

Riorganizzazione della Rete delle Strutture Pubbliche di
Diagnostica di Laboratorio

Proposta per le attività di GENETICA MEDICA

Premessa

In ambito regionale diverse strutture e servizi svolgono attività assistenziale nel settore della Genetica Medica sia a livello clinico che di laboratorio. Il notevole progresso culturale nell'ambito della conoscenza delle basi genetiche delle malattie, da un lato, e l'enorme sviluppo tecnologico che consente oggi di effettuare test diagnostici con modalità sino a poco tempo fa neppure immaginabili, ha determinato una crescente richiesta di prestazioni specialistiche (test) in ambito genetico.

In merito all'analisi del materiale genetico per malattie oggetto della genetica medica, le norme di riferimento sono sostanzialmente:

- **Decreto Ministeriale (D.M.) 24 aprile 2000** "Adozione del progetto obiettivo materno-infantile relativo al Piano sanitario nazionale per il triennio 1998-2000", in particolare al capitolo 7 "Malattie genetiche e rare". Tra gli obiettivi dei Piani Sanitari Nazionali 2003-2005 e 2006-2008 vi è lo sviluppo della rete delle malattie rare.
- Linee guida per le attività di Genetica Medica approvate dalla Conferenza Permanente per i Rapporti fra Stato e Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano – ASR - (**G.U. n. 224 del 23.09.2004**). Successivamente, con proprio Decreto, il Ministero della Salute (**D.M. 8 Maggio 2007**) ha costituito un'apposita Commissione Nazionale con il compito di dare attuazione alle suddette linee guida definendo i servizi di Genetica Medica e il loro ruolo nell'ambito del Servizio Sanitario Regionale, fissare i criteri per la certificazione e l'accreditamento istituzionale delle strutture di Genetica Medica, pianificarne le attività per l'utilizzo ottimale delle risorse del SSN e SSR da destinarvi, fornire indicazioni sul corretto utilizzo dei test genetici, determinare le forme di collegamento con la rete delle malattie rare, definire indicatori di valutazione economica, fissare regole sulla pubblicizzazione e sulla promozione dei test genetici e sulla consulenza genetica, procedere alla divulgazione di raccomandazioni basate sull'evidenza scientifica in tema di Genetica Medica.
- **ASR per l'Attuazione delle linee guida per le attività di genetica medica n. 241 del 26-11-2009**, che sottolinea come i test genetici costituiscano un importante strumento diagnostico che prevede una valutazione clinica preliminare delle indicazioni ed una successiva interpretazione con il coinvolgimento non solo dell'individuo ma anche dei familiari, e con cui si invitano le Regioni ad impegnarsi a promuovere ed adottare percorsi diagnostico-assistenziali aderenti alle linee guida nazionali.
- **ASR Linee di indirizzo su La Genomica in Sanità Pubblica del 13.3.2013**, sottolinea ancora una volta come i test genetici debbano essere erogati dai laboratori di Genetica Medica in possesso dei requisiti previsti dalle precedenti normative e dalle raccomandazioni della Società di Genetica Umana (SIGU).
- **GU Serie Generale n.65 del 18-3-2017 - Suppl. Ordinario n. 15**: Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502.

In sintesi, la normativa nazionale riconosce che i test genetici devono essere di pertinenza delle strutture di genetica medica e che i professionisti coinvolti siano specialisti in genetica medica. A questi ultimi compete inoltre l'attività di consulenza genetica, comprensiva della comunicazione e discussione dei risultati dei test genetici per varianti germinali/constituzionali.

Nonostante gli sforzi verso la adozione di Linee Guida programmatiche, nella Regione Puglia le diverse esperienze e professionalità genetiche in ambito sanitario si sono maturate e sviluppate senza che venissero stabilite priorità e predeterminati criteri di relazione.

Se è vero, infatti, che sono state sviluppate ed implementate strutture che hanno visto nell'ambito della ricerca e diagnosi delle malattie genetiche la loro precipua funzione scientifico-assistenziale, è altrettanto evidente come, alla data attuale, la attività di genetica medica nella regione presenti un contesto scientifico-culturale ed assistenziale variegato di cui è difficile definire contorni e linee di sviluppo.

Il Coordinamento Regionale Malattie Rare (CoReMaR) ha, tra i propri obiettivi, avviato un importante passo verso un censimento delle strutture che si occupano di diagnostica genetica in ambito regionale e delle tipologia di prestazioni svolte. Il lavoro eseguito ha poi trovato riscontro nelle Linee Operative del Patto di Intesa, documento sancito in data 29 Febbraio 2016, in cui si delineano alcune linee programmatiche condivise.

Il censimento rappresenta una base di lavoro a che, una volta definita la rete di diagnostica, si possano poi definire comuni linee operative basate sui principi della:

- ▽ **APPROPRIATEZZA:** ai sensi del DM del 9/12/2015 (G.U. n.15 del 20/1/2016) relativo alle *“Condizioni di erogabilità e indicazioni di appropriatezza prescrittiva delle prestazioni di assistenza ambulatoriale erogabili nell'ambito del Servizio sanitario nazionale”*, la erogazione del test genetico, in considerazione del costo elevato e delle peculiarità in termini di informazione/comunicazione per il soggetto/il nucleo familiare, non può essere indiscriminata, ma deve rispettare specifiche modalità.
- ▽ **NON RIDONDANZA:** distribuzione, tra le strutture della Rete di seguito indicate, delle diagnostiche ad alta complessità e per malattie rare, favorendo la implementazione con malattie non diagnosticate in ambito regionale/nazionale.
- ▽ **INCLUSIVITA':** organizzazione della disponibilità dei servizi che, fermo restando la qualità tecnica e l'efficace utilizzo delle risorse, eviti uno spostamento significativo della popolazione e dei campioni biologici, anche in considerazione delle caratteristiche regionali.
- ▽ **DIFFERENZIAZIONE:** identificazione di aree/servizi con specifica vocazione (es. oncologia, coagulazione) per la realizzazione di una rete integrata di servizi il più ampia possibile.

Tipologia dei Servizi di Genetica in Puglia

L'adozione di una rete integrata per la programmazione dei Servizi di Genetica Medica ha rilevanti implicazioni di politica sanitaria in quanto sostituisce al concetto di competizione fra singole unità produttive quello di cooperazione all'interno della rete secondo i diversi livelli di complessità dell'intervento attribuito.

In tal senso la organizzazione della attività di Genetica medica parte da 2 linee fondamentali:

1. La attuale distribuzione dei servizi.
2. Le peculiarità geografiche della Regione Puglia.

Partendo quindi dai criteri sopra esposti, la organizzazione qui proposta non va interpretata come presenza di Centri con maggiore o minore rilevanza assoluta, ma più

correttamente come delineazione e definizione di compiti da svolgersi nell'ambito delle seguenti Tipologie di Servizio (Tabelle 1-4):

- ✓ **Servizi Clinici di Genetica Medica (SCGM)**
- ✓ **Laboratori di Genetica Medica (LGM)**

Organizzazione e Funzioni

L'autonomia dei SCGM all'interno delle AO/ASL/IRCCS è ormai imprescindibile, per l'alta specialità raggiunta e per la complessità della materia; il personale che opera nel loro interno deve essere adeguatamente formato (specializzato) e dedicato.

I LGM erogano prestazioni ad elevata specializzazione. In base al modello organizzativo proposto il loro numero e la loro ubicazione vengono stabiliti tenendo conto delle caratteristiche della popolazione interessata (bacino di utenza).

Date le caratteristiche di rete del modello prescelto, la realizzazione di un network informatico di comunicazione tra laboratori e servizi di genetica medica, che si interfacci con il SIMAR (Sistema Informativo Malattie Rare) della Regione Puglia, appare condizione necessaria ed imprescindibile per il funzionamento della rete diagnostica.

I **SCGM** si rivolgono ad individui o a famiglie che sono affetti, o a rischio di essere affetti, da malattie potenzialmente genetiche assicurando una diagnosi accurata e una consulenza per appropriate (informate) scelte riproduttive e/o di vita. Svolgono pertanto un ruolo rilevante nella sorveglianza e nella prevenzione delle malattie ereditarie nella popolazione. Il bacino di utenza dei SCGM non dovrebbe essere significativamente inferiore a un milione di abitanti.

La attivazione del SCGM è regolata a seconda del tipo di patologia in base a protocolli stabiliti a livello regionale. La loro attività (Tabella 1) può essere suddivisa in:

- A) consulenza genetica per le persone/famiglie a rischio di malattia genetica
- B) visita genetica per la diagnosi ed il raccordo per la presa in carico con il corrispettivo Presidio della rete Nazionale (PRN) (DGR n. 225, 226 e 253 del 2017)

Per tale attività i SCGM debbono operare in stretta connessione con il **Centro di assistenza e ricerca sovraziendale per le Malattie Rare** e con la **Rete Regionale delle Malattie Rare** (DGR n. 225, 226 e 253) (<https://www.sanita.puglia.it/centro-malattie-rare>; <https://www.sanita.puglia.it/web/ares/coordinamento-malattie-rare>). Accanto a compiti di specifico rilievo assistenziale, i Servizi supportano il **Coordinamento Regionale delle Malattie Rare**, per programmi finalizzati a:

- attività orientata alla popolazione, come screening di popolazioni selezionate per specifiche patologie
- elaborazione di linee guida /protocolli per specifiche patologie e l'uso appropriato dei servizi (Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali, PDTA)
- aggiornamento di medici/specialisti in altre discipline ai fini della appropriata richiesta delle prestazioni di genetica
- sviluppo di programmi di educazione sanitaria alla popolazione su tematiche di interesse genetico

I **LGM** sono laboratori specializzati riconosciuti a livello legislativo (D.P.C.M. del 10/2/84 e D.P.R 14/1/97) competenti a svolgere indagini specifiche ad elevato contenuto tecnologico e professionale per l'identificazione delle malattie su base genetica.

Per la complessità tecnologica, l'alta professionalità richiesta e le ricadute sul piano psicologico, sociale ed etico i test genetici sono riconosciuti come prestazioni ad elevata specializzazione. Le complesse problematiche psicologiche e sociali correlate ai test genetici sollecitano particolare cautela e adeguate procedure, sia nella loro offerta che nella comunicazione dei risultati.

La consulenza genetica pre e post-test rappresenta una parte integrante per l'accesso ai test genetici e può essere erogata nella attività dei LGM. L'introduzione degli esami/screening genetici deve essere subordinata alla dimostrazione della loro validità e utilità clinica.

I LGM si configurano come Unità funzionali, specificamente riconosciute dalla Regione Puglia, coordinate tra loro e funzionalmente correlate ai SCGM nell'ambito della rete integrata regionale.

Lo sviluppo crescente di metodologie connesse a tecniche molecolari anche in ambito citogenetico, rende di fatto oggi obsoleta la tradizionale distinzione tra laboratorio di citogenetica e laboratorio di genetica molecolare.

Si ritiene pertanto più attuale, nell'ambito delle tipologie di Laboratorio, identificare strutture prevalentemente dedicate alla diagnosi di:

- **Malattie su base genetica in epoca prenatale - rif. Tabella 2**
- **Malattie su base genetica in epoca post-natale - rif. Tabella 3**

Se, infatti, è vero che gli ambiti tecnologici delle diagnosi in epoca pre e post-natale sono in larga parte sovrapponibili, è altrettanto vero che tali attività presentano specifiche peculiarità sia in termini di connessioni con altri Servizi/UUOO ospedalieri/territoriali, che di tempistica e di counselling.

E' importante inoltre la distinzione tra:

✓ **ANALISI I Livello**

Riguardano il cariotipo (citogenetica) e, in ambito di genetica molecolare le analisi finalizzate alla ricerca di mutazioni geniche già note con sistemi semplici (kit commerciali). Pertanto l'attività di primo livello non comprende le indagini su mutazioni complesse né la sequenza completa del gene in esame.

✓ **ANALISI II Livello**

Per analisi di II livello si intendono quelle finalizzate all'analisi dell'intero genoma o di regioni rappresentative dello stesso (sequenziamento del genoma o dell'esoma, sequenziamento di pannelli genici, array CGH); analisi completa di un gene alla ricerca di mutazioni causative e/o polimorfismi associati e analisi di linkage e di co-segregazione.

Per le analisi di primo livello l'investimento economico in termini di strumenti e di personale è contenuto trattandosi di metodiche semplici di facile apprendimento e realizzazione.

Viceversa, per le analisi di secondo livello gli investimenti in strumenti e in personale specializzato e dedicato sono di gran lunga superiori se si vogliono realizzare Laboratori competitivi ad alta produttività. Infatti la caratteristica fondamentale di questi Laboratori è l'elevato grado di automazione e robotizzazione che permette un controllo su tutte le fasi della procedura di sequenza e, al contempo, una notevole rapidità e tempestività di risposta su un numero elevato di campioni biologici.

Nell'ambito della Rete dei LGM si individuano, inoltre, possibili specifiche attività di diagnosi e consulenza di (Tabella 4):

- **Genetica Oncologica e Farmacogenomica**
- **Genetica della Coagulazione**

Si tratta di test specifici, con un gran numero di soggetti potenzialmente interessati e, soprattutto, con grande rilievo in termini di prevenzione (identificazione e monitoraggio di soggetti a rischio) e di appropriatezza terapeutica ("targeted cancer therapy").

Per i Laboratori di Immunogenetica in genere è prevista specifica rete ed organizzazione nell'ambito della attività dei trapianti. Per altri Laboratori specialistici di Genetica medica, come quelli delle Malattie congenite del metabolismo, degli Screening neonatali (definiti dalla legge), delle Talassemie e delle Emoglobinopatie, etc., è in genere previsto un bacino di utenza sovraregionale e/o nazionale per cui la loro programmazione deve essere coordinata con quella nazionale, e, in ogni caso, non viene trattata in questo documento.

La necessità di eseguire un certo numero di esami per acquisire e mantenere adeguata esperienza e competenza oltre a ragioni di razionale utilizzo delle risorse, indicano che il bacino di utenza dei LGM deve essere compreso tra 500.000 e 1.000.000 di abitanti. L'accreditamento rappresenta un requisito indispensabile per il riconoscimento del laboratorio e per l'inserimento nella rete regionale.

Genetica Epidemiologica

L'epidemiologia delle malattie genetiche, delle malformazioni congenite e dei tumori ereditari è strettamente legata alla genetica clinica e all'attività dei laboratori specialistici. Le malattie rare, fatta eccezione per quelle infettive, sono prevalentemente malattie genetiche.

La genetica epidemiologica è attuata con la collaborazione di figure professionali competenti in genetica di popolazione, in statistica e in informatica. Questo settore è collegato alla gestione di registri regionali e/o nazionali. Sono già attivi in Puglia il Registro delle malattie rare (SIMaRRP) e quello delle malformazioni congenite. Lo studio di prevalenza delle patologie nella popolazione di riferimento sono elementi utili alla pianificazione sanitaria e alla valutazione dell'efficacia di programmi sanitari che usano test genetici.

Localizzazione Regionale delle Strutture della Rete Integrata

Le strutture di riferimento per la rete integrata delle attività di Genetica Medica vengono indicate in una prima fase organizzativa, in base a:

- ✓ ricognizione dell'esistente (strutture già operanti nel settore con Specialisti dedicati).
- ✓ riconoscimento della necessità di prevedere la concentrazione delle casistiche presso un numero limitato di strutture ed operatori per garantire un adeguato volume di attività associato ad un costante aggiornamento delle conoscenze e delle tecnologie come condizione necessaria per la garanzia della qualità dell'assistenza e per la riduzione dei costi unitari di produzione (bacino di utenza).

A] Ricognizione dell'esistente

Attualmente in Puglia sono di fatto operative:

- 2 UOC Laboratorio di Genetica Medica nell'ambito delle 2 ASL con maggiore popolazione residente (ASL Bari, ASL Lecce);
- 2 UOC Laboratorio di Genetica Medica, a direzione universitaria presso le 2 AOU (Policlinico Bari, Ospedali Riuniti di Foggia);
- 1 UOC Laboratorio di Genetica Medica presso Ospedali di Riferimento Regionale E.O. Miulli, Acquaviva delle Fonti (BA);
- 1 UOC Genetica Medica presso IRCCS Ospedale CSS, San Giovanni Rotondo (FG);
- 7 UO semplici/Sezioni di Genetica di UUOCC di Patologia clinica [ASL Foggia, Ospedali Riuniti; IRCCS ONCOLOGICO Giovanni Paolo II, Bari; IRCCS Saverio de Bellis, Castellana Grotte (BA); ASL Brindisi; ASL Taranto, PO Santissima Annunziata; ASL Taranto, PO di Grottaglie; Ospedale PANICO, Tricase (LE)]

In totale quindi vi sono 13 strutture dedicate, di cui 6 con autonomia di UOC. Se da un punto di vista numerico tale situazione può ritenersi adeguata, meno soddisfacente appare la distribuzione geografica. Se vediamo infatti il numero di strutture per provincia pare evidente una distribuzione non ottimale, con 3 e 4 strutture, rispettivamente nell'area di Foggia e Bari e nessuna nella ASL BAT.

Tale situazione è in realtà storicamente ben interpretabile, in considerazione della afferenza sino al 2009 (anno di attivazione) della Provincia BAT all'area di Bari e, parimenti, alla presenza di 2 IRCCS di diritto pubblico. entrambi nell'Area di Bari, e di un IRCCS Ospedale dedicato alla ricerca, diagnosi e cura delle malattie genetiche a San Giovanni Rotondo (FG).

PROVINCIA	Popolazione*	N° strutture	N° strutture per utenza
<u>Bari</u>	1.263.320	5	1/252.664 ab.
<u>Barletta-Andria-Trani</u>	391.506	-	-
<u>Lecce</u>	813.556	2	1/406.776 ab.
<u>Taranto</u>	586.061	2	1/293.030 ab.
<u>Brindisi</u>	398.661	1	1/398.662 ab.
<u>Foggia</u>	630.851	3	1/210.283 ab.
Totale	4.077.166	12	1/339.763 ab.

* fonte Dati ISTAT popolazione residente Puglia (<https://www.istat.it/it/puglia>)

B] Rete dei Servizi di genetica medica: Piano di riordino e Criteri generali

La rete regionale deve essere articolata in Centri funzionali interaziendali, ciascuno dei quali deve prevedere l'utilizzo integrato dell'insieme delle strutture disponibili in campo genetico, sia clinico che di laboratorio, nel proprio bacino di riferimento. L'utilizzo del modello hub/spoke, pur determinando, in teoria, delle ricadute in termini di riduzione dei costi per il SSN, non sempre ha portato ad un miglioramento della efficienza e soprattutto della qualità della assistenza sanitaria.

Le malattie genetiche interessano, di fatto, ampie quote della popolazione: una diagnosi di malattia genetica in genere investe non soltanto la singola persona, ma nuclei familiari estesi, con importanti ripercussioni sia per la presa in carico del paziente che per le strategie di prevenzione in termini di rischio riproduttivo (preconcezionale/prenatale).

Le DGR n. 1933/2016 e n. 239/2017, relative al Riordino ospedaliero, al punto 8 prevedono *“limitati casi di discipline presenti in numero superiore al limite massimo previsto per il bacino di utenza sono ritenuti fisiologici rispetto alla conformazione geografica della Regione, distribuita su un territorio lungo oltre 400 Km e largo non oltre 80 Km, che richiede l'allestimento di reti pluricentriche rispetto a territori con più omogenea equidistanza tra centro e periferia. Per le discipline ritenute fisiologiche verrà effettuato un monitoraggio specifico in termini di volumi ed esiti”*.

DENOMINAZIONE	TOTALE PUGLIA		
	OFFERTA RETE PUBBLICA	OFFERTA RETE PRIVATA	TOTALE OFFERTA RIORDINO 2016
SERVIZI SENZA POSTI LETTO			
ALLERGOLOGIA	1	2	3
ANATOMIA E ISTOLOGIA PATOLOGICA	7	3	10
ANESTESIA	0	0	0
ANGIOLOGIA	0	2	2
DAY HOSPITAL	0	0	0
DAY SURGERY	0	1	1
DIETETICA/DIETOLOGIA	0	1	1
DIREZIONE SANITARIA DI PRESIDIO	22	31	53
EMODIALISI	1	4	5
EMODINAMICA	0	9	9
FARMACIA OSPEDALIERA	9	4	13
FISICA SANITARIA	1	2	3
GENETICA MEDICA	4	3	7
IMMUNOLOGIA E CENTRO TRAPIANTI	0	0	0
LABORATORIO D'ANALISI	10	30	40
MEDICINA DEL LAVORO	1	0	1
MEDICINA LEGALE	2	1	3
MEDICINA NUCLEARE	7	4	11
MEDICINA SPORTIVA	0	0	0
MICROBIOLOGIA E VIROLOGIA	1	3	4
NEURORADIOLOGIA	5	2	7
ONCOLOGIA (senza posti letto)	1	0	1
RADIOLOGIA	24	30	54
RADIOTERAPIA ONCOLOGICA	5	2	7
SERVIZIO TRASFUSIONALE	8	3	11
TERAPIA DEL DOLORE	0	1	1
TOSSICOLOGIA	0	0	0
TOTALE	109	138	247

Tabella C_TER – Stralcio dal Piano di riordino della Regione Puglia (DGR n.1933/2016)

Pertanto, in considerazione di questi elementi, viene qui utilizzato **un modello di rete diffusa pluricentrica**, con la individuazione di Servizi con compiti di programmazione ed organizzazione, nell'area interessata, dell'intera offerta di prestazioni diagnostiche e di attività riconducibili al percorso assistenziale della patologia genetica, in collegamento con la successiva presa in carico del paziente, vedi Rete pugliese delle malattie rare (DGR n. 225, 226 e 253 del 2017) (<https://www.sanita.puglia.it/web/ares/coordinamento-malattie-rare>).

Il Piano di Riordino Ospedaliero

Le sopracitate DGR n. 1933/2016 e n. 239/2017 individuano (Tabella C_TER, riportata in stralcio) le strutture complesse di Genetica Medica, distribuite tra Offerta Pubblica e Offerta privata. Potrebbe sembrare una riduzione rispetto alle 13 strutture risultanti dalla ricognizione dell'esistente. In realtà il piano rispetta ampiamente la situazione, confermando tutte le strutture complesse esistenti, mentre non entra nel dettaglio delle strutture semplici.

Nel modello di rete diffusa pluricentrica è chiaro che a tutti i Centri individuati compete attività ad ampio raggio nella genetica medica. In relazione alla distribuzione geografica ed ai rapporti quali/quantitativi di prestazioni erogate, proponiamo la individuazione di 5 strutture complesse suddivise tra area di Bari (2 strutture), Foggia (2 strutture) e Lecce (1 struttura). In Tabella sono riportati i dati per provincia e numero di strutture in relazione alla popolazione residente. Tra parentesi vengono indicate le strutture complesse previste nel Piano di Riordino: allo stato attuale, per tipologia e quantità di prestazioni di diagnostica genetica erogate, le UO di Genetica Medica dell'E.O. Miulli e l'Ospedale Panico di Tricase non soddisfano i criteri minimi per poter individuare una struttura complessa.

PROVINCIA	Popolazione*	Strutture complesse	N° strutture per utenza
<u>Bari</u>	1.263.320	2 (3)	1/631.660 ab.
<u>Barletta-Andria-Trani</u>	391.506	-	-
<u>Lecce</u>	813.556	1 (2)	1/813.556 ab.
<u>Taranto</u>	586.061	-	-
<u>Brindisi</u>	398.661	-	-
<u>Foggia</u>	630.851	2 (2)	1/315.425 ab.
Totale	4.077.166	5 (7)	1/582.452 ab.

Pare evidente, da questa analisi, che:

- a) Il bacino di utenza delle strutture complesse deve necessariamente ampliarsi e svilupparsi anche in relazione alle competenze specifiche. Infatti la individuazione di una struttura come complessa presuppone un numero adeguato di prestazioni per tipologia e quantità.
- b) è opportuna la identificazione di strutture semplici in alcune aree molto ampie di popolazione, si pensi a Taranto che ha una popolazione molto estesa e problematiche anche specifiche in termini di politiche di prevenzione sanitaria.

Pertanto **è necessario che negli Atti aziendali le ASL BAT, Brindisi e Taranto individuino delle strutture operative** che provvedano con modalità diretta o indiretta ad assolvere le esigenze di diagnostica e di consulenza genetica, al fine di ridurre lo spostamento del paziente/del nucleo familiare in ambito regionale ovvero di limitare lo

spostamento di campioni biologici verso strutture extra-regionali solo a quelle malattie genetiche per le quali non è presente una diagnostica sul territorio regionale. E' altresì auspicabile che **l'E.O. Miulli e l'Ospedale Panico di Tricase definiscano delle strategie e pianifichino degli investimenti** che creino i presupposti a che i Laboratori di Genetica Medica sviluppino competenze che ne giustifichino la identificazione come strutture complesse nel Piano.

Il Piano di Riordino inoltre sancisce al punto 10 che *“fuori dalle discipline cliniche e dai servizi senza posti letto regolamentate dal DM 70/2015, è fatta salva la discrezionalità delle aziende sanitarie di istituire punti di erogazione per discipline non contemplate se il fabbisogno locale o specifiche eccellenze di offerta lo consigliano.”*

In tal senso va considerata la valenza strategica della strutturazione in UOC di Diagnostica Molecolare e Farmacogenetica (Atto aziendale - Deliberazione n. 732 del 2016) del Laboratorio di Biologia Molecolare attivo nell'IRCCS Oncologico Giovanni Paolo II di Bari.

Lo stesso Piano prevede *“la costituzione in ente ospedaliero autonomo a valenza extra-regionale del plesso pediatrico Ospedale Giovanni XXIII di Bari, con separazione dall'AOU Policlinico, assorbimento delle discipline pediatriche di alta specialità insistenti negli ospedali limitrofi e delle altre provincie e istituzione di nuove ritenute strategiche.”*

Considerando il rilievo della diagnostica genetica in età pediatrica e per le malattie rare è prevedibile presso il plesso pediatrico Giovanni XXIII la attivazione, secondo tempi e modalità che definirà il Dipartimento di promozione della Salute, di un LGM dedicato che sviluppi ampia interazione funzionale con le esigenze diagnostiche della UOC di Malattie metaboliche e genetiche (Centro Sovraziendale per le malattie rare in epoca pediatrica), con il Centro Regionale per lo Screening neonatale e, più in genere, con le UUOCC ad alta specialità pediatrica.

C] La Rete diffusa di Genetica Medica

C/1] **Attività Clinica di Genetica Medica**

La attività clinica di genetica medica si sviluppa fundamentalmente secondo le due direttive prima esposte:

- A) consulenza genetica per le persone/famiglie a rischio di malattia genetica
- B) visita genetica per la diagnosi ed il raccordo per la presa in carico con il corrispettivo Presidio della rete Nazionale (PRN) (DGR n.253 del 28/02/2017)

Presso tutte le strutture complesse di genetica medica previste dal Piano di riordino deve essere garantita la presenza di una attività ambulatoriale di genetica clinica e di counselling genetico.

Il bacino di utenza medio è di circa 600.000 abitanti per struttura, mentre viene individuato un bacino regionale più ampio per le visite di genetica clinica definite complesse, che richiedono cioè la contestualizzazione in un ambito di studio dedicato.

Nella Regione Puglia è presente un Ente di diritto privato, l'IRCCS Ospedale CSS di San Giovanni Rotondo (FG), che ha, tra i suoi settori di riconoscimento per l'alta specializzazione, le malattie genetiche.

Pertanto la struttura di genetica medica di San Giovanni Rotondo viene identificata come punto di riferimento per attività di genetica clinica complessa per l'intero bacino regionale. I SCGM dovranno interagire, nell'ambito delle ASL, con i Centri territoriali per la presa in carico delle malattie rare, e, direttamente o per il tramite dei centri stessi, con il Centro

Sovraziendale per le malattie rare in epoca pediatrica (Ospedale Giovanni XXIII) e dell'adulto (AOU Policlinico di Bari) (DGR n. 225, 226 e 253 del 2017).

Nel rispetto dei presupposti su cui è basata la individuazione dei SCGM è da prevedersi l'integrazione operativa e funzionale tra le diverse aree. Viene delineato il seguente assetto organizzativo dei bacini di utenza.

- ❖ Centro regionale di riferimento dei SCGM: IRCCS Ospedale CSS San Giovanni Rotondo (FG) - Bacino di utenza per le attività peculiari: l'intera popolazione regionale (4.077.166 abitanti)

Strutture: n.6 (distribuzione approx.):

- AOU Ospedali Riuniti di Foggia: circa 600.000 (incluso BAT)
- AOU Policlinico di Bari: circa 600.000 (Bari/BAT)
- ASL Bari: circa 600.000 (Bari)
- E.O. Miulli: circa 400.000 (area Ovest di Bari)
- ASL Lecce: circa 600.000 (area Nord di Lecce e Brindisi)
- Ospedale Panico, Tricase (LE): circa 600.000 (area Sud di Lecce)

Va inoltre prevista sia per la entità demografica che per le specifiche esigenze del territorio una attività di genetica clinica presso:

- ASL Taranto: circa 600.000 abitanti con specifico indirizzo verso la oncogenetica ed il rischio riproduttivo su base genetico/malformativa.

C/2] Malattie genetiche (su base citogenomica e/o molecolare) in epoca prenatale

I LGM che eseguono diagnosi prenatale devono garantire un percorso completo alla donna/alla coppia. In particolare i LGM devono agire in stretta connessione funzionale ed operativa con le UO/Sezioni di Medicina fetale a che il percorso sia univoco, ben delineato e tecnologicamente adeguato in relazione al continuo upgrade che mette a disposizione sempre nuovi strumenti di indagini diagnostiche verso una riduzione significativa dei rischi (diagnosi non invasiva), aumento della sensibilità (identificazione dei soggetti a rischio) ed incremento della sensibilità diagnostica (disordini genomici).

In relazione alla complessità dei temi proposti, al fatto che la attività si rivolga a donne in gravidanza e alle distanze geografiche nella nostra regione, si ritiene di identificare 2 LGM di riferimento regionale con bacino medio di utenza medio per le funzioni specifiche attorno ai 2.000.000 di abitanti, nelle sedi:

- ❖ AOU Ospedali Riuniti di Foggia
- ❖ ASL Bari

Questi LGM dovranno interagire con tutte le altre strutture della Rete dei LGM e del SSR, in particolare con le attività di Medicina fetale, per assicurare un idoneo percorso sia diagnostico che clinico-strumentale nella gravidanza ad alto rischio genetico e, in generale, nella situazioni di patologia fetale ad alta complessità.

Fermo restando che tutte le strutture del Piano di riordino possono sviluppare la attività di diagnostica genetica prenatale, è auspicabile che la stessa sia assicurata presso:

- AOU Policlinico di Bari
- E.O. Miulli
- ASL Taranto

- ASL Lecce

In considerazione dei Centri individuati viene delineato il possibile assetto organizzativo dei bacini di utenza:

1] **ASL FOGGIA**

- Bacino di utenza per le attività peculiari di II livello: circa 1.020.000 abitanti
- LGM afferenti: IRCCS Ospedale CSS San Giovanni Rotondo, ASL BAT (da definire)
- Bacino medio di utenza per le attività in comune: 340.000 abitanti (area geograficamente molto estesa, con minore densità di popolazione)

2] **ASL BARI**

- Bacino di utenza per le attività peculiari di II livello: circa 3.020.000 abitanti
- LGM afferenti: AOU Policlinico di Bari, E.O. Miulli, ASL Taranto, ASL Brindisi (da definire), ASL Lecce, Ospedale Panico Tricase
- Bacino medio di utenza per le attività in comune: 600.000 abitanti

C/3] **Malattie genetiche (su base citogenomica e/o molecolare) in epoca postnatale**

I LGM che eseguono diagnosi postnatali devono garantire un percorso completo al paziente/alla famiglia. Pertanto devono agire in stretta connessione funzionale ed operativa con il Coordinamento Regionale Malattie Rare, con il Centro Sovraziendale delle Malattie rare e con i PRN e la Rete delle Malattie rare (DGR n.253 del 28/02/2017). Per tale ragione è necessaria la allocazione degli stessi nell'ambito di strutture ospedaliere polifunzionali che debbano comprendere la presenza delle diverse specialità mediche in epoca pediatrica e dell'adulto, necessarie al completamento dell'iter diagnostico, alla definizione dei protocolli clinico-strumentali e terapeutici di cura e follow up.

In relazione alla complessità dei temi proposti e alle distanze geografiche nella nostra regione, si ritiene di identificare 3 Laboratori di riferimento regionale con bacino di utenza medio per le funzioni specifiche di circa 1.400.000 di abitanti, nelle sedi di:

- ❖ IRCCS Ospedale CSS San Giovanni Rotondo (FG)
- ❖ AOU Policlinico di Bari
- ❖ ASL Lecce

In considerazione dei Centri individuati viene delineato il possibile assetto organizzativo dei bacini di utenza:

1] **IRCCS OSPEDALE CSS SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)**

- Bacino di utenza per le attività peculiari di II livello: circa 1.020.000 abitanti
- LGM afferenti: ASL FOGGIA, ASL BAT (da definire)
- Bacino medio di utenza per le attività in comune: 340.000 abitanti (area geograficamente molto estesa, con minore densità di popolazione)

2] **AOU POLICLINICO DI BARI**

- Bacino di utenza per le attività peculiari di II livello: circa 2.000.000 abitanti
- LGM afferenti: ASL BARI, IRCCS Saverio de Bellis, E.O. Miulli, ASL Taranto
- Bacino medio di utenza per le attività in comune: 400.000 abitanti

3] **ASL LECCE**

- Bacino di utenza per le attività peculiari di II livello: circa 1.000.000 abitanti
- LGM afferenti: ASL Brindisi (da definire), Ospedale Panico Tricase
- Bacino medio di utenza per le attività in comune: 350.000 abitanti

I Centri di riferimento di San Giovanni Rotondo (FG), Bari e Lecce sono Laboratori con bacino di utenza per singola patologia non inferiore all'intera popolazione regionale. E' auspicabile che la programmazione regionale avvenga in coerenza con quella nazionale. Gli altri LGM afferenti vanno intesi come Centri che sviluppano attività di diagnostica per malattie genetiche più comuni (es. Screening Fibrosi cistica, Emocromatosi, Polimorfismi Fattori Coagulazione, sindrome X fragile) ovvero indagini di primo step (cariotipo, array CGH) nella caratterizzazione di problematiche ad elevata incidenza (es. ritardo mentale).

C/4] Rete Laboratori di Oncogenetica e Farmacogenomica

I presupposti per l'identificazione della Rete dei Laboratori per la Genetica oncologica e di Farmacogenomica sono basati sulla valorizzazione dell'esistente e sulla necessità di individuare bacini di utenza sufficientemente ampi per garantire il mantenimento della competenza clinica e un rapporto costo-efficacia positivo.

Sulla base della tipologia dei test effettuati e del rapporto quantitativo si identifica:

- ❖ Centro di riferimento regionale il LGM della AOU Policlinico di Bari

Sono inoltre previste attività di oncogenetica nei seguenti LGM:

- IRCCS Oncologico Istituto Tumori Giovanni Paolo II, con specifica attività per i tumori mammella/ovaio e la terapia personalizzata dei tumori
- IRCCS Saverio de Bellis, con specifica attività per tumori gastro-intestinali
- ASL Taranto, in particolare per la genetica oncoematologica
- presso tutte le Breast Unit istituite in ambito regionale, per il test *BRCA1/BRCA2*

Le strutture indicate devono assicurare, accanto al percorso di diagnosi molecolare, una efficace connessione con Servizi ed UUOO dedicate alla diagnosi, terapia e sorveglianza delle diverse neoplasie eredo-familiari, estesa al nucleo familiare ed a tutti i soggetti a rischio identificati.

C/5] Rete Laboratori di Genetica della Coagulazione

I presupposti per l'identificazione della Rete dei Laboratori per Genetica della Coagulazione sono basati sulla valorizzazione dell'esistente e sulla necessità di individuare bacini di utenza sufficientemente ampi per garantire il mantenimento della competenza clinica e un rapporto costo-efficacia positivo.

Sulla base della tipologia dei test effettuati e del rapporto quantitativo si identifica:

- ❖ Centro di riferimento regionale per il Laboratorio di Genetica molecolare della Coagulazione la AOU Ospedali Riuniti di Foggia.
La struttura presenta infatti caratteristiche e peculiarità che ne fanno sia in termini diagnostico-assistenziali che di ricerca un punto di riferimento e di rilievo nazionale per le malattie genetiche rare della coagulazione.

Tavolo tecnico Regionale

E' stato individuato con individuato con Deliberazione 1945 del 6 Ottobre 2014 un Tavolo tecnico regionale che si impegna prioritariamente nei seguenti obiettivi:

- ✚ riorganizzazione della attività di diagnostica genetica sulla base dei principi della appropriatezza, non ridondanza, inclusività e differenziazione
- ✚ supporto al Dipartimento di promozione della Salute rispetto alla applicazione del nuovo Nomenclatore della Specialistica ambulatoriale (GU Serie Generale n.65 del 18-3-2017 - Suppl. Ordinario n. 15), con eventuale definizione di pacchetti diagnostici al fine di ottimizzare l'accesso alle prestazioni di diagnostica genetica per le diverse fasce di utenza
- ✚ verifica dei volumi e appropriatezza per tipologia di attività svolta dalle diverse strutture e, in relazione volumi alla attività nel biennio 2017-2018, indicazione al Dipartimento di promozione della Salute circa la effettiva sussistenza dei criteri minimi per il riconoscimento della struttura nella Rete
- ✚ supporto al CoReMaR nello sviluppo dei percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDT, PDTA) per i pazienti con malattia rara (DGR n. 226/2017)
- ✚ interazione con il CoReMaR nella facilitazione dell'inserimento degli assistiti pugliesi affetti da malattie rare in trials clinici nazionali/internazionali

Le principali funzioni del tavolo tecnico sono:

- Il supporto alla definizione delle nuove attività di diagnostica genetica che presentino una evidenza di utilità clinica con importanti ricadute assistenziali;
- La identificazione delle competenze specifiche esistenti sul territorio regionale sulla base del loro know-how ed esperienza storica clinico-assistenziale e di ricerca, con offerta di percorsi diagnostico-assistenziali ottimali rendendo lineare ogni singolo percorso e/o processo organizzativo;
- L'uso coordinato delle risorse presenti in Regione: evitando duplicazioni si riducono i costi gestionali;
- La individuazione di eventuali carenze e il conseguente sviluppo delle competenze mancanti;
- Il coordinamento da un punto di vista tecnico-scientifico e la verifica dei risultati rispetto agli obiettivi indicati dalla programmazione regionale;
- La garanzia della rispondenza dei percorsi clinico/diagnostici ai requisiti identificati anche a livello nazionale e internazionale per specifiche patologie di origine genetica (diagnosi presintomatica, diagnosi ai minori);
- Il collegamento con i flussi informativi regionali, nazionali e internazionali esistenti;
- La programmazione nelle linee generali dell'aggiornamento tecnico-scientifico in campo genetico.

Organizzazione della attività di Genetica Medica

Tabella 1. SCGM

SERVIZI CLINICI DI GENETICA MEDICA	
SCGM Riferimento	SCGM afferente
<p>Attività di formazione</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Insegnamento corsi universitari, scuole specialità, dottorati, master universitari ○ Collaborazione con Cliniche Universitarie ○ Formazione ed Aggiornamento MMG e PLS, anche ai fini della appropriatezza di prescrizione dei test genetici ○ Educazione sanitaria su tematiche di interesse genetico ad ampio spettro ○ Partecipazione a Stesura Protocolli/Linee Guida delle Società Scientifiche ○ Accreditamento operatori ambito ospedaliero-territoriale ○ Attività epidemiologica: istituzione e/o partecipazione a registri per malformazioni, malattie rare (Registro Regionale) 	<p>Attività di formazione</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Collaborazione con il SCGM di riferimento specie nei programmi di educazione sanitaria, di formazione ed accreditamento degli operatori ○ Collaborazione con il SCGM di riferimento per stesura Protocolli/Linee Guida ○ Partecipazione attività Registri Malattie rare
<p>Attività clinica</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Capacità di fornire un percorso integrato completo con diagnosi, consulenza genetica e, se necessario, follow up secondo piano terapeutico-assistenziale delle persone/famiglie affette da disordini a componente genetica (attività in stretto collegamento con il CoReMaR ed i CIR Regionali) ○ Consulenza genetica e programmazione screening preconcezionali e prenatali in soggetti a rischio di trasmissione di malattie genetiche (attività in stretto collegamento con la diagnosi prenatale) ○ Consulenze complesse ○ Consulenze teratologiche ○ Consulenze per disordini ad insorgenza tardiva che richiedano specifici protocolli operativi di 	<p>Attività clinica</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Diagnosi, Consulenza genetica e attività di follow up per i pazienti/famiglie nel bacino di utenza con riduzione dei disagi legati alla fruibilità di prestazioni specialistiche in sedi eccessivamente distanti da quella di residenza ○ Consulenza genetica e programmazione screening preconcezionali e prenatali in soggetti a rischio di trasmissione di malattie genetiche (attività in stretto collegamento con la diagnosi prenatale) ○ Consulenze teratologiche ○ Consulenze in urgenza (gravidanza) ○ Partecipazione a Programmi sanitari ○ Stretta interazione con i LGM

<ul style="list-style-type: none"> o accesso (es. M. di Huntington) o Consulenze in urgenza (gravidanza) o Consulenze per specifiche patologie di cui è Centro di riferimento almeno regionale o Partecipazione a Programmi sanitari o Stretta interazione con i LGM o Partecipazione a Reti Nazionali 	<ul style="list-style-type: none"> o Partecipazione a Reti Nazionali
--	---

Organizzazione della attività di Genetica Medica

Tabella 2. LGM epoca prenatale

Malattie genetiche (su base citogenomica e/o molecolare) in epoca prenatale	
LGM Riferimento	LGM afferente
<p>Attività di formazione e di controllo di qualità</p> <ul style="list-style-type: none"> o Aggiornamento professionale continuo o Stretta interazione con i SCGM o Partecipazione a Stesura Protocolli/ Linee Guida delle Società Scientifiche o Collaborazione con il SCGM per la diffusione dei corretti protocolli operativi e della appropriatezza delle prestazioni diagnostiche o Partecipazione Programmi di qualità o Attivazione di una rete informatica per lo scambio di dati/informazioni o Accredimento operatori o Partecipazione a Gruppi di Lavoro dei vari campi della diagnostica genetica in epoca prenatale o Attività epidemiologica: partecipazione a registri per malformazioni, malattie rare (Registro Regionale) in connessione con i SCGM 	<p>Attività di formazione e di controllo di qualità</p> <ul style="list-style-type: none"> o Aggiornamento professionale continuo o Stretta interazione con i SCGM o Collaborazione alla Stesura Protocolli/ Linee Guida delle Società Scientifiche o Collaborazione con gli LGM di riferimento per la diffusione dei corretti protocolli operativi e della appropriatezza delle prestazioni diagnostiche o Partecipazione Programmi di qualità o Partecipazione alla rete informatica per lo scambio di dati/informazioni attivata dai LGM di riferimento o Partecipazione attività Registri Malattie rare

<p>Attività di Laboratorio</p> <ul style="list-style-type: none"> o Capacità di fornire un percorso integrato completo dal concepimento alla nascita per la patologia fetale in connessione diretta con le UUOO di Medicina fetale, Ostetricia, Neonatologia o Consulenza pre e post-test o Attività di I livello per il bacino di utenza con funzioni di base e disponibilità per approfondimenti diagnostici (es. array CGH) per il bacino di utenza come riferimento o Disponibilità di accesso rapido (48h) a procedure di diagnosi invasiva in casi selezionati come ad alto rischio (es. riscontro di malformazioni fetali) o Collaborazione con Istituti di Ricerca (Università, CNR,...) ai fini della attivazione trasferimento di tecnologie in campo diagnostico 	<p>Attività di Laboratorio</p> <ul style="list-style-type: none"> o Attività di diagnostica citogenetica e molecolare di base o Stretta connessione con LGM di riferimento per la diagnosi di specifiche malattie rare o Connessione con LGM di riferimento per la validazione di dati laddove tale necessità sia contemplata dalle metodologie utilizzate o Consulenza pre e post-test
---	--

Organizzazione della attività di Genetica Medica

Tabella 3. LGM epoca post-natale

Malattie genetiche (su base citogenomica e/o molecolare) in epoca post-natale	
LGM Riferimento	LGM afferente
<p>Attività di formazione e di controllo di qualità</p> <ul style="list-style-type: none"> o Aggiornamento professionale continuo o Stretta interazione con i SCGM o Partecipazione a Stesura Protocolli/ Linee Guida delle Società Scientifiche o Collaborazione con i SCGM per la diffusione dei corretti protocolli operativi e della appropriatezza delle prestazioni diagnostiche o Partecipazione Programmi di qualità o Attivazione di una rete informatica per lo scambio di dati/informazioni o Accreditamento operatori o Partecipazione a Gruppi di Lavoro 	<p>Attività di formazione e di controllo di qualità</p> <ul style="list-style-type: none"> o Aggiornamento professionale continuo o Stretta interazione con i SCGM o Collaborazione alla Stesura Protocolli/ Linee Guida delle Società Scientifiche o Collaborazione con gli LGM di riferimento per la diffusione dei corretti protocolli operativi e della appropriatezza delle prestazioni diagnostiche o Partecipazione Programmi di qualità o Partecipazione alla rete informatica per lo scambio di dati/informazioni attivata dagli LGM di riferimento

<p>dei vari campi della diagnostica genetica in epoca postnatale</p> <ul style="list-style-type: none"> o Attività epidemiologica: partecipazione a registri per malformazioni, malattie rare (Registro Regionale) in connessione con i SCGM 	<ul style="list-style-type: none"> o Partecipazione attività Registri Malattie rare
<p>Attività di Laboratorio</p> <ul style="list-style-type: none"> o Diagnosi citogenetica e molecolare o Consulenza pre e post-test o Diagnosi per almeno 10 condizioni monogeniche nell'ambito delle cosiddette malattie rare o Possibilità di approfondimento diagnostico con metodologie avanzate (es. array CGH alta risoluzione, Next Generation Sequencing). 	<p>Attività di Laboratorio</p> <ul style="list-style-type: none"> o Diagnosi citogenetica o Diagnosi molecolare per condizioni a maggiore frequenza (Fibrosi cistica, X Fragile, array CGH ad alta risoluzione) o Consulenza pre e post-test o Connessione con LGM di riferimento per diagnosi malattie rare o Connessione con LGM di riferimento per approfondimento diagnostico con metodologie avanzate (es. Next Generation Sequencing).

Organizzazione della attività di Genetica Medica

Tabella 4. Servizi di Genetica Oncologica e Farmacogenomica, Genetica della Coagulazione.

LGM Riferimento	LGM afferente
Attività di formazione <ul style="list-style-type: none"> ○ Partecipazione a Stesura Linee Guida delle Società Scientifiche ○ Educazione sanitaria ○ Accreditamento operatori 	
Attività clinica <ul style="list-style-type: none"> ○ Attività ambulatoriale ○ Protocolli di diagnostica clinico-strumentale ○ Protocolli di sorveglianza clinico-strumentale ○ Consulenze genetiche 	Attività clinica <ul style="list-style-type: none"> ○ Attività ambulatoriale ○ Consulenze genetiche
Attività di Laboratorio <ul style="list-style-type: none"> ○ Diagnosi molecolare di un adeguato numero di condizioni rare nel profilo di interesse con utenza anche extra-regionale. ○ Possibilità di approfondimento diagnostico con metodologie integrate 	Attività di Laboratorio <ul style="list-style-type: none"> ○ Diagnosi molecolare per condizioni a maggiore frequenza ○ Connessione con LGM di riferimento per casi particolari
Attività epidemiologica <ul style="list-style-type: none"> ○ Registri patologie (connessione con Registri regionali e nazionali) 	