

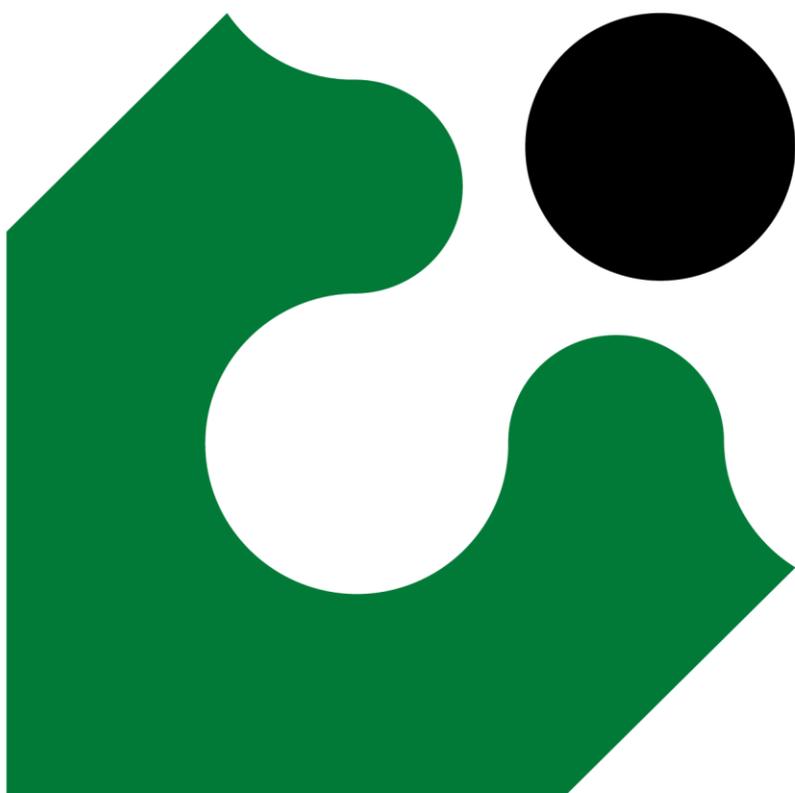


**Progetto di Implementazione e Sviluppo di una  
SSD Laboratorio analisi-SMeL specializzato in  
Citogenetica e Genetica Medica**

FRANCESCO PALLOTTI

**Corso di formazione manageriale  
per Dirigenti di Struttura Complessa (DSC)**

2021-2022



Progetto di Implementazione e Sviluppo di una SSD Laboratorio analisi-SMeL specializzato in  
Citogenetica e Genetica Medica

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

**Codice corso:** UNIMI - DSC 2101/BE

**Soggetto erogatore:** Università degli Studi di Milano

### **L'AUTORE**

*Francesco Pallotti*, Dirigente medico universitario, Università degli Studi dell'Insubria/ASST-Settelaghi, [francesco.pallotti@uninsubria.it](mailto:francesco.pallotti@uninsubria.it), [francesco.pallotti@asst-settelaghi.it](mailto:francesco.pallotti@asst-settelaghi.it)

### **IL DOCENTE DI PROGETTO**

*Federico Lega*, Professore Ordinario, Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano.

### **IL RESPONSABILE DIDATTICO SCIENTIFICO**

*Federico Lega*, Professore Ordinario, Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano.

Publicazione 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)

Progetto di Implementazione e Sviluppo di una SSD Laboratorio analisi-SMeL specializzato in  
Citogenetica e Genetica Medica

## INDICE

1. INQUADRAMENTO ATTUALE STRUTTURA E STATO DELL'ARTE DELLE TECNOLOGIE DI DIAGNOSTICA MOLECOLARE.....	7
2. OBIETTIVI STRATEGICI E SPECIFICI DEL PROGETTO.....	10
3. DESTINATARI/BENEFICIARI DEL PROGETTO.....	11
4. METODOLOGIA ADOTTATA.....	12
5. DESCRIZIONE DEL PROGETTO, IMPLEMENTAZIONE DEL PROCESSO, FASI E TEMPISTICHE.....	13
5.1 Piano di internalizzazione di esami in service esterni con piattaforma NextSeq 550Dx.....	13
5.2 Definizione obiettivi a tre anni.....	15
1. Implementazione quanti/qualitativa esami (esomi e progressivo accentramento esami su piattaforma high-throughput).....	18
2. Ridefinizione dei carichi di lavoro e integrazione tra le figure professionali afferenti (Medici, biologi, tecnici di laboratorio).....	18
3. Analisi possibilità doppi turni per aumentare la capacità diagnostica.....	20
4. Accentramento di esami a livello regionale.....	21
5. Formazione di un centro di riferimento per patologie genetiche definite.....	22
6. Passaggio da SSD a UOC o eventuale creazione nuova UOC.....	23
6. ANALISI FATTIBILITÀ DEL PROGETTO: PRIORITIZZAZIONE OBIETTIVI E POSSIBILITÀ DI SVILUPPO OLTRE I 3 ANNI.....	25
7. ANALISI DEI COSTI DI IMPLEMENTAZIONE E RISULTATI ATTESI (con esplicitazione degli indicatori utilizzati).....	27
8. CONCLUSIONI.....	30
9. BIBLIOGRAFIA.....	31

Progetto di Implementazione e Sviluppo di una SSD Laboratorio analisi-SMeL specializzato in  
Citogenetica e Genetica Medica

# 1. INQUADRAMENTO ATTUALE STRUTTURA E STATO DELL'ARTE DELLE TECNOLOGIE DI DIAGNOSTICA MOLECOLARE

SSD SMeL specializzato in Citogenetica, Diagnosi Prenatale e Citogenetica Molecolare dell'ASST- Sette Laghi è la struttura di primo riferimento per le persone e le famiglie con sospetta diagnosi di malattia genetica. È inoltre Presidio di Rete per le seguenti malattie rare: sindromi da aneuploidia cromosomica (codice di esenzione RNG080); sindromi da duplicazione/deficienza cromosomica (codice di esenzione RNG090); altre anomalie congenite multiple con ritardo mentale (codice di esenzione RNG100).

La SSD svolge attività di diagnostica per le malattie genetiche comprese le patologie rare, attraverso visite, consulenze genetiche ed analisi di laboratorio in epoca prenatale, postnatale ed in campo oncoematologico. Le indagini di laboratorio vanno dalla citogenetica classica (analisi del cariotipo costituzionale pre/post-natale, analisi del cariotipo per anomalie acquisite) ad indagini che utilizzano tecniche di biologia molecolare per la diagnosi di alcune patologie genetiche, avvalendosi di tecnologie di analisi di ultima generazione, volte al miglioramento della qualità delle prestazioni erogate.

Il continuo scambio di relazioni con altre strutture qualificate italiane e straniere consente di risolvere le problematiche diagnostiche anche più complesse relative alle malattie genetiche, facilitando l'iter diagnostico ai pazienti ed alle loro famiglie.

L'attività della SSD Genetica si suddivide in:

- Attività di laboratorio
- Ambulatorio di consulenza genetica, visite genetiche e dismorfologia
- Attività di studio e ricerca scientifica

La struttura è formata da laboratori che gestiscono diverse tipologie di esami:

## 1. Laboratorio di Citogenetica e Citogenetica molecolare

Nel Laboratorio di citogenetica si esegue l'analisi del cariotipo sia in epoca prenatale su villi coriali o liquido amniotico, sia in epoca postnatale su campione di sangue periferico. Si esegue, inoltre, diagnosi citogenetica oncoematologica per la determinazione di anomalie cromosomiche acquisite nelle patologie leucemiche. Nell'elenco sotto riportato sono indicate le indagini disponibili presso il laboratorio. L'indagine citogenetica classica (cariotipo) può essere approfondita con le tecniche di Citogenetica molecolare (FISH) e con la tecnologia array-CGH ad alta risoluzione per l'individuazione dei microriarrangiamenti genomici.

## 2. Laboratorio di biologia molecolare e biologia molecolare oncoematologica

Il Laboratorio di biologia molecolare si occupa della diagnosi molecolare di patologie genetiche, utilizzando metodiche qualitative e quantitative innovative su campioni di sangue. Tali analisi comprendono sia mutazioni costituzionali che somatiche (acquisite) responsabili di patologie oncoematologiche (Sindromi mieloproliferative, leucemie mieloidi acute); vengono inoltre eseguite analisi di predisposizione genetica per malattia multifattoriali (trombofilia ereditaria) e di farmacogenetica.

L'attività clinica comprende la Consulenza Genetica e l'attività di Genetica Clinica. Sono rivolte sia ai pazienti ricoverati nelle diverse U.O. dell'Ospedale di Circolo e dell'Ospedale Del Ponte di Varese che ai pazienti che accedono alla struttura in regime ambulatoriale. Avvalendosi del supporto dei

## Progetto di Implementazione e Sviluppo di una SSD Laboratorio analisi-SMeL specializzato in Citogenetica e Genetica Medica

Laboratori di Citogenetica e di Biologia Molecolare si affrontano tutte le problematiche relative alle malattie genetiche.

Nell'Ambulatorio di Genetica medica si raccolgono le richieste per consulenza, visite genetiche/dismorfologiche per l'inquadramento clinico delle malattie a base genetica sia in epoca postnatale che prenatale. La visita genetica è un atto medico strutturato ed articolato, che prevede la visita del paziente, la ricostruzione dell'albero genealogico e la presa in visione della documentazione clinica del paziente e di familiari eventualmente affetti. In alcuni casi potrebbe rendersi necessario porre in atto più incontri per meglio delineare il percorso diagnostico ed individuare la via più breve ed efficace per ottenere una diagnosi.

Viene offerta la visita genetica per le seguenti problematiche:

- diagnosi delle malattie genetiche;
- indicazione e assistenza per i percorsi diagnostici o di follow up per le malattie genetiche rare;
- consulenze pre test e post test genetici;
- definizione dei rischi di ricorrenza di una malattia genetica nella famiglia;
- interpretazione di esiti dubbi o di difficile significato;
- definizione delle cause delle malformazioni fetali e dei relativi rischi.

La struttura semplice dipartimentale SMeL in Citogenetica e Genetica Medica dell'Ospedale di Circolo ASST Sette Laghi, afferisce al Dipartimento della Diagnostica e copre le necessità diagnostiche locali per quanto riguarda l'analisi costituzionale, prenatale e oncoematologica (circa 5.400 esami, di cui l'80% eseguiti in sede, su una media di circa 3.000 referti), con un fatturato annuale di circa 3.000.000 di euro.

Vengono impiegate metodologie robuste, sicure, ma a bassa produttività. Gli esami non eseguiti attualmente sono affidati a un service esterno con considerevoli costi anche per quanto riguarda il rimborso SSN totale. A supporto del laboratorio l'attività ambulatoriale, tenuta da un unico medico genetista, esegue 35 consulenze a settimana.

Il personale afferente a tale struttura ricopre diverse figure professionali: 1 Medico universitario convenzionato, 4 Biologi, di cui 2 con specialità in Genetica medica e 2 specialisti in Biochimica clinica, 4 Tecnici laureati. Attorno a queste figure strutturate, ruotano 2 borsiste in libera professione, con funzioni di ricerca oncoematologica, e 2 studenti in formazione o tesisti, essendo l'Azienda un Polo universitario dell'Università degli Studi dell'Insubria.

Da un punto di vista tecnologico, le metodiche molecolari utilizzate attualmente dal laboratorio sono riferite ad analisi mirate su geni precisi attestanti la familiarità di un quadro patologico basato su pochi elementi (es. Emocromatosi, Fibrosi cistica) o su fattori predisponenti determinati stati patologici (es. Trombofilia ereditaria, polimorfismi DYPD). Gli esami di diagnostica molecolare costituzionale quindi non permettono una diagnosi completa per diverse patologie, ed in alcuni casi offrono solo analisi molecolare di 1° livello comprendente un numero limitato di geni associati a patologia (es Connessione per ipoacusia non sindromica) o porzioni di geni che indagano per le mutazioni più frequenti nelle popolazione italiana (es. Fibrosi cistica).

Il discorso sulla diagnostica oncoematologica mieloide risulta differente, in quanto algoritmi di gruppi di geni da investigare sono ben definiti da linee guida a cui si stanno adeguando in maniera sistematica i gruppi afferenti alla REL (Rete ematologica lombarda).

## Progetto di Implementazione e Sviluppo di una SSD Laboratorio analisi-SMeL specializzato in Citogenetica e Genetica Medica

Si rende necessario per l'Azienda rivolgere la propria attenzione su nuovi sistemi di diagnostica molecolare ad alta produttività in modo da aumentare sia in senso qualitativo che quantitativo l'offerta proposta all'utenza concernente la diagnosi genetica su base molecolare, proponendo quindi un'offerta diagnostica di alto livello.

Già nel marzo 2017 un documento proposto dall'Agenas (HTA Report Next Generation Sequencing (NGS) riportava la necessità di utilizzare queste metodiche per generare una nuova medicina personalizzata rivolta al singolo paziente basata su nuove tecnologie.

Attualmente la metodica di Next Generation Sequencing viene utilizzata per la diagnosi di quadri patologici complessi, analizzando contemporaneamente pannelli di geni correlati a un determinato quadro patologico ed è attualmente diffusa nella maggior parte dei laboratori di Genetica (Il sequenziamento del DNA di nuova generazione: indicazioni per l'impiego clinico).

## 2. OBIETTIVI STRATEGICI E SPECIFICI DEL PROGETTO

L'obiettivo centrale di questo progetto riguarda la graduale implementazione dell'SSD Laboratorio analisi-SMeL specializzato in citogenetica e genetica medica partendo dalla sezione di biologia molecolare improntando un flusso diagnostico ad alta produttività con un impatto notevole sull'offerta diagnostica competitiva che l'Azienda può presentare all'utenza esterna ed interna.

Un'analisi SWOT, riportata nella Tabella 1, sottolinea come questo processo di implementazione non sia esente da debolezze interne (Weaknesses) che comunque sono contrastate da punti forza (Strengths) ben consolidati in Azienda.

Le opportunità (Opportunities) rivolte verso le realtà esterne, portano enormi vantaggi all'Azienda, centralizzando richieste a livello regionale, diventando quindi un centro di riferimento ad alto potenziale tecnologico e fornendo un'offerta diagnostica ad alto livello. Le minacce (Threats) derivano da linee strategiche centrali e da possibili strategie interferenziali di competitor privati.

Tabella 1- Progetto di implementazione: SWOT Analysis

<p><b>STRENGTHS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- disponibilità di personale competente addestrato e motivato;</li> <li>- infrastruttura presente e funzionale;</li> <li>- esperienza con test NGS già presente in struttura;</li> <li>- predisposizione all'implementazione di nuove tecnologie avanzate;</li> <li>- forte interazione tra clinica e laboratorio;</li> <li>- rischio di start up limitato – operazione iniziale isocosto.</li> </ul>	<p><b>WEAKNESSES:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- flessibilità del costo di erogazione;</li> <li>- su volumi inaspettati bassa flessibilità del personale;</li> <li>- possibili limiti dell'infrastruttura con alti volumi di test;</li> <li>- attuale necessità di coinvolgimento di personale non strutturato con conseguente elevato turnover.</li> </ul>
<p><b>OPPORTUNITIES:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- possibilità di Service interno e esterno all'ASST;</li> <li>- accentramento a Varese di test di Genetica avanzata;</li> <li>- aumento visibilità Azienda a livello Regionale;</li> <li>- possibilità di collaborazioni con istituti Universitari e di Ricerca su progetti avanzati (R&amp;D);</li> <li>- possibilità di acquisire nuove nicchie diagnostiche esclusive come test complessi Onco-Ematologici;</li> <li>- aumento dell'afflusso di test genetica a Varese;</li> <li>- margine elevato e appropriatezza diagnostica del test genetico (rimborso);</li> <li>- possibilità di formazione completa e in continuo aggiornamento.</li> </ul>	<p><b>THREATS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- competitor privati;</li> <li>- contenimento inaspettato della spesa sanitaria;</li> <li>- politica di esternalizzazione del test;</li> <li>- bassa ricettività dei possibili fruitori;</li> <li>- politica di accentramento in poli differenti rispetto a Varese.</li> </ul>

### **3. DESTINATARI/BENEFICIARI DEL PROGETTO**

Destinatari di tale progetto sono:

- personale medico afferente alla SSD;
- personale medico delle discipline cliniche e chirurgiche dell'ASST;
- personale biologo afferente alla SSD;
- personale tecnico afferente alla SSD.

Beneficiari di tale progetto sono:

- pazienti affetti da patologia in cui è richiesta una diagnosi di certezza genetica, perché l'inquadramento diagnostico definisce percorsi di cura specifici;
- famiglie di probandi affetti da patologie genetiche, poiché la precoce individuazione di varianti patogenetiche in familiari non affetti può permettere strategie terapeutiche precoci più efficaci.

## **4.METODOLOGIA ADOTTATA**

La metodologia adottata per la progettazione di tale processo di implementazione parte dall'analisi dell'attuale condizione di offerta diagnostica molecolare da parte dell'Azienda ai fruitori esterni e ai pazienti interni. Tale analisi viene poi sviluppata analizzando le possibilità tecnologiche a disposizione sul mercato, le capacità del personale a disposizione, la tipologia dei pazienti afferenti all'ambulatorio di genetica, le richieste dei colleghi dei diversi reparti.

Da un punto di vista pratico il primo passo da effettuare è l'internalizzazione degli esami accettati dall'Azienda (quindi con rimborsi SSN per l'Azienda) ed affidati in service ad erogatori privati, diminuendo quindi il margine di rimborso. Dopo analisi approfondite si è giunti alla necessità di un'implementazione tecnologica importante nella diagnostica molecolare Aziendale.

## **5. DESCRIZIONE DEL PROGETTO, IMPLEMENTAZIONE DEL PROCESSO, FASI E TEMPISTICHE**

### **5.1 Piano di internalizzazione di esami in service esterni con piattaforma NextSeq 550Dx**

Attualmente, con Determinazione dirigenziale N.769 del 10/06/2021, vi è stata aggiudicazione per l'affidamento del servizio di esecuzione di esami/prestazioni di laboratorio e di genetica occorrente all'ASST dei sette Laghi con validità contrattuale dal 15.7.2021 al 14.7.2022 per un importo complessivo 465.669,87 Euro, di cui 290.623,28 Euro per gli esami di genetica, suddivisi in varie categorie di esami.

Tra gli esami aggiudicati vi sono 70 array-CGH prenatali, non presi in considerazione in questo progetto iniziale, oggetto di tale PW, e 240 analisi tramite sequenziamento NGS, il cui costo per esame risulta di 838 Euro. Tutti questi costi sono calcolati IVA esente.

L'utilizzo dei sistemi NGS trova applicazione in tutti quei casi in cui la conoscenza del genoma in maniera più approfondita può portare al corretto inquadramento della malattia, favorendo anche la conclusione dell'iter diagnostico come conferma di malattia genetica, con terapie appropriate. Tale approccio NGS è importante affiancarlo a valutazioni predittive riguardo possibili ricadute ereditarie della patologia, ovvero varianti riguardanti la patologia (Ungar WJ, 2015).

Un unico strumento NGS, un MiniSeq Illumina, è presente nel Laboratorio di genetica ed è di proprietà dell'Università degli Studi dell'Insubria e viene attualmente utilizzato per progetti di ricerca inerenti lo studio delle varianti presenti in patologie mieloidi oncoematologiche. Questo strumento non può, allo stato attuale, essere utilizzato per internalizzare gli esami NGS per diagnostica costituzionale dell'Azienda.

Secondo un'analisi eseguita dall'Ingegneria clinica aziendale e dal Direttore del Dipartimento della diagnostica insieme al laboratorio di genetica su dati del 2020, ha valutato per il service esterno 200 test per un costo di 340.000 Euro IVA inclusa per un costo unitario di 1.700 Euro a esame. I test esterni sono valorizzati con codice nomenclatore 2072,94 Euro per test per un totale calcolato di 414.548 Euro circa.

Ipotizzando l'internalizzazione degli esami su una strumentazione ad alta produttività come NextSeq 550Dx della ditta Illumina (Figura 1), che consente l'estrazione dell'esoma senza la necessità di profilazione di pannelli specifici per la linea diagnostica con tempi di esecuzione e di analisi più rapidi, tutti gli esami esternalizzati possono essere internalizzati. Questa ipotesi non porterebbe all'acquisto dello strumento ma ad un noleggio con assistenza tecnica potenzialmente riscattabile dopo 4 anni. La valutazione dei costi ha evidenziato una quota di 218.000 Euro IVA inclusa in costi nascenti e 340.000 Euro in costi cessanti.

Questa prima analisi ha quindi permesso all'Azienda di appoggiare l'ipotesi di completa internalizzazione degli esami in NGS mediante acquisizione di materiale consumabile e non consumabile necessario per tali esami.

Con determinazione dirigenziale 225 del 25/02/2022 si è indetta la procedura per l'affidamento per un periodo di 6 anni, con opzione di ripetizione per un ulteriore anno, della fornitura in service di un sistema per l'esecuzione di procedure di sequenziamento NGS ad alto output per le esigenze della SSD

## Progetto di Implementazione e Sviluppo di una SSD Laboratorio analisi-SMeL specializzato in Citogenetica e Genetica Medica

SMeL Citogenetica e genetica medica dell'ASST dei Sette Laghi con un importo di spesa dell'Azienda di 1.779.492,00 Euro IVA compresa (Indizione: € 1.458.000,00 + € 600,00+ € 320.892,00 (Iva 22%) = € 1.779.492,00) (Tabella 2)

Tabella 2- Partizione annuale degli oneri derivanti dalla determinazione dirigenziale 225 del 25/02/2022 (ASST-Sette Laghi).

Conto	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Materiale diagnostico in vitro	118.632,80 Euro	237.265,60 Euro	118.632,80 Euro				
Canoni di noleggio	14.829,10 Euro	29.658,20 Euro	14.829,10 Euro				
Manutenzioni in service	14.829,10 Euro	29.658,20 Euro	14.829,10 Euro				

Considerando l'opzione del quinto d'obbligo, il costo forfettario a esame è di circa 1.060 Euro iva inclusa, senza considerare le spese per il personale, con un rimborso SSN attualmente di 2.072,94 Euro. Il piano di internalizzazione nel primo anno di tutti gli esami al momento in service esterno necessita di una valutazione preliminare dell'attuale attività ambulatoriale, che ha già portato, nei primi sei mesi di utilizzo del service esterno per gli esomi clinici, di una richiesta di 182 esomi clinici in NGS, in media quindi di 30/mese e proiezione di 364/anno. Le valutazioni sui 240 esomi all'anno come base di gara sarebbero quindi in proiezione aumentati del 50%, alla luce del continuo utilizzo della nuova tecnologia per la diagnostica genetica. Con il quinto d'obbligo si recupererebbe il 20% di quel 50% in più, che già implica un continuo e progressivo aumento, già lineare, dell'utilizzo degli esomi clinici. Al momento questa operazione rimane in isocosto.



Figura 1 – Strumento NextSeq 550Dx

## 5.2 Definizione obiettivi a tre anni

Considerando la prima fase di internalizzazione degli esami attualmente in service esterno, occorre valutare alcuni elementi importanti su cui impostare gli obiettivi a tre anni:

- la tecnologia NGS sta diventando l'opzione di scelta per la diagnostica molecolare dei laboratori di genetica, contenendo l'utilizzo di metodiche a bassa produttività, che richiedono molto tempo e molta manualità per l'esecuzione;
- l'Azienda prevede, dopo un primo anno ad obiettivo minimo di internalizzazione dei 240 esami di NGS mandati in service, un aumento importante del numero di esami in arrivo presso il laboratorio di Genetica, considerando anche che dopo sei mesi di service, si è reso necessario rinegoziare le condizioni con alcune ditte a cui è stato affidato il service per superamento del tetto di esami eseguiti;
- la ridefinizione dei flussi diagnostici prende ora in considerazione sempre frequentemente l'utilizzo delle nuove metodiche molecolari ad alta produttività per acquisire importanti informazioni da utilizzate per gestione del paziente, dettate anche dagli aggiornamenti delle linee guida utilizzate dalle varie specialità mediche;
- l'attuale implementazione, al momento solo tecnologica, accentra verso l'Azienda un numero importante di campioni esterni attraverso ambulatori specialistici, già centri di riferimento regionali, come l'Audiovestibologia, per il trattamento e la cura delle ipoacusie congenite, e l'Ematologia, per la gestione di pazienti con malattie mieloproliferative, e con l'acquisizione di un'offerta diagnostica completa, il laboratorio di genetica aziendale diventerebbe anch'esso centro di riferimento regionale per tali patologie;
- l'attuale bando di gara di cui sopra, genera un'internalizzazione di esami in isocosto, ma con gli anni sarà necessario investire in personale per poter gestire un carico diagnostico in aumento, presumibilmente lineare, ma con potenzialità esponenziali se si amplia l'offerta diagnostica (aumentando la tipologia di esami in offerta, aumenta anche il numero di nuovi pazienti a cui viene richiesto tale esame).

Tabella 3- Programmazione primo anno di progetto

Fasi	1°anno											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Piano di internalizzazione esami in service												
Implementazione esami												
Ridefinizione carichi di lavoro												
Valutazioni doppi turni												
Accentramento esami in ASST												
Centro di riferimento												
Da SSD a UOC												

Nel primo anno di sviluppo del progetto, l'obiettivo principale è l'internalizzazione completa di tutti gli esami che sono stati affidati a service esterni, a partire dalla scadenza del contratto di assegnazione esterna.

L'attività partirebbe con lo stesso personale già afferente al laboratorio già con esperienza acquisita in NGS (tecnica e analisi dati), quindi già anche pronta per la pianificazione dell'implementazione degli

Progetto di Implementazione e Sviluppo di una SSD Laboratorio analisi-SMeL specializzato in Citogenetica e Genetica Medica

esami, con il passaggio in diagnostica dei pannelli oncoematologici mieloidi già in attuazione presso il laboratorio per un'attività di ricerca avviata due anni prima sullo strumento di proprietà dell'Università dell'Insubria (MiniSeq). Questo strumento, dopo accordo Azienda-Università, passerà sotto la gestione di assistenza all'Azienda con un costo annuale di 5.000 Euro. Lo strumento verrà utilizzato come back-up per lo strumento di riferimento NextSeq 550dx, pur essendo meno performante (3 esomi per cartuccia contro i 15 dello strumento di riferimento), ma egualmente ad alta produttività. Ovviamente questa redistribuzione di nuovi esami in nuove tecnologie necessita di una ridefinizione dei carichi di lavoro (meno manualità, più analisi dei dati mediante programmi di bioinformatica), e con l'aumento degli esami in entrata si analizzerà la possibilità di valutare i doppi turni del personale, tenendo presente che l'attività del laboratorio di genetica è di 5 giorni su 7, salvo urgenze per diagnosi molecolare di leucemia promielocitica che richiede un TAT di 24 ore. Parallelamente a questa analisi sui doppi turni, si inizierà il programma di accentramento degli esami molecolari che vengono eseguiti da altri centri esterni privati, mediante un progetto di implementazione ambulatoriale che porterebbe, nell'anno successivo del progetto, a un raddoppio dell'attività ambulatoriale assumendo un altro medico genetista e con il mantenimento delle liste sempre aperte, garantendo un afflusso continuo di visite. L'accentramento porterà anche a un consolidamento al laboratorio dell'Azienda come centro di riferimento per ipoacusia congenita (in collaborazione con l'ambulatorio di Audiovestibologia) e per le malattie mieloproliferative (in collaborazione con l'ambulatorio di Ematologia).

Tabella 4- Programmazione secondo anno di progetto

Fasi	2°anno												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Piano di internalizzazione esami in service													
Implementazione esami													
Ridefinizione carichi di lavoro													
Valutazioni doppi turni													
Accentramento esami in ASST													
Centro di riferimento													
Da SSD a UOC													

Nel secondo anno di progetto gli obiettivi principali rimarranno l'implementazione del numero di esami, senza trascurare la possibilità di un'eventuale necessità di aggiornamento tecnologico (supportato anche dal contratto di gara), e l'accentramento degli esami in ASST pianificando di offrire un service esterno in competizione con centri privati. La valutazione di una doppia turnistica dovrebbe ormai aver portato ad un esito finale, così come l'obiettivo del centro di riferimento per le due patologie prima elencate.

Tabella 5- Programmazione terzo anno di progetto

Fasi	3°anno												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Piano di internalizzazione esami in service													
Implementazione esami													
Ridefinizione carichi di lavoro													
Valutazioni doppi turni													
Accentramento esami in ASST													
Centro di riferimento													
Da SSD a UOC													

La continua attività di implementazione quali/quantitativa degli esami mediante anche accentramento degli esami, porta all'obiettivo principale del terzo anno di progetto, il passaggio dell'SSD a OUC, partendo dalla considerazione che la continua implementazione e il continuo accentramento degli esami nel laboratorio aziendale di genetica porterà ad un aumento del fatturato annuale del laboratorio (obiettivo minimo, triplicato in tre anni), alla necessità di aumentare il personale del laboratorio, giustificando così la necessità di tale passaggio.

Il progetto prende quindi in considerazione, sotto un aspetto organizzativo progettualizzato, le grandi potenzialità delle nuove tecnologie, con caratteristiche totalmente diverse da quelle delle tecnologie finora utilizzate, e l'offerta diagnostica Aziendale, che utilizza le nuove tecnologie per una sua implementazione quali-quantitativa (Figura 2).



Figura 2 - Correlazione tra implementazione tecnologica e offerta diagnostica

### **5.2.1. Implementazione quanti/qualitativa esami (esomi e progressivo accentramento esami su piattaforma high-throughput)**

Dopo il passaggio progressivo degli esami in service esterno all'interno dell'Azienda, ed essendo in pratica oltre la soglia dei 240 esami in service esterno, l'obiettivo conseguente è implementare l'offerta diagnostica diversificando la tipologia del gruppo di patologie specifiche. C'è quindi la possibilità per l'Azienda di offrire, nell'ambito della diagnostica oncoematologica, un utilizzo dell'NGS per pannelli delle patologie della linea mieloide (malattie mieloproliferative, leucemie acute mieloidi) ora eseguite in genetica mediante metodologie tradizionali, che richiedono tempo e offrono informazioni limitate. L'UOC di ematologia partecipa con il laboratorio di genetica da ormai tre anni a un progetto sperimentale di validazione su pazienti interni di pannelli NGS precustomizzati (non esomi, ma pacchetti di geni ben definiti). Questo progetto ha portato un'alta esperienza sulla metodica del personale dedicato e la validazione di pannelli che ora sono pronti per l'utilizzo diretto in diagnostica. L'Azienda ha quindi preso in considerazione la valutazione di tale passaggio.

Partendo dall'esecuzione di 225 test su pannelli NGS da eseguire su NextSeq 550dx, si prospetta in 110.000 Euro, IVA inclusa, di costi nascenti per l'Azienda, con un costo a test di circa 520 Euro, sempre IVA inclusa.

Attualmente, 70 dei 240 esami in service esterno riguardano pannelli NGS per l'identificazione di varianti genetiche responsabili di sordità congenita, sia sindromica che non sindromica. Questi pannelli vengono richiesti nell'ambulatorio di genetiche dal medico genetista dopo valutazione ambulatoriale audiovestibologica. Ogni anno 100 pazienti vengono testati per varianti legate e a sordità a carico dei geni più comunemente responsabili di tale patologia (connessine), di cui 70 necessitano di pannello NGS costituito da 64 geni. L'audiovestibologia dell'Azienda risulta centro di riferimento pediatrico per ipoacusia congenita, e un possibile affiancamento della genetica aziendale, grazie all'utilizzo di tecnologia high-throughput (NGS), consentirebbe anche a quest'ultima di diventare centro di riferimento regionale, con conseguente gestione e protocolli accordati tra le due unità. Da questo primo anno si comincerebbe a considerare l'accentramento anche di tali esami in previsione di creare un centro di riferimento aziendale unico di presa in carica del paziente e diagnostica molecolare genetica.

### **5.2.2. Ridefinizione dei carichi di lavoro e integrazione tra le figure professionali afferenti (Medici, biologi, tecnici di laboratorio)**

Attualmente il personale dedicato nel laboratorio di genetica è costituito da 1 medico, con attività ambulatoriale e di analisi e firma referti; 4 biologi, 3 dei quali impegnati in citogenetica ed array CGH e 1 in diagnostica molecolare, tutti con validazione e firma referti; 4 tecnici di laboratorio, 2 impegnati in processamento colture per citogenetica e preparazione vetrini arrayCGH, 2 in diagnostica molecolare per processamento campioni ed esecuzione sessioni analitiche di diagnostica molecolare, con validazione tecnica; 2 borsisti, supportati da finanziamenti esterni, con attività di ricerca in NGS oncoematologica.

Il personale in formazione consta attualmente di 2 laureandi, unicamente con funzioni di supporto tecnico e medico.

Progetto di Implementazione e Sviluppo di una SSD Laboratorio analisi-SMeL specializzato in Citogenetica e Genetica Medica

L'adozione di nuove tecnologie diagnostiche sposterà sicuramente delle attività nuovi compiti legati a nuove attività, specialmente nel settore in implementazione come la diagnostica molecolare tramite utilizzo piattaforma high-throughput.

Necessariamente la diagnostica si sposterà sempre di più su piattaforma NGS, mantenendo inalterati i carichi relativi alla routine in alcuni casi (Diagnostica costituzionale), mentre si osserverà una redistribuzione degli algoritmi diagnostici dalle tecnologie tradizionali all'NGS in oncematologia.

Le metodiche attualmente in uso nella sezione di diagnostica molecolare richiedono tra i 400 e i 600 minuti di TAT per 6 campioni (tra 66 e 100 minuti a campione) per la valutazione di singoli polimorfismi (varianti del DNA), distribuiti pressoché equamente tra tecnici, biologi e medico.

Tabella 5 – Personale laboratorio genetica medica

Figura professionale	numero	attività	ridistribuzione	Eventuale nuovo reclutamento
Medico	1	Ambulatorio e firma referti	Ambulatorio, firma referti, analisi esomi, progettazione pipelines NGS	1
Biologi	4	Analisi citogenetica, arrayCGH, validazione e firma referti	Analisi citogenetica, arrayCGH, validazione e firma referti, analisi esomi, progettazione pipelines NGS	1
Tecnici di laboratorio	4	Processamento campioni, esecuzioni analisi, validazione tecnica	Processamento campioni, esecuzioni analisi, validazione tecnica, preparazione librerie e NGS	1
Borsisti	2	Attività di ricerca	Attività di ricerca e supporto progettazione pipelines NGS	N/A
Laureandi e specializzandi	2	Supporto processamenti, supporto attività ambulatoriale	Supporto processamenti, supporto attività ambulatoriale	N/A

Il passaggio all'NGS porta ad un tempo di lavorazione variabile dovuta alla nuova tecnica che prevede il passaggio id processamento del campione, come le metodiche tradizionali, la preparazione di una libreria di riferimento, il sequenziamento del campione e l'analisi del dato con preparazione del referto, seguendo tempistiche altamente definite in tutte le parti, eccezion fatta per l'analisi del dato e per la produzione del referto.

Per 16 campioni oncoematologici analizzati con pannello NGS definito di 50 geni ed eseguito su MiniSeq, i tempi di produzione del dato comprende 3 giorni lavorativi, incluso il tempo macchina (analisi strumentale senza bisogno dell'operatore) e l'analisi secondaria del dato; i tempi di refertazione (che includono anche l'analisi terziaria) richiedono 30 giorni massimo, con necessità di 7 giorni in caso di diagnosi di leucemia acuta. Lo stesso strumento permette con le stesse tempistiche di produrre 3 esomi clinici (costituzionale), un quinto di quelli potenziali totali per corse su NextSeq 550dx.

La manualità è ridotta al minimo e il lavoro di preparazione del campione ha una grande *compliance* come carico sostenibile da un singolo tecnico. Il tempo macchina (neutrale di 17 ore) non viene calcolato sul personale. Il lavoro con più carico riguarda la refertazione, da parte di biologi e medici, in analisi terziaria del dato prodotto, già filtrato da algoritmi applicati dall'analisi secondaria.

La necessità di reclutamento di nuovo personale sarà valutata nella situazione in divenire. Attualmente è in via di espletamento il concorso per l'assunzione di un medico genetista a tempo indeterminato, che permetterebbe all'attuale medico di dedicare più tempo alla refertazione degli esami in NGS.

Con la necessità di implementazione del numero di esami, successivamente si renderà necessario l'aumento dell'attività ambulatoriale, con maggiore impegno del personale medico, e un incremento di esami da refertare necessariamente richiederà l'assunzione di un biologo.

### **5.2.3. Analisi possibilità doppi turni per aumentare la capacità diagnostica**

Il passaggio alla nuova tecnologia richiede necessariamente una redistribuzione di carichi di lavoro delle professionalità presenti nell'SSD. Come definito in precedenza, il personale tecnico ha un buon margine di implementazione del carico di lavoro, essendo la parte di preparazione del campione a bassa manualità. L'eventuale necessità di passare ai doppi turni di lavoro dovrebbe essere valutata in base alle necessità diagnostiche comprendenti tutte le figure professionali.

L'unica attualmente possibile è il doppio turno del personale medico, il profilo professionale che attualmente ha in previsione, con concorso in espletamento, due persone in organico.

Lo spostamento di un medico in ambulatorio, con diminuzione del carico di refertazione su tale figura, renderebbe necessaria l'assunzione di un biologo.

L'assunzione di un nuovo tecnico sarebbe necessaria per garantire il doppio turno a tale figura.

Gli orari giornalieri del personale, di 7 ore e 36 minuti, sarebbero divisi in 2 turni di 7 ore e 36 minuti (7-14,36 e 13-20,36).

La possibilità di una nuova organizzazione del lavoro andrebbe valutata tra la seconda metà del primo anno e la prima metà del secondo, partendo dal presupposto che dopo la prima metà del primo anno tutte le figure professionali aderenti al progetto di implementazione siano costituite da almeno due persone.

La possibilità di doppi turni va valutata tenendo conto di diverse variabili.

Tabella 6 – Elementi per valutazione doppi turni

Figura professionale	attuale	In prospettiva	pro	contro
Tecnico di laboratorio	1 a tempo pieno	2 in doppio turno	-possibilità doppi turni; -implementazione sviluppo nuove aree della SSD (arrayCGH)	-poco impatto sull'aumento del numero degli esami
biologo	1 a tempo pieno	2 in doppio turno	- aumento potenzialità di refertazione; -refertazione in tempi più brevi; -miglioramento gestione totale nella redazione del referto finale	-incardinamento nella sola attività di NGS; -non strettamente necessaria, allo stato di flusso attuale, una refertazione nelle ore notturne
medico	1 a tempo pieno	2 in doppio turno	- aumento potenziale di refertazione; - possibilità di incremento attività ambulatoriale	- ambulatorio potenziabile non in doppio turno; -figura che non può essere contemporaneamente impiegata in ambulatorio e refertazione

Analizzando le possibilità di una turnistica su due fasce orarie, la considerazione finali, teoriche da applicare su campo, sarebbero:

- sbilanciamento figure professionali nell'economia della nuova tecnologia in uso;
- doppia turnistica tecnico di laboratorio non necessaria per poco margine di incremento del numero di esami;
- tecnico in doppio turno solo per trasformazione di tutto il laboratorio in H24 (e ovviamente 7/7), attualmente non necessario;
- i due medici sono meglio utilizzabili non in turnistica, ma in contemporanea per implementare numero di visite ambulatoriali piuttosto che utilizzarli longitudinalmente solo in refertazione;
- il personale biologo non necessiterebbe di doppia turnistica se non con l'implementazione dell'attività ambulatoriale del personale medico;
- il doppio turno incardina il biologo solo su NGS.

#### 5.2.4. Accentramento di esami a livello regionale

L'accentramento a livello regionale di esami specifici di genetica mediante NGS in Azienda, deve reggere su due fondamenti: l'offerta quali/quantitativa a livello regionale e l'attività ambulatoriale all'interno dell'Azienda.

L'offerta quali/quantitativa è la attuale situazione degli esami in service all'esterno, con prezzi concorrenziali di spin-off universitari rispetto a grandi gruppi, con tempistiche di refertazione ai limiti delle direttive regionali. I grandi gruppi privati attualmente investono sui grandi numeri di esami a costo relativamente basso (esami di chimica clinica) con rischi professionali minori.

L'attività ambulatoriale all'interno dell'Azienda diventa il primo punto di accentramento. A parte l'educazione continua ai colleghi degli altri reparti sulle nuove possibilità diagnostiche a disposizione in Azienda, diventa anche fondamentale l'inclusione di essi mediante formazione di gruppi multidisciplinari per la diagnosi. Questo coinvolgimento degli ambulatori interni consolida l'utilizzo della nuova metodica e richiama pazienti ambulatoriali in Azienda.

L'attività dell'Ambulatorio di genetica, ora a carico di un solo medico, riporta nel primo mese del 2022, che dà il dato pulito su un singolo medico, 78 prime visite che hanno portato alla richiesta di 14 pannelli di NGS. Quindi il 18% delle prime visite ambulatoriali di genetica porta a una richiesta di NGS.

Riportate a una proiezione annuale, sarebbero 168 NGS. Attualmente il numero da considerare è l'attuale 240, il numero degli NGS richiesti in service esterno. Per il mese di gennaio 2022, unico mese ad un solo medico riportato per le statistiche interne, sono state considerate solo le reali giornate lavorative ambulatoriali, 13 mattine di 6 pazienti ciascuna, sulle potenziali 19 del mese, con quindi 114 visite e 20 richieste di NGS, mantenendo costante la percentuale di NGS richieste su prime visite, con proiezione annuale di 240. L'assunzione di un nuovo medico genetista a tempo pieno porterebbe quindi a raddoppiare il numero di richieste a 480. La richiesta del nuovo medico genetista è attualmente alla fase di espletamento del concorso. La soglia di 480 NGS derivanti dalla sola attività ambulatoriale dell'ambulatorio di genetica rimane soglia teorica di saturazione dell'attività di due medici genetisti.

L'aumento degli esami da accentramento deve derivare soprattutto dagli ambulatori interni all'Azienda, a partire dall'ambulatorio di Ematologia dell'Azienda, per il quale la genetica ha già in essere una gara per l'esecuzione di 225 pannelli NGS customizzati per la diagnostica oncologica mieloide, diagnostica di cui l'ambulatorio di Ematologia è in procinto di essere centro di riferimento per la REL (Rete Ematologica Lombarda).

### **5.2.5. Formazione di un centro di riferimento per patologie genetiche definite**

Per l'accentramento degli esami a livello regionale, oltre all'implementazione delle prime visite degli ambulatori interni all'Azienda, è fondamentale acquisire pazienti a livello regionale mediante costituzione di centri di riferimento per definite patologie genetiche.

A parte l'introduzione in diagnostica NGS di esami di oncoematologia con possibile costituzione di centro di riferimento regionale in malattie mieloproliferative, è necessario affiancare l'ambulatorio Aziendale di Audiovestibologia per l'ipoacusia, attualmente già centro di Riferimento regionale per l'ipoacusia. Il laboratorio di genetica potrebbe diventare anch'esso centro di riferimento per la diagnostica di ipoacusie non sindromiche e sindromiche.

Un'analisi retrospettiva della diagnostica sulle ipoacusie eseguite dal Laboratorio di genetica aziendale, ha evidenziato che gli esami di primo livello eseguiti in sede con metodiche di sequenziamento tradizionale ha avuto una *detection rate* (quota di rilevazione di mutazioni in pazienti con ipoacusia) del 40%; la *detection rate* è salita al 52% con l'utilizzo di metodiche di secondo livello (NGS) in seconda battuta su pazienti negativi al primo livello.

Questo passaggio porterebbe ad un considerevole aumento dei campioni/anno (anche di 4 volte; incidenza sordità ereditaria in Lombardia 0,1-1,5 per mille nati, natalità in Lombardia 75.000 nel 2018) considerando che attualmente i campioni per la ricerca di mutazioni legate alla sordità vengono mandati ad un centro fuori regione, mancando un centro di riferimento regionale; l'implementazione tecnologica posizionerebbe il laboratorio strategicamente a centro di riferimento regionale per l'analisi mutazionale (con una copertura di geni/malattia superiore al 90% contro un 10% attuale).

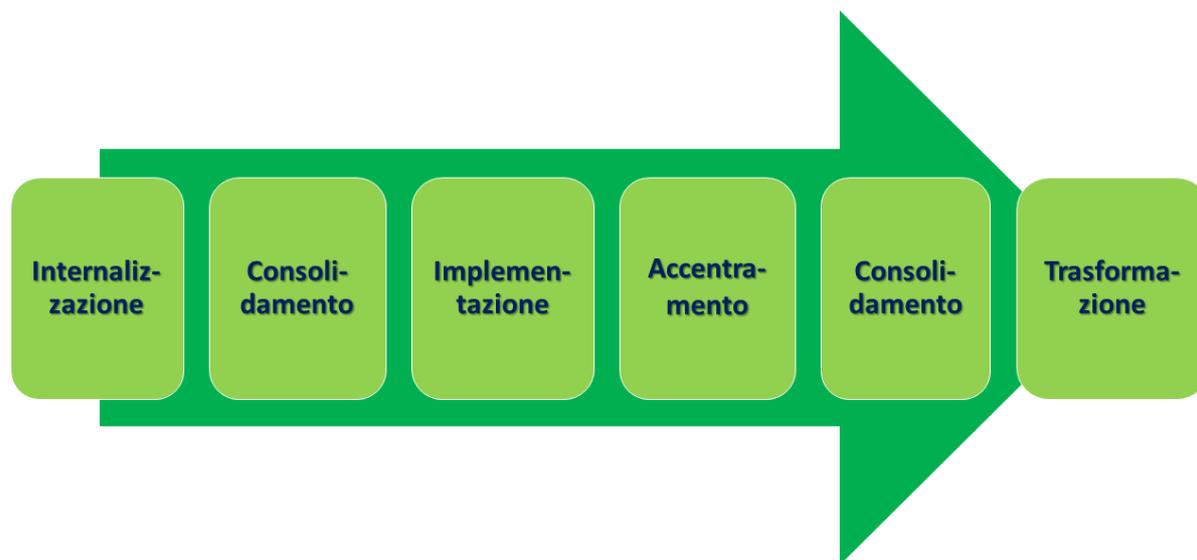
#### **5.2.6. Passaggio da SSD a UOC o eventuale creazione nuova UOC**

Il progressivo e ponderato aumento del numero di esami in ingresso nel laboratorio di genetica, l'aumento del personale afferente e l'incremento del fatturato annuo porterebbero necessariamente a considerare il passaggio dell'SSD in UOC. L'acquisizione di laboratorio di riferimento giustificerebbe l'UOC con funzione di committenza aziendale o di amministrazione per settori di attività o ambiti organizzativamente riconoscibili, individuati come prioritari dalla programmazione regionale o locale ed economicamente rilevanti quanto a risorse da allocare; anche l'assicurazione di funzioni di produzione di prestazioni o di servizi che mobilitano un volume di risorse qualitativamente e quantitativamente significativo rientra nelle funzioni dell'UOC con esercizio di funzioni di rilievo nel supporto alla direzione aziendale riguardanti attività prioritariamente connesse con la pianificazione e con la crescita organizzativa dell'Azienda; in ultimo, con l'acquisizione e la formazione di personale ad alta specializzazione, la coordinazione di processi professionali ad elevata complessità ed integrazione trasversalmente a diverse strutture dell'Azienda giustifica appieno le qualifiche di Unità Operativa Complessa.

In alternativa, l'SSD diventerebbe il fulcro di una nuova realtà includente la creazione di una nuova UOC, unicamente laboratoristica con annesso l'ambulatorio specialistico di genetica, secondo un progetto di piattaforma aziendale per la diagnostica ad alta produttività che fornisce tutti i servizi di biologia molecolare non solo genetica, ma anche microbiologica, annessa al servizio trasfusionale, ed esami molecolari di pertinenza di anatomia patologica. Tale "piattaforma" aziendale verrebbe organizzata utilizzando la tecnologia NGS in utilizzo nel laboratorio di genetica, e raccoglierebbe specialisti delle proprie aree di afferenza alla piattaforma.

Quest'ultima possibilità di creazione di una piattaforma aziendale dovrebbe essere organizzata in seguito ad un piano regionale ben definito, atto a creare all'interno di ogni ASST, una piattaforma di servizi diagnostici capace anche di far fronte alle richieste quantitative e organizzative della nuova organizzazione della sanità lombarda.

In definitiva questo progetto porta un notevole vantaggio all'Azienda grazie a un'implementazione dell'offerta diagnostica basata sull'adozione di un nuovo approccio tecnologico ad alta produttività; seguendo il cronoprogramma, l'obiettivo principale per una favorevole trasformazione risiede nella gestione corretta del numero di esami da internalizzare in diverse fasi e modalità, confermate sempre da un'afa sedi consolidamento, fino alla trasformazione dell'SSD in una UOC a specializzazione diagnostica (Figura 3).



*Figura 3 – Progressione acquisizione esami*

## **6. ANALISI FATTIBILITÀ DEL PROGETTO: PRIORITIZZAZIONE OBIETTIVI E POSSIBILITÀ DI SVILUPPO OLTRE I 3 ANNI**

Il progetto parte con alcuni aspetti da sviluppare già in fase di espletamento:

- Indizione di procedura aperta sopra soglia comunitaria da espletare ai sensi dell'ART. 60 DEL D. LGS. 50/2016 mediante piattaforma informatica regionale SINTEL, per l'affidamento per un periodo di 6 anni con opzione di ripetizione per un ulteriore anno, della fornitura in service di un sistema per l'esecuzione di procedure di sequenziamento NGS ad alto output per le esigenze della SSD SMEL citogenetica e genetica medica dell'ASST dei Sette Laghi (importo complessivo di spesa ASST Sette Laghi € 1.779.492,00 IVA 22% compresa) (Determinazione dirigenziale N.225 del 25/02/2022);
- bando di concorso pubblico n. 1 incarico nel profilo di Dirigente Medico – Disciplina di Genetica Medica da assegnare alla Struttura Semplice Dipartimentale SMEL Specializzato in Citogenetica e Genetica Medica (deliberazione n. 480 del 6.8.2021);
- in fase di formulazione di capitolato d'appalto per la fornitura in service di pannelli NGS per le analisi di oncoematologia molecolare presso l'SSD SMEL citogenetica e genetica medica.

Obiettivi prioritari, nell'ordine:

- internalizzazione esami attualmente in service esterno;
- implementazione numero esami NGS:
  - o accentramento esami regionali;
  - o trasformazione SSD in centro di riferimento per patologie genetiche costituzionali (ipoacusia congenita) e somatiche (neoplasie mieloproliferative);
- consolidamento personale afferente con nuove assunzioni di figure altamente specializzate;
- trasformazione i dell'SSD in UOC.

Possibilità di sviluppo oltre i tre anni:

- gara ancora attiva con possibilità di ripetizione di un anno con possibilità di valutare l'applicabilità dei flussi di lavoro a nuove tecnologie ad alta produttività con ricaduta diagnostica (*RNA sequencing, Whole Exome Sequencing*);
- sviluppo fornitura di servizi esterni per centri convenzionati pubblici e privati;
- polo di formazione per personale ad alta specializzazione (tecnici di laboratorio, biologi, medici), essendo l'ASST Sette Laghi polo universitario (Università degli Studi dell'Insubria).

Questo progetto prevede un'implementazione continua sia dell'offerta diagnostica che dell'innovazione tecnologica, sempre continua e a prezzi sempre più bassi, permettendo così un flusso ciclico di azioni rimodellate sulle necessità crescenti (Figura 4).

Tale percorso ovviamente non prende in considerazione solamente il rapporto tra l'offerta diagnostica e quella tecnologica, ma deve considerare anche il flusso interno legato alla flessibilità del personale, sempre più indirizzato verso le nuove tecnologie. È necessario quindi, dopo il primo processo di

internalizzazione, inteso come processo volto all'acquisizione di esami, riorganizzare o pianificare una riorganizzazione del personale addetto.



*Figura 4 – Ciclicità del processo di acquisizione esami*

## 7. ANALISI DEI COSTI DI IMPLEMENTAZIONE E RISULTATI ATTESI (con esplicitazione degli indicatori utilizzati)

Il progetto prevede un'implementazione del processo lavorativo del settore di biologia molecolare, con modificazione dei flussi lavorativi, un aggiornamento tecnologico con possibilità di ulteriore e graduale implementazione secondo le regole definite delle nuove tecnologie, con anche un conseguente abbassamento dei prezzi dei reagenti utilizzati per l'ottenimento dei dati da refertare.

Gli indicatori utilizzati sono ovviamente il numero di esami eseguiti con successiva analisi secondaria e terziaria del dato e preparazione del referto.

Ad ogni referto corrisponde quindi un solo paziente e il numero di esami riflette in questo caso esattamente il numero di analisi eseguite.

Il primo anno prevede le spese di service dello strumento, con ammortamento del costo di questo, diluito in 5 anni con possibilità di riscatto dello strumento.

Tabella 7 – Costi fissi per NGS costituzionale e somatico (oncoematologico)

(IVA 22% inclusa)	Primo anno	Secondo anno	Terzo anno
Materiale diagnostico in vitro	237.265,60 Euro	355.896 Euro	474.528 Euro
Canoni di noleggio	29.658,20 Euro	29.658,20 Euro	29.658,20 Euro
Manutenzioni in service	29.658,20 Euro	29.658,20 Euro	29.658,20 Euro
Materiale diagnostico in vitro oncoematologia	0	103.700 Euro	155.550 Euro

Il numero di esami pianificati quindi a partire dal primo anno riguarderebbero solo il costituzionale, con 240 esomi per recuperare il numero di esami attualmente in service esterno (240 esomi su 240 pazienti).

Un numero aggiuntivo di esami eseguiti nell'ambito oncoematologico sarebbe presente da secondo anno, 200 soluzioni NGS Myeloid da eseguire con la stessa strumentazione utilizzata per il costituzionale, caricando quindi solo spese per reagenti e consumabili utili per l'esecuzione degli esami.

Il costo a esame solo con reagenti sarebbe di 988,60 Euro IVA inclusa per il costituzionale e di 518,50 Euro, sempre IVA inclusa per oncoematologia.

IL progetto prevede in implementazione del 50% degli esami ogni anno in via del tutto al ribasso come stima valutativa, anche per la revisione del contratto dei costi per reagenti necessario.

Con il quinto d'obbligo nella presente nella gara per l'esecuzione degli esami di genetica costituzionale (esomi), l'isocosto è garantito fino al 20% in più degli esami; oltre questa soglia è da rivedere con l'azienda fornitrice il costo della fornitura dei reagenti in sede di contrattazione.

Progetto di Implementazione e Sviluppo di una SSD Laboratorio analisi-SMeL specializzato in  
Citogenetica e Genetica Medica

Tabella 8 – Costi variabili per il personale dedito ai flussi di lavoro NGS (in Euro IVA inclusa)

Figura professionale	2022	2023	2024
Medico	76,92	76,92	76,92
Biologo	50,48	100,96	100,96
Tecnico	30,05	30,05	60,10
Costo personale a esoma/oncoemat.	157,45	207,93	237,98

Le spese fisse riguardanti il personale vengono relazionate al singolo esame e vanno quindi riportate come costi aggiuntivi fissi per esame.

Considerando fisse forfettarie le spese per figura professionale presente nel laboratorio di genetica dedicata a produzione referti NGS (80.000 Euro per medico, 70.000 Euro per biologo, 50.000 Euro per tecnico, tutto compresi di IVA) e fisse le 52 settimane lavorative all'anno e con impegno per figura professionale dedicata a NGS (40% medico, 60% il biologo e 50% il tecnico), si possono fare diverse opzioni di spesa del personale per esame.

Come precedentemente ipotizzato, l'impegno per figura professionale può essere diversificato e modulato a "saturazione" del tempo dedicato.

Una seconda figura di medico potrebbe essere impiegato per raddoppiare il numero di prestazioni ambulatoriali per implementare il numero di esomi in entrata, mantenendo la percentuale osservata fino ad ora, oppure potrebbe entrare a far parte del personale dedito alla refertazione. Il tecnico ha grande compliance per quanto riguarda le possibilità di carico di lavoro. Il biologo comunque è quello più soggetto a carico lavorativo in sede di refertazione e di flusso di lavoro NGS.

Ipotizziamo l'assunzione di un medico nel primo anno di progetto, di un biologo nel secondo e di un tecnico nel terzo (Tabella 8), le spese fisse del personale calcolate vanno aggiunte al costo fisso per esame, 988,60 Euro per gli esomi e 518,50 Euro per la Myeloid solution per gli oncoematologici.

Per la valutazione dei costi e dei ricavi nei tre anni di progetto si può ipotizzare quanto mostrato nella Tabella 9, tenendo conto di due punti non considerati:

- non vengono considerate le attività ambulatoriali come numero di pazienti, come ricavi da prime visite, tenendo tale dati solo come reservoir di pazienti da sotto porre ad esomi (con le percentuali indicate già in precedenza);
- i numeri sono stati ricavati da regole basate solamente sul numero di esami /anno e ricavate da numeri minimi posti come obiettivi annuali.
- Esami 1° anno: 240 esomi, 200 oncoematologici (Myeloid solution), costo medio a esame (solo reagenti): 988,60 Euro NGS, 518,50 Myeloid. Costo personale a esame: Vedi tabella 4; ricavo a esame 2072,74 Euro.

Tabella 9 – Costi e ricavi

Indici di valutazione	Primo anno	Secondo anno	Terzo anno
Numero esami	240	560	780
Costi fissi (in Euro lordi)	296.582	518.212,40	689.394,40
Costi variabili (in Euro lordi)	37.788	116.440,80	185.624,40
Rientro (in Euro da SSN)	497.457,60	1.160.734,40	1.616.737,20
Bilancio (in Euro lordi)	+ 163.087,60	+ 526.081	+ 741.718,40

## Progetto di Implementazione e Sviluppo di una SSD Laboratorio analisi-SMeL specializzato in Citogenetica e Genetica Medica

Un altro elemento da tenere in considerazione riguardo i costi fissi sono le condizioni dei bandi di gara attivi e in via di perfezionamento prima della stesura delle procedure di gara. Ciò non andrebbe a influire in maniera significativa sui numeri finali, rimodulando dopo il primo anno la possibilità di rivedere il costo a esame, con margini variabili.

## **8. CONCLUSIONI**

Questo progetto coinvolge il laboratorio di genetica dell'Azienda ospedaliera dell'ASST Sette Laghi di Varese ed è orientato alla riorganizzazione dell'attività diagnostica nel settore di biologia molecolare dell'SSD in questione.

L'implementazione tecnologica porta necessariamente ad una riorganizzazione dei flussi di lavoro e un apprendimento delle nuove tecnologie da parte delle figure professionali afferenti alla struttura.

Il punto fondamentale di tale progetto riguarda l'acquisizione di nuove tecnologie atte ad aumentare la produttività del laboratorio aziendale sia da un punto di vista qualitativo che quantitativo con una offerta diagnostica ad alto livello tecnologico, agendo quindi sul lato qualitativo della produzione del dato per competere con le strutture concorrenti private presenti sul territorio. L'aumento quantitativo previsto riguardo al numero di esami in crescita continua crea la competizione sul territorio anche sui grandi numeri di produzione diventando anche un ente erogatore di service esterni anche per altre strutture.

Questa riorganizzazione porterebbe l'Azienda a un alto livello di offerta diagnostica all'utenza diventando un centro di riferimento nell'area della Lombardia nord ovest.

## 9. BIBLIOGRAFIA

Jefferson T, Cerbo M, Chiarolla E, Di Maria E, Favarato M, Gillespie F, Lo Scalzo A, Pinotti G, Turchetti D, Perrini MR - Agenas - HTA Report -“Next Generation Sequencing (NGS)” Roma, marzo 2017

Documento Commissione SIGU-NGS - Il sequenziamento del DNA di nuova generazione: indicazioni per l'impiego clinico. Versione gennaio 2016 – finale

Ungar WJ. Next Generation Sequencing and Health Technology Assessment in Autism Spectrum Disorder. J Can Acad Child Adolesc Psychiatry. 2015 Fall;24(2):123-7

