



Direzione Amministrativa - Dipartimento Tecnico e delle Tecnologie

**U.O.C. Acquisti, Appalti, Logistica** - Direttore: **Ing. Gianpaolo Valente**

Tel. 02 55038418

mail: [acquisti@policlinico.mi.it](mailto:acquisti@policlinico.mi.it) | pec: [approvvigionamenti2@pec.policlinico.mi.it](mailto:approvvigionamenti2@pec.policlinico.mi.it)

Atti 409-2019

Milano, 06.07.2020

**PROCEDURA APERTA, IN UNIONE D'ACQUISTO, PER L'AFFIDAMENTO DELL'APPALTO DEL SERVIZIO DI ESECUZIONE DI UN TEST PER LO SCREENING PRENATALE NON INVASIVO DELLA TRISOMIA 21 (SINDROME DI DOWN), TRISOMIA 18 (SINDROME DI EDWARDS), TRISOMIA 13 (SINDROME DI PATAU), ANEUPLOIDIE DEI CROMOSOMI SESSUALI E DEL MEDESIMO TEST CON L'AGGIUNTA DELLA DELEZIONE 22q11.2 (SINDROME DI DIGEORGE) MEDIANTE ANALISI DEL DNA FETALE DEL SANGUE MATERNO DA SVOLGERSI PRESSO UN LABORATORIO ESTERNO, PER 24 MESI, EVENTUALMENTE RINNOVABILE PER ULTERIORI 24 MESI, OCCORRENTI ALLA FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA – OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO E ALL'ASST FATEBENEFRAPELLI SACCO**

#### CHIARIMENTO 2

**Domanda 1:** Nelle caratteristiche oggetto di valutazione presenti nella tabella dell'allegato A.1, si fa riferimento ad un test che identifichi sindromi da microdelezione. I risultati preliminari di cui oggi disponiamo indicano tuttavia una bassa sensibilità (62-95%) (Sequenom Presentations, NSGC, 2014) per l'identificazione delle sindromi da microdelezione su cfDNA e presentano un'elevata rate di risultati falsi positivi (FPR). Il processo di validazione clinica per l'analisi delle microdelezioni ha mostrato alcune criticità. In particolare, la maggior parte dei casi utilizzati per la validazione non riguardava gli screening prenatali (plasma delle gestanti), ma campioni creati in laboratorio, che simulavano una patologia (PlasmArt™). Per questo, la sensibilità e la specificità dichiarate non sono rappresentative delle performances reali del test in ambito clinico. Riteniamo opportuno quindi evidenziare che una elevata FPR si ripercuota sulla reale utilità clinica del test sia su un aumentato numero di richieste di costose analisi invasive diagnostiche non necessarie. Studi di popolazione su larga scala hanno dimostrato che l'incidenza delle citate sindromi è inferiore all'incidenza delle anomalie cromosomiche rare. In quest'ottica, si richiede all'Ente di equiparare l'assegnazione del punteggio relativo alle caratteristiche del test per le anomalie rare (monosomie e trisomie) e per le microdelezioni con un punteggio tecnico equivalente.

**Risposta 1:** La prevalenza della microdelezione del cromosoma 22q11.2 nelle gravidanze non è affatto trascurabile, ed è stimata essere pari a 1/800-1/1000, configurando una delle più frequenti sindromi da microdelezione conosciute.

Il percorso di proposta del test del DNA fetale nel nostro Ospedale, prevede un'accurata consulenza pre test da parte del medico genetista, a seguito del quale la donna ha la possibilità di scegliere se eseguire il test del DNA fetale anche per la ricerca della microdelezione. La scelta della donna è quindi basata sulla conoscenza dei limiti e delle potenzialità dell'analisi (VPP e VPN).

In caso di positività all'analisi viene poi offerta una seconda consulenza con dettagliata spiegazione del quadro clinico correlato alla condizione in oggetto, alla prognosi e alle possibili anomalie associate. Qualora richiesto, sarà possibile eseguire l'indagine prenatale di conferma. In ogni caso il risultato positivo può fornire uno strumento potenziale per migliorare il *management* della gravidanza (approfondimenti non invasivi ecografici/ecocardiografici) e del parto.

Per questi motivi si ritiene importante acquisire un test che fornisca la possibilità alla donna di scegliere anche la ricerca della microdelezione del cromosoma 22.





**Bibliografia:**

*Prenat Diagn* 2019 Jan;39(2):70-80.

*Noninvasive Screening by Cell-Free DNA for 22q11.2 Deletion: Benefits, Limitations, and Challenges*  
Francesca Romana Grati, Susan J Gross

**Domanda 2a:** Come riportato nell'allegato A.1 del capitolato speciale per l'affidamento del servizio, nella descrizione delle caratteristiche del test oggetto di valutazione si richiede un'analisi in grado di "rilevare rischio di triploidia e di vanishing twin". Ad oggi esiste solo una metodologia NIPT in grado di identificare il rischio di triploidia e vanishing twin, basato su sequenziamento target SNP. La possibilità del test di identificare rischio di vanishing twin apporta valore aggiunto al test da voi richiesto ma allo stesso tempo non migliora la gestione della gravidanza in presenza di un risultato positivo che seguirebbe, come da indicazioni delle linee guida ministeriali, l'iter della conferma diagnostica invasiva. Inoltre, i test eseguiti con tale metodica non possono distinguere fra: triploidie, "co-twin demise" o gravidanze gemellari in essere. Per fare questa distinzione sono necessarie ulteriori analisi, quali: ultrasuoni o metodi invasivi (analisi dei villi coriali o amniocentesi). Inoltre, tale metodo può suggerire solo la possibilità di valutare il rischio di triploidie diandriche, ma non può farlo correttamente nel caso di triploidie diginiche.

Si richiede dunque di elidere la richiesta di rilevazione di triploidia e vanishing twin in quanto non comporta miglioramenti della gestione clinica della paziente ed individua chiaramente una sola metodica di analisi (target SNP) limitando la pubblica concorrenza.

**Domanda 2b:** Si richiede, inoltre, conferma che, così come stabilito dalla normativa regionale in merito ai Servizi di Medicina di Laboratorio e in particolare la DGR n. VII/3312 del 2001 e la DGR VII/3313 del 2001 nonché in considerazione della Circolare Regionale n. 13/SAN del 28.05.2008 e del DDG Welfare n. 1612 del 08.02.2018, i laboratori che eseguiranno le analisi debbano essere accreditati dalla Regione Lombardia come punto SMEL con specializzazione in Citogenetica e Genetica Medica per l'attività di Genetica Molecolare ed inoltre debbano aver sostenuto e sostenere i controlli esterni di qualità VEQ tramite circuiti regionali ed internazionali.

**Risposta 2a:** Va premesso che il percorso del test del DNA fetale definito nel nostro Ospedale prevede come condizione necessaria all'accesso al test l'esecuzione del test combinato, che permette di definire la gemellarità, ma non la possibilità di identificare vanishing twin precoci. Per l'attività della Fondazione IRCCS è importante avvalersi di un test che fornisca le maggiori conoscenze possibili tra cui il rischio di triploidia e vanishing twin. Dai dati della letteratura emerge che la triploidia viene identificata nello 0.4% delle gravidanze iniziali. La possibilità di identificare il rischio di vanishing twin mediante test del DNA fetale apporta quindi un valore aggiunto in termini di gestione della gravidanza; non costituisce un'indicazione ad eseguire una procedura invasiva, aiuta a impostare un management personalizzato migliorando la gestione clinica del paziente ed evita risultati falsi positivi di cui il vanishing twin può esserne la causa.

I test permettono di distinguere condizioni a rischio di patologia (vanishing twin e triploidia) da condizioni fisiologiche (gravidanze gemellari).

Per questi motivi non si ritiene possibile elidere la rilevazione di triploidia e vanishing twin.



**Bibliografia:**

*Am J Obstet Gynecol*, 2015 Jan;212(1):79.

*Detection of Triploid, Molar, and Vanishing Twin Pregnancies by a Single-Nucleotide Polymorphism-Based Noninvasive Prenatal Test*

Curnow KJ et al

**Risposta 2b:** Il laboratorio deve essere accreditato secondo le normative vigenti nella regione di appartenenza.

**Domanda 3:** In riferimento all'articolo 5-Clausola di adesione riportato nel capitolato speciale d'appalto, si chiede la motivazione per la quale l'ASST Monza, l'ASST Vimercate e la Fondazione IRCCS Policlinico "San Matteo" di Pavia siano state inserite tra le ASST che possono aderire alla procedura in oggetto, in quanto codeste strutture sono già state integrate nella precedente procedura di gara indetta dall'ASST Vimercate (CIG 8262185AB ) di pari oggetto nella quale viene riportata la seguente frase "Durante il periodo di vigenza dei contratti, le Aziende aggregate facenti parte del consorzio Unione ASST ATS Brianza Pavia di Monza e Brianza, di seguito elencate, potranno procedere alla stipula di contratti con l'impresa aggiudicataria al prezzo offerto in gara. Gli Enti coinvolti sono: Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia; ASST Monza; ASST Pavia. L'adesione da parte delle ASST e Fondazioni potrà comportare un aumento non superiore al 100% del valore complessivo dei contratti stipulati dopo la presente procedura."

Si chiede pertanto una revisione dell'elenco degli Enti Sanitari Pubblici riportati a tale p.to elidendo le strutture ad oggi comprese in altre procedure di gara già chiuse e in fase di analisi.

**Risposta 3:** L'indicazione dei tre enti citati all'interno della clausola di adesione agli esiti di gara costituisce una prassi adottata dalla Fondazione IRCCS per ogni procedura concorsuale espletata, basata sul rapporto di proficua collaborazione con gli stessi nell'ultimo decennio. Si precisa inoltre come la stessa abbia la natura di mera opzione in capo agli enti elencati, senza che questo possa costituire in alcun modo un obbligo di utilizzo di quanto contenuto. È inoltre data la possibilità a ciascuna azienda concorrente di esprimere o negare il proprio assenso al possibile uso di tale clausola in caso di aggiudicazione. Per questi motivi si conferma quanto contenuto nella regola di gara.

**Domanda 4:** Con riferimento alla prescrizione contenuta nell'allegato A del CSA, che recita testualmente: "... Considerato che il Decreto Direzione Generale Sanità di Regione Lombardia n. 42811 del 15/10/1999 "Direttive in ordine all'attività dei Laboratori di Analisi Mediche a scopo diagnostico" al comma 3 recita: "i laboratori accreditati possono inviare campioni in "service" solo ad altre strutture accreditate", nel caso in cui il fornitore a cui verrà aggiudicato il servizio dovesse essere un Laboratorio, quest'ultimo dovrà necessariamente possedere l'accreditamento da parte della Regione in cui è situato.", si chiede di confermare che il soggetto aggiudicatario della presente procedura potrà essere esclusivamente un laboratorio munito di accreditamento, rilasciato dalla Regione in cui ha sede. Per quanto sopra, si chiede altresì di confermare che non sarà ritenuta valida l'offerta di operatori economici, fornitori/distributori dei test richiesti, sprovvisti del predetto accreditamento.

**Risposta 4:** Si conferma, per quanto riguarda gli operatori Italiani.



**Domanda 5:** Con riferimento alla voce 2 della tabella "Caratteristiche oggetto di valutazione" si richiede di specificare meglio se i tempi di refertazione sono da considerarsi in giorni lavorativi o giorni effettivi.

**Risposta 5:** Giorni effettivi.

**Domanda 6:** Con riferimento alla voce 2 della tabella "Caratteristiche oggetto di valutazione" si richiede di specificare meglio se i tempi di refertazione sono da calcolare dal giorno di invio del campione al laboratorio o dal giorno di ricezione dei campioni in laboratorio.

**Risposta 6:** Dal giorno di invio.

**Domanda 7:** Il riferimento alla richiesta di appalto del servizio di esecuzione del test di screening prenatale non invasivo richiesto si chiede di chiarire se il test potrà essere effettuato in gravidanze singole, gemellari e/o da ovodonazione.

**Risposta 7:** Sì, deve poter essere effettuato in tutte queste situazioni.

**Domanda 8:** In riferimento all'allegato A.1 del CSA, alla voce 3 della tabella "Caratteristiche oggetto di valutazione", si chiede di specificare se la percentuale di fallimento del test (no result) deve considerare anche i casi con scarsa frazione fetale, su cui è possibile proporre di fare un nuovo prelievo.

**Risposta 8:** Sì deve considerare anche i no results da scarsa frazione fetale.

**Domanda 9:** In riferimento all'ART.15 "Criterio di aggiudicazione" del Disciplinare di Gara, alle voci 5,6 e 7 della tabella "Caratteristiche Generali" si chiede di confermare il punteggio massimo attribuito (max =5 oppure max=8/9).

**Risposta 9:** Si rimanda al chiarimento 1, risposta 5.

Distinti saluti.

IL DIRETTORE  
U.O.C. ACQUISTI, APPALTI, LOGISTICA  
(Gianpaolo Valente)

Procedimento presso U.O.C. Acquisti, Appalti, Logistica  
Responsabile del procedimento: Ing. Gianpaolo Valente  
Pratica trattata da: Marzia Colombo / Roberto Polli