Formazione																										
Formazione tecnica sulla nuova strumentazione (in Creazione della sezione di Genetica)																										Fornitore esterno
Formazione sulla nuova strumentazione (in Ampliamento del panel dello SNE)																										Fornitore esterno
Formazione sui processi e protocolli (in malattie rare)																										Direttore SNE
Formazione sulla nuova infrastruttura informatica (in Creazione della nuova infrastruttura Informatica)																										Direttore SNE



