

Fondo finanziamento degli investimenti e lo sviluppo infrastrutturale del Paese  
(Legge n. 232/2016 art. 1 comma 140)

**Dati generali**

<b>Settore di intervento</b>	Ricerca				
<b>Ente/Rete IRCCS proponente</b>	Associazione Rete Italiana Salute dell'Età Evolutiva (Rete IDEA)				
<b>Codice fiscale Ente/Rete</b>	97942850583	<b>Tipo soggetto: Pubblico/Privato</b>			Privato
<b>Sede Legale</b>	c/o Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. Piazza S. Onofrio 4 – 00165 - Roma				
<b>Rappresentante legale (RL) Ente/Rete</b>	Bruno Dallapiccola		<b>Codice fiscale</b>	DLLBRN41E07B171K	
<b>Telefono RL</b>	0039 06 68592577	<b>Indirizzo PEC</b>	direzione.scientifica@pec.opbg.net	<b>Fax</b>	0039 39 06 68593860

**Titolo progetto**

**SVILUPPO DI UN MODELLO DIAGNOSTICO EFFICACE E SOSTENIBILE PER L'INQUADRAMENTO DI PAZIENTI "ORFANI" DI DIAGNOSI**

**Durata progetto**

**Anni**

**4**

**Abstract progetto**

Le malattie rare sono condizioni cliniche eterogenee che, nella definizione europea, hanno una frequenza inferiore a un caso ogni 2.000 nella popolazione. In circa due terzi dei casi interessano l'età pediatrica e in circa il 90% hanno un'origine genetica. Attualmente sono note oltre 7.000 entità nosologiche, più di 5.000 delle quali è "ultra-rara", interessando meno di una persona ogni 100.000 e, in molti casi, meno di una persona ogni milione. Il loro numero complessivo configura un problema sanitario di dimensioni sociali (verosimilmente almeno 750.000 persone affette in Italia escludendo i tumori rari). Si tratta di condizioni croniche, spesso ad elevata complessità assistenziale con ripercussioni non solo sul paziente, ma sull'intera famiglia. Secondo il *National Institute of Health* (NIH) almeno il 6% dei malati rari globalmente considerati è "orfano" di diagnosi, ma la percentuale dei malati senza diagnosi può raggiungere il 40% in quelli affetti da disabilità. Queste persone ed i loro familiari vivono un isolamento ed una discriminazione persino superiori a quelle degli altri malati rari, dato che la diagnosi è il punto di partenza per costruire il percorso della presa in carico, razionalizzare le scelte terapeutiche e ricevere una consulenza genetica mirata. I pazienti senza diagnosi provengono da percorsi clinici complessi che, nella maggioranza dei casi, configurano una vera e propria odissea diagnostica nella quale si sono susseguite ospedalizzazioni, test strumentali e diagnostici spesso non conclusivi, nell'arco di molti anni, che incidono economicamente sul sistema sanitario e sulle famiglie. La rilevanza sociale di questa criticità è esemplificata dalla nascita di associazioni specificamente impegnate nel sostegno alle famiglie dei pazienti "orfani" di diagnosi. Ne sono esempio autorevole l'associazione Swan UK ([www.undiagnosed.org.uk](http://www.undiagnosed.org.uk)) e, in Italia, la Fondazione HopenOnlus ([www.fondazionehopen.org](http://www.fondazionehopen.org)).

Le recenti acquisizioni nel campo della genomica e lo sviluppo di nuove tecnologie di sequenziamento che hanno permesso di abbattere di circa 100.000 volte i costi e i tempi delle analisi molecolari negli ultimi 15 anni, offrono la possibilità di impiegare queste conoscenze e queste tecniche su larga scala nella pratica clinica. Un recente documento del Consiglio Superiore di Sanità (CSS), "Impatto socio-economico sul sistema sanitario delle tecniche di sequenziamento di seconda generazione [NGS]", ha raccomandato l'implementazione e l'inserimento nei LEA di queste tecnologie, per migliorare il percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale dei pazienti "orfani" di diagnosi. Lo stesso documento e altri recenti studi in ambito internazionale evidenziano da un lato il significativo incremento della resa diagnostica, dall'altro la sensibile riduzione dei tempi necessari per arrivare alla diagnosi e del costo medio della spesa sanitaria per paziente. Queste valutazioni economiche, ancorché preliminari, in quanto basate su piccole coorti eterogenee di pazienti, sono comunque dinamiche, in quanto soggette a variazioni temporali, essendo legate al costante abbattimento dei costi delle tecniche di sequenziamento di seconda generazione e al parallelo aumento del numero delle varianti a cui è possibile attribuire un significato funzionale certo. Accanto allo sviluppo e all'applicazione di queste tecnologie genomiche in ambito diagnostico e di ricerca, è cresciuta la necessità di sviluppare sistemi standardizzati e riproducibili per la descrizione del fenotipo clinico, strumentale e di laboratorio, in grado di guidare la prioritizzazione delle varianti identificate e di condividere informazioni con clinici e ricercatori in ambito internazionale.

Queste considerazioni suggeriscono l'urgenza di sviluppare una rete clinica costituita da centri di eccellenza riconosciuti in ambito nazionale ed europeo in grado di ottimizzare e garantire una appropriata definizione fenotipica dei pazienti "orfani" di diagnosi presenti sul territorio nazionale e di favorire un percorso diagnostico più rapido ed accurato. La peculiarità della diagnosi e della presa in carico dei pazienti pediatrici rispetto a quelli adulti sarà declinata in due *workflow* paralleli, disegnati per essere interoperabili. L'impatto sul territorio nazionale del progetto sarà garantito, da un lato, dalla partecipazione al progetto di diversi centri clinici impegnati nella diagnosi e nella presa in carico dei pazienti rari, e, dall'altro lato, di servizi dedicati alla loro accoglienza e alla loro informazione. Il database Orphanet, del quale l'UO1 ospita il nodo nazionale, colleziona e dissemina le conoscenze sulle malattie rare, con l'obiettivo di migliorarne la diagnosi, la presa in carico e il trattamento, assicurando un

Progetto di investimento Legge n. 232/2016 art. 1 comma 140 – Rete IRCCS Pediatrica: Rete italiana salute Dell'Età evolutiva (Rete IDEA) – Analisi genomiche per l'inquadramento di pazienti pediatrici "orfani" di diagnosi (CCR-2017-23669081)

accesso equo e gratuito ad informazioni di alta qualità; il telefono verde dell'UO8, dal 2008, fornisce ai pazienti affetti da malattie rare un servizio improntato sull'ascolto e sul supporto mediante strumenti di medicina narrativa. Questi due punti nodali favoriscono l'accesso dei pazienti ai centri di riferimento, in base alle specifiche necessità.

Alla rete clinica e dei servizi deve essere associata una rete di strutture con documentata esperienza in ambito genomico in grado di assicurare l'offerta di queste nuove tecnologie, la corretta interpretazione dei dati genomici e la loro validazione funzionale. Altrettanto importante è la necessità di avviare un programma in grado di fornire informazioni accurate sulla resa diagnostica e sull'impatto economico dell'uso della genomica nei pazienti "orfani" di diagnosi.

Il presente progetto di ricerca si propone di implementare nella pratica clinica un nuovo modello di diagnosi e presa in carico dei pazienti "orfani" di diagnosi, basato sull'applicazione della telemedicina e della genomica utilizzando un percorso condiviso sviluppato in due canali paralleli dedicati ai pazienti pediatrici e a quelli adulti (Allegato 1).

<b>Ente attuatore/Enti attuatori</b>	<b>N.</b>	9
--------------------------------------	-----------	---

Enti aderenti al progetto con indicazione del codice fiscale, tipo soggetto giuridico

Rete Italiana Salute dell'Età Evolutiva (Rete IDEA) per l'inquadramento dei pazienti orfani di diagnosi:

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù e "Rete Italiana per i pazienti orfani di diagnosi" (UO1, centro coordinatore; CF: 80403930581, Privato), IRCCS Gianna Gaslini (UO2; CF:00577500101, Pubblico), IRCCS Burlo Garofolo (UO3; CF: 00124430323, Pubblico), IRCCS Fondazione Stella Maris (UO4; CF: 00126240506, Privato), IRCCS Oasi Maria Santissima (UO5; CF: 00102160868, Privato), IRCCS Eugenio Medea (UO6; CF: 00307430132, Privato). I soci aderenti alla Rete IDEA (IRCCS Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli, IRCCS Fondazione Mondino, IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta e IRCCS Ospedale San Raffaele) e i centri della "Rete Italiana per i pazienti orfani di diagnosi" che potranno contribuire alle attività del presente progetto sono indicati nell'Allegato 2.

Undiagnosed Network Program Italy (UDNP Italy):

IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri (UO7, centro coordinatore; CF: 03254210150, Privato), Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità, CNMR-ISS (UO8; CF: 80211730587, Pubblico), Centro Multidisciplinare di Immunopatologia e Documentazione su malattie rare, Ospedale San Giovanni Bosco, Torino (UO9; CF: 11632570013, Pubblico). Oltre alle tre UO, contribuiranno al progetto i centri afferenti a UDNP Italy, indicati nell'Allegato 3.

<b>Dati del Coordinatore scientifico del progetto (C.S.P.)</b>					
<b>Nominativo</b>	Marco Tartaglia				
<b>Ente/IRCCS di appartenenza</b>	Ospedale Pediatrico Bambino Gesù				
<b>Codice fiscale Ente/IRCCS</b>	80403930581	<b>Tipo soggetto: Pubblico/Privato</b>			Privato
<b>Sede Legale Ente/IRCCS</b>	Piazza Sant'Onofrio 4, 00165 Roma				
<b>Rappresentante legale Ente/IRCCS</b>	Mariella Enoc	<b>Codice fiscale</b>	NCEMLL44A67F952B		
<b>Posizione C.S.P. presso Ente/IRCCS</b>	Responsabile, Area di Ricerca "Genetica e Malattie Rare"				
<b>Posizione contrattuale C.S.P.</b>	Dirigente biologo				
<b>Tipo Contratto C.S.P.</b>	Tempo indeterminato				
<b>Telefono</b>	<b>0039 06 68593742</b>	<b>Indirizzo PEC</b>	<b>direzione.scientifica@pec.opbg.net</b>	<b>Fax</b>	<b>0039 06 68594584</b>
<b>Telefono C.S.P.</b>	<b>0039 06 68593742</b>	<b>Indirizzo mail C.S.P.</b>		<b>marco.tartaglia@opbg.net</b>	

<b>Ente/IRCCS delegato ad effettuare i pagamenti e ad accreditarsi sul sistema BDAP, se diverso dal proponente/beneficiario del contributo ministeriale</b>			
<b>IRCCS/Ente delegato</b>	(Denominazione)		
<b>Tipo soggetto: Pubblico/Privato</b>		<b>IRCCS/Ente codice fiscale</b>	

**Il progetto prevede l'autorizzazione del comitato etico?**

SI/NO
SI

(Se **SI** specificare)

Titolo Progetto sottomesso al Comitato etico	<b>Rete per l'inquadramento dei pazienti orfani di diagnosi</b>
Comitato Etico di riferimento principale	<b>Ospedale Pediatrico Bambino Gesù</b>
Data parere del Comitato Etico Principale	<b>11/02/2019</b>
Eventuale Comitato Etico Locale di riferimento	<b>NA</b>
Eventuale Data parere del Comitato Etico Locale di riferimento	<b>NA</b>
Parere Comitato Etico	<b>Positivo</b>
Progetto approvato senza modifiche	<b>Approvato con riserva 08/01/2019</b>
Progetto approvato con modifiche	<b>Scioglimento delle riserve 11/02/2019</b>
Nominativo del responsabile che presenta il progetto al Comitato Etico	<b>Bruno Dallapiccola, Marco Tartaglia, Andrea Bartuli, Antonio Novelli</b>
Istituzione di appartenenza del responsabile che presenta il progetto al Comitato Etico	<b>Ospedale Pediatrico Bambino Gesù</b>

**Allegare al presente modulo il parere del Comitato Etico.**

Allegato 4 (delibera approvazione con riserva) e Allegato 5 (delibera scioglimento delle riserve).

**Il progetto prevede fasi di sperimentazione su modelli animali?**

SI/NO
SI

(Se **SI** specificare)

Titolo Progetto Autorizzato Sperimentazione Animale	<b>Uso del modello animale zebrafish per la validazione funzionale di nuovi geni malattia implicati in encefalopatie rare e la comprensione dei sottostanti meccanismi patogenetici</b>
Nominativo del responsabile sperimentazione animale	<b>Marco Tartaglia</b>
Ente responsabile sperimentazione animale	<b>Ospedale Pediatrico Bambino Gesù</b>
Data Decreto autorizzazione sperimentazione. animale	<b>15/01/2019</b>
Numero autorizzazione sperimentazione. animale	<b>23/2019-PR</b>
Durata in mesi sperimentazione animale	<b>36</b>
Tipo animali sperimentazione. animale	<b>Danio rerio</b>
Numero animali sperimentazione. animale	<b>1917</b>
Ulteriori Enti finanziatori del progetto di sperimentazione animale	<b>Fondazione Bambino Gesù</b>

**Si allega il decreto di autorizzazione alla sperimentazione animale (Allegato 6) e l'autodichiarazione legale del Responsabile del Benessere Animale attestante che l'autorizzazione presentata è valida per il progetto in questione (Allegato 7).**

<b>PIANO DI VALUTAZIONE</b>	
OBIETTIVO GENERALE	
<b>Obiettivi</b> Il presente programma si propone di (1) verificare il tasso di successo diagnostico complessivo e per specifici gruppi di malattie in assenza di <i>bias</i> di selezione, (2) ridurre i tempi di risposta delle analisi molecolari e (3) confrontare i costi sostenuti dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN) nel modello "classico" di assistenza al paziente orfano di diagnosi con quelli relativi all'applicazione delle nuove tecnologie genomiche.	
<i>Indicatore/i di risultato</i> <i>Standard di risultato</i>	In base ai dati di letteratura disponibili e all'esperienza del centro coordinatore è atteso un tasso di successo diagnostico superiore al 40%. Il raggiungimento di questo primo obiettivo potrà essere misurato in base al tasso di successo diagnostico ottenuto.
<i>Indicatore/i di risultato</i> <i>Standard di risultato</i>	Il progetto si propone l'obiettivo di completare il <i>workflow</i> diagnostico entro i sei mesi successivi all'arruolamento del paziente nel programma. Si prevede inoltre di attivare diversi sotto-progetti per la validazione funzionale dei dati prodotti dall'analisi esomica attraverso l'uso di modelli computazionali, in vitro e/o in vivo. Il raggiungimento di questo obiettivo potrà essere misurato in base alle tempistiche di comunicazione della diagnosi nell'ambito del processo diagnostico.
<i>Indicatore/i di risultato</i> <i>Standard di risultato</i>	L'analisi dei costi relativi al modello diagnostico basato sull'applicazione della genomica alla pratica clinica permetterà di definire l'impatto economico delle nuove tecnologie per il SSN. I risultati preliminari ottenuti da un progetto pilota condotto presso il centro coordinatore hanno stimato un abbattimento dei costi della diagnosi al 25% di quanto atteso in base al modello standard attualmente in uso nel SSN. E' attesa una conferma di tale dato sull'intera casistica quale indicatore di risultato.
OBIETTIVI SPECIFICI	
Il presente programma si propone di implementare nella pratica clinica quanto proposto dal Gruppo di Lavoro del CSS su "Impatto socio-economico sul sistema sanitario delle tecniche di sequenziamento di seconda generazione ( <i>next generation sequencing</i> , NGS) nell'inquadramento dei pazienti senza diagnosi". L'organizzazione di una rete per la diagnosi e la presa in carico dei pazienti "orfani" di diagnosi si propone di standardizzare gli interventi richiesti per il raggiungimento della diagnosi. Di seguito sono elencati gli obiettivi specifici e i relativi indicatori:	
1. <i>Indicatore/i di risultato</i>	Valutazione multicentrica dei pazienti arruolati al programma mediante l'uso di strumenti di telemedicina ed eventuale inquadramento diagnostico condiviso da validare mediante indagini biochimiche, strumentali e genetiche ( <i>targeted sequencing</i> , <i>array-CGH</i> ), i cui costi non sono imputabili al programma.
<i>Standard di risultato</i>	Si prevede di valutare 200 casi pediatrici e 150 casi adulti "orfani" di diagnosi per anno. Le riunioni multidisciplinari mediante sistema di teleconferenza saranno organizzate su base bimensile separatamente per i pazienti pediatrici e i pazienti adulti. In casi selezionati potrà essere richiesto il parere su pazienti adulti agli esperti di pediatria e viceversa. Ogni paziente sarà preventivamente sottoposto a una valutazione clinica multispecialistica presso i centri partecipanti. Sarà ottenuta una descrizione standardizzata del fenotipo secondo modelli riconosciuti internazionalmente (ad es. <i>Human Phenotype Ontology</i> ), con relativa raccolta di materiale iconografico, quando necessario. Le casistiche cliniche saranno inserite su una piattaforma condivisa tra i centri, utilizzando gli stessi protocolli e moduli di consenso.
2. <i>Indicatore/i di risultato</i>	Sequenziamento dell'esoma nei pazienti non inquadrabili in una condizione definita di presunta origine genetica, oppure affetti da una condizione clinica rara nota, della quale non sono ancora state definite le basi biologiche, o sono state escluse mutazioni nei geni-malattia noti.
<i>Standard di risultato</i>	Si prevede di arruolare nello studio esomico 90 pazienti/nuclei familiari pediatrici e 50 pazienti/nuclei familiari adulti per anno. Per la Rete pediatrica, il sequenziamento verrà centralizzato presso l'OPBG che dispone della piattaforma ad alta processività NovaSeq6000.

Progetto di investimento Legge n. 232/2016 art. 1 comma 140 – Rete IRCCS Pediatrica: Rete italiana salute Dell'Età evolutiva (Rete IDEA) – Analisi genomiche per l'inquadramento di pazienti pediatrici "orfani" di diagnosi (CCR-2017-23669081)

		L'OPBG si rende disponibile a condurre l'attività di sequenziamento anche per la Rete UDNP Italy (costi non imputabili al presente progetto).
3.	<i>Indicatore/i di risultato</i>	Attività sperimentale diretta alla validazione funzionale in silico, in vitro (modelli cellulari) e/o in vivo (zebrafish) delle mutazioni identificate. L'attività di validazione funzionale sarà effettuata presso i centri afferenti al presente programma, in base alle rispettive competenze o in collaborazione, a seconda delle specifiche necessità progettuali.
	<i>Standard di risultato</i>	L'esperienza ottenuta dal centro coordinatore negli ultimi tre anni consente di stimare l'attivazione di 10-20 sotto-progetti, che utilizzeranno modelli computazionali, in vitro e/o in vivo che saranno definiti in base ai risultati dell'analisi esomica. Tutti i sistemi modello necessari per la validazione funzionale sono disponibili presso le UO partecipanti, a seconda delle specifiche competenze.
4.	<i>Indicatore/i di risultato</i>	Sarà sviluppato un repository genomico contenente sia i dati grezzi generati dal sequenziamento che quelli ottenuti dall'analisi bioinformatica contenenti le annotazioni genomiche, funzionali e fenotipiche delle varianti.
	<i>Standard di risultato</i>	Sviluppo e popolamento del repository.
5.	<i>Indicatore/i di risultato</i>	Identificazione di nuovi geni-malattia, caratterizzazione clinica di nuove entità nosologiche e migliore definizione della storia naturale e della variabilità clinica di condizioni note.
	<i>Standard di risultato</i>	Il raggiungimento degli obiettivi sarà misurato attraverso la produzione scientifica dei singoli centri e della rete dedicata ai pazienti affetti da malattie rare, ultra-rare e "orfane" di diagnosi.

**Cronoprogramma obiettivi specifici/attività in trimestri**  
**Milestone a 12, 24, 36, 48, 50 mesi**

Obiettivo specifico n.	Attività	1° anno (12 mesi) 2020				2° anno (24 mesi) 2021				3° anno (36 mesi) 2022				4° anno (48 mesi) 2023				5° anno (60 mesi) 2024				6° anno (72 mesi) 2025			
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Valutazione multidisciplinare dei pazienti	Condivisione del workflow di arruolamento dei pazienti	X	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Autorizzazione dello studio CE centri partecipanti	X	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Selezione personale e acquisto strumentazione	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Arruolamento pazienti al programma	-	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	-	-	-	-	-	-	-	
Analisi WES	WES su nuclei familiari arruolati al programma	-	-	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Analisi e sviluppo di tool di prioritizzazione delle varianti genomiche	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-	
Validazione clinica e/o funzionale	Validazione clinica	-	-	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Validazione funzionale	-	-	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-	
Sviluppo e popolamento repository (dati clinici e genomici)	Sviluppo repository	X	X	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Popolamento repository	-	-	-	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-	
Analisi dei costi per il SSN	Analisi dei costi	-	-	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-	

### **Cronoprogramma obiettivi specifici/attività in trimestri**

#### **Milestone a 12, 24, 36, 48, 50 mesi**

L'attività sarà suddivisa nell'arco di 48 mesi, al fine di ottimizzare i risultati e minimizzare i rischi correlati (Allegato 8). Nel corso del primo semestre verrà condiviso e ottimizzato il workflow di arruolamento dei pazienti, già validato presso l'UO1, e verrà sviluppato il database per la raccolta e l'analisi dei dati clinici e genomici, saranno avviate le procedure per l'acquisto della strumentazione richiesta e per la selezione del personale e sarà perfezionato l'ottenimento delle necessarie autorizzazioni da parte dei comitati etici dei centri afferenti per l'arruolamento dei pazienti al programma. I centri clinici partecipanti e la rete dei servizi (Orphanet-Italia, UO1; Telefono Verde Malattie Rare, UO8) garantiranno l'accesso ai pazienti provenienti da tutto il territorio nazionale per l'intera durata del progetto. A partire dal sesto mese inizieranno le attività di valutazione multidisciplinare e raccolta standardizzata dei dati clinici, nell'ambito di riunioni organizzate su base bimensile con un sistema sicuro di teleconferenza già operativo presso l'UO1. Le riunioni saranno coordinate dall'UO1 per i pazienti pediatrici e dalla UO7 per i pazienti adulti.

Tali attività permetteranno di arruolare circa 140 nuclei familiari per anno (90 pazienti pediatrici e 50 pazienti adulti) su cui condurre altrettante analisi esomiche che saranno avviate a partire dal settimo mese. Il sequenziamento, l'analisi bioinformatica dei dati genomici e la loro validazione clinica e funzionale saranno effettuati durante l'intera durata del progetto, mediante un workflow dedicato, già implementato presso l'UO1 per i pazienti pediatrici e presso le UO7 e UO8 per i pazienti adulti. A partire dall'ottavo mese, i risultati delle analisi di sequenziamento saranno discussi nell'ambito delle riunioni multidisciplinari come sopra specificato. Saranno inoltre condotte le attività dirette alla validazione funzionale del ruolo delle varianti genomiche nei geni-malattia candidati, mediante vari modelli computazionali e sperimentali *in vitro* e *in vivo*. Contestualmente saranno condotti studi clinici rivolti a definire la storia naturale di nuove entità nosologiche e di condizioni note molto rare e ad analizzare eventuali correlazioni genotipo-fenotipo di rilevanza clinica.

I risultati di tali studi saranno messi a disposizione della comunità scientifica attraverso la produzione di pubblicazioni scientifiche e di linee-guida.

Le analisi dei dati relativi ai costi sostenuti dal SSN per i pazienti arruolati nel progetto saranno effettuate lungo tutta la durata del progetto ed i risultati saranno resi disponibili al termine del programma mediante pubblicazioni scientifiche e/o documenti di divulgazione dei risultati ottenuti.

#### **Milestones**

##### **12 mesi**

- Condivisione del workflow di arruolamento dei pazienti
- Sviluppo del database per la raccolta e l'analisi dei dati clinici e genomici
- Approvazione dello studio da parte dei comitati etici dei centri partecipanti
- Discussione multidisciplinare dei casi clinici (150 pazienti, di cui 100 casi pediatrici) e raccolta standardizzata dei dati clinici
- Sequenziamento dell'esoma in circa 70 nuclei familiari (40-50 casi pediatrici) e avvio delle relative validazioni funzionali/cliniche

##### **24 mesi**

- Sequenziamento dell'esoma in 150 nuclei familiari (100 casi pediatrici)
- Raggiungimento di un tasso di successo diagnostico del 40-50% attraverso validazione clinica e/o funzionale
- Definizione della storia naturale di nuove entità nosologiche
- Popolamento del repository genomico

##### **36 mesi**

- Sequenziamento dell'esoma in 230 nuclei familiari (170 casi pediatrici)
- Raggiungimento di un tasso di successo diagnostico del 40-50% attraverso validazione clinica e/o funzionale
- Definizione della storia naturale di nuove entità nosologiche
- Popolamento del repository genomico

##### **48 mesi**

*Progetto di investimento Legge n. 232/2016 art. 1 comma 140 – Rete IRCCS Pediatrica: Rete italiana salute Dell'Età evolutiva (Rete IDEA) – Analisi genomiche per l'inquadramento di pazienti pediatrici "orfani" di diagnosi (CCR-2017-23669081)*

### **Cronoprogramma obiettivi specifici/attività in trimestri**

**Milestone a 12, 24, 36, 48, 50 mesi**

- Sequenziamento dell'esoma in 300 nuclei familiari (200 casi pediatrici)
- Raggiungimento di un tasso di successo diagnostico del 40-50% attraverso validazione clinica e/o funzionale
- Definizione della storia naturale di nuove entità nosologiche
- Popolamento del repository genomico
- Analisi dei costi sostenuti dal SSN per i pazienti arruolati nel progetto

#### **Risultati attesi**

L'attività di questo progetto pilota permetterà di validare un nuovo *workflow* diagnostico dedicato ai pazienti senza diagnosi o affetti da malattie "orfane", e offrirà stime di valore nazionale sul tasso di successo diagnostico e riduzione dei tempi di risposta e dei costi per il raggiungimento della diagnosi. Sarà possibile inoltre confrontare i dati ottenuti per i due *workflow* paralleli, evidenziando le specificità dei pazienti pediatrici rispetto a quelli adulti.

Il progetto è strutturato anche per verificare l'impatto dell'utilizzo della telemedicina per minimizzare l'odissea diagnostica dei pazienti "orfani" di diagnosi e delle loro famiglie, stante la disseminazione sul territorio dei centri partecipanti.

E' atteso che questo approccio permetta di arruolare 450 famiglie e di fornire una diagnosi certa ad almeno 160 pazienti. A corollario dell'attività progettuale centrale, il programma permetterà di identificare nuovi geni-malattia, caratterizzare clinicamente nuove entità nosologiche, migliorare la definizione della storia naturale, della variabilità clinica e dell'eterogeneità genetica di malattie rare e ultra-rare, ed identificarne, in un sottogruppo, i meccanismi patogenetici.

Si stima che i risultati delle analisi genomiche renderanno disponibili, per la validazione funzionale, 10-20 sotto-progetti, che utilizzeranno modelli computazionali, in vitro e in vivo, non prevedibili a priori, ma che saranno puntualmente definiti nel corso del progetto. Ulteriori progettualità potranno essere avviate nell'ambito di collaborazioni nazionali ed internazionali.

L'analisi dei costi diagnostici affrontati per i pazienti "orfani" di diagnosi dal SSN e del risparmio raggiungibile con l'utilizzo delle nuove tecnologie genomiche e della telemedicina forniranno uno strumento utile ai decisori per avviare una programmazione sanitaria mirata.

#### **Descrizione impatto**

L'applicazione del modello proposto nell'ambito del presente programma permetterà di sviluppare una rete assistenziale in grado di garantire una caratterizzazione clinica standardizzata dei pazienti, utile a guidare la valutazione molecolare diretta alla conferma dell'ipotesi diagnostica (analisi di primo livello), così come di validare l'analisi genomica nella pratica clinica dei pazienti "orfani" di diagnosi e di definirne l'efficacia economica per il SSN. E' infatti atteso che l'applicazione di questo modello permetterà di migliorare sensibilmente il tasso di successo diagnostico e di ridurre i tempi e i costi della presa in carico.

La comprensione delle cause molecolari di una malattia e del relativo meccanismo patogenetico rappresenta un requisito essenziale per la diagnosi, la corretta stratificazione dei pazienti, la definizione della storia naturale e la variabilità clinica della malattia, l'ottimizzazione dei protocolli di presa in carico e il possibile sviluppo di terapie e trattamenti mirati. In particolare, l'identificazione del gene-malattia promuove lo sviluppo di nuovi test diagnostici, caratterizza nuove entità nosologiche, riclassifica malattie simili, delinea nuove correlazioni tra le alterazioni genetiche e le caratteristiche cliniche della malattia, consente di implementare programmi di prevenzione e di diagnosi precoce e di offrire una consulenza genetica mirata alla famiglia, nonché di monitorizzare eventuali future gravidanze a rischio. Permette infine di garantire una medicina personalizzata in termini di presa in carico e sviluppo di nuovi approcci terapeutici, compreso il riposizionamento di farmaci e lo sviluppo di nuove molecole.

<b>DATI ECONOMICI E FINANZIARI</b>						
<i>importi in euro</i>						
Costo complessivo:	1.597.000,00	Durata prevista (anni)	4			
Finanziamento Ministero della salute	985.000,00	% Finanziamento ministeriale	62%			
Eventuali altre fonti di finanziamento	612.000,00	% Altre fonti di finanziamento	38%			
Finanziamento complessivo	1.597.000,00	% Finanziamento complessivo	100%			
<b>Piano economico complessivo</b>						
<i>importi in euro</i>						
Voci economiche	Quantità	Unità di misura (UM) <sup>(1)</sup>	Costo previsionale	% su Totale costo previsionale		
1.a Spese di Coordinamento <sup>(1)(3)</sup>						
1.b Personale di ricerca <sup>(3)</sup>	3.780 <sup>(b)</sup>	GG	281.430,00	28,6%		
2. Attrezzature (Acquisto, Leasing, Noleggio) <sup>(4)</sup>	1 <sup>(a)</sup>	PZ	656.670,00	66,6%		
3. Materiali di consumo connessi allo svolgimento della ricerca (supplies) <sup>(4)</sup>						
4. Elaborazione Dati (IT Services and Data Base) <sup>(4)</sup>						
5. Spese generali (Overheads) <sup>(5)</sup>			46.900,00	4,8%		
Totale UM CP <sup>(2)</sup>						
Totale UM PZ <sup>(2)</sup>						
Totale UM ND <sup>(2)</sup>						
<b>Totale</b>			<b>985.000,00</b>	<b>100%</b>		
<sup>(1)</sup> Spese di Coordinamento riferite allo svolgimento procedure di evidenza pubblica <sup>(2)</sup> Unità di misura: GG= giornate; CP: a corpo; PZ: pezzunità definite; ND=non definita <sup>(3)</sup> % non superiore al 30% <sup>(4)</sup> % non superiore al 70% <sup>(5)</sup> % non superiore al 5%						
<sup>(a)</sup> Piattaforma di microscopia confocale. <sup>(b)</sup> La voce personale si riferisce a N=6 unità di personale da impegnare full-time per i 36 mesi di progetto.						
<b>Piano finanziario complessivo per annualità</b>						
<i>importi in euro</i>						
Anno	Finanziamento Ministero della salute	%	Altre fonti di finanziamento <sup>(1)</sup>	%	Finanziamento totale	%
1	320.000,00	68.00	153.000,00	32,00	473.000,00	100
2	345.000,00	69.00	153.000,00	31,00	498.000,00	100
3	160.000,00	51.00	153.000,00	49,00	313.000,00	100
4	160.000,00	51.00	153.000,00	49,00	313.000,00	100
<b>Totale</b>	<b>985.000,00</b>	<b>62.00</b>	<b>612.000,00</b>	<b>38.00</b>	<b>1.597.000,00</b>	<b>100</b>
<b>Totale %</b>	<b>62.00</b>		<b>38.00</b>		<b>100</b>	<b>100</b>
<sup>(1)</sup> Specificare in un prospetto allegato eventuale/i Ente/i cofinanziatore/i del progetto con l'indicazione delle relative quote di finanziamento ( <b>Si veda all. 8</b> )						

Piano economico complessivo: descrizione utilizzo delle risorse per Ente/RETE/IRCCS

							<i>Importi in euro</i>
Ente/Rete/IRCCS	1a (Mesi/persona expertise) <sup>(*)</sup>	1b (Mesi/persona expertise) <sup>(*)</sup>	2 <sup>(*)</sup>	3 <sup>(*)</sup>	4 <sup>(*)</sup>	5 <sup>(*)</sup>	Totale importo in euro
ENTE/RETE							
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS			656.670,00			46.900,00	703.570,00
Istituto Giannina Gaslini Ospedale Pediatrico IRCCS							
IRCCS Burlo Garofolo							
IRCCS Fondazione Stella Maris							
IRCCS Oasi Maria Santissima							
IRCCS Eugenio Medea							
IRCCS Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli							
IRCCS Fondazione Mondino							
IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta							
IRCCS Ospedale San Raffaele							
IRCCS Istituto Mario Negri		93.810,00 (72, MD-PhD)					93.810,00
Istituto Superiore di Sanità		93.810,00 (72, MD-PhD)					93.810,00
Centro Multidisciplinare di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare, Torino		93.810,00 (72, MD-PhD)					93.810,00
<b>Totale importo in euro</b>							<b>985.000,00</b>

<sup>(\*)</sup>1.a = Spese di Coordinamento; 1.b = Personale di ricerca ; 2=Attrezzature (Acquisto, Leasing, Noleggio); 3=Materiali di consumo connessi allo svolgimento della ricerca (supplies); 4=Elaborazione Dati (IT Services and Data Base); 5=Spese generali (Overheads)

Progetto di investimento Legge n. 232/2016 art. 1 comma 140 – Rete IRCCS Pediatrica: Rete italiana salute Dell'Età evolutiva (Rete IDEA) – Analisi genomiche per l'inquadramento di pazienti pediatrici "orfani" di diagnosi (CCR-2017-23669081)

*data sottoscrizione corrispondente al momento di apposizione della firma digitale*

<b>Direttore scientifico<sup>1</sup></b>	<b>Ente/Rete/IRCCS aderente alla proposta</b>
1) Bruno Dallapiccola	Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS
2) Carlo Minetti	Istituto Giannina Gaslini Ospedale Pediatrico IRCCS
3) Fabio Barbone	IRCCS Burlo Garofolo
4) Giovanni Cioni	IRCCS Fondazione Stella Maris
5) Raffaele Ferri	IRCCS Oasi Maria Santissima
6) Maria Teresa Bassi	IRCCS Eugenio Medea
7) Giuseppe Remuzzi	IRCCS Istituto Mario Negri
8) Silvio Brusaferrò	Istituto Superiore di Sanità
9) Valerio Fabio Alberti	Centro Multidisciplinare di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare, Ospedale San Giovanni Bosco, Torino

Il Coordinatore Scientifico del Progetto

Marco Tartaglia – OPBG IRCCS

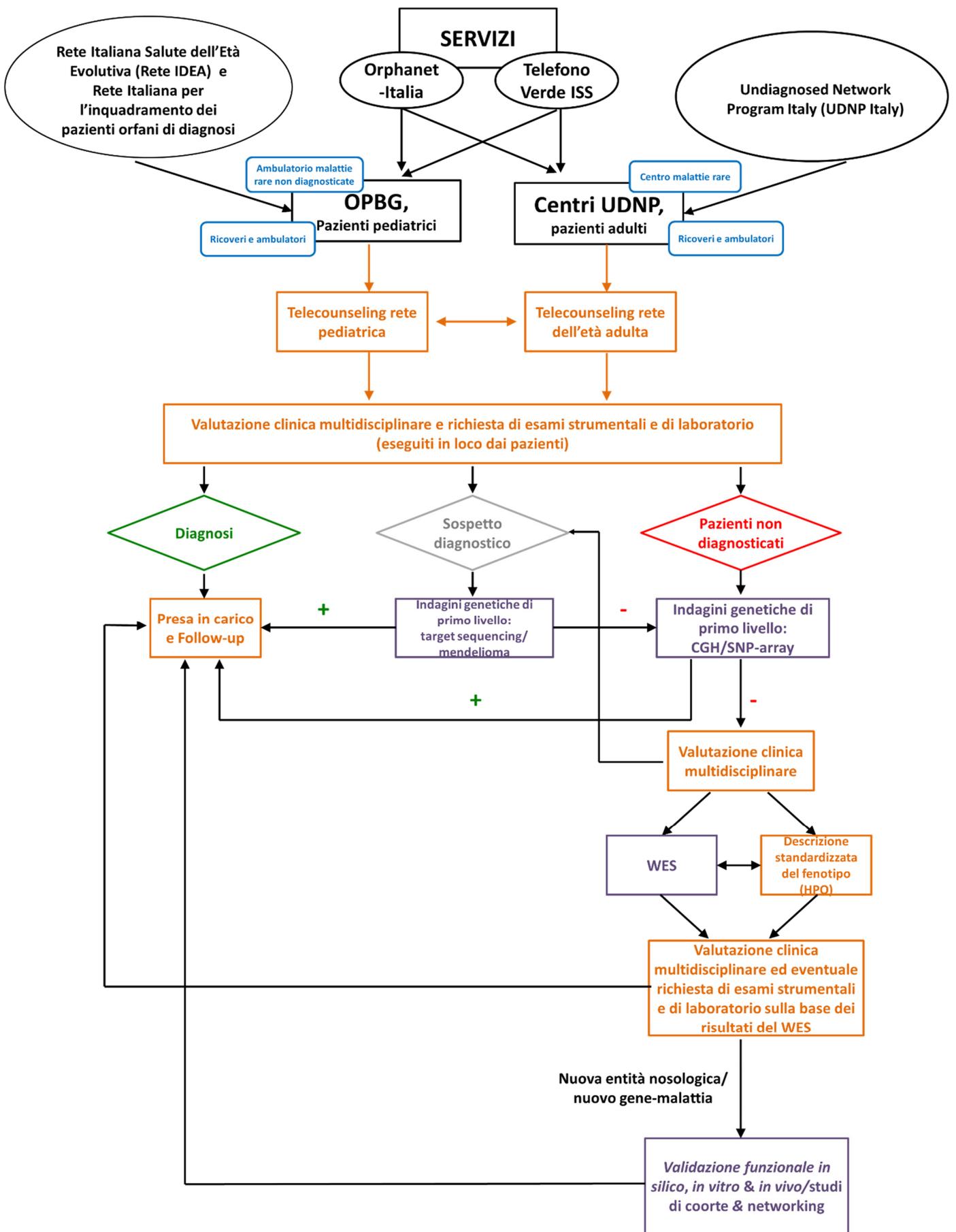
Il Legale Rappresentante della Rete IDEA

Bruno Dallapiccola

<sup>1</sup>*Documento sottoscritto con firma digitale ai sensi dell'art. 21 del d.lgs. n. 82 del 7 marzo 2005.*

*Progetto di investimento Legge n. 232/2016 art. 1 comma 140 – Rete IRCCS Pediatrica: Rete italiana salute Dell'Età evolutiva (Rete IDEA) – Analisi genomiche per l'inquadramento di pazienti pediatrici "orfani" di diagnosi (CCR-2017-23669081)*

**Allegato 1.** Modello diagnostico per l'inquadramento di pazienti "orfani" di diagnosi.

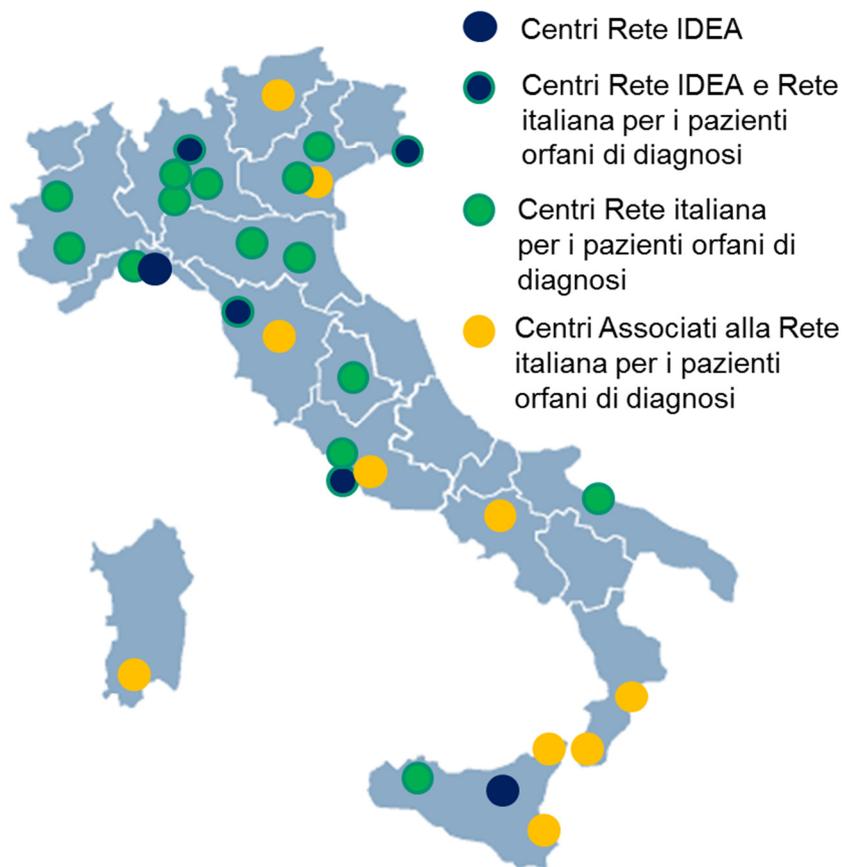


Progetto di investimento Legge n. 232/2016 art. 1 comma 140 – Rete IRCCS Pediatrica: Rete italiana salute Dell'Età evolutiva (Rete IDEA) – Analisi genomiche per l'inquadramento di pazienti pediatrici "orfani" di diagnosi (CCR-2017-23669081)

## Rete IDEA e Rete italiana per i pazienti «orfani» di diagnosi

Coordinatore: OPBG, Roma (referente: B. Dallapiccola)

Città	Referente
Bari	M. Gentile
Belluno	L. Memo
Benevento	G. Scarano
Bologna	M. Seri
Bolzano	F. Benedicenti
Cagliari	F. Sessini
Catania	S. Bianca
Catanzaro	D. Concolino
Cremona	P. Cavalli
Cuneo	S. Ungari
Firenze	M.A. Donati
Genova	V. Capra
Genova	D. Coviello
Lecco	M.T. Bassi
Messina	S. Briuglia
Milano	F. Lalatta
Padova	A. Burlina
Padova	M. Clementi
Palermo	M. Piccione
Pavia	G. Merlini
Perugia	P. Prontera
Pisa	A. Battaglia
Reggio Calabria	C. Mammì
Reggio Emilia	L. Garavelli
Roma	V. Leuzzi
Roma	L. Tarani
Roma	S. Servidei, G. Zampino
Torino	G.B. Ferrero
Trieste	F. Faletra
Troina	C. Romano
Varese	R. Casalone



## Undiagnosed Network Program Italy (UDNP Italy)

- Centri**
- Centro Nazionale delle Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità, CNMR-ISS
  - IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri
  - Centro Multidisciplinare di Immunopatologia e Documentazione su malattie rare, Torino
  - UO Logistica Genetica Medica, Dip. Scienze Mediche, Università Ferrara
  - UOC Genetica Medica, Policlinico Tor Vergata, Roma
  - Genetica Medica, Università degli Studi de L'Aquila
  - Centro Regionale Coordinamento Malattie Rare della AOU Santa Maria della Misericordia, Udine



**Allegato 4.** Delibera approvazione con riserva dello studio “Rete per l’inquadramento dei pazienti orfani di diagnosi” da parte del comitato etico dell’Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (Prot. 1702\_OPBG\_2018, data 08/01/2019).



Gent.mo  
Prof. Bruno Dallapiccola  
Direttore Scientifico

Gent.mo  
Prof. Marco Tartaglia  
Genetica e Malattie Rare

Gent.mo  
Prof. Antonio Novelli  
Laboratorio di Genetica  
Medica

Gent.mo  
Prof. Andrea Bartuli  
Malattie Rare e Genetica  
Medica

SEDI

Roma, 08/01/2019  
Prot. n. 24

**Oggetto: Rete per l'inquadramento dei pazienti orfani di diagnosi**

**Protocollo: 1702\_OPBG\_2018**

Si trasmette l'estratto del verbale della riunione del 05 Dicembre 2018 di questo Comitato, relativo alla valutazione per lo studio in oggetto.

IL SEGRETARIO del CE  
(D.ssa Chiara Menzini)

Viale Ferdinando Baldelli n.41 - 00146 Roma  
Tel. +39 06 68592572  
Fax +39 06 68594547  
e-mail [comitato.etico@opbg.net](mailto:comitato.etico@opbg.net)

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù  
Istituto di Ricovero e Cura  
a Carattere Scientifico  
[www.ospedalebambinogesu.it](http://www.ospedalebambinogesu.it)



ESTRATTO VERBALE

**Pratica n°** 1702 / 2018 **Ricevuta il** 21-11-2018

**Titolo** Rete per l'inquadramento dei pazienti orfani di diagnosi

**Protocollo** 1702\_OPBG\_2018

**Promotore** IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù  
Piazza S. Onofrio, 4 00165 Roma

**Data Seduta** 05-12-2018

Il Comitato Etico, in osservanza a quanto previsto dal D.M. 15 luglio 1997; dalla Circolare n. 15 del 15 ottobre 2000 e dal D. Lgs. n. 211 del 24 giugno 2003, si è riunito per esaminare lo studio in oggetto ed in particolare la seguente documentazione:

*Sperimentatori dello Studio*

Nome	Cognome	Unità Operativa	Sede
Bruno	Dallapiccola	Direttore Scientifico	piazza S. Onofrio,4 00165 Roma
Andrea	Bartuli	Malattie rare	OPBG Piazza S.Onofrio 4 00165 Roma
Antonio	Novelli	Laboratorio di Genetica Medica	piazza S. Onofrio,4 00165 Roma
Marco	Tartaglia	Genetica e Malattie Rare	piazza S. Onofrio,4 00165 Roma

DOCUMENTAZIONE

	Ver	Data ver.
Richiesta di parere		21-11-2018
Documentazione aggiuntiva Documentazione aggiuntiva	Informativa privacy Dichiarazione di consenso	OPBG 1.0 21-11-2018
Scheda Informativa genitori/tutore legale Dichiarazione di fattibilità locale Strutture per l'esecuzione dello studio Sinossi	Consenso condivisione dati, immagini, prelievi	OPBG 1.0 21-11-2018

**Esito** FAVOREVOLE CON RISERVA

### DELIBERAZIONE

Il Comitato approva il progetto con la richiesta che vengano effettuate le seguenti modifiche alle schede informative e moduli di consenso informato:

1. A p. 2, 3, 4 nel seguente wording '... in forma anonimizzata, da personale autorizzato ad analizzare il quadro clinico' 'anonimizzata' va sostituito con 'anonima'
2. "Il materiale biologico potrà essere conservato per eventuali future ricerche": specificare se direttamente o non direttamente correlate alla ricerca originaria
3. "Acconsento che tutte le informazioni riguardanti la patologia di mio/a figlio/a, conservate nel database della rete per l'inquadramento dei pazienti orfani di diagnosi, siano discusse a convegni scientifici e/o visionate da altri specialisti, purché presentate in forma anonimizzata, per tutelare la riservatezza": "in forma anonima" non anonimizzata
4. p. 8: "sono consapevole di poter ricevere informazioni sui risultati attesi e su eventuali risultati nuovi o inattesi e/o possibilità diagnostiche/terapeutiche" va tolta l'opzione si o no: lasciare solo "sono consapevole..." come dichiarazione
5. • voglio           • non voglio "essere informato sui risultati attesi e su eventuali risultati nuovi o inattesi e/o possibilità diagnostiche/terapeutiche": togliere, se i risultati inattesi rivelano possibilità diagnostiche (che è l'obiettivo dello studio) e terapeutiche devono essere comunicati; lasciare, come sopra, "sono consapevole che riceverò le informazioni ..."

#### **Modulo privacy**

6. p. 2: "I dati che ci sta fornendo sono dati particolari, perché idonei a rivelare il suo stato di salute, l'orientamento sessuale, i suoi dati genetici ed etnici, le sue convinzioni filosofiche e religiose e il suo stato sociale": precisare solo dati raccolti ed eliminare altri riferimenti (es. orientamento sessuale, convinzioni filosofiche e religiose...)
7. "tali immagini avverrà nel rispetto delle disposizioni di legge, garantendo l'anonimato mediante l'oscuramento dei tratti somatici e biometrici, in maniera da impedire l'associazione della Sua persona con le immagini": questa parte va inserita anche nel consenso informato
8. "Le informazioni acquisite saranno conservate dall'Ospedale per un periodo indeterminato": va precisato periodo (es. 15 anni o altro)

### COMPONENTI DEL COMITATO

#### **COMPONENTI PERMANENTI**

Dr. Antonio Giacomo Maria Addis  
*Dipartimento di Epidemiologia Regione Lazio e Membro del Comitato tecnico Scientifico dell'AIFA*

PRESENTE

Prof. Generoso Andria  
*Professore Emerito di Pediatria Università Federico II di Napoli*

PRESENTE

*Il Comitato Etico*

Prof.ssa Maria Luisa Barbaccia <i>Professore Ordinario di Farmacologia- Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università "Tor Vergata"</i>	PRESENTE
Prof. Mario De Curtis <i>Direttore dell'Unità di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale del Policlinico Umberto I</i>	PRESENTE
Prof.ssa Maria Luisa Di Pietro <i>Professore Associato di Bioetica all'Università Cattolica del Sacro Cuore</i>	ASSENTE
Prof. Alessio Farcomeni <i>Professore Associato in statistica Medica, Università La Sapienza di Roma</i>	PRESENTE
Prof. Bruno Nobili <i>Direttore del Dipartimento Assistenziale integrato Materno-infantile Seconda Università degli Studi di Napoli</i>	PRESENTE
Prof. Valerio Nobili <i>Responsabile Struttura Complessa Malattie Epato-Metaboliche OPBG</i>	PRESENTE
Dr.ssa C. Offidani <i>Medico Legale Ospedale Pediatrico Bambino Gesù</i>	PRESENTE
Prof.ssa Laura Palazzani <i>Professore Ordinario Facoltà di Giurisprudenza, Università Lumsa</i>	PRESENTE
Sig. Francesco Paolucci <i>Coordinamento Infermieristico Qualità Assistenziale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù</i>	PRESENTE
Rev. Monsignore Renzo Pegoraro <i>Cancelliere Pontificia Accademia Pro Vita</i>	ASSENTE
Dr. Claudio Pisanelli <i>Farmacista A.O. San Filippo Neri</i>	PRESENTE
Dott.ssa Silvia Ranocchiarì <i>Presidente Associazione Officium, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù</i>	PRESENTE
Dr.ssa L. Reali <i>Pediatra di famiglia</i>	PRESENTE
<b>COMPONENTI EX OFFICIO</b>	
Dr.ssa Tiziana Corsetti <i>Responsabile della Farmacia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù</i>	ASSENTE
Prof Bruno Dallapiccola <i>Direttore Scientifico dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù</i>	PRESENTE

Dott. Massimiliano Raponi ASSENTE  
*Direttore Sanitario, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù*

**COMPONENTI A CHIAMATA**

Prof. Cesare Colosimo NON CONVOCATO  
*Direttore Istituto di Radiologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico A. Gemelli*

Dr. Paolo Lago NON CONVOCATO  
*Direttore Struttura Complessa Ingegneria Clinica, IRCCS San Matteo di Pavia*

Prof. Giacinto Abele Donato Miggiano PRESENTE  
*Direttore Centro Nutrizione Umana Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università Cattolica*

Dr.ssa Stella Scalamandrè PRESENTE  
*Esperto Giuridico-Legale OPBG*

**PRESIDENTE**

Prof. Generoso Andria  
*Professore Emerito di Pediatria Università Federico II di Napoli*

**SEGRETARIO**

Dr.ssa C. Mennini  
*Resp. Segreteria Tecnico Scientifica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – Roma*

IL SEGRETARIO del CE  
(Dr.ssa Chiara Mennini)

**Allegato 5.** Delibera scioglimento delle riserve per lo studio “Rete per l’inquadramento dei pazienti orfani di diagnosi” da parte del comitato etico dell’Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (Prot. 1702\_OPBG\_2018, data 11/02/2019).



Gent.mo  
Prof. Bruno Dallapiccola  
Direttore Scientifico

Gent.mo  
Prof. Marco Tartaglia  
Genetica e Malattie Rare

Gent.mo  
Prof. Antonio Novelli  
Laboratorio di Genetica  
Medica

Gent.mo  
Prof. Andrea Bartuli  
Malattie Rare e Genetica  
Medica

SEDI

Roma, 11/02/2019  
Prot. n. 162

**Oggetto: Rete per l'inquadramento dei pazienti orfani di diagnosi**  
**Protocollo: 1702\_OPBG\_2018**

In riferimento alla delibera del Comitato Etico del giorno, 5/12/2018 essendo state ottemperate le richieste avanzate, si sciolgono le riserve e si approva la nuova versione della seguente documentazione:

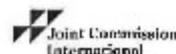
- Foglio Informativo e Modulo di Consenso informato per i genitori del paziente\_consenso partecipazioni Rete versione OPBG 1.1 del 24/01/2019 (con e senza le modifiche in evidenza);
- Foglio Informativo e Modulo di Consenso informato per i genitori del paziente\_informativa privacy versione OPBG 1.1 del 24/01/2019 (con e senza le modifiche in evidenza).

Lo studio risulta definitivamente approvato.

Il SEGRETARIO del CE  
(D<sup>ssa</sup> Chiara Mennini)

Viale Pauline de Beldinelli - 00146 Roma  
Tel. +39 06 68502572  
Fax +39 06 68591517  
e-mail: com.etic@opbg.net

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù  
Istituto di Ricerca e Cura  
a Carattere Scientifico  
www.opedialombombino.it





*Ministero della Salute*

Direzione Generale della Sanità Animale e dei Farmaci Veterinari  
Ufficio 6

Ministero della Salute  
DSSAF  
0000957-P-15/01/2019



**Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" – I.R.C.C.S**

pec: presidenza@pec.opbg.net

c.a. Dr.ssa Giulia FASANO

email: giulia.fasano@opbg.net

c.a. Dr.ssa Antonella LAURI

email: antonella.lauri@opbg.net

e, per conoscenza

**ASL Roma 2  
Servizi Veterinari**

dipartimento.prevenzione@pec.aslroma2.it

**OGGETTO:** D.lgs. 26/2014 in materia di protezione degli animali utilizzati a fini scientifici.  
Trasmissione autorizzazione ai sensi dell'art. 31.  
**Autorizzazione n° 23/2019-PR (Resp. a prot. 383D3.0)**

Si trasmette l'autorizzazione n° **23/2019-PR** rilasciata in data **15/1/2019**, ai sensi dell'art. 31 del D.lgs. 26/2014.

IL DIRETTORE DELL'UFFICIO 6  
Dr. Vincenzo Ligo SALITUCCI

Referenti: G. Alcandri - g.alcandri-esterna@sanita.it

**Allegato 7.** Autodichiarazione legale del Responsabile del Benessere Animale attestante che l'autorizzazione presentata è valida per il progetto in questione.



Antonella Lauri, Ph.D.  
Genetica e Malattie Rare, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù  
Viale di San Paolo, 15 00146 Roma, Italia

Roma, 19/06/2019

A chi di competenza,

la sottoscritta, Antonella Lauri, nata a Napoli il 22. 08.1984, in qualità di Responsabile Del Benessere Animale designato per il progetto *“Uso del modello animale zebrafish per la validazione funzionale di nuovi geni-malattia implicati in encefalopatie rare e la comprensione dei sottostanti meccanismi patogenetici”* (23/2019-PR, Responsabile Scientifico Dr. Marco Tartaglia), dichiara che le attività sperimentali previste nel suddetto sono inerenti agli studi di validazione funzionale previsti nell'ambito del progetto *“Sviluppo di un modello diagnostico efficace e sostenibile per l' inquadramento di pazienti orfani di diagnosi”*. Si specifica che, per la validazione funzionale di varianti genomiche e nuovi geni malattia che verranno identificati nel corso del l'attività del progetto, si provvederà a richiedere le opportune integrazioni al progetto attualmente autorizzato.

In fede,

Piazza Sant'Onofrio, 4  
00165 Roma  
Tel. +39 06 6859

antonella.lauri@opbg.net

Bambino Gesù  
Ospedale Pediatrico  
Istituto di Ricovero e Cura  
a Carattere Scientifico

www.opedalebambinogesu.it



**Allegato 8.** Prospetto riportante gli Enti cofinanziatori del progetto con l'indicazione delle relative quote di finanziamento

<b>Ente Finanziatore</b>	<b>Finanziamento</b>
Fondazione Bambino Gesù	612.000,00
<b>Totale</b>	<b>612.000,00</b>

**Allegato 9.** Referenti e attività delle UO afferenti alla Rete Italiana Salute dell'Età Evolutiva (Rete IDEA) per l'inquadramento dei pazienti orfani di diagnosi.

UNITA' OPERATIVE COINVOLTE				
UO	IRCCS	Referente	Compiti	Indicatori di risultato
1	Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS	Bruno Dallapiccola	Coordinamento, arruolamento pazienti, valutazioni cliniche, analisi WES, validazione clinica e/o funzionale, analisi dei costi, sviluppo e popolamento repository	Pazienti arruolati, partecipazioni alle sessioni di telemedicina, analisi WES effettuate, tasso di successo diagnostico, popolamento repository, pubblicazioni e presentazioni a congressi
2	Istituto Giannina Gaslini Ospedale Pediatrico IRCCS	Carlo Minetti	Arruolamento pazienti, valutazioni cliniche, analisi dei costi, popolamento repository	Pazienti arruolati, partecipazioni alle sessioni di telemedicina, popolamento repository
3	IRCCS Burlo Garofolo	Fabio Barbone	Arruolamento pazienti, valutazioni cliniche, analisi dei costi, popolamento repository	Pazienti arruolati, partecipazioni alle sessioni di telemedicina, popolamento repository
4	IRCCS Fondazione Stella Maris	Giovanni Cioni	Arruolamento pazienti, valutazioni cliniche, analisi dei costi, popolamento repository	Pazienti arruolati, partecipazioni alle sessioni di telemedicina, popolamento repository
5	IRCCS Oasi Maria Santissima	Raffaele Ferri	Arruolamento pazienti, valutazioni cliniche, analisi dei costi, popolamento repository	Pazienti arruolati, partecipazioni alle sessioni di telemedicina, popolamento repository
6	IRCCS Eugenio Medea	Maria Teresa Bassi	Arruolamento pazienti, valutazioni cliniche, analisi dei costi, popolamento repository	Pazienti arruolati, partecipazioni alle sessioni di telemedicina, popolamento repository
7	IRCCS Istituto Mario Negri	Giuseppe Remuzzi	Coordinamento, arruolamento pazienti, valutazioni cliniche, analisi WES, validazione clinica, popolamento repository	Pazienti arruolati, partecipazioni alle sessioni di telemedicina, analisi WES effettuate, tasso di successo diagnostico, popolamento repository, pubblicazioni e presentazioni a congressi
8	Istituto Superiore di Sanità	Domenica Taruscio	Arruolamento pazienti, validazione funzionale, analisi dei costi, sviluppo repository	Pazienti arruolati, partecipazioni alle sessioni di telemedicina, tasso di successo diagnostico, pubblicazioni e presentazioni a congressi
9	Centro Multidisciplinare di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare, Torino	Dario Roccatello	Arruolamento pazienti, valutazioni cliniche, validazione clinica, popolamento repository	Pazienti arruolati, partecipazioni alle sessioni di telemedicina, tasso di successo diagnostico, popolamento repository, pubblicazioni e presentazioni a congressi

# **Rete Pediatrica degli IRCCS**

## **Sviluppo di un modello diagnostico efficace e sostenibile per l'inquadramento di pazienti "orfani" di diagnosi**

**Proponente:** Rete Italiana salute Dell'Età evolutiva (Rete IDEA) e Undiagnosed Network Program Italy (UDNP Italy).

**Coordinatore:** PI Marco Tartaglia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

**Durata:** 48 mesi

### **Enti attuatori:**

Rete Italiana Salute dell'Età Evolutiva (Rete IDEA) per l'inquadramento dei pazienti orfani di diagnosi:

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù e "Rete Italiana per i pazienti orfani di diagnosi" (UO1, centro coordinatore), IRCCS Gianna Gaslini (UO2), IRCCS Burlo Garofolo (UO3), IRCCS Fondazione Stella Maris (UO4), IRCCS Oasi Maria Santissima (UO5), IRCCS Eugenio Medea (UO6).

Undiagnosed Network Program Italy (UDNP Italy):

IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri (UO7, centro coordinatore), Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità, CNMR-ISS (UO8), Centro Multidisciplinare di Immunopatologia e Documentazione su malattie rare, Ospedale San Giovanni Bosco, Torino (UO9).

### **Stato dell'arte e razionale**

Le malattie rare sono condizioni cliniche eterogenee che, nella definizione europea, hanno una frequenza inferiore a un caso ogni 2.000 nella popolazione. In circa due terzi dei casi interessano l'età pediatrica e in circa il 90% hanno un'origine genetica. Attualmente sono note oltre 7.000 entità nosologiche, più di 5.000 delle quali è "ultra-rara", interessando meno di una persona ogni 100.000 e, in molti casi, meno di una persona ogni milione. Il loro numero complessivo configura un problema sanitario di dimensioni sociali (verosimilmente almeno 750.000 persone affette in Italia escludendo i tumori rari). Si tratta di condizioni croniche, spesso ad elevata complessità assistenziale con ripercussioni non solo sul paziente, ma sull'intera famiglia. Secondo il National Institute of Health (NIH) almeno il 6% dei malati rari globalmente considerati è "orfano" di diagnosi, ma la percentuale dei malati senza diagnosi può raggiungere il 40% in quelli affetti da disabilità. Queste persone ed i loro familiari vivono un isolamento ed una discriminazione persino superiori a quelle degli altri malati rari, dato che la diagnosi è il punto di partenza per costruire il percorso della presa in carico, razionalizzare le scelte terapeutiche e ricevere una consulenza genetica mirata. I pazienti senza diagnosi provengono da percorsi clinici complessi che, nella maggioranza dei casi, configurano una vera e propria odissea diagnostica nella quale si sono susseguite ospedalizzazioni, test strumentali e diagnostici spesso non conclusivi, nell'arco di molti anni, che incidono economicamente sul sistema sanitario e sulle famiglie. La rilevanza sociale di questa criticità è esemplificata dalla nascita di associazioni specificamente impegnate nel sostegno alle famiglie dei pazienti "orfani" di diagnosi. Ne sono esempio autorevole l'associazione Swan UK ([www.undiagnosed.org.uk](http://www.undiagnosed.org.uk)) e, in Italia, la Fondazione HopenOnlus ([www.fondazionehopen.org](http://www.fondazionehopen.org)).

Le recenti acquisizioni nel campo della genomica e lo sviluppo di nuove tecnologie di sequenziamento che hanno permesso di abbattere di circa 100.000 volte i costi e i tempi delle analisi molecolari negli ultimi 15 anni, offrono la possibilità di impiegare queste conoscenze e queste tecniche su larga scala nella pratica clinica. Un recente documento del Consiglio Superiore di Sanità (CSS), "Impatto socio-economico sul sistema sanitario delle tecniche di sequenziamento di seconda generazione [NGS]", ha raccomandato l'implementazione e l'inserimento nei LEA di queste tecnologie, per migliorare il percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale dei pazienti "orfani" di diagnosi. Lo stesso documento e altri recenti studi in ambito internazionale evidenziano da un lato

*Progetto di investimento Legge n. 232/2016 art. 1 comma 140 – Rete IRCCS Pediatrica: Rete italiana salute Dell'Età evolutiva (Rete IDEA) – Analisi genomiche per l'inquadramento di pazienti pediatrici "orfani" di diagnosi (CCR-2017-23669081)*

il significativo incremento della resa diagnostica, dall'altro la sensibile riduzione dei tempi necessari per arrivare alla diagnosi e del costo medio della spesa sanitaria per paziente. Queste valutazioni economiche, ancorché preliminari, in quanto basate su piccole coorti eterogenee di pazienti, sono comunque dinamiche, in quanto soggette a variazioni temporali, essendo legate al costante abbattimento dei costi delle tecniche di sequenziamento di seconda generazione e al parallelo aumento del numero delle varianti a cui è possibile attribuire un significato funzionale certo. Accanto allo sviluppo e all'applicazione di queste tecnologie genomiche in ambito diagnostico e di ricerca, è cresciuta la necessità di sviluppare sistemi standardizzati e riproducibili per la descrizione del fenotipo clinico, strumentale e di laboratorio, in grado di guidare la prioritizzazione delle varianti identificate e di condividere informazioni con clinici e ricercatori in ambito internazionale.

Queste considerazioni suggeriscono l'urgenza di sviluppare una rete clinica costituita da centri di eccellenza riconosciuti in ambito nazionale ed europeo in grado di ottimizzare e garantire una appropriata definizione fenotipica dei pazienti "orfani" di diagnosi presenti sul territorio nazionale e di favorire un percorso diagnostico più rapido ed accurato. La peculiarità della diagnosi e della presa in carico dei pazienti pediatrici rispetto a quelli adulti sarà declinata in due *workflow* paralleli, disegnati per essere interoperabili. L'impatto sul territorio nazionale del progetto sarà garantito, da un lato, dalla partecipazione al progetto di diversi centri clinici impegnati nella diagnosi e nella presa in carico dei pazienti rari, e, dall'altro lato, di servizi dedicati alla loro accoglienza e alla loro informazione. Il database Orphanet, del quale l'UO1 ospita il nodo nazionale, colleziona e dissemina le conoscenze sulle malattie rare, con l'obiettivo di migliorarne la diagnosi, la presa in carico e il trattamento, assicurando un accesso equo e gratuito ad informazioni di alta qualità; il telefono verde dell'UO8, dal 2008, fornisce ai pazienti affetti da malattie rare un servizio improntato sull'ascolto e sul supporto mediante strumenti di medicina narrativa. Questi due punti nodali favoriscono l'accesso dei pazienti ai centri di riferimento, in base alle specifiche necessità.

Alla rete clinica e dei servizi deve essere associata una rete di strutture con documentata esperienza in ambito genomico in grado di assicurare l'offerta di queste nuove tecnologie, la corretta interpretazione dei dati genomici e la loro validazione funzionale. Altrettanto importante è la necessità di avviare un programma in grado di fornire informazioni accurate sulla resa diagnostica e sull'impatto economico dell'uso della genomica nei pazienti "orfani" di diagnosi.

Il presente progetto di ricerca si propone di implementare nella pratica clinica un nuovo modello di diagnosi e presa in carico dei pazienti "orfani" di diagnosi, basato sull'applicazione della telemedicina e della genomica utilizzando un percorso condiviso sviluppato in due canali paralleli dedicati ai pazienti pediatrici e a quelli adulti (Allegato 1).

## **Risultati preliminari**

L'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG), coordinatore del presente programma, ha svolto un ruolo pionieristico nell'applicazione delle tecnologie genomiche alla diagnosi dei pazienti "orfani" di diagnosi. Nel 2013 ha avviato il primo progetto pilota volto all'identificazione delle cause genetiche di malattia in soggetti "orfani" di diagnosi. A partire dal 2015, sono stati arruolati nel progetto circa 700 pazienti, selezionati nell'ambito di 63 sessioni multidisciplinari di teleconsulenza, che hanno coinvolto numerosi centri di genetica clinica distribuiti sul territorio nazionale. Il 32% dei pazienti esaminati è stato avviato ad analisi molecolari di primo e di secondo livello, compreso l'esoma clinico, in base ad uno specifico sospetto diagnostico suggerito durante le riunioni. Questo protocollo ha permesso di raggiungere una diagnosi nel 66% dei casi. Il 42% dei pazienti discussi, non inquadrabile clinicamente in una specifica condizione o che era risultato negativo alle analisi molecolari di primo e di secondo livello, è stato sottoposto all'analisi dell'esoma di ricerca, che ha permesso di individuare la causa della malattia nel 37% dei casi e di identificare possibili nuove cause (geni candidati) nel 16% dei pazienti. Il programma ha permesso di identificare 20 nuovi genimaleattie e 14 malattie genetiche in precedenza non conosciute.

A corollario di questo progetto, nel 2016 è stato aperto, presso l'OPBG, il primo ambulatorio italiano dedicato ai bambini e alle famiglie "orfane" di diagnosi, che opera anche "a distanza" (telemedicina).

*Progetto di investimento Legge n. 232/2016 art. 1 comma 140 – Rete IRCCS Pediatrica: Rete italiana salute Dell'Età evolutiva (Rete IDEA) – Analisi genomiche per l'inquadramento di pazienti pediatrici "orfani" di diagnosi (CCR-2017-23669081)*

Questa attività permette ai genitori di ricevere un parere diagnostico qualificato, con risparmio di risorse per le famiglie già gravate dai costi delle malattie croniche e invalidanti, e garantisce prestazioni diagnostiche ed assistenziali multispecialistiche mirate a bisogni del bambino, attraverso l'acquisizione della storia e della documentazione clinica. Infine, ottimizza l'impiego delle risorse disponibili, migliora i tempi di risposta e di intervento e l'appropriatezza prescrittiva ed indirizza i casi selezionati ad approfondimenti diagnostici con le tecniche di sequenziamento di seconda generazione.

E' rilevante segnalare che l'analisi preliminare dei costi, effettuata su un campione di 324 pazienti sottoposti ad analisi dell'esoma (età 1 mese-43 anni) presso l'OPBG ha permesso di definire la spesa, a carico del Sistema Sanitario Nazionale, per singolo paziente. Il costo complessivo dei ricoveri e delle indagini strumentali e di laboratorio precedenti il test è risultato mediamente di 11.572 €, con oscillazioni comprese tra 75.840 e 160 €, in rapporto alla complessità della patologia e all'età del probando, a fronte del costo stimato all'inizio del programma di circa 3.000 € per l'analisi esomica di un trio (paziente e genitori). Ad oggi, tale spesa può essere stimata dell'ordine di 1.000€ per trio. E' stato inoltre calcolato che ogni anno di ritardo diagnostico costa al sistema sanitario mediamente 2.146 € per paziente, con variazioni tra 18.320 e 48 €.

## **Obiettivi**

Il presente programma di ricerca si propone di implementare nella pratica clinica un nuovo modello di diagnosi e presa in carico dei pazienti "orfani" di diagnosi, basato sull'applicazione della telemedicina e della genomica utilizzando un percorso condiviso sviluppato in due canali paralleli dedicati ai pazienti pediatrici e a quelli adulti. Questo progetto pilota coinvolge la rete pediatrica degli IRCCS, Rete IDEA, e i centri afferenti al Undiagnosed Network Program Italy, UDNP Italy e si propone di (i) verificare il tasso di successo diagnostico complessivo e per specifici gruppi di malattie in assenza di *bias* di selezione e (ii) ridurre i tempi di risposta delle analisi molecolari e (iii) confrontare i costi sostenuti dal Sistema Sanitario Nazionale nel modello "classico" di assistenza al paziente "orfano" di diagnosi con quelli relativi all'applicazione delle nuove tecnologie genomiche. Il programma svolgerà attività sperimentale diretta all'identificazione di nuovi geni-malattia, alla caratterizzazione clinica di nuove entità nosologiche, a migliorare la definizione della storia naturale e della variabilità clinica di condizioni note, ma ancora oggi poco caratterizzate, a causa della loro bassa prevalenza.

## **Articolazione delle attività**

Il presente programma si propone di implementare nella pratica clinica quanto proposto dal Gruppo di Lavoro del CSS su "Impatto socio-economico sul sistema sanitario delle tecniche di sequenziamento di seconda generazione (NGS) nell'inquadramento dei pazienti senza diagnosi". L'organizzazione di una rete per la diagnosi e la presa in carico dei pazienti "orfani" di diagnosi si inserisce all'interno dello scenario internazionale correlato alle Reti di Riferimento Europee per le Malattie Rare (ERN) e si propone di standardizzare gli interventi richiesti per il raggiungimento della diagnosi.

Il percorso diagnostico dedicato ai pazienti "orfani" di diagnosi proposto si articola, secondo quanto illustrato nell'allegato algoritmo, in:

- (1) valutazione clinica multispecialistica sulla base dei bisogni del singolo paziente condotta presso ogni centro clinico afferente al programma, che includa una descrizione standardizzata del fenotipo secondo modelli riconosciuti internazionalmente (i.e. *Human Phenotype Ontology*) con relativa raccolta di materiale iconografico ed eventuale caratterizzazione molecolare di primo livello in presenza di sospetto diagnostico i cui costi non sono imputabili al programma;
- (2) valutazione multicentrica dei pazienti "orfani" di diagnosi mediante l'uso di strumenti di telemedicina ed eventuale inquadramento diagnostico condiviso da validare mediante caratterizzazione molecolare di primo livello, i cui costi non sono imputabili al programma;

(3) sequenziamento dell'esoma nei pazienti non inquadrabili in una condizione specifica a verosimile origine genetica o affetti da una condizione clinica riconoscibile della quale non sono ancora note le basi biologiche o sono state escluse mutazioni nei geni malattia noti; (4) analisi bioinformatica e, quando indicato, test funzionali di validazione delle mutazioni identificate.

Il presente programma prevede l'arruolamento dei nuclei familiari di 450 pazienti (300 pazienti pediatrici) afferenti ai centri clinici partecipanti, previo consenso informato. E' atteso che circa il 30% dei casi privi di diagnosi, a conclusione del programma, sarà inquadrato in una condizione già nota, ma non classificata a livello clinico, per la sua eccezionale rarità o per la variabilità del fenotipo che ne ha precluso la corretta attribuzione nosologica. E' altresì atteso che in almeno il 15% dei casi arruolati le indagini molecolari utilizzate consentano di identificare la mutazione patogenetica in un nuovo gene-malattia.

Le casistiche cliniche saranno inserite su una piattaforma condivisa tra i centri, utilizzando gli stessi protocolli e moduli di consenso. I campioni biologici saranno processati con tecniche di sequenziamento di seconda generazione, utilizzando kit di arricchimento delle regioni genomiche d'interesse condivisi e con piattaforme già disponibili presso i laboratori di ricerca degli IRCCS partecipanti al programma. L'analisi dei dati prodotti utilizzerà una *pipeline* condivisa e già ottimizzata per l'analisi esomica. Il *workflow* prevederà l'allineamento delle *read* con il genoma di riferimento (hg19, con successivo adattamento e validazione della *pipeline* per l'hg38), la chiamata delle varianti e dei genotipi, l'annotazione delle varianti e il loro filtraggio e prioritizzazione, come precedentemente descritto (Cordeddu et al. 2014, *Nat Genet* 46:815-817; Niceta et al. 2015, *Am J Hum Genet* 96:816-825; Kortum et al. 2015, *Nat. Genet.* 47:661-667; Chong et al. 2016, *Am J Hum Genet* 98:772-781; Flex et al. 2016, *Am J Hum Genet* 99:962-973; Sferra et al. 2016, *Am J Hum Genet* 99:974-983; Bauer et al. 2018, *Am J Hum Genet* 103:621-630).

Le infrastrutture necessarie per l'analisi dei dati genomici e la loro archiviazione saranno rese disponibili da Cineca (<http://www.hpc.cineca.it/>), un Consorzio interuniversitario che offre supporto alle attività della comunità scientifica tramite il supercalcolo e le sue applicazioni. Sarà inoltre sviluppato un *repository* genomico, contenente sia i dati grezzi generati dal sequenziamento, che i dati ottenuti dall'analisi bioinformatica contenenti le annotazioni genomiche, funzionali e fenotipiche delle varianti. Il *repository* genomico implementerà quindi una architettura gerarchica che armonizzerà interfacce web ed API, *graph database*, *data management* e le risorse HPC del Cineca utilizzate per le analisi. In particolare, le caratteristiche del *graph database* garantiranno una massima flessibilità nell'inclusione di nuovi dati e l'ottimizzazione della *performance* delle *query* anche al crescere della dimensione del database. Il portale consentirà quindi all'utente, da un lato, di scaricare i risultati delle interrogazioni e, dall'altro lato, tramite un'opportuna interfaccia, di contribuire collaborativamente al popolamento delle informazioni nel *database* preesistente. Sarà infine costruito un pannello web di amministrazione per la gestione dinamica dei contenuti del database.

L'impatto delle varianti genomiche sulla funzione delle rispettive proteine e sulla disregolazione dei processi cellulari e dello sviluppo sarà delineato attraverso l'uso di diversi approcci computazionali (analisi strutturali, *modeling* e simulazioni di dinamica molecolare condotta in collaborazione con Cineca), *in vitro* (caratterizzazione della funzione dei diversi mutanti condotta su modelli cellulari) e *in vivo* (*C. elegans* e *D. rerio*) fra loro complementari.

## Cronoprogramma

L'attività sarà suddivisa nell'arco di 48 mesi, al fine di ottimizzare i risultati e minimizzare i rischi correlati. Nel corso del primo semestre verrà condiviso e ottimizzato il workflow di arruolamento dei pazienti, già validato presso l'UO1, e verrà sviluppato il database per la raccolta e l'analisi dei dati clinici e genomici, saranno avviate le procedure per l'acquisto della strumentazione richiesta e per la selezione del personale e sarà perfezionato l'ottenimento delle necessarie autorizzazioni da parte dei comitati etici dei centri afferenti per l'arruolamento dei pazienti al programma. I centri clinici

*Progetto di investimento Legge n. 232/2016 art. 1 comma 140 – Rete IRCCS Pediatrica: Rete italiana salute Dell'Età evolutiva (Rete IDEa) – Analisi genomiche per l'inquadramento di pazienti pediatrici "orfani" di diagnosi (CCR-2017-23669081)*

partecipanti e la rete dei servizi (Orphanet-Italia, UO1; Telefono Verde Malattie Rare, UO8) garantiranno l'accesso ai pazienti provenienti da tutto il territorio nazionale per l'intera durata del progetto. A partire dal sesto mese inizieranno le attività di valutazione multidisciplinare e raccolta standardizzata dei dati clinici, nell'ambito di riunioni organizzate su base bimensile con un sistema sicuro di teleconferenza già operativo presso l'UO1. Le riunioni saranno coordinate dall'UO1 per i pazienti pediatrici e dalla UO7 per i pazienti adulti.

Tali attività permetteranno di arruolare circa 140 nuclei familiari per anno (90 pazienti pediatrici e 50 pazienti adulti) su cui condurre altrettante analisi esomiche che saranno avviate a partire dal settimo mese. Il sequenziamento, l'analisi bioinformatica dei dati genomici e la loro validazione clinica e funzionale saranno effettuati durante l'intera durata del progetto, mediante un workflow dedicato, già implementato presso l'UO1 per i pazienti pediatrici e presso le UO7 e UO8 per i pazienti adulti. A partire dall'ottavo mese, i risultati delle analisi di sequenziamento saranno discussi nell'ambito delle riunioni multidisciplinari come sopra specificato. Saranno inoltre condotte le attività dirette alla validazione funzionale del ruolo delle varianti genomiche nei geni-malattia candidati, mediante vari modelli computazionali e sperimentali in vitro e in vivo. Contestualmente saranno condotti studi clinici rivolti a definire la storia naturale di nuove entità nosologiche e di condizioni note molto rare e ad analizzare eventuali correlazioni genotipo-fenotipo di rilevanza clinica.

I risultati di tali studi saranno messi a disposizione della comunità scientifica attraverso la produzione di pubblicazioni scientifiche e di linee-guida.

Le analisi dei dati relativi ai costi sostenuti dal SSN per i pazienti arruolati nel progetto saranno effettuate lungo tutta la durata del progetto ed i risultati saranno resi disponibili al termine del programma mediante pubblicazioni scientifiche e/o documenti di divulgazione dei risultati ottenuti.

### **Risultati attesi**

L'attività di questo progetto pilota permetterà di validare un nuovo workflow diagnostico dedicato ai pazienti senza diagnosi o affetti da malattie "orfane", e offrirà stime di valore nazionale sul tasso di successo diagnostico e riduzione dei tempi di risposta e dei costi per il raggiungimento della diagnosi. Sarà possibile inoltre confrontare i dati ottenuti per i due workflow paralleli, evidenziando le specificità dei pazienti pediatrici rispetto a quelli adulti.

Il progetto è strutturato anche per verificare l'impatto dell'utilizzo della telemedicina per minimizzare l'odissea diagnostica dei pazienti "orfani" di diagnosi e delle loro famiglie, stante la disseminazione sul territorio dei centri partecipanti.

E' atteso che questo approccio permetta di arruolare circa 450 famiglie e di fornire una diagnosi certa ad almeno 160 pazienti. A corollario dell'attività progettuale centrale, il programma permetterà di identificare nuovi geni-malattia, caratterizzare clinicamente nuove entità nosologiche, migliorare la definizione della storia naturale, della variabilità clinica e dell'eterogeneità genetica di malattie rare e ultra-rare, ed identificarne, in un sottogruppo, i meccanismi patogenetici.

Si stima che i risultati delle analisi genomiche renderanno disponibili, per la validazione funzionale, 10-20 sotto-progetti, che utilizzeranno modelli computazionali, in vitro e in vivo, non prevedibili a priori, ma che saranno puntualmente definiti nel corso del progetto. Ulteriori progettualità potranno essere avviate nell'ambito di collaborazioni nazionali ed internazionali.

L'analisi dei costi diagnostici affrontati per i pazienti "orfani" di diagnosi dal SSN e del risparmio raggiungibile con l'utilizzo delle nuove tecnologie genomiche e della telemedicina forniranno uno strumento utile ai decisori per avviare una programmazione sanitaria mirata.

### **Descrizione impatto**

L'applicazione del modello proposto nell'ambito del presente programma permetterà di sviluppare una rete assistenziale in grado di garantire una caratterizzazione clinica standardizzata dei pazienti, utile a guidare la valutazione molecolare diretta alla conferma dell'ipotesi diagnostica (analisi di primo livello), così come di validare l'analisi genomica nella pratica clinica dei pazienti "orfani" di diagnosi e di definirne l'efficacia economica per il SSN. E' infatti atteso che l'applicazione di questo

modello permetterà di migliorare sensibilmente il tasso di successo diagnostico e di ridurre i tempi e i costi della presa in carico.

La comprensione delle cause molecolari di una malattia e del relativo meccanismo patogenetico rappresenta un requisito essenziale per la diagnosi, la corretta stratificazione dei pazienti, la definizione della storia naturale e la variabilità clinica della malattia, l'ottimizzazione dei protocolli di presa in carico e il possibile sviluppo di terapie e trattamenti mirati. In particolare, l'identificazione del gene-malattia promuove lo sviluppo di nuovi test diagnostici, caratterizza nuove entità nosologiche, riclassifica malattie simili, delinea nuove correlazioni tra le alterazioni genetiche e le caratteristiche cliniche della malattia, consente di implementare programmi di prevenzione e di diagnosi precoce e di offrire una consulenza genetica mirata alla famiglia, nonché di monitorizzare eventuali future gravidanze a rischio. Permette infine di garantire una medicina personalizzata in termini di presa in carico e sviluppo di nuovi approcci terapeutici, compreso il riposizionamento di farmaci e lo sviluppo di nuove molecole.

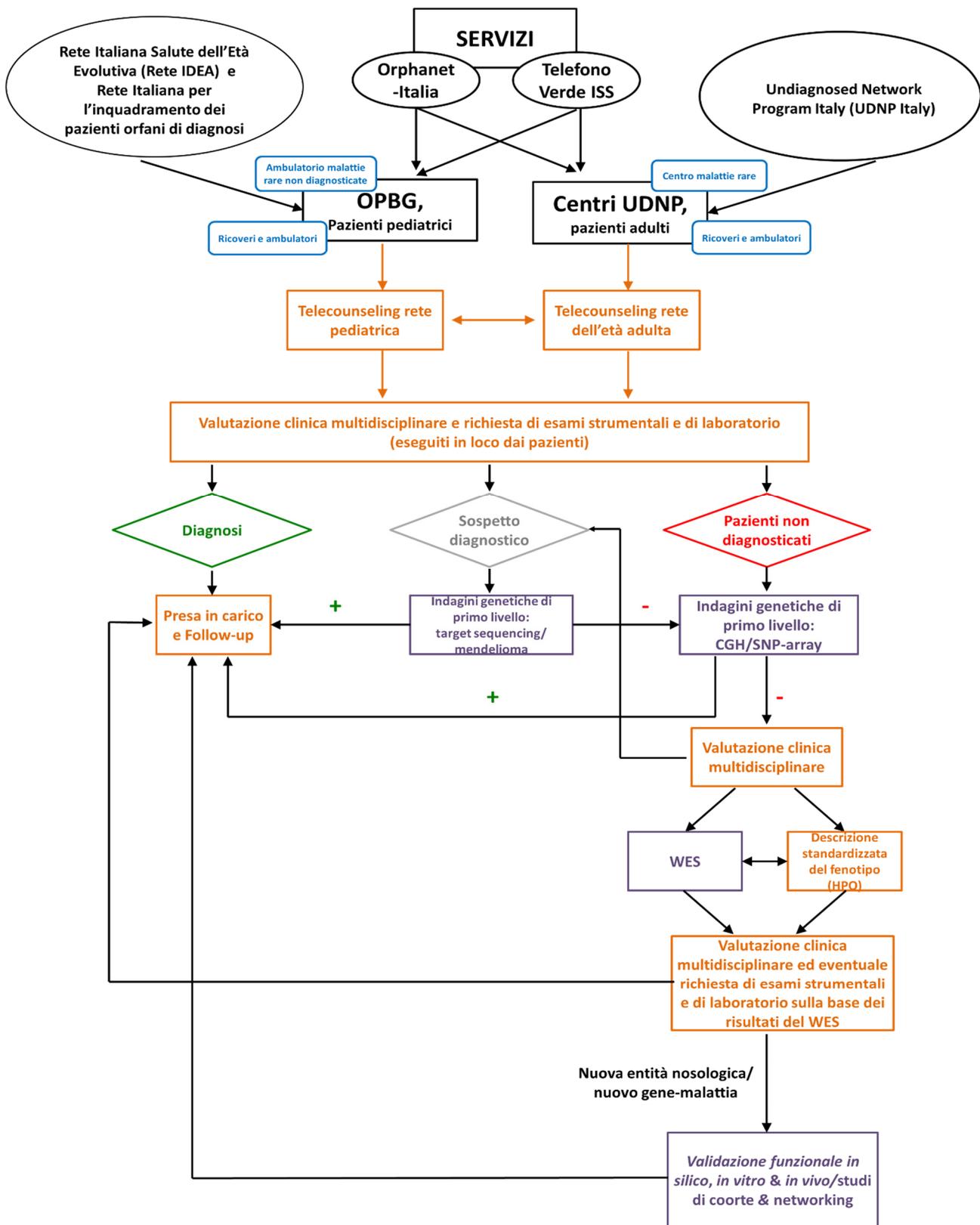
### Finanziamento richiesto

Il progetto utilizzerà infrastrutture e strumentazioni già in dotazione presso gli IRCCS partecipanti. I costi del progetto sono limitati alla caratterizzazione clinica dei pazienti, alla valutazione dei costi, al processamento dei campioni, allo sviluppo del repository genomico e all'analisi dei dati. Queste attività prevedono l'impiego di 6 unità di personale (genetisti clinici, biologi, tecnici e/o bioinformatici) a contratto. Inoltre è prevista l'acquisizione di un sistema di microscopia confocale necessario per massimizzare i risultati dell'attività di validazione funzionale delle varianti genomiche identificate.

In base quanto sopra, il costo complessivo del progetto è quantificabile in 1.597.000 € dei quali 985.000€ imputabili al finanziamento del Ministero della Salute e 612.000€ cofinanziati dalla Fondazione Bambino Gesù, così distribuiti:

Piano finanziario complessivo per annualità						
<i>importi in euro</i>						
Anno	Finanziamento Ministero della salute	%	Co-finanziamento (Fondazione Bambino Gesù)	%	Finanziamento totale	%
1	320.000,00	68.0%	153.000,00	32%	473.000,00	100%
2	345.000,00	69.0%	153.000,00	31%	498.000,00	100%
3	160.000,00	51.0%	153.000,00	49%	313.000,00	100%
4	160.000,00	51.0%	153.000,00	49%	313.000,00	100%
<b>Totale</b>	<b>985.000,00</b>	<b>62.0%</b>	<b>612.000,00</b>	<b>38.0%</b>	<b>1.597.000,00</b>	<b>100%</b>
<b>Totale %</b>	<b>62.0%</b>		<b>38.0%</b>		<b>100%</b>	<b>100%</b>

**Allegato 1.** Modello diagnostico per l'inquadramento di pazienti "orfani" di diagnosi.



*Data sottoscrizione corrispondente al momento di apposizione della firma digitale*

Il Coordinatore Scientifico del Progetto

Marco Tartaglia – OPBG IRCCS

Il Legale Rappresentante della Rete IDEA

Bruno Dallapiccola

*<sup>1</sup>Documento sottoscritto con firma digitale ai sensi dell'art. 21 del d.lgs. n. 82 del 7 marzo 2005.*