



Sede legale: via Venezia n.16 - 15121 Alessandria. Codice fiscale/Partita IVA: 01640560064.
Telefono: (0131) 206111- www.ospedale.al.it
info@ospedale.al.it - asoalelessandria@pec.ospedale.al.it (solo certificata)

STRUTTURA: Area Appalti innovativi e procedure di acquisto sovrazionali

DETERMINAZIONE N. 871 DEL 30/05/2022

OGGETTO: AFFIDAMENTO DIRETTO, AI SENSI DELL'ART. 1, COMMA 2, LETT. A) DEL D.L. 76/2020 CONVERTITO CON MODIFICAZIONI IN LEGGE 120/2020, DELLA FORNITURA IN LOCAZIONE DELLE APPARECCHIATURE PER LA PREPARAZIONE DEI CAMPIONI E FORNITURA DEI KIT DI REAGENTI OCCORRENTI AL LABORATORIO DELLA SC MICROBIOLOGIA E VIROLOGIA DI QUESTA AZIENDA OSPEDALIERA NELL'AMBITO DEL PROGETTO SEQUENCING APPROVATO CON DELIBERAZIONE N. 482 DEL 09/09/2021. CIG 925714668A SPESA € 130.754,00 OLTRE IVA AL 22 % .

Responsabile Struttura Rizzo Luigi

STRUTTURA:Area Appalti innovativi e procedure di acquisto sovrazionali

OGGETTO: AFFIDAMENTO DIRETTO, AI SENSI DELL'ART. 1, COMMA 2, LETT. A) DEL D.L. 76/2020 CONVERTITO CON MODIFICAZIONI IN LEGGE 120/2020, DELLA FORNITURA IN LOCAZIONE DELLE APPARECCHIATURE PER LA PREPARAZIONE DEI CAMPIONI E FORNITURA DEI KIT DI REAGENTI OCCORRENTI AL LABORATORIO DELLA SC MICROBIOLOGIA E VIROLOGIA DI QUESTA AZIENDA OSPEDALIERA NELL'AMBITO DEL PROGETTO SEQUENCING APPROVATO CON DELIBERAZIONE N. 482 DEL 09/09/2021. CIG 925714668A SPESA € 130.754,00 OLTRE IVA AL 22 % .

Il Responsabile del Procedimento Amministrativo
Rizzo Luigi

VISTO il D.Lgs 165/2001 e s.m.i.;

VISTO il vigente Atto Aziendale;

VISTO il regolamento vigente che disciplina le competenze per l'adozione degli atti amministrativi,

IL DIRIGENTE RESPONSABILE

VISTO il Decreto Legge 31 maggio 2021, n. 77 *“Governance del Piano nazionale di ripresa e resilienza e prime misure di rafforzamento delle strutture amministrative e di accelerazione e snellimento delle procedure”*, convertito, con modificazioni, con Legge 29 luglio 2021, n. 108;

VISTO, in particolare l'art. 1, comma 1, del Decreto Legge 16 luglio 2020, n. 76 ai sensi del quale *“Al fine di incentivare gli investimenti pubblici nel settore delle infrastrutture e dei servizi pubblici, nonché al fine di far fronte alle ricadute economiche negative a seguito delle misure di contenimento e dell'emergenza sanitaria globale del COVID-19, in deroga agli articoli 36, comma 2, e 157, comma 2, del decreto legislativo 18 aprile 2016, n. 50, recante Codice dei contratti pubblici, si applicano le procedure di*

affidamento di cui ai commi 2, 3 e 4, qualora la determina a contrarre o altro atto di avvio del procedimento equivalente sia adottato entro il 31 luglio 2021”;

VISTO il “Regolamento per l’acquisizione di beni, servizi e lavori di importo inferiore alle soglie di cui all’art. 30 del decreto 50 in attuazione delle Linee Guida A.N.A.C. n. 4/2016”, adottato con Deliberazione n. 598/2017, per quanto applicabile, come successivamente modificato con Deliberazione n. 49 del 28/01/2021: ad oggetto “DL 76 del 16/07/2020 convertito in L. 120 dell’11/09/2020. modificazioni artt. 5, 6, 7 e 9 del Regolamento per l’acquisizione di beni, servizi e lavori di importo inferiore alle soglie di cui all’art. 36 del Decreto Legislativo 18.04.2016, n. 50 e della tabella di cui al Regolamento aziendale per l’adozione degli atti e dei provvedimenti. Nessuna spesa” ove applicabile;

PREMESSO che con Deliberazione del Direttore Generale n. 482 del 09/09/2021 a cui contenuti integralmente si rimanda, è stato approvato il Progetto “Sequencing” che prevede la creazione di un Laboratorio Integrato di Sequenziamento in collaborazione con il Dipartimento di Scienze e Innovazione Tecnologica (DISIT) dell’Università del Piemonte Orientale, integrando le due sedi dell’Azienda Ospedaliera e del DISIT per l’attività diagnostica dei Micobatteri di HCV e SARS-CoV-2;

PRESO ATTO che il Progetto elaborato congiuntamente dalla SSD Laboratori di Ricerca del DISIT e dalla SC Microbiologia e Virologia di questa Azienda Ospedaliera, approvato con la richiamata Deliberazione, prevede “Per l’attività di sequenziamento, dovrà essere stipulato un contratto con il proprietario degli strumenti e occorrerà dotarsi della strumentazione riportata in tabella 8 attraverso la stipula di un contratto di noleggio di durata triennale per un costo pari a € 39.420,00”

Nome commerciale	Descrizione
VeritiPro	Termociclatore
Dynamag-96	Magnete
Dynamag-2	Magnete
Qiacube	Estrattore
Pacchetto Elettroforesi	Elettroforesi per gel

Tabella 8

PRESO ATTO altresì che per l’avvio e realizzazione della prima fase delle attività progettuali è prevista l’acquisizione dei kit di reagenti per condurre le analisi su Micobatteri e Microbiota;

DATO ATTO che con Deliberazione n. 482 del 09/09/2021 è stata demandata alla SC Area Appalti innovativi e procedure di acquisto sovrazionali l’adozione degli atti necessari alla fornitura del materiale occorrente all’implementazione del progetto;

ACQUISITO pertanto dalla Ditta Arrow Diagnostics in qualità di operatore economico fornitore degli strumenti previsti dal Progetto, il preventivo di spesa Prot OFFE-2291/2022-0317, di seguito dettagliato, per la fornitura in noleggio della strumentazione suindicata per n. 36 mesi e per la fornitura in somministrazione dei reagenti necessari all'avvio del progetto ed alla realizzazione della prima fase delle attività, come da cronoprogramma approvato:

ATTREZZATURE

Codice prodotto	Nome commerciale	Nr. Strumenti	Canone mensile	N. mesi	Totale offerto
L-9001293	Canone di locazione QIAcube (230V) Robotic Workstation for aut. purif. of DNA, RNA	1	€ 1.055,00	36	€ 37.980,00
L-A48141	CANONE NOLEGGIO VERITIPRO 96W THERMAL CYCLER	1	COMODATO D'USO GRATUITO	12	COMODATO D'USO GRATUITO
L-12331D	Canone noleggio DYNAMAG-96 SIDE	1	COMODATO D'USO GRATUITO	12	COMODATO D'USO GRATUITO
L-12321D	Canone noleggio DYNAMAG-2 EACH	1	COMODATO D'USO GRATUITO	12	COMODATO D'USO GRATUITO
NGE-EL2	Canone noleggio PACCHETTO ELETTROFORESI + MGD NGE-MU2 + NEG-MU4+NGE-MG06	1	COMODATO D'USO GRATUITO	12	COMODATO D'USO GRATUITO
IMPORTO COMPLESSIVO CANONE DI NOLEGGIO 36 MESI					€ 37.980,00

REAGENTI

Codice prodotto	Nome commerciale	Formato	Prezzo offerto confezione	N. conf.	Prezzo offerto test/reazione	Totale offerto
AD-002.024	Microbiota solution B - regioni ipervariabili V3-V4-V6	24 RXNS	€ 3.120,00	9	€ 130,00	€ 28.080,00
GNSDMTB01	Deeplex Myc-TB (CE-IVD) 48 test	48 RXNS	€ 8.640,00	2	€ 180,00	€ 17.280,00
20018705	Illumina DNA Prep, (M)Tagmentation (96 Samples)	96 SAMPLES	Sconto merce	1	Sconto merce	Sconto merce
20027213	IDT for Illumina DNA/RNA UD Indexes Set A	1 PZ	Sconto merce	1	Sconto merce	Sconto merce
20021533	iSeq 100 i1 Reagent (318 cycles)	318 CICLI	€ 700,00	60	N.A.	€ 42.000,00
A63880	Agencourt AMPure XP - 5 ml	5 ML	€ 250,00	2	N.A.	€ 500,00
10977035	Invitrogen UltraPure DNase/RNase-Free Distilled	500 ML	Sconto merce	1	Sconto merce	Sconto merce
20842.312	Etanolo assoluto =99.8%, AnalaR NORMAPUR	1 PZ	€ 160,00	2	N.A.	€ 320,00

FC-110-3001	Phix Control Kit v3	1 PZ	€ 170,00	2	N.A.	€ 340,00
Q32851	QUBIT DSDNA HS ASSAY KIT, 100	100 RXNS	€ 154,00	8	€ 1,54	€ 1.232,00
51804	QIAamp PowerFecal Pro DNA Kit 50	50 RXNS	€ 315,00	2	€ 6,30	€ 630,00
51304	QIAamp DNA Mini Kit 50	50 RXNS	€ 184,00	13	€ 3,68	€ 2.392,00
NGE-ID1521	TRIS-ACETATE-EDTA 50X, 500 ML	500 ML	Sconto merce	1	Sconto merce	Sconto merce
NGE-AG01	FASTGENE AGAROSE FOR DNA/RNA ELECTROPHORESIS 100g	100 GR	Sconto merce	1	Sconto merce	Sconto merce
NGE-MG06	MIDORI GREEN DIRECT	1 PZ	Sconto merce	1	Sconto merce	Sconto merce
90082	LYSOZYME (50 MG/ML), 0.5	50 MG	Sconto merce	1	Sconto merce	Sconto merce
IMPORTO COMPLESSIVO						€ 92.774,00

PRESO ATTO che l'importo complessivo per la fornitura in noleggio della strumentazione per la preparazione dei campioni e purificazione del DNA per n. 36 mesi e dei kit di reagenti necessari all'avvio delle attività progettuali, ammonta a € 130.754,00 ed è in linea con quanto stimato presuntivamente dal Sequencing_Business Plan;

RITENUTO, in ragione del valore della fornitura in oggetto, inferiore all'importo di cui all'art. 1, comma 2, lett. a) del Decreto Legge 16 luglio 2020, n. 76, convertito con modificazioni nella Legge 11 settembre 2020, n. 120, rideterminato dall'art. 51 del Decreto Legge 31 maggio 2021, n. 77 in € 139.000,00, di procedere all'affidamento diretto all'operatore economico Arrow Diagnostics, azienda fornitrice della strumentazione;

PRECISATO che:

- il contratto sarà stipulato ai sensi dell'art 32, comma 14, del D.Lgs 50/2016, mediante corrispondenza secondo l'uso del commercio con scambio di lettere tramite posta elettronica certificata;
- ai sensi dell'art. 29 del D.L. 28 gennaio 2022, n. 4, tra le clausole contrattuali si prevede, per gli effetti di cui all'art. 106, comma 1, lett. a) del D.Lgs. 18 aprile 2016, n. 50, la clausola di revisione prezzi;
- alla procedura in esame è stato attribuito il CIG 925714668° da utilizzare ai fini della tracciabilità dei flussi finanziari, così come prescritto dall' art. 3 della Legge 13.08.2010 n. 136;

DATO ATTO altresì che:

- questa stazione appaltante:
 - ha acquisito l'apposita autodichiarazione resa dall'operatore economico ai sensi e per gli effetti del Decreto del Presidente della Repubblica 28 dicembre 2000, n. 445, secondo il modello del documento di gara unico europeo - DGUE, dalla quale risulta il possesso dei requisiti di

carattere generale di cui all'articolo 80 del Codice dei contratti pubblici, nonché la Dichiarazione integrativa a corredo del DGUE;

- espleterà, prima della stipula del contratto, le seguenti verifiche volte ad accertare il possesso dei requisiti di moralità in capo all'operatore economico selezionato: i) consultazione del casellario ANAC; ii) verifica della sussistenza dei requisiti di cui all'articolo 80, commi 1, 4 e 5, lettera b) del D.Lgs. 50/2016. Resta inteso che il contratto sarà stipulato solo in caso di esito positivo delle suddette verifiche;
- in caso accertamento del difetto del possesso dei requisiti prescritti successivo alla stipula, procederà alla risoluzione del contratto ed al pagamento del corrispettivo pattuito solo con riferimento alle prestazioni già eseguite e nei limiti dell'utilità ricevuta;

INDIVIDUATI, ai sensi dell'art. 111 del D. Lgs.50/2016, i seguenti Direttori dell'Esecuzione del Contratto:

- Per i reagenti il dott. Luigi Rizzo – Dirigente Responsabile della SC Area Appalti innovativi e procedure di acquisto sovrazionali, o suo delegato;
- Per le attrezzature e l'assistenza tecnica: l'ing. Gianluca Marocco – Dirigente Responsabile S.S. Ingegneria Clinica, o suo delegato;

DATO ATTO che l'onere derivante dall'assunzione del presente provvedimento ammontante a € 130.754,00 oltre € 28.765,88 di IVA al 22 %, per complessivi € 159.519,88 IVA (22) % inclusa viene così suddiviso:

€ 113.184,28 con IVA 22% inclusa per l'anno in corso rientra nella disponibilità assegnata alla struttura competente con delibera n. 158 del 31/03/2022 ad oggetto: "Budget Provvisorio di Spesa per l'anno 2022" ed è riconducibile al conto 3.10.01.07 "*Reagenti di laboratorio*" della S.C. Farmacia Ospedaliera;

€ 9.009,7 con IVA 22% inclusa per l'anno in corso rientra nella disponibilità assegnata alla struttura competente con delibera n. 158 del 31/03/2022 ad oggetto: "Budget Provvisorio di Spesa per l'anno 2022" ed è riconducibile al conto 3.10.05.04 "*Canoni per beni strumentali sanitari*" della S.C Area appalti innovativi e procedure di acquisto sovrazionali;

€ 37.325,90 con IVA (aliquota) % inclusa per gli anni successivi (periodo 01/01/2023-30/05/2025) di cui si terrà conto in sede di predisposizione del rispettivo budget economico attribuito alla struttura competente, salvo diverse indicazioni nazionali e/o regionali tali da richiedere una riformulazione delle previsioni delle relative spese e riconducibile al conto 3.10.05.04 "*Canoni per beni strumentali sanitari*" della S.C Area appalti innovativi e procedure di acquisto sovrazionali

come segue:

Anno 2023	€ 15.445,20
Anno 2024	€ 15.445,20
Anno 2025	€ 6.435,50

RICHIAMATO l'art. 1, comma 3, del Decreto Legge 16 luglio 2020, n. 76, convertito con modificazioni nella Legge 11 settembre 2020, n. 120, che dispone che gli affidamenti diretti di cui all'art. 1, comma 2, lett. a), possono essere realizzati tramite determina a contrarre, o atto equivalente, che contenga gli elementi descritti nell'articolo 32, comma 2, del decreto legislativo n. 50 del 2016;

RITENUTO, per le motivazioni sin qui addotte, di approvare con il con il presente atto, l'affidamento diretto alla Ditta Arrow Diagnostics P.I. C.F 01383850995 sede legale via F. Rolla 26, 16152 Genova, la fornitura in oggetto alle condizioni economiche di cui all'offerta Prot. OFFE-2291/2022-0317;

DETERMINA

1. di procedere, all'affidamento diretto, ai sensi dell'art. 1, comma 2, lettera a) del Decreto Legge 16 luglio 2020, n. 76, convertito con modificazioni nella Legge 11 settembre 2020, n. 120 e s.m.i., alla Ditta Arrow Diagnostics P.I. C.F 01383850995 sede legale via F. Rolla 26, 16152 Genova, della fornitura, in noleggio per n 36 mesi degli strumenti per la preparazione dei campioni e per la purificazione automatizzata del DNA e la fornitura in somministrazione dei kit di reagenti per l'analisi si Micobatteri e Microbiota necessari per la realizzazione del Progetto Sequencing approvato con Deliberazione del Direttore Generale n. 482 del 09/09/2021, alle condizioni economiche di cui all'offerta Prot. OFFE-2291/2022-0317, riepilogata in premessa ed allegata al presente atto;

2. di dare atto che la formalizzazione del contratto avverrà mediante scambio di lettera commerciale per posta elettronica certificata;

4. di dare atto che l'onere derivante dall'assunzione del presente provvedimento ammontante a complessivi € 130.754,00 oltre € 28.765,88 di IVA al 22 %, per complessivi € 159.519,88 IVA (22) % inclusa viene così suddiviso:

- € 113.184,28 con IVA 22% inclusa per l'anno in corso rientra nella disponibilità assegnata alla struttura competente con delibera n. 158 del 31/03/2022 ad oggetto: "Budget Provvisorio di Spesa per l'anno 2022" ed è riconducibile al conto 3.10.01.07 "*Reagenti di laboratorio*" della S.C. Farmacia Ospedaliera;
- € 9.009,7 con IVA 22% inclusa per l'anno in corso rientra nella disponibilità assegnata alla struttura competente con delibera n. 158 del 31/03/2022 ad oggetto: "Budget Provvisorio di Spesa per l'anno 2022" ed è riconducibile al conto 3.10.05.04 "*Canoni per beni strumentali sanitari*" della S.C Area appalti innovativi e procedure di acquisto sovrazionali
- € 37.325,90 con IVA (aliquota) % inclusa per gli anni successivi (periodo 01/01/2023-30/05//2025) di cui si terrà conto in sede di predisposizione del rispettivo budget economico attribuito alla

struttura competente, salvo diverse indicazioni nazionali e/o regionali tali da richiedere una riformulazione delle previsioni delle relative spese e riconducibile al conto 3.10.05.04 “*Canoni per beni strumentali sanitari*” della S.C Area appalti innovativi e procedure di acquisto sovrazionali come segue:

- Anno 2023 € 15.445,20
- Anno 2024 € 15.445,20
- Anno 2025 € 6.435,50

5. di dare atto che alla presente procedura è stato assegnato il CIG 925714668A da utilizzare ai fini della tracciabilità dei flussi finanziari come prescritto dall’art. 3 della Legge 13.08.2010 n. 136 e s.m.i.;

6. di dare atto che sono state acquisite la Dichiarazione sostitutiva redatta dall’operatore economico in questione ai sensi e per gli effetti del D.P.R. 445/2000, in base al D.G.U.E. in conformità all’art. 85 del D. Lgs. 50/2016 e s.m.i., dalla quale risulta il possesso dei requisiti di carattere generale e la Dichiarazione integrativa a corredo del DGUE e si procederà, prima della stipula del contratto, agli ulteriori controlli di legge;

7. di nominare, ai sensi dell’art. 111 del D. Lgs.50/2016, i seguenti Direttori dell’Esecuzione del Contratto:

Per i reagenti il dott. Luigi Rizzo – Dirigente Responsabile della SC Area Appalti innovativi e procedure di acquisto sovrazionali, o suo delegato;

Per le attrezzature e l’assistenza tecnica: l’ing. Gianluca Marocco – Dirigente Responsabile S.S. Ingegneria Clinica, o suo delegato;

8. di assolvere agli obblighi di cui all’art. 37 D. Lgs. n. 33/2013 ed all’art. 29 D. Lgs. n. 50/2016 mediante pubblicazione del presente atto sul sito internet aziendale all’indirizzo www.ospedale.al.it, sezione “amministrazione trasparente”;

9. di rendere il presente atto immediatamente esecutivo, come previsto dall’art. 28 comma 2 della L.R. n.10 del 24.1.1995, sussistendo le condizioni di cui all’art.134 del D. Lgs. n. 267 del 18.8.2000, al fine di consentire l’approvvigionamento della strumentazione e dei reagenti necessari all’attività analitica della SC Laboratorio Analisi nell’ambito del progetto Sequencing.

IL DIRIGENTE RESPONSABILE

Rizzo Luigi

Progetto Sequencing

Dipartimento Attività Integrate Ricerca Innovazione

SSD Laboratori di Ricerca

Dipartimento dei Servizi Ospedalieri

SC Microbiologia e Virologia

Azienda Ospedaliera “Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo” di Alessandria

Dipartimento di Scienze ed Innovazione Tecnologica

Università del Piemonte Orientale



Razionale

L'Azienda Ospedaliera "Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo" di Alessandria (ASO AL) è inserita nel sistema sanitario della Regione Piemonte e costituisce l'hub per le attività di 2° e 3° livello per le province di Asti e Alessandria, svolgendo allo stesso tempo un ruolo di presidio di base per i cittadini residenti nel distretto di Alessandria. L'Azienda Ospedaliera opera attraverso:

- Ospedale "Santi Antonio e Biagio", via Venezia 16, Alessandria
- Ospedale Infantile "Cesare Arrigo", Spalto Marengo 46, Alessandria
- Centro Riabilitativo "Teresio Borsalino", piazzale Ravazzoni 4, Alessandria.
- Poliambulatorio "Ignazio Gardella"
- Centrale Operativa Emergenza 118 e Base Elisoccorso

Oggi l'ASO AL esprime competenze di alta specializzazione nei campi della Cardiocirurgia; della Chirurgia Toracica; della Chirurgia Vascolare; della Cardiologia ivi compresa l'Emodinamica; della Neurochirurgia; del Trauma ortopedico; dell'Oncologia; dell'Onco-Ematologia; della Chirurgia e della Ginecologia oncologiche, della Chirurgia Plastica e ricostruttiva; della Radioterapia; della Radiologia Interventistica; della Pneumologia oncologica ivi inclusa l'attività di Broncoscopia; dell'Endoscopia Digestiva; della Chirurgia Maxillo Facciale ed infine della ricerca e della cura del Mesotelioma.

L'infrastruttura Ricerca Formazione Innovazione (IRFI), fin dal 2011 ha consolidato la propria tradizione scientifica consentendo l'impulso delle attività correlate alla produzione scientifica e delle attività di ricerca, facendo sì che la missione di ricerca fosse riconosciuta accanto a quella di assistenza. L'IRFI opera per realizzare e concretizzare la strategia di ricerca.

A marzo 2019 la giunta della Regione Piemonte ha approvato la candidatura dell'ASO AL e dell'ASL AL al riconoscimento quale Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico IRCCS per patologie ambientali e mesotelioma in considerazione del ruolo Hub dell'Azienda, della forte integrazione con l'ASL AL, del modello organizzativo realizzato in ambito di assistenza e ricerca in riferimento alle patologie asbesto-correlate attraverso l'IRFI.

Nel 2020 con il riassetto aziendale e l'introduzione del nuovo atto, approvato con Delibera n. 239 del 09.06.2020: "Atto Aziendale – modifica deliberazione n. 64/2020" è stato introdotto il Dipartimento delle Attività Integrate Ricerca e Innovazione (DAIRI), che opera per individuare e promuovere sinergie tra la ricerca scientifica e l'attività assistenziale, avendo quale obiettivo prioritario il miglioramento dello stato di salute del cittadino, attraverso il percorso di riconoscimento verso l'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, la sinergia con l'Università degli Studi del Piemonte Orientale e l'integrazione con l'ASL AL. Ad esso afferisce il Dipartimento transmurale del Mesotelioma e Patologie Ambientali dell'ASL AL.

Il DAIRI coordina le "Unit disease", gruppi di lavoro multidisciplinari interaziendali orientati alla ricerca, formazione e innovazione.

Per quanto riguarda la sinergia con l'UPO, è consolidata la collaborazione nel campo dell'attività scientifica, della ricerca, della formazione, della didattica e della consulenza scientifica, rinnovatasi attraverso la sottoscrizione di un accordo quadro con Dipartimento di Scienze ed Innovazione Tecnologica DiSIT nel dicembre 2020. In questo contesto è stata svolta un'attività congiunta, finalizzata alla divulgazione scientifica, organizzando convegni e corsi a beneficio della collettività scientifica, e realizzando un'attività di screening delle possibili aree scientifiche di interesse comune, per individuare potenziali settori di

collaborazione e consentire lo sviluppo di attività didattiche, formative, nonché di attività di consulenza scientifica e di ricerca su temi concordati e di comune interesse.

Tra le varie strutture che afferiscono al DAIRI, la SSD Laboratori di ricerca ha l'obiettivo di sviluppare progettualità di ricerca, focalizzate sulle patologie ambientali, in collaborazione con l'UPO e i suoi Dipartimenti. Le attività svolte si basano principalmente sulla conoscenza molecolare mediante approcci "omici" che mirano alla comprensione dei meccanismi biologici coinvolti nel funzionamento della cellula e dell'organismo. In particolare, i laboratori svolgono attività di proteomica, genomica, metabolomica, sintesi e/o bioconiugazione, biochimica e fisiologia cellulare, definizione e sviluppo di metodologie informatiche a supporto dei processi medici.

Nel maggio 2021 con deliberazione della Giunta Regionale n.10-3222, sono state approvate le azioni per la prosecuzione del progetto di "Candidatura dell'ASO AL e dell'ASL AL al riconoscimento quale Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico per patologie ambientali e mesotelioma", tra cui la definizione di un piano di attività che preveda la promozione e lo sviluppo della ricerca preclinica in sinergia con il DiSIT. Il Piano, redatto dal DAIRI in accordo con il DiSIT, propone una strategia per la prosecuzione e il consolidamento di tutte le attività di ricerca, unitamente allo sviluppo di nuove progettualità specifiche, attuabili grazie anche alla creazione di laboratori integrati tra l'azienda ospedaliera e il DiSIT.

La strategia potrà essere sviluppata attraverso:

- il potenziamento della Ricerca Pre-clinica nell'ambito delle patologie ambientali e del mesotelioma
- lo sviluppo di nuove linee di ricerca di base e della ricerca applicativa tecnologica a carattere interdisciplinare in ambito biomedico e informatico
- la promozione e il consolidamento delle attività promosse dalle Unit per lo sviluppo delle linee di ricerca del DAIRI
- la traslationalità della Ricerca sviluppata con altri Enti di ricerca Nazionali ed Internazionali, condivisione-trasferimento e diffusione dei dati per incrementare la produzione scientifica.

Contesto di riferimento

Negli ultimi anni stiamo assistendo ad un notevole sviluppo della tecnologia di sequenziamento genomico totale "Whole Genome Sequencing" (WGS) per le attività di sorveglianza epidemiologica delle malattie infettive.

Attualmente l'applicazione delle metodiche di next generation sequencing (NGS) all'interno dei laboratori di microbiologia clinica è appannaggio di pochi centri.

L'attività diagnostica microbiologica, ad alta specializzazione, si configura come un servizio di supporto, con particolare riguardo al Controllo Infezioni e alle Malattie Infettive, proponendo soluzioni diagnostiche ad alta complessità sia al paziente ricoverato sia ai cittadini della comunità.

L'attività istituzionale consente di:

- Fornire risposte rapide e precise riguardo la diagnosi di malattie di natura batterica, virale e parassitaria;
- monitorare l'andamento di patologie croniche, quali infezioni causate da HIV ed epatiti virali e nei pazienti trapiantati;
- valutare lo stato immunologico specifico del paziente grazie all'utilizzo di differenti tecniche diagnostiche sierologiche ed in biologia molecolare;

- diagnosticare malattie riemergenti, quali la tubercolosi, e patologie emergenti e di importazione come SARS CoV2;
- fornire dati epidemiologici ai centri di riferimento nazionali ed europei.

I temi che il laboratorio di microbiologia affronta riguardano:

- l'accuratezza diagnostica;
- la diagnostica personalizzata con riduzione del TAT (turnaround time) degli esami sui pazienti critici e sulle infezioni batteriche acute gravi attraverso l'uso combinato di più tecnologie (Spettrometria Malti-tof, Film array molecolare, tipizzazione genomica delle resistenze, antibiogrammi in microdiluzione)
- l'innovazione e la ricerca attraverso l'implementazione delle nuove tecnologie all'interno nei work flow produttivi.

Gli obiettivi della S.C. Microbiologia e Virologia sono orientati sui criteri di qualità ed efficienza.

Il tema della genomica è diventato "scottante" da quando le varianti di Sars-CoV-2 sono diventate le protagoniste sulla scena mondiale: inglese, brasiliana, sudafricana, indiana in attesa delle altre vengano rilevate. L'Italia sequenzia molto meno di altri Paesi e c'è un denominatore comune all'origine di questo gap ed è culturale. Manca la consapevolezza, diffusa e a più livelli, del ruolo che ha quella che viene percepita, genericamente, come «ricerca» abbia ricadute pratiche nelle attività produttive ed economiche. La pandemia da SARS CoV 2 ha messo in luce l'importanza di tenere sotto controllo le malattie infettive e di accelerare il processo di aggiornamento tecnologico ed organizzativo dei laboratori.

Obiettivi progettuali

Vista la dedizione alle attività di ricerca messe in atto negli anni presso l'Azienda Ospedaliera di Alessandria, attraverso l'IRFI e poi il DAIRI, la giunta regionale ha adottato la delibera che approva il percorso di riconoscimento dell'ASO AL e dell'ASL AL a IRCCS. L'IRCCS, primo a carattere pubblico in Regione Piemonte, si occuperà di mesotelioma e di malattie ambientali. I benefici saranno molteplici: la ricerca scientifica sulle patologie ambientali caratterizzerà in positivo la qualità delle cure, rappresenterà un volano per lo sviluppo economico locale e aumenterà la capacità di attrarre risorse pubbliche e private e partnership con l'esterno.

In questo contesto, la SSD Laboratori di Ricerca ha l'obiettivo di ottimizzare le risorse disponibili al fine di promuovere l'attività di ricerca condotta all'interno delle strutture aziendali attuando la piena integrazione tra le funzioni di assistenza, di ricerca, di innovazione e di formazione.

Gli obiettivi del presente progetto:

- **efficientare il work-flow diagnostico per l'analisi del genoma intero (WGS) in specifici ambiti clinici**
- **potenziare l'attività di ricerca già in essere e sviluppare nuove progettualità**

verranno realizzati attraverso la creazione di un Laboratorio Integrato di Sequenziamento in collaborazione con il Dipartimento di Scienze e Innovazione Tecnologica (DISIT) - Università del Piemonte Orientale, integrando le due sedi dell'ASO AL e del DISIT.

Verrà definito inoltre il modello logistico di trasferimento materiali biologici per attività di ricerca.

Per la realizzazione degli obiettivi sopra descritti è previsto il trasferimento dei seguenti macchinari presso l'ASO AL:

- Strumento QBit Ditta Thermofisher
- Sequenziatore iSeq100 Ditta illumina

Attività di Diagnostica

Mappatura processi

Questi strumenti verranno installati nel futuro Laboratorio Integrato di Sequenziamento, in collaborazione con il Dipartimento di Scienze e Innovazione Tecnologica (DISIT) - Università del Piemonte Orientale, per le attività di Diagnostica.

Diagnostica dei Micobatteri

La caratterizzazione dei Micobatteri è importante per valutare la resistenza agli antibiotici e quindi definire il corretto trattamento per il paziente. Il percorso diagnostico delle micobatteriosi incontra non poche difficoltà nell'attività di analisi in considerazione dei criteri clinici, di imaging e microbiologici che vanno tutti soddisfatti per porre diagnosi di micobatteriosi.

Con i test di sensibilità fenotipica attualmente in uso, il tempo per ottenere la caratterizzazione è in media di 2 mesi. Attualmente il processo richiede expertise e tempo/uomo con costi diretti ed indiretti elevati. Su circa 3.000 analisi annue, 50 risultano positive per micobatteri (considerando soltanto i nuovi casi).

Il processo è composto da due Macro Fasi:

- **La prima macro fase**, relativa all'esame colturale si articola come segue:



Figura 1

Il tempo macchina è pari a 45 giorni mentre il tempo uomo è di 150min.

- **La seconda macro fase** è relativa all'identificazione del micobatterio e la metodologia utilizzata dipende dal tipo: Micobatterio tubercolare (MTBC) o atipico (MOTT).

Processo campione MTBC (*Mycobacterium tuberculosis complex*):



Figura 2

Per l'analisi dei MBTC il tempo macchina è di 25 giorni mentre il tempo uomo è di 180 min.

Processo campione MOTT (*Mycobacteria other than tuberculosis*):

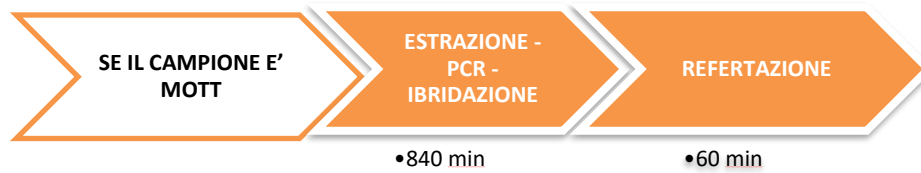


Figura 3

Per l'analisi dei MOTT il tempo macchina è di 240 min mentre il tempo uomo è di 11 ore.

Il sequenziamento NGS consente non solo di identificare il ceppo batterico "in una sola corsa" permettendo, immediatamente, di distinguere MTBC da MOTT, ma dato che la resistenza agli antibiotici insorge attraverso mutazioni puntiformi o inserimenti / eliminazioni di elementi genici, consente di individuare immediatamente gli antibiotici efficaci evitando di eseguire i laboriosi e complessi test di sensibilità fenotipici. Queste caratteristiche rendono il sequenziamento il gold standard diagnostico delle infezioni da micobatteri.

Con i campioni positivi, infatti, le tempistiche si ridurrebbero drasticamente, in quanto la fase della semina, che consta dai 3 ai 45gg, non sarà più necessaria procedendo direttamente all'analisi per mezzo del sequenziatore ottenendo il risultato in circa 24 ore.

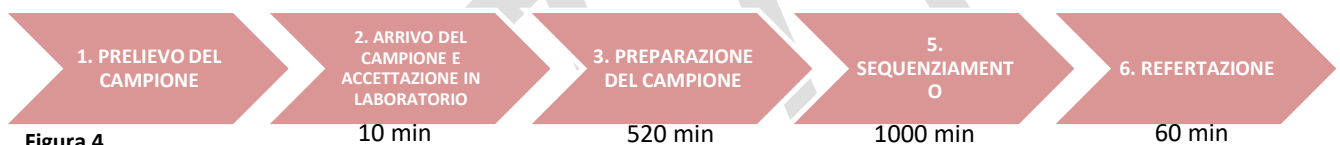


Figura 4

Diagnosi di HCV

Nei pazienti HCV positivi, la genotipizzazione del virus permette una scelta accurata della terapia più adatta.

La diagnostica delle epatiti da virus HCV presso l'azienda ospedaliera di Alessandria (nel 2020 sono stati analizzati circa 500 casi), si effettua attraverso analisi in chemiluminescenza (anticorpi anti-HCV) ed in biologia molecolare attraverso la ricerca del RNA virale. I soggetti HCV positivi e viremici devono effettuare una tipizzazione del Virus HCV in quanto esistono ceppi virali più aggressivi e più resistenti alle terapie.

La genotipizzazione attualmente viene effettuata in biologia molecolare e consta di una fase di estrazione del RNA e in una fase di amplificazione.

I campioni sottoposti ad analisi genotipica vengono processati con il COBAS X480 per l'estrazione del RNA e successivamente trasferiti nel COBAS Z480 per la relativa amplificazione e successivamente si terminerà con la refertazione.

I campioni con esito "indeterminato" (per i quali non è stato possibile identificare il genotipo), rimangono tali per mancanza di un altro metodo di approfondimento.

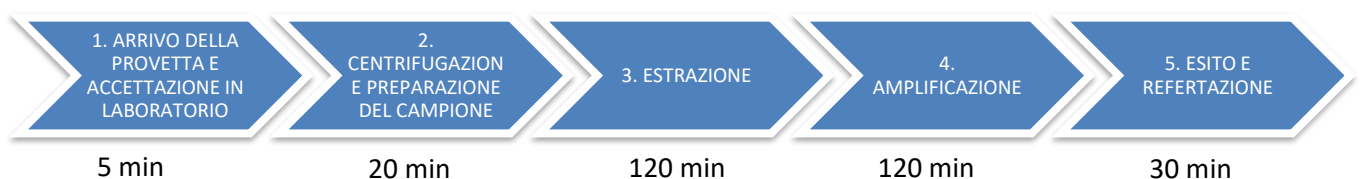


Figura 5

Per l'analisi del virus HCV il tempo macchina è di 200 min mentre il tempo uomo è di 95 min a campione.

L'adozione del sequenziatore all'interno della Azienda Ospedaliera consentirebbe, oltre alla determinazione del genotipo HCV, di identificare tutte le varianti virali, di determinare i geni di resistenza ai farmaci (notevole vantaggio per l'impostazione della terapia in termini di spreco di risorse e per l'impostazione corretta della terapia al paziente) e di dismettere i seguenti macchinari (recuperando spazi all'interno del laboratorio):

- COBAS X480
- COBAS Z480

SARS-CoV-2

Nell'attuale scenario europeo e nazionale, caratterizzato dalla circolazione di diverse varianti di SARS-CoV-2, è necessario continuare a monitorare con grande attenzione, in coerenza con le raccomandazioni nazionali ed internazionali e con le indicazioni ministeriali, la loro diffusione ed, in particolare, di quelle a maggiore trasmissibilità o con mutazioni correlate a potenziale evasione della risposta immunitaria; inoltre, al fine di contenerne ed attenuarne l'impatto, è importante mantenere l'incidenza dei nuovi casi a valori che ne permettano il sistematico tracciamento della maggior parte dei casi.

Come riportato nel Rapporto n. 5 dell'ISS, pubblicato il 23 Luglio 2021, è aumentata in Italia la capacità di genotipizzazione: nel mese di Giugno è stata pari al 9,3% dei casi COVID-19 positivi riportati nel Sistema di Sorveglianza Integrata COVID-19.

L'obiettivo di implementare l'attività di sequenziamento delle varianti virali si può raggiungere coinvolgendo anche i laboratori ad alta specializzazione, come il nostro.

Il sequenziatore iSeq100 permetterebbe di sequenziare sia il genoma del solo GENE Spike del Sars-CoV-2 che l'intero genoma. L'attività di sequenziamento nel nostro laboratorio consentirebbe di mappare il territorio provinciale più rapidamente con una capacità produttiva di 38 referti a settimana lavorando sull'intero genoma o di 96 referti a settimana sequenziando solo il gene Spike.

Aspetti economici As-Is

Fattori produttivi Micobatteri

Per determinare i costi sostenuti per la caratterizzazione dei Micobatteri, l'identificazione di specie e la valutazione delle resistenze agli antibiotici, è stato mappato il relativo processo e successivamente sono stati rilevati i costi dei fattori produttivi descritti nelle tabelle a seguire.

- ✓ Mycobacterium tuberculosis complex (**MTBC**)
- ✓ Mycobacteria other than tuberculosis (**MOTT**)

Reagenti

COSTI ANALISI MICOBATTERI REAGENTI - AS IS		
FASE	REAGENTI	COSTO A CAMPIONE
COLTURA	BBL MICOPREP KIT	1,80 €
	BBL MGIT (se eseguo antibiogramma si effettuano 8 MGIT in più)	9,00 €
	BBL SUPPLEMENT KIT	1,00 €
	LOWENSTEIN JENSEN	0,85 €
	ALBUMINA BOVINA	0,60 €
	GENEXPERT (Ogni positivo viene ritestato)	35,20 €
ANTIBIOGRAMMA	BACTEC MGIT SIRE 960 KIT	2,75 €
	BACTEC MGIT 960 STREP 4.0 KIT	2,50 €
	BACTEC MGIT 960 INH 0,4 KIT	2,50 €
	BACTEC MGIT 960 ENB 7,5 KIT	2,50 €
	BACTEC MGIT 960 PZA (TERRENO)	17,50 €
	BACTEC MGIT PIRAZINAMIDE KIT	4,00 €
COLORAZIONE MANUALE	KINYOUN-TB STAIN KIT	0,24 €
COLORAZIONE AUTOMATICA	FISSATIVO	8,45 €
	KIT AUTOMAZIONE AUTOMATICO	55,00 €
	MICOHOLD SOLUZIONE ADESIVA	3,30 €
TOTALE MTBC		147,19 €
In caso di micobatterio atipico		
TIPIZZAZIONE MICOBATTERI ATIPICI	INNOLIPA MYCOBACTERIA V2	60,00 €
TOTALE MOTT		207,19 €

Tabella 1

Il costo dei reagenti per la caratterizzazione di un campione Mycobacterium tuberculosis complex è pari ad € 147,19 mentre per un campione MOTT la sommatoria dei costi per reagente è pari a €207,19.

Macchinari

I macchinari utilizzati per la caratterizzazione dei micobatteri, sono i medesimi sia per MTBC che per MOTT, cambia il tempo di utilizzo.

- MGIT BACTEC, acquistato per riscatto al valore di € 6.100,00 nel 2016 e poi, sempre nello stesso anno ha avuto un incremento di valore di € 860,00. Il valore totale, quindi è di € 6.960,00. A fine 2020, al netto del fondo ammortamento, il bene vale € 1.044,01.
- GENEXPERT, macchinario in Service, ovvero bene di terzi presso l'ASO AL, con un canone di assistenza tecnica pari a € 1.000,00/anno

Nella tabella dei costi macchinari è stato riportato anche il timing di utilizzo.

COSTI ANALISI MICOBATTERI MACCHINARI - AS IS					
MACCHINARI	TEMPO MACCHINA MTBC	TEMPO MACCHINA MOTT	BENI TERZI	ACQUISTATO	IMPORTO
MGIT BACTEC	70gg	45gg		X	6.960,00 €
GENEXPERT *	2h	4 h	X		1.000,00 €

* Il canone annuale per assistenza tecnica

Tabella 2

Risorse umane

Il tempo uomo dedicato alla caratterizzazione dei micobatteri si suddivide in una parte di competenza del medico e di un'altra effettuata da parte del tecnico di laboratorio. Il timing dipenderà dalla tipologia di analisi come descritto nella tabella che segue.

COSTI ANALISI MICOBATTERI RISORSE UMANE- AS IS				
RISORSE UMANE	TEMPO RISORSA MTBC	COSTO MTBC	TEMPO RISORSA MOTT	COSTO MOTT
PERSONALE TECNICO	250 MIN	58,00 €	650 MIN	152,00 €
PERSONALE MEDICO	80 MIN	46,00 €	80 MIN	46,00 €
TOTALE	330 MIN	104,00 €	730 MIN	181,00€

Tabella 3

Conclusione

Il costo sostenuto per la caratterizzazione dei micobatteri, in definitiva sarà pari:

- Mycobacterium tuberculosis complex (**MTBC**), il costo totale a campione pari a € 251.19
- Mycobacteria other than tuberculosis (**MOTT**), il costo totale a campione è pari a € 388.00.

Fattori produttivi HCV

Per determinare i costi sostenuti per la ricerca del virus HCV, è stato mappato il relativo processo e successivamente sono stati rilevati i costi dei fattori produttivi descritti nelle tabelle a seguire.

Reagenti

Per la tipizzazione del virus HCV, il tecnico di laboratorio utilizza un KIT con il quale vengono effettuate dieci sedute da dieci provette. Il costo a campione risulta essere pari ad €188,50.

COSTI ANALISI VIRUS HCV REAGENTI - AS IS		
FASE	REAGENTI	COSTO A CAMPIONE
TIPIZZAZIONE	KIT C4800 HCV GT AMP/DET 120T	82,50 €
	KIT C4800 HCV GT AMP/DET 120T CE-IVD	106,00 €
	AD-PLATE 0.3 ML	-
	EXTRACTION PLATE 2.0 ML	-
	KIT COBAS 4800 SYS WASH BUFFER 240T IVD	-
	REAGENT RESERVOIR 200 ML.	-
	REAGENT RESERVOIR 50 ML.	-
	KIT COBAS 4800 LYSIS 2 240T CE-IVD	-
	KIT COBAS 4800 SAMPLE PREP 2 240T CE-IVD	-
	TIP CORE TIPS WITH FILTER 1ML	-
	KIT COBAS 4800 HCV GT CTLS 10T CE-IVD	-
	SOUND WASTE BAG SET OF 200	-
	TOTALE	188,50 €

Tabella 4

Macchinari

I macchinari utilizzati per l'analisi del virus HCV principalmente sono il COBAS Z 480 ed il COBAS X 480. Si tratta di beni acquisiti in service per quali il costo di assistenza tecnica è pari ad €0.

Nella tabella è stato riportato il timing di utilizzo.

COSTI ANALISI VIRUS HCV MACCHINARI - AS IS				
MACCHINARI UTILIZZATI HCV	TEMPO MACCHINA	BENI TERZI	ACQUISTATO	IMPORTO
THERMOFISHER	20 MIN		X	-
COBAS Z 480*	90 MIN	X		-
COBAS X 480*	90 MIN	X		-

* Sono entrambi macchinari in service (scadenza 2022) con costo di assistenza tecnica pari a €0

Tabella 5

Risorse umane

Il tempo uomo dedicato alla ricerca del virus HCV si suddivide in una parte di competenza del medico e di un'altra effettuata da parte del tecnico di laboratorio.

COSTI ANALISI VIRUS HCV RISORSE UMANE- AS IS		
RISORSE UMANE PER HCV	TEMPO RISORSA	COSTO
PERSONALE TECNICO	65 MIN	14,00 €
PERSONALE MEDICO	30 MIN	19,00 €
TOTALE	95 MIN	33,00 €

Tabella 6

Conclusione

Il costo attualmente sostenuto per la diagnostica delle epatiti da virus HCV è pari a €221,50 a campione.

Sequenziamento

Reagenti

Sulla base del fabbisogno annuale e della tipologia di attività che verranno condotte attraverso il processo di sequenziamento, sono stati stimati i reagenti ed i relativi costi, riportati nella tabella 7.

Nome commerciale	Formato	Prezzo offerto - Confezione	N. conf.	Prezzo offerto - Test Reazione	Totale offerto
Microbiota Solution	24 rxns	€ 4.160,00	3	€ 130,00	€ 12.480,00
HCV Solution 30 rxns	30 rxns	€ 5.400,00	21	€ 180,00	€ 113.400,00
Deeplex Myc-TB (CE-IVD) 48 test	48 rxns	€ 8.640,00	1	€ 180,00	€ 8.640,00
iSeq 100 i1 Reagent V2 (318 cycles)	318 cicli	€ 700,00	60	€ 0,00	€ 42.000,00
Agencourt AMPure XP	5 ml	€ 250,00	2	€ 0,00	€ 500,00
Invitrogen™ UltraPure™ DNase/RNase-Free Distilled	500 ml	€ 0,00	1	€ 0,00	€ 0,00
Etanolo assoluto ≥99.8%, AnalaR NORMAPUR	/	€ 160,00	2	€ 0,00	€ 320,00
PhiX CONTROL V3 KIT	/	€ 170,00	2	€ 0,00	€ 340,00
QUBIT DSDNA HS ASSAY KIT, 100	100 rxns	€ 154,00	8	€ 1,54	€ 1.232,00
QIAamp PowerFecal Pro DNA Kit 50	50 rxns	€ 315,00	2	€ 6,30	€ 630,00
QIAamp UltraSens Virus Kit (50)	50 rxns	€ 500,00	13	€ 10,00	€ 6.500,00
TRIS-ACETATE-EDTA 50X	500 ml	€ 0,00	/	€ 0,00	€ 0,00
FASTGENE AGAROSE FOR DNA/RNA ELECTROPHORESIS	100g	€ 0,00	/	€ 0,00	€ 0,00
MIDORI GREEN DIRECT	/	€ 0,00	/	€ 0,00	€ 0,00
TOTALE		€ 20.449,00	115	€ 507,84	€ 186.042,00

Tabella 7

Sulla base dei dati riportati il costo totale dei reagenti per condurre un'analisi sui Micobatteri, HCV e Microbiota oscillerà tra i € 217,00 e €250,00 a campione.

Requisiti Strumentali

Per l'attività di sequenziamento, dovrà essere stipulato un contratto con il proprietario degli strumenti e occorrerà dotarsi della strumentazione riportata in tabella 8 attraverso la stipula di un contratto di noleggio di durata triennale per un costo pari a € 39.420,00.

Nome commerciale	Descrizione	Canone Noleggio/assistenza mensile	Numero di mesi	Totale
VeritiPro	Termociclatore	300,00 €	36	10.800,00 €
Dynamag-96	Magnete	20,00 €	36	720,00 €
Dynamag-2	Magnete	20,00 €	36	720,00 €
Qiacube	Estrattore	700,00 €	36	25.200,00 €
Pacchetto Elettroforesi	Elettroforesi per gel	55,00 €	36	1.980,00 €
TOTALE		€ 1.095,00		€ 39.420,00

Tabella 8

Requisiti Organizzativi

La collaborazione tra ASO AL e DISIT prevede la definizione di un calendario di utilizzo delle strumentazioni, in cui le attività di ricerca saranno svolte un giorno a settimana salvo diverse necessità.

È necessario per questo progetto, in virtù della convenzione quadro tra DISIT e ASO AL, stipulare un accordo attuativo che regoli i termini e le modalità di reciproco utilizzo dei laboratori (locali e strumentazioni), ivi compresi eventuali oneri da esso derivanti.

Inoltre, per assicurare il corretto funzionamento del macchinario il locale che sarà destinato ad accogliere il sequenziatore dovrà essere dotato di impianto di condizionamento.

Di seguito, nella tabella 9, sono riportati i tempi uomo del personale tecnico/medico necessari per le aree tematiche prese in considerazione.

COSTI ANALISI SEQUENZIAMENTO RISORSE UMANE- TO BE						
RISORSE UMANE	TEMPO RISORSA MTB	COSTO MTB	TEMPO RISORSA HCV	COSTO HCV	TEMPO RISORSA Microbiota	COSTO Microbiota
PERSONALE TECNICO	405MIN	94,00 €	325 MIN	75,00 €	310 MIN	72,00 €
PERSONALE MEDICO	60 MIN	38,00 €	60 MIN	38,00 €	60 MIN	38,00 €
TOTALE	465 MIN	132,00 €	385 MIN	113,00€	370 MIN	110,00€

Tabella 9

Sequenziamento SARS-CoV-2

Attraverso il sequenziatore i-Seq100 della ditta Illumina sarà possibile sequenziare il genoma del SARS-Covid-2, i seguenti costi forniti dalla ditta proprietaria degli strumenti riportati nella tabella 10 si riferiscono:

- Primo costo: sequenziamento del solo GENE Spyke
- Secondo costo: sequenziamento a genoma completo
- Terzo Costo: reattivo necessario per entrambi i sequenziamenti

Codice	Nome commerciale	Formato	Prezzo offerto confezione	Numero confezioni	Prezzo offerto Test/Reazione	Totale offerto
AD 007.080	SARS-CoV-2 S gene 80 rxns	80 rxns	6.400,00 €	1	80,00 €	6.400,00 €
COVID19-096	SARS-CoV-2 PANEL - 96 tests	96 rxns	14.208,00 €	1	148,00 €	14.208,00 €
20021533	iSeq 100 i1 Reagent (318 cycles)	318 cicli	660,00 €	8	/	5.280,00 €
TOTALE			€ 21.268,00		€ 228,00	€ 25.888,00

Tabella 10

Sulla base dei dati forniti dalla ditta proprietaria degli strumenti il sequenziamento del solo GENE Spyke del SARS-CoV-2 costerà 80,00€ a TEST, mentre il sequenziamento dell'intero genoma sarà 148,00€. Il costo del reattivo invece sarà scalato dal prezzo.

In definitiva l'introduzione del sequenziatore all'interno dei processi precedentemente descritti, impatterà in termini di:

- Timing: riduzione lead time di processo nonché eliminazione di alcune fasi che richiedevano settimane di attesa per avere un esito.
- Economici: il costo medio a campione per le attività di diagnostica condotte attraverso il sequenziatore, sarà all'incirca €355,00 (al netto dei macchinari, per i quali l'azienda dovrà sostenere dei canoni mensili di noleggio/assistenza di circa €1.096,00) contro i €286,00 medi attualmente sostenuti (al netto dei macchinari che ad oggi risultano comunque ammortizzati).
- Esito: miglioramento delle attività di analisi in termini qualitativi e di efficacia diagnostica
- **Cost Saving:** con l'introduzione del sequenziatore verranno dismessi due macchinari (COBAS X480 e COBAS Z480, vedi tabella 5). I seguenti macchinari sono in service con scadenza nel 2022 generando un costo pari a 0, per cui con l'introduzione del sequenziatore non ci saranno ulteriori costi dismessi, gli altri macchinari a disposizione del laboratorio saranno riallocati per altre attività.

Riepilogo Costi Totali Aree di Diagnostica

Sulla base delle tabelle riepilogative precedentemente illustrate e delle determinazioni totali definite per ciascuna Area Diagnostica, nella tabella 11 potrete trovare i Costi Totali annui AS-IS relativi alle Aree Diagnostiche dei Micobatteri e dell'HCV.

AREA DIAGNOSTICA	COSTO MEDIO	N^ DETERMINAZIONI ANNUE	TOTALE	Varie
MICOBATTERI	€ 319,00	50	15.950,00 €	
HCV	€ 221,00	500	110.500,00 €	€ 20.000,00
TOTALE	€ 540,00	550	€ 146.450,00	

Tabella 11

Il Costo Totale annuo ammonta a 146.450€, il costo segnalato come "Varie" si riferisce alle Determinazioni Indereterminate che vengono trasferite ai Centri di Sequenziamento.

Con l'introduzione del Sequenziatore invece il costo totale TO BE per le due Aree Diagnostiche prese in considerazione saranno di 195.250€, come riportato nella tabella 12. Essendo in grado il sequenziatore di refertare insieme campioni sia per l'area dei Micobatteri che per l'area HCV i costi sono stati agglomerati.

Il delta annuo tra AS-IS e TO-BE che comprende come variabili i fattori produttivi ed il tempo uomo è 48.800€.

SEQUANZIAMENTO	COSTO MEDIO	N^ DETERMINAZIONI ANNUE	TOTALE
Micobatteri + HCV	€ 355,00	550	195.250,00 €

Tabella 12

Per quanto concerne invece i costi totali per l'Area Diagnostica del SARS-CoV-2 è stata quantificata la produttività del Sistema Strumentale ipotizzata sulla base dei valori di produzione settimanale relativa allo studio delle varianti, il costo totale settimanale ipotizzato **se il nostro centro dovesse farsi carico anche dell'attività territoriale** sarebbe di 13.008€ (Tabella 13).

SEQUANZIAMENTO	COSTO MEDIO	N^ DETERMINAZIONI SETTIMANALI	TOTALE
SARS-CoV-2 Genoma Spyke	€ 80,00	96	7.680,00 €
SARS-CoV-2 Intero Genoma	€ 148,00	36	5.328,00 €
TOTALE			€ 13.008,00

Tabella 13

Attività di Ricerca

Antibiotico Resistenza

L'antibiotico-resistenza (AMR) è uno dei principali problemi di Sanità Pubblica ed ha raggiunto negli ultimi anni proporzioni tali da indurre istituzioni internazionali quali l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), l'Assemblea Generale delle Nazioni Unite, la Commissione Europea e il Centro Europeo per il Controllo delle Malattie Infettive (European Center for Disease Prevention and Control - ECDC) a lanciare l'allarme a livello internazionale e a promuovere iniziative finalizzate al suo controllo.

Nell'ambito delle patologie ambientali, in particolare delle malattie infettive e delle zoonosi, è ormai indispensabile nella cura delle infezioni una gestione coordinata e multidisciplinare della terapia antimicrobica, sia per raggiungere risultati clinici ottimali, sia per ridurre al minimo la tossicità e i potenziali eventi avversi correlati ai farmaci, i costi sanitari, la durata della degenza e per limitare la selezione di ceppi resistenti agli antimicrobici.

Il prerequisito fondamentale per sviluppare azioni di mitigazione dell'impatto ambientale sull'ecosistema microbico, sia a livello locale che regionale o nazionale è rappresentato dallo studio sistematico e coordinato degli aspetti elencati in contesto di ricerca e studio della genetica dei microrganismi, delle loro mutazioni e dell'impatto sull'ambiente.

L'Italia è tra i Paesi europei con le più alte percentuali di resistenza alle principali classi di antibiotici utilizzate in ambito ospedaliero. Nel 2017 il Ministero della Salute ha pubblicato il Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020, fissando il percorso che le istituzioni nazionali, regionali e locali devono compiere per un miglior controllo della resistenza agli antibiotici nei prossimi anni. In esso viene ribadita l'importanza della sorveglianza che ha il compito di fornire dati validi e rappresentativi per il monitoraggio delle resistenze nel tempo.

Nel settore "Sorveglianza dell'AMR in ambito umano" il PNCAR individua come obiettivo generale "il rafforzamento della sorveglianza dell'AMR come attività stabile e rappresentativa della realtà del nostro paese" e indica le azioni da intraprendere a livello nazionale e regionale nonché gli indicatori per seguirne il processo. Obiettivo a breve termine (2017-2018) del PNCAR è quello di "migliorare la performance della sorveglianza nazionale (AR-ISS) e la sua copertura territoriale, promuovendo l'attivazione di sorveglianze

regionali e garantendo la partecipazione alla sorveglianza nazionale di tutte le regioni in formato integrato o, almeno, interoperabile”.

Con Deliberazione della Giunta Regionale 16 maggio 2019, n. 113-9020 il Piemonte si allinea alle indicazioni del PNCAR con l'adozione "Piano Regionale per il contrasto all'Antibiotico Resistenza" 2019-2020.

Il Piemonte rivolge alla problematica molta attenzione soprattutto ora che la diffusione di SARS-CoV-2 adduce un ulteriore motivo di preoccupazione. Gli studi sinora condotti sull'associazione tra COVID_19 e antibiotico-resistenza sono molteplici e tra loro talvolta discordanti.

La raccolta di dati, così come l'analisi del reale impatto che la pandemia, avrà sul fenomeno dell'antibiotico-resistenza richiederanno tempo ed investimenti; bisognerà quindi aspettare per poter ricevere maggiori informazioni circa la correlazione tra le due problematiche. Di fronte a questa criticità, è sempre più urgente l'esigenza di disporre di nuove e più efficaci armi diagnostiche e terapeutiche in grado di controllarne la diffusione. L'approccio metodologico al problema delle antibiotico-resistenze richiede un'integrazione in ambiti diversi da quello della sanità sull'uomo con il coinvolgimento della veterinaria estendendosi anche all'ambiente in generale definendo un modello one-health.

La focalizzazione da parte di laboratori è concentrata su alcuni microrganismi multi-resistenti e resistenti ai carbapenemi quali *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e Enterobacterales, considerati di priorità critica dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

A tal proposito appare necessario implementare i sistemi di sorveglianza per la resistenza antibiotica con l'informatizzazione della rete dei laboratori e con l'applicazione delle nuove tecnologie di biologia molecolare e di tipizzazione genetica. La comparsa delle varianti di SARS Cov-2 ha reso urgente l'esigenza di disporre nuove e più efficaci armi diagnostiche e terapeutiche in grado di controllarne la diffusione. L'utilizzo delle tecnologie NGS in ambito infettivologico è molto promettente per le enormi potenzialità offerte ma richiede un know out microbiologico clinico oltre che bio-informatico in grado di interpretare e valutare i dati NGS e di collocare questi dati nel contesto clinico appropriato.

Prevenzione, diagnosi precoce e controllo rappresentano i tre aspetti su cui occorre concentrare l'interesse della comunità scientifica e delle istituzioni perché solo combinando gli interventi lungo queste direttive si potranno ottenere risultati impattanti sulla diffusione delle malattie infettive.

Il laboratorio di Microbiologia del ASO AL svolge un ruolo chiave all'interno della rete dei laboratori piemontesi in quanto è centro della rete della sorveglianza nazionale AR-ISS e su mandato regionale coordina e controlla i flussi informativi in accordo con il SEREMI (Servizio di Riferimento Regionale di Epidemiologia per la Sorveglianza, la Prevenzione e il controllo delle malattie infettive). L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) coordina il sistema di sorveglianza nazionale dell'antibiotico-resistenza (AR-ISS), con l'obiettivo primario di descrivere frequenza e andamento dell'AR in un gruppo di patogeni rilevanti dal punto di vista epidemiologico e clinico, in accordo con la sorveglianza europea EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network).

In questo ambito è attivo il progetto di ricerca "Monitoraggio della diffusione di *Acinetobacter* sp. in diversi reparti a rischio" approvato con Deliberazione ASO AL n. 597 del 31/12/2020, in cui l'Azienda Ospedaliera si impegna a campionare le diverse superfici, ad isolare ed identificare i ceppi di *Acinetobacter* sp. e il DiSIT si impegna a sequenziare il genoma completo di tali ceppi batterici e ad elaborare i dati ottenuti con tecniche bioinformatiche avanzate.

Caratterizzazione del Microbiota Fecale

Il microbiota e l'antibiotico resistenza rappresentano i temi centrali sui quali si articola il dibattito scientifico relativamente al mondo microbico, alla sua biologia ed alle sue relazioni con l'ambiente. La chiave per avere informazioni più dettagliate sulle interazioni tra microbiota e uomo è lo sviluppo delle "scienze omiche" che utilizzano tecnologie di analisi sofisticate per studiare nel dettaglio l'attività cellulare in senso lato.

La Unit Microbiota, istituita con Deliberazione ASO AL n. 860 del 05/07/2019, ha come mission il consolidamento della collaborazione con l'Università del Piemonte Orientale, nell'ambito della linea di ricerca: "Food and Health".

La unit ha avviato un percorso complesso e articolato finalizzato a rendere trasferibili nella pratica clinica i risultati della ricerca scientifica pluriennale su questi temi, grazie alla collaborazione con il DiSIT.

In accordo al Programma Nazionale sul Trapianto di microbiota fecale umano la Unit Microbiota sta lavorando per organizzare un centro per il Trapianto di Microbiota Fecale Umano (FMT) che prevede l'allestimento dei locali per la lavorazione del materiale biologico, la collaborazione con il Centro Raccolta Materiali Biologici dell'IRFI per la conservazione del Microbiota Fecale Umano (FMT), la definizione alla diagnostica per lo screening infettivologico del donatore, il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale del paziente candidato al trapianto. In questo progetto un ruolo chiave è svolto dai professionisti che afferiscono alla SC Microbiologia e Virologia, i cui laboratori ad oggi non dispongono della strumentazione necessaria per effettuare i test di caratterizzazione fecale. L'utilizzo del sequenziatore permetterebbe di condurre tale analisi e di soddisfare i requisiti richiesti dal Centro Nazionale Trapianti riguardo al Trapianto di Microbiota Fecale (FMT), assicurando che la caratterizzazione del materiale da trapiantare avvenga con i più alti standard di qualità disponibili, grazie alla sua accuratezza e sensibilità strumentale.

Fasi progettuali propedeutiche all'avvio delle attività:

N.	ATTIVITA'	
1	Analisi dello stato attuale	GIUGNO 2021
2	Stipula contratto	LUGLIO/AGOSTO 2021
3	Trasferimento macchinari e collaudo	AGOSTO/SETTEMBRE 2021
4	Formazione personale	SETTEMBRE 2021
5	Avvio del nuovo processo	SETTEMBRE/OTTOBRE 2021
6	Richiesta accreditamento presso Centro Nazionale Trapianti	OTTOBRE 2021
7	Misurazione e standardizzazione	NOVEMBRE 2021

Conclusione

Il presente Progetto potrà essere aggiornato in considerazione delle specifiche esigenze che verranno a manifestarsi nello svolgimento e nell'evoluzione delle attività .

In conclusione, la costituzione del Laboratorio Integrato di Sequenziamento favorirà il consolidamento della collaborazione tra ASO AL e DISIT promosso dal DAIRI, in particolare un miglioramento qualitativo e quantitativo dell'attività di diagnostica e la promozione delle attività di ricerca negli ambiti sopra descritti.

L'esperienza maturata dal DISIT sulle tecnologie NGS si è concretizzata in esperienze economico-imprenditoriali innovative che hanno consentito di traslare dal mondo della ricerca alla diagnostica reagenti NGS con certificazione CE IVD.

I numerosi cambiamenti avvenuti di recente nelle tecnologie e nelle tecniche a disposizione del laboratorio di microbiologia clinica possono portarci a prevedere sviluppi importanti per il futuro nei quali le attività di sequenziamento sono ritenute indispensabili per la gestione delle malattie infettive e per la sorveglianza epidemiologica locale e globale (lo studio delle varianti SARS CoV -2 costituisce un valido esempio).

Se bilanciati con i costi, questi sviluppi potranno migliorare il flusso di lavoro e l'output dei laboratori di microbiologia clinica e, identificando e caratterizzando i patogeni microbici, fornire un contributo significativo alla scoperta scientifica. Questo documento analitico descrittivo contiene molti elementi che aiutano a comprendere la complessità dei workflow microbiologici. Le attività diagnostiche se attuate in condizioni di efficacia ed efficienza organizzativa attraverso la costituzione del Laboratorio Integrato di Sequenziamento potranno costituire un modello per future implementazioni in altri ambiti diagnostici della medicina di laboratorio.



Off. Prot OFFE-2291/2022-0317

Spett.Le
Az. Sanitaria Osp. SS. Antonio e Biagio e Arrigo
VIA VENEZIA 6
15121 ALESSANDRIA

Oggetto: **OFFERTA REAGENTI E STRUMENTAZIONE**

Con riferimento all'oggetto il sottoscritto FRANCO MACCHERONI nella sua qualità di AMMINISTRATORE DELEGATO E PRESIDENTE della società **ARROW DIAGNOSTICS S.R.L.** - con sede legale in **GENOVA, VIA FRANCESCO ROLLA 26 C.A.P. 16152 - P. IVA 01383850995- C.F. 01383850995**, Tel. **0106671796- Fax 0106120971**, iscritta al **Registro delle Imprese di GENOVA dal 14/05/2003 N. ISCRIZIONE 01383850995 – REA di GENOVA N. 405616**, con la presente formula la propria offerta per la fornitura riportata in oggetto, (I.V.A. esclusa), come successivamente specificato:

Codice prodotto	Nome commerciale	Formato	Prezzo offerto confezione	N. conf.	Prezzo offerto test/reazione	Totale offerto
AD-002.024	Microbiota solution B - regioni ipervariabili V3-V4-V6	24 RXNS	€ 3.120,00	9	€ 130,00	€ 28.080,00
GNSDMTB01	Deeplex Myc-TB (CE-IVD) 48 test	48 RXNS	€ 8.640,00	2	€ 180,00	€ 17.280,00
20018705	Illumina DNA Prep,(M)Tagmentation (96 Samples)	96 SAMPLES	Sconto merce	1	Sconto merce	Sconto merce
20027213	IDT for Illumina DNA/RNA UD Indexes Set A	1 PZ	Sconto merce	1	Sconto merce	Sconto merce
20021533	iSeq 100 i1 Reagent (318 cycles)	318 CICLI	€ 700,00	60	N.A.	€ 42.000,00

ARROW DIAGNOSTICS SRL
Società a Socio Unico
Sede Legale ed Amministrativa: Via F. Rolla 26 16152 Genova
Tel. 010 66.71.796 Fax 010 61.20.971
Numero d'iscrizione del Registro delle Imprese di Genova e P.I./C.F. 01383850995
Cap. sociale int. vers. € 3.000.000,00
ISO 9001:2015

Codice prodotto	Nome commerciale	Formato	Prezzo offerto confezione	N. conf.	Prezzo offerto test/reazione	Totale offerto
A63880	Agencourt AMPure XP - 5 ml	5 ML	€ 250,00	2	N.A.	€ 500,00
10977035	Invitrogen UltraPure DNase/RNase-Free Distilled	500 ML	Sconto merce	1	Sconto merce	Sconto merce
20842.312	Etanolo assoluto =99.8%, AnalaR NORMAPUR	1 PZ	€ 160,00	2	N.A.	€ 320,00
FC-110-3001	Phix Control Kit v3	1 PZ	€ 170,00	2	N.A.	€ 340,00
Q32851	QUBIT DSDNA HS ASSAY KIT, 100	100 RXNS	€ 154,00	8	€ 1,54	€ 1.232,00
51804	QIAamp PowerFecal Pro DNA Kit 50	50 RXNS	€ 315,00	2	€ 6,30	€ 630,00
51304	QIAamp DNA Mini Kit 50	50 RXNS	€ 184,00	13	€ 3,68	€ 2.392,00
NGE-ID1521	TRIS-ACETATE-EDTA 50X, 500 ML	500 ML	Sconto merce	1	Sconto merce	Sconto merce
NGE-AG01	FASTGENE AGAROSE FOR DNA/RNA ELECTROPHORESIS 100g	100 GR	Sconto merce	1	Sconto merce	Sconto merce

ARROW DIAGNOSTICS SRL
 Società a Socio Unico
 Sede Legale ed Amministrativa: Via F. Rolla 26 16152 Genova
 Tel. 010 66.71.796 Fax 010 61.20.971
 Numero d'iscrizione del Registro delle Imprese di Genova e P.I./C.F. 01383850995
 Cap. sociale int. vers. € 3.000.000,00
 ISO 9001:2015

Codice prodotto	Nome commerciale	Formato	Prezzo offerto confezione	N. conf.	Prezzo offerto test/reazione	Totale offerto
NGE-MG06	MIDORI GREEN DIRECT	1 PZ	Sconto merce	1	Sconto merce	Sconto merce
90082	LYSOZYME (50 MG/ML), 0.5	50 MG	Sconto merce	1	Sconto merce	Sconto merce

NOLEGGIO STRUMENTAZIONE

Codice prodotto	Nome commerciale	Nr. Strumenti	Canone mensile	N. mesi	Totale offerto
L-9001293	Canone di locazione QIAcube (230V) Robotic workstation for aut. purif. of DNA, RNA	1	€ 1.055,00	12	€ 12.660,00
L-A48141	CANONE NOLEGGIO VERITIPRO 96W THERMAL CYCLER	1	COMODATO D'USO GRATUITO	12	COMODATO D'USO GRATUITO
L-12331D	Canone noleggio DYNAMAG-96 SIDE	1	COMODATO D'USO GRATUITO	12	COMODATO D'USO GRATUITO
L-12321D	Canone noleggio DYNAMAG-2 EACH	1	COMODATO D'USO GRATUITO	12	COMODATO D'USO GRATUITO
NGE-EL2	Canone noleggio PACCHETTO ELETTROFORESI + MGD NGE-MU2 + NEG-MU4+NGE-MG06	1	COMODATO D'USO GRATUITO	12	COMODATO D'USO GRATUITO

L'assistenza tecnica è compresa nel canone di noleggio per 12 mesi

ARROW DIAGNOSTICS SRL
Società a Socio Unico
Sede Legale ed Amministrativa: Via F. Rolla 26 16152 Genova
Tel. 010 66.71.796 Fax 010 61.20.971
Numero d'iscrizione del Registro delle Imprese di Genova e P.I./C.F. 01383850995
Cap. sociale int. vers. € 3.000.000,00
ISO 9001:2015



TOTALE OFFERTA: € 105.434,00

CONDIZIONI GENERALI DI VENDITA (quali parte integrante dell'offerta):

IVA:	22% a vostro carico, come da legge in vigore
CONSEGNA REAGENTI:	15 gg. solari dalla data di ricezione dell'ordine
CONSEGNA STRUMENTAZIONE:	45 gg solari dalla data di ricezione dell'ordine
RESA:	franco destino
PAGAMENTI:	60gg. d.f.
VALIDITÀ PREZZI:	prezzi fissi e garantiti per tutta la durata della fornitura
VALIDITÀ OFFERTA:	sino al 31/12/2022

Genova 30/05/2022

In fede

ARROW DIAGNOSTICS SRL

ARROW DIAGNOSTICS SRL
Società a Socio Unico
Sede Legale ed Amministrativa: Via F. Rolla 26 16152 Genova
Tel. 010 66.71.796 Fax 010 61.20.971
Numero d'iscrizione del Registro delle Imprese di Genova e P.I./C.F. 01383850995
Cap. sociale int. vers. € 3.000.000,00
ISO 9001:2015

Determinazione n. **871** del **30/05/2022** adottata dalla Struttura **Area Appalti innovativi e procedure di acquisto sovrazionali** (ai sensi della delibera D.G. n.91 del 30/01/2009 e s.m.i.)

Oggetto **AFFIDAMENTO DIRETTO, AI SENSI DELL'ART. 1, COMMA 2, LETT. A) DEL D.L. 76/2020 CONVERTITO CON MODIFICAZIONI IN LEGGE 120/2020, DELLA FORNITURA IN LOCAZIONE DELLE APPARECCHIATURE PER LA PREPARAZIONE DEI CAMPIONI E FORNITURA DEI KIT DI REAGENTI OCCORRENTI AL LABORATORIO DELLA SC MICROBIOLOGIA E VIROLOGIA DI QUESTA AZIENDA OSPEDALIERA NELL'AMBITO DEL PROGETTO SEQUENCING APPROVATO CON DELIBERAZIONE N. 482 DEL 09/09/2021. CIG 925714668A SPESA € 130.754,00 OLTRE IVA AL 22 % .**

CERTIFICATO DI PUBBLICAZIONE

La presente determinazione viene pubblicata all'Albo Pretorio on-line dell'Azienda Ospedaliera "SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo" per 15 giorni consecutivi a decorrere dal 31/05/2022

Esecutiva dal 30/05/2022

Questo atto è stato firmato digitalmente da:

Rizzo Luigi - Delegato Area Appalti innovativi e procedure di acquisto sovrazionali

Rizzo Luigi - Responsabile FF Area Appalti innovativi e procedure di acquisto sovrazionali

Mauro Stefania - Incaricato alla pubblicazione Delibere

Redatto da Braschi Francesca