

Allegato 1

Nuove disposizioni in materia di screening neonatale obbligatorio (SNO), screening neonatale esteso (SNE) per la diagnosi precoce di Malattie Metaboliche Ereditarie (MME), dell'Atrofia Muscolare Spinale (SMA - Spinal muscular atrophy), dell'Immunodeficienza Combinata Grave (SCID), dell'Adrenoleucodistrofia legata all'X (X-ALD) in Regione Lombardia.

1. Le malattie oggetto di screening neonatale obbligatorio (SNO)

Lo screening neonatale obbligatorio (SNO), ai sensi delle Leggi n. 104/1992, n. 548/1993 e del DPCM 9.7.1999, è obbligatorio ed è effettuato per la diagnosi precoce della Fibrosi Cistica, dell'ipotiroidismo congenito, della fenilchetonuria. In Regione Lombardia è stato esteso anche all'iperplasia surrenalica congenita.

2. Le malattie oggetto di screening neonatale esteso (SNE)

Lo screening neonatale esteso (SNE), ai sensi della Legge n. 167/2016 e successive modificazioni ed integrazioni, è obbligatorio ed è effettuato per la diagnosi precoce delle Malattie Metaboliche Ereditarie (MME) elencate nelle Tabelle 1 e 2 del D.M. Salute del 13.10.2016.

Completano lo SNE i programmi regionali facoltativi per la diagnosi precoce dell'Atrofia Muscolare Spinale (SMA), dell'Immunodeficienza Combinata Grave (SCID) e dell'Adrenoleucodistrofia legata all'X (X-ALD).

2. Informativa/Consenso informato

Lo SNE obbligatorio è effettuato previa idonea informativa fornita agli interessati dagli operatori del punto nascita.

Per gli Screening neonatali (SN) facoltativi della SMA, della SCID e della X-ALD viene utilizzato il consenso informato.

Si allega il modello tipo di informativa e di consenso informato (Sub-Allegato A).

L'attestazione dell'avvenuta informativa/consenso informato fornita/o agli interessati è di competenza dei Punti nascita che adotteranno le modalità ritenute più opportune.

3. Raccolta, invio e conservazione dello spot ematico

Lo screening neonatale viene eseguito sui nati nelle strutture sanitarie pubbliche o private o a domicilio, utilizzando il campione ematico derivante dal tallone del neonato essiccato su carta bibula (Cartoncino di Guthrie), di seguito indicato come spot ematico.

Lo spot ematico è raccolto, previa idonea informativa/consenso, fra le 48 e le 72 ore di vita del neonato:

- dal personale del Punto Nascita, specificatamente formato, in caso di parto presso una struttura afferente al Sistema Sanitario Nazionale pubblica o privata;
- dal professionista che ha assistito al parto e che provvede all'immediata consegna dello spot ematico al Punto Nascita di riferimento in caso di parto a domicilio.

Per ottimizzare l'utilizzo delle risorse disponibili, lo spot ematico, raccolto ai fini dello screening neonatale obbligatorio delle patologie previste dal DPCM 9.7.1999, è

utilizzato anche per l'effettuazione dello SNE obbligatorio e dello screening facoltativo per SMA, SCID e X-ALD. Il cartoncino contenente lo spot ematico, firmato dal sanitario o dal responsabile della struttura in cui è stato effettuato il prelievo, deve contenere, oltre ai dati identificativi del nato anche i dati anamnestici e clinici rilevanti per la condizione clinica del nato, quali peso ed età gestazionale, trattamenti e alimentazione del neonato e della madre, le eventuali trasfusioni, le condizioni cliniche particolari, le modalità del parto nonché i riferimenti necessari per consentire una rapida reperibilità del nato, in caso di richiamo, e una corretta interpretazione dei risultati analitici.

Nei nati pretermine o con peso non adeguato all'età gestazionale o in nutrizione parenterale o trasferiti o dimessi o usciti prima delle 48 ore di vita o ricoverati presso la Terapia Intensiva Neonatale, la raccolta dello spot ematico, da effettuarsi comunque secondo quanto innanzi previsto, deve essere ripetuta nel primo mese di vita, secondo protocolli specifici basati su evidenze scientifiche.

Nei neonati da sottoporre a terapia trasfusionale con emocomponenti o emoderivati il campione è prelevato prima dell'intervento, indipendentemente dalle ore di vita del neonato, con ripetizioni del prelievo secondo protocolli specifici basati su evidenze scientifiche.

Lo spot ematico è prelevato su tutti i nati vivi, compresi i nati vivi con successivo exitus entro le 48-72 ore di vita per i quali il prelievo è effettuato "peri-mortem"; tale evento è comunicato al Laboratorio di Riferimento Regionale di Screening Neonatale e, in caso di positività, al Centro Clinico di Riferimento di cui al successivo punto 4.

Gli spot ematici raccolti nel Punto Nascita sono inviati, tramite procedure già in essere sul territorio lombardo, al Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale di cui al successivo punto 4, tramite un servizio di trasporto dedicato che assicuri la consegna dei campioni entro 24-48 ore dal prelievo e, comunque, solo in casi eccezionali, non oltre le 72 ore.

Il materiale biologico residuo derivante dalle attività di screening neonatale va conservato secondo le modalità previste dalla normativa vigente in tema di raccolta e conservazione di materiale biologico (per 5 anni e seguentemente in modo totalmente anonimizzato previo consenso).

4. Sistema di screening neonatale

Il Sistema di Screening Neonatale di Regione Lombardia si configura come una rete interaziendale laboratoristico clinico-assistenziale di riferimento regionale (Rete regionale di Screening Neonatale), ad alta sinergia operativa costituita dai Punti Nascita di tutte le strutture afferenti al Sistema Sanitario Nazionale sia pubbliche che private (Ospedali/ASST/IRCCS) presenti sul territorio regionale, dal Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale, dai Centri Clinici di Riferimento in grado di prendere in carico i pazienti positivi. La Rete regionale di Screening Neonatale di Regione Lombardia è organizzata come specificato di seguito.

a) Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale (LRRSN)

Il Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale (LRRSN) viene individuato nell'Ospedale dei Bambini "V. Buzzi" (ASST-Fatebenefratelli-Sacco) di Milano, in continuità con quanto previsto dalla DGR 4702 del

29.12.2015, dalla DGR XI/110 del 14.5.2018 e dalla DGR XII/596 del 10.7.2023 ed è deputato all'esecuzione del programma di Screening Regionale e alle conferme diagnostiche secondo la seguente organizzazione:

- **Laboratorio di Screening Neonatale (LSN)**

Il Laboratorio di Screening Neonatale di Regione Lombardia viene individuato in una Sezione del LRRSN ed effettua il test di I livello per lo screening delle malattie di cui al punto 1, entro 24-48 ore dall'arrivo dello spot ematico, mediante metodiche idonee aggiornate e validate in base alle evidenze scientifiche. Il LSN garantisce anche l'erogazione, laddove appropriato, del second-tier test anche genetico molecolare qualora disponibile, o con altre tecniche di laboratorio secondo le evidenze scientifiche.

- **Laboratorio per i test di Conferma Diagnostica (LCD)**

Il laboratorio per i test di conferma diagnostica di Regione Lombardia viene individuato in una Sezione del LRRSN ed è incaricato dell'erogazione dei test di conferma diagnostica di II livello per lo screening neonatale mediante metodiche idonee, anche genetico molecolare. I test di conferma diagnostica saranno assicurati dal LRRSN anche in collegamento e per il tramite dei Centri Clinici di Riferimento e dei loro Laboratori, secondo protocolli tecnici definiti e apposite convenzioni. Il LRRSN deve garantire l'erogazione dei test di conferma diagnostica anche in condizione d'urgenza, assicurando il collegamento con i Centri Clinici di Riferimento, di cui alla successiva lettera b), e la comunicazione tempestiva dei risultati positivi.

b) Centri Clinici di Riferimento (CCR)

I CCR costituiscono una rete interaziendale clinico-assistenziale di riferimento regionale, ad alta sinergia operativa. I CCR devono operare inoltre in sinergia operativa con il LRRSN ed i Punti Nascita.

Sono deputati a garantire la diagnosi della malattia, la presa in carico e il trattamento dei neonati riconosciuti affetti dalle malattie oggetto di Screening Neonatale, ivi inclusa la gestione intensiva dei neonati in condizioni critiche.

I CCR per le malattie oggetto di Screening Neonatale devono essere provvisti di personale formato e dotazioni adeguate, anche per la gestione tempestiva all'emergenza-urgenza sulle 24 ore.

La presa in carico, la diagnosi ed il trattamento dei pazienti positivi avverrà secondo PDTA regionali definiti. Nel corso della presa in carico devono essere effettuate tutte le indagini necessarie per formulare una corretta diagnosi differenziale.

I CCR sono responsabili della stesura e dell'aggiornamento dei PDTA che definiscono la completa presa in carico del nato patologico. Le competenze dei CCR e i percorsi di presa in carico secondo i PDTA regionali saranno costantemente monitorati dal Coordinamento regionale del sistema screening neonatale (punto 4c) e dal Centro di Coordinamento Regionale della Rete Malattie Rare.

I CCR eseguono, inoltre, i follow up dei bambini positivi nonché, nell'ambito della rete delle malattie rare, stabiliscono le relazioni con i servizi territoriali inclusa la

pediatria di libera scelta. Il CCR si avvale per il follow up dei bambini positivi dei Centri di riferimento della Rete Malattie Rare individuati per la specifica patologia.

L'elenco dei CCR, le afferenze delle strutture sanitarie ai CCR e le relative specifiche competenze sono riportati nel Sub-Allegato B e potranno essere soggette a rivalutazione da parte del Coordinamento regionale del sistema screening neonatale, secondo le necessità e le implementazioni del programma di Screening Neonatale approvate con atto regionale.

c) Coordinamento regionale del sistema screening neonatale (CRSSN)

Il Coordinamento regionale del sistema screening neonatale ha il compito di governare e monitorare le attività della Rete Regionale Screening Neonatale nel suo complesso a livello regionale.

Ai sensi dell'art. 4, lett. d) del D.M. Salute del 13.10.2016, il Coordinamento regionale del sistema screening neonatale verrà costituito con decreto del Direttore Generale della D.G. Welfare con la seguente composizione:

- 2 referenti della D.G. Welfare competenti per materia, di cui uno con funzione di Coordinatore e uno con funzione di segreteria;
- il Responsabile del Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale;
- i Responsabili dei Centri Clinici di Riferimento per le malattie oggetto di screening;
- il Responsabile del Centro di Coordinamento della Rete Regionale Malattie Rare presso l'IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" di Ranica (BG);
- 2 coordinatori della Rete Regionale Materno-Infantile;
- 2 coordinatori della Rete Regionale Pediatrica.

Nello svolgimento delle sue attività il Coordinamento regionale del sistema screening neonatale potrà coinvolgere anche altri referenti (ad es. rappresentanti della Società scientifiche di riferimento, delle associazioni professionali e delle Associazioni dei Pazienti maggiormente rappresentative, ecc.).

5. Comunicazione, richiamo, conferma diagnostica e presa in carico per lo Screening Neonatale

In caso di risultato positivo dello screening al test di primo e/o secondo livello, il LRRSN comunica immediatamente il risultato al Punto Nascita e, al CCR, secondo le tabelle di afferenza del Sub-Allegato B e secondo le modalità operative definite nel Sub-Allegato C.

Il LRRSN garantisce la conferma diagnostica di II livello, anche in collegamento e per il tramite dei Centri Clinici di Riferimento e dei loro Laboratori, secondo protocolli tecnici definiti e apposite convenzioni e anche mediante l'erogazione di test genetico molecolari qualora disponibili, previa acquisizione dell'ulteriore consenso informato al trattamento dei dati sanitari e genetici.

I CCR, nel corso della presa in carico, devono comunicare ai genitori naturali o al soggetto che esercita la responsabilità genitoriale sul neonato tutti i risultati delle indagini cliniche e strumentali necessarie per formulare una corretta diagnosi differenziale.

In caso di conferma positiva allo screening ai genitori è assicurata la successiva consulenza genetica, che può comprendere, se disponibile e clinicamente opportuno, anche la valutazione genetico-molecolare dei familiari. Al riguardo si richiama l'art. 5 *“Diagnosi della malattia e riconoscimento del diritto all'esenzione”* del D.M. 18 maggio 2001, n. 279, che al comma 2 prevede: *“I presidi della Rete assicurano l'erogazione in regime di esenzione dalla partecipazione al costo delle prestazioni finalizzate alla diagnosi e, qualora necessarie ai fini della diagnosi di malattia rara di origine ereditaria, le indagini genetiche sui familiari dell'assistito. I relativi oneri sono a totale carico dell'azienda unità sanitaria locale di residenza dell'assistito”*.

I casi positivi allo SNE, per i quali sia stata confermata la diagnosi, sono comunicati al Registro Nazionale malattie rare attraverso il registro regionale malattie rare, come già previsto e per i fini indicati dal D.M. n. 279/2001, utilizzando le denominazioni e i relativi codici di esenzione presenti nell'Allegato 7 al DPCM 12.1.2017, nel rispetto di adeguate misure e accorgimenti di sicurezza per il trattamento dei dati personali particolari, come previsto dalla vigente normativa in materia di privacy.

Riferimenti normativi:

- Legge n. 104/1992 *“Legge-quadro per l'assistenza, l'integrazione sociale e i diritti delle persone handicappate”* ed, in particolare l'art. 6 *“Prevenzione e diagnosi precoce”*;
- Legge n. 548/1993 *“Disposizioni per la prevenzione e cura della fibrosi cistica”*;
- DPCM 9.7.1999 *“Atto di indirizzo e coordinamento alle regioni ed alle province autonome di Trento e Bolzano in materia di accertamenti utili alla diagnosi precoce delle malformazioni e di obbligatorietà del controllo per l'individuazione ed il tempestivo trattamento dell'ipotiroidismo congenito, della fenilchetonuria e della fibrosi cistica”*;
- Legge 27 dicembre 2013, n. 147 *“Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (Legge di stabilità 2014)”* (art. 1, comma 229);
- Legge 19.8.2016 n.167 *“Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie”*, così come modificata, a decorrere dal 1.1. 2019, dall'art. 1, comma 544, della Legge n. 145/2018 e, dal 1.3.2022, dall'art. 25, commi 4-ter e 4-quater del D.L. n. 162/2019, convertito con modificazioni dalla Legge n. 8/2020;
- Decreto del Ministero della Salute, recante *“Disposizioni per l'avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie”* del 13.10.2016 (pubblicato nella G.U. n. 267 del 15.11.2016);

- D.P.C.M. 12.1.2017 *“Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del D. Lgs. 30.12.1992, n. 502”, (pubblicato nella G.U. n. 65 del 18.3.2017 ed entrato in vigore il 19.3.2017), ed, in particolare l'art. 38, comma 2, che prevede:
“Nell'ambito dell'attività di ricovero ordinario (...) sono altresì garantite le prestazioni assistenziali al neonato, nonché le prestazioni necessarie e appropriate per la diagnosi precoce delle malattie congenite previste dalla normativa vigente e dalla buona pratica clinica, incluse quelle per la diagnosi precoce della sordità congenita e della cataratta congenita, nonché quelle per la diagnosi precoce delle malattie metaboliche ereditarie individuate con decreto del Ministro della salute in attuazione dell'art. 1, comma 229, della legge 27 dicembre 2013, n. 147, nei limiti e con le modalità definite dallo stesso decreto”.*
- Legge 145 del 30/12/18 (comma 544)
Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2019 e bilancio pluriennale per il triennio 2019-2021 che prevede l'inserimento nello SNE delle patologie neuromuscolari genetiche, delle immunodeficienze congenite severe e delle malattie da accumulo lisosomiale e che, contestualmente, stanZIA 29.715.000 euro annui.
- DL. 162 del 30/12/19 (art. 25 comma 4 ter introdotto in sede di conversione dalla L. 8 del 28/02/2020)
Disposizioni urgenti in materia di proroga di termini legislativi, di organizzazione delle pubbliche amministrazioni, nonché di innovazione tecnologica che incrementa lo stanZIamento precedente a copertura dei costi dello SNE in 31.715.000 euro per l'anno 2020 e in 33.715.000 euro annui a decorrere dall'anno 2021.
- L.R. n. 34 del 29.12.2022 che all'art. 3, comma 3 prevede:
“Per l'esecuzione del test prenatale non invasivo per lo screening delle anomalie cromosomiche fetali (NIPT) e per l'attuazione del programma sperimentale regionale screening neonatale esteso (SNE) all'atrofia muscolare spinale, è autorizzata per ciascun anno del triennio 2023-2025 la spesa di euro 2.000.000,00 alla missione 13 'Tutela della salute', programma 07 'Ulteriori spese in materia sanitaria' - Titolo 1 'Spese correnti' dello stato di previsione delle spese del bilancio 2023-2025. Per gli esercizi finanziari successivi al 2025 si provvede con legge di approvazione annuale del bilancio dei singoli esercizi finanziari”.