

**ALLEGATO B - BOZZA CAPITOLATO**

**Fornitura in service di Sistemi completi per l'esecuzione di procedure di sequenziamento NGS, SNP-array, array-CGH, NIPT in fabbisogno all'U.O.C. Medicina di Laboratorio dell'Azienda U.L.S.S n. 8 Berica.**

**ART. 1 OGGETTO DELLA FORNITURA**

La fornitura ha per oggetto sistemi completi in service per l'esecuzione di procedure di sequenziamento NGS, SNP-array, array-CGH, NIPT in fabbisogno all'U.O.C. Medicina di Laboratorio dell'Azienda U.L.S.S n. 8 Berica suddivisa in 5 lotti.

**Lotto 1.** Strumentazione necessaria alle analisi *Next Generation Sequencing* (NGS) (tecnologia Illumina), SNP-array, come indicato nelle caratteristiche minime obbligatorie della fornitura. Computer dedicati all'analisi e sistema di archiviazione dei dati completo di backup.

**Lotto 2.** Materiali, reagenti e software di analisi necessari e sufficienti per le seguenti analisi NGS, su tecnologia Illumina, come da specifiche del lotto 1:

<b>Procedure</b>	<b>Fabbisogno Test/Anno</b>
Sequenziamento NGS per fibrosi cistica con kit marcato CE-IVD, comprensivo di analisi di I° e II° livello (intero gene)	900
Sequenziamento NGS di geni associati a neoplasie mieloidi quali MDS, MPN, sindromi da sovrapposizione MDS/MPN, LAM	144
Sequenziamento NGS di geni associati a neoplasie mieloidi quali MDS, MPN, sindromi da sovrapposizione MDS/MPN, LAM – pannello esteso	112
Sequenziamento NGS di geni associati a neoplasie mieloidi comprensivo di analisi dei geni di fusione associati a leucemia	48
Sequenziamento NGS mediante esoma per analisi di pannelli di geni associati a differenti patologie	128
Sequenziamento NGS per nefropatie	192
Sequenziamento NGS esoma clinico	96

**Lotto 3.** Strumentazione necessaria alle analisi Array-CGH, materiali, reagenti e software di analisi necessari e sufficienti per le seguenti analisi:

<b>Procedure</b>	<b>Fabbisogno Test/Anno</b>
Array-CGH genomico	456

**Lotto 4.** Materiali, reagenti e software di analisi necessari e sufficienti per le seguenti analisi SNP-array:

<b>Procedure</b>	<b>Fabbisogno Test/Anno</b>
SNP-array genomico ad alta risoluzione	656

**Lotto 5** Materiali, reagenti, attrezzature e computer dedicati e software di analisi necessari per esecuzione NIPT (*Non Invasive Prenatal Testing*) mediante sequenziamento NGS di tipo *whole genome* con intero flusso di lavoro marcato CE-IVD:

<b>Procedure</b>	<b>Fabbisogno Test/Anno</b>
NIPT	1100

\*\*\*\*\*

## **ART. 2 CARATTERISTICHE MINIME OBBLIGATORIE PER LA FORNITURA**

**Lotto 1.** Strumentazione necessaria alle analisi *Next Generation Sequencing* (NGS) (tecnologia Illumina), SNP-array. Computer dedicati all'analisi e sistema di archiviazione dei dati completo di backup.

Le apparecchiature fornite dovranno essere nuove e di ultima generazione e di livello tecnologico avanzato, perfettamente funzionanti e conformi alla normativa vigente applicabile, corredate da tutti gli accessori necessari al loro funzionamento.

La ditta dovrà fornire in noleggio, con assistenza tecnica full risk per tutta la durata del contratto, le seguenti apparecchiature:

1. n. 1 sistema combinato di sequenziamento NGS con tecnologia Illumina e scansione microarray ad alta risoluzione (SNP) marcato CE-IVD (Illumina NextSeq550 Dx), che consenta l'esecuzione delle metodiche sovradescritte (sequenziamento NGS e SNP-array) con un unico strumento:
  - produttività (espressa in milioni di reads per singola corsa) di almeno 400M
  - produttività (espressa come Gb per singola corsa) di almeno 100 Gb
  - tecnica di sequenziamento performante anche in presenza di regioni omopolimeriche
2. n. 1 sistema di sequenziamento NGS con tecnologia Illumina a media produttività (con chimica SBS ed output fino a 15 GB), dotato di marcatura CE-IVD, (Illumina MiSeq Dx)
3. attrezzature accessorie indispensabili per il funzionamento dell'intero flusso operativo per sequenziamento NGS:
  - 2 blocchi termici a dispersione passiva, di cui 1 con supporto per provette da 0.2 ml e l'altro con supporto per provette da 1.5 ml;
  - 3 termociclatori con le seguenti specifiche di prestazione: intervallo di controllo della temperatura tra 4°C e 99.9°C, velocità di rampa pari a 3,3°C/s, volume di reazione compreso nell'intervallo 25-100 µl;
  - 1 agitatore per micropiastre;
  - 1 supporto magnetico per micropiastre;

- 1 supporto magnetico per provette da 0,2 ml;
  - 1 supporto magnetico per provette da 1,5 ml;
  - 1 centrifuga da banco, refrigerata con rotore per micropiastre;
  - 1 microcentrifuga da banco;
  - 1 estrattore di DNA ed RNA ad alta qualità per campioni NGS da 48 posizioni caratterizzato da;
    - cartucce preriempite con reagenti di purificazione e particelle paramagnetiche
    - workflow di preparazione del campione completamente standardizzato
    - controllo del sistema mediante tablet
    - lettore di codici a barre integrato
    - possibilità di report
    - metodi di purificazione pre-programmati
    - lampada UV per la decontaminazione dello strumento
    - porta USB integrata per la condivisione dei dati e la connessione con altri dispositivi
    - range di eluizione degli acidi nucleici purificati 30-100 µl.
  - spettrofotometro per microvolumi per la quantificazione di DNA ed RNA a partire da 1-2 µl di campione che permetta di valutare accuratamente l'integrità del campione, con software integrato, display touchscreen e porta USB per collegamento esterno
  - fluorimetro da banco per misurazione accurata di DNA, RNA, microRNA.
    - misurazione altamente accurata in meno di 3 secondi a campione
    - possibilità di valutare la percentuale di RNA intatto e degradato in meno di 5 secondi per campione
    - possibilità di esportazione dei dati mediante porta USB
    - interfaccia grafica intuitiva e personalizzabile
  - sistema automatizzato di elettroforesi capillare ad alta risoluzione per la quantificazione e determinazione di frammenti di DNA ed RNA per la preparazione di librerie NGS:
    - risoluzione minima di 3-5 bp
    - range di dimensioni da 10 bp a 10 kb
    - analisi rapida fino a un massimo di 96 campioni
  - concentratore sottovuoto di soluzioni acquose di acidi nucleici e proteine in provette di reazione con regolazione di 3 livelli di temperatura (30, 45, 60°C) e possibilità di utilizzo come essicatore
4. attrezzature accessorie indispensabili per il funzionamento dell'intero flusso operativo per SNP-array ad alta risoluzione:
- forno di ibridazione con agitatore comprensivo di rotore;
  - agitatore per micropiastre ad alta velocità;
  - blocco termico a dispersione passiva e accessori;
  - sigillatore a caldo;
  - camere di ibridazione e coprioggetti;
  - camera di lavaggio corredata di accessori;
  - sistema automatizzato per lavaggio vetrini array-CGH.

5. 3 postazioni di analisi (3 PC con schermi grandi e prestazioni adeguate al supporto dei software di analisi) e 1 stampante a colori;
6. 1 sistema di salvataggio sicuro e programmabile dei dati in locale e loro back-up su macchina server di storage dedicata, adeguata alle quantità e dimensioni file prodotti di almeno 5 anni.

**Lotto 2:** Materiali, reagenti e software di analisi necessari e sufficienti per le seguenti analisi NGS, su tecnologia Illumina, come da specifiche del lotto 1:

<b>Procedure</b>	<b>Fabbisogno Test/Annuo</b>
Sequenziamento NGS per fibrosi cistica con kit marcato CE-IVD, comprensivo di analisi di I° e II° livello (intero gene)	900
Sequenziamento NGS di geni associati a neoplasie mieloidi quali MDS, MPN, sindromi da sovrapposizione MDS/MPN, LAM	144
Sequenziamento NGS di geni associati a neoplasie mieloidi quali MDS, MPN, sindromi da sovrapposizione MDS/MPN, LAM – pannello esteso	112
Sequenziamento NGS di geni associati a neoplasie mieloidi comprensivo di analisi dei geni di fusione associati a leucemia	48
Sequenziamento NGS mediante esoma per analisi di pannelli di geni associati a differenti patologie	128
Sequenziamento NGS per nefropatie	192
Sequenziamento NGS esoma clinico	96

La ditta dovrà fornire e garantire reagenti, materiali (*flowcells* e accessori) e software di analisi necessari e sufficienti per l'esecuzione di tutti i test.

Nello specifico, per quanto riguarda kit e flowcell:

- possibilità di sequenziamento mediante tecnologia di tipo “Single End” e di tipo “Paired-End”;
- per ogni kit dovrà essere identificata la strumentazione di riferimento e la possibilità o meno di esecuzione su entrambe le piattaforme NGS
- flowcells specifiche adatte agli strumenti e alle analisi eseguite;
- numero di reads per flowcell non inferiore a 100 milioni;
- reagenti pronti all'uso.

### **Caratteristiche minime per i singoli kit NGS**

#### ***Sequenziamento NGS per fibrosi cistica:***

- Marcatura CE-IVD del kit
- Kit comprensivo di indagine di I° livello per lo screening del portatore e indagine di II° livello (intero gene) per la diagnosi di pazienti affetti da Fibrosi Cistica e/o con patologie FC-correlate con rilevamento di SNVs e CNV
- Reagenti pronti all'uso
- Detection diretta delle più frequenti CNVs
- Determinazione dei poly-T e del numero dei TG
- Metriche elevate
- Supporto wetlab e bioinformatico incluso

- Associazione con piattaforma di analisi SaaS Agid certificata a partire da fastq con le seguenti caratteristiche:
  - numero illimitato di utenti;
  - caricamento dei dati, analisi ed interpretazione mediante allineamento delle sequenze e chiamata delle varianti;
  - output dei principali parametri di qualità di ciascuna analisi (ad esempio profondità, coverage, numero di reads leggibili sul totale delle reads analizzate, percentuale di mutazione riscontrata per ciascuna variante);
  - confronto delle varianti con quanto riportato in banche dati internazionali di genomica;
  - possibilità di restringere l'analisi ai soli geni di interesse;
  - supporto scientifico e assistenza tecnica in caso di necessità da parte dell'utente.
  - implementazione di una community anonima di utilizzatori e possibilità di flaggare le varianti
  - Pipeline Bioinformatica specifica per analisi fibrosi cistica
  - Storage dati e manutenzione software inclusi per almeno 5 anni

***Sequenziamento NGS di geni associati a neoplasie mieloidi:***

- Marcatura CE-IVD del kit.
- La fornitura deve prevedere un pannello di geni coinvolti nella patogenesi delle Leucemie Acute Mieloidi, Sindromi Mieloproliferative e Sindromi Mielodisplastiche in grado di identificare le varianti somatiche umane (SNVs, Indels, CNVs) su DNA genomico ottenuto da materiale fresco (sangue midollare e sangue periferico). Il pannello dovrà contenere almeno i seguenti geni: ASXL1, CALR, CBL, CEBPA, CSF3R, DNMT3A, FLT3, IDH1, IDH2, JAK2, KIT, KRAS, MPL, NPM1, NRAS, RUNX1, SF3B1, SRSF2, TP53.
- Reagenti pronti all'uso (no custom) per l'intero sistema NGS on-target basato su tecnologia a cattura
- Analisi di alcuni biomarker come CEBPA, ASXL1, CALR and FLT3 (incluso il rilevamento delle *Internal Tandem Duplications*)
- Formato del kit da 16, 32, 48 campioni
- Metriche elevate
- Possibilità di fornire validazione dell'intero workflow con rilascio, su richiesta, di documento di certificazione delle performance
- Supporto wetlab e bioinformatico incluso
- Compatibile con Miseq
- Il software interpretativo per acquisizione, analisi ed interpretazione dei dati deve essere fornito dalla stessa ditta produttrice dei kit diagnostici per l'analisi mutazionale in NGS, deve essere una piattaforma SaaS Agid certificata a partire da fastq (Il software deve essere una piattaforma SaaS basata su cloud e certificata Agid In base alle circolari AgID n.2 e n. 3 del 9 aprile 2018) e deve presentare le seguenti caratteristiche:
  - numero illimitato di utenti;
  - caricamento dei dati, analisi ed interpretazione mediante allineamento delle sequenze e chiamata delle varianti;

- output dei principali parametri di qualità di ciascuna analisi (ad esempio profondità, coverage, numero di reads leggibili sul totale delle reads analizzate, percentuale di mutazione riscontrata per ciascuna variante);
- confronto delle varianti con quanto riportato in banche dati internazionali di genomica;
- possibilità di restringere l'analisi ai soli geni di interesse;
- supporto scientifico e assistenza tecnica in caso di necessità da parte dell'utente.
- implementazione di una community anonima di utilizzatori e possibilità di flaggare le varianti
- Pipeline Bioinformatica specifica per analisi somatica patologie mieloidi
- Storage dati e manutenzione software inclusi per almeno 5 anni

***Sequenziamento NGS di geni associati a neoplasie mieloidi – pannello esteso:***

- La fornitura deve prevedere un pannello esteso per analisi approfondita di 98 geni coinvolti nella patogenesi delle Leucemie Acute Mieloidi, Sindromi Mieloproliferative e Sindromi Mielodisplastiche in grado di identificare contestualmente le varianti somatiche umane (SNVs, Indels, CNVs) su DNA genomico ottenuto da materiale fresco (sangue midollare e sangue periferico). Il pannello dovrà contenere almeno i seguenti geni: ASXL1, CALR, CBL, CEBPA, CSF3R, DNMT3A, FLT3, IDH1, IDH2, JAK2, KIT, KRAS, MPL, NPM1, NRAS, RUNX1, SF3B1, SRSF2, TP53.
- Reagenti pronti all'uso (no custom) per l'intero sistema NGS on-target basato su tecnologia a cattura
- Analisi di alcuni biomarker come CEBPA, ASXL1, CALR and FLT3 (incluso il rilevamento delle Internal Tandem Duplications)
- Metriche elevate
- Possibilità di fornire validazione dell'intero workflow con rilascio, su richiesta, di documento di certificazione delle performance
- Supporto wetlab e bioinformatico incluso
- Compatibile con Nextseq
- Il software interpretativo per acquisizione, analisi ed interpretazione dei dati deve essere fornito dalla stessa ditta produttrice dei kit diagnostici per l'analisi mutazionale in NGS, deve essere una piattaforma SaaS Agid certificata a partire da fastq (Il software deve essere una piattaforma SaaS basata su cloud e certificata Agid In base alle circolari AgID n.2 e n. 3 del 9 aprile 2018) e deve presentare le seguenti caratteristiche:
  - numero illimitato di utenti;
  - caricamento dei dati, analisi ed interpretazione mediante allineamento delle sequenze e chiamata delle varianti;
  - output dei principali parametri di qualità di ciascuna analisi (ad esempio profondità, coverage, numero di reads leggibili sul totale delle reads analizzate, percentuale di mutazione riscontrata per ciascuna variante);
  - confronto delle varianti con quanto riportato in banche dati internazionali di genomica;
  - possibilità di restringere l'analisi ai soli geni di interesse;
  - supporto scientifico e assistenza tecnica in caso di necessità da parte dell'utente.
  - implementazione di una community anonima di utilizzatori e possibilità di flaggare le varianti

- Pipeline Bioinformatica specifica per analisi somatica patologie mieloidi
- Storage dati e manutenzione software inclusi per almeno 5 anni

***Sequenziamento NGS di geni associati a neoplasie mieloidi comprensivo di analisi dei geni di fusione associati a leucemia:***

- La fornitura deve prevedere un pannello di geni coinvolti nella patogenesi delle Leucemie Acute Mieloidi, Sindromi Mieloproliferative e Sindromi Mielodisplastiche in grado di identificare contestualmente le varianti somatiche umane (SNVs, Indels, CNVs) su DNA genomico ottenuto da materiale fresco (sangue midollare e sangue periferico) e almeno 112 geni di fusione su RNA.
- Reagenti pronti all'uso (no custom) per l'intero sistema NGS on-target basato su tecnologia a cattura
- Analisi di alcuni biomarker come CEBPA, ASXL1, CALR and FLT3 (incluso il rilevamento delle Internal Tandem Duplications)
- Possibilità di fornire validazione dell'intero workflow con rilascio, su richiesta, di documento di certificazione delle performance
- Metriche elevate
- Compatibile con Miseq
- Il software interpretativo per acquisizione, analisi ed interpretazione dei dati deve essere fornito dalla stessa ditta produttrice dei kit diagnostici per l'analisi mutazionale in NGS, deve essere una piattaforma SaaS Agid certificata a partire da fastq (Il software deve essere una piattaforma SaaS basata su cloud e certificata Agid In base alle circolari AgID n.2 e n. 3 del 9 aprile 2018) e deve presentare le seguenti caratteristiche:
  - numero illimitato di utenti;
  - caricamento dei dati, analisi ed interpretazione mediante allineamento delle sequenze e chiamata delle varianti;
  - output dei principali parametri di qualità di ciascuna analisi (ad esempio profondità, coverage, numero di reads leggibili sul totale delle reads analizzate, percentuale di mutazione riscontrata per ciascuna variante);
  - confronto delle varianti con quanto riportato in banche dati internazionali di genomica;
  - possibilità di restringere l'analisi ai soli geni di interesse;
  - supporto scientifico e assistenza tecnica in caso di necessità da parte dell'utente.
  - implementazione di una community anonima di utilizzatori e possibilità di flaggare le varianti
  - Pipeline Bioinformatica specifica per analisi somatica patologie mieloidi su DNA ed RNA
  - Storage dati e manutenzione software inclusi per almeno 5 anni

***Sequenziamento NGS mediante esoma per analisi di pannelli di geni associati a differenti patologie:***

- Copertura e analisi delle regioni codificanti di almeno 4400 geni (SNV, Indels, CNV) e del mtDNA (es. BOLA3, FOXRED1, MTTC, MTTE, MTTT, MTTK, NFU1 etc...)
- Protocollo universale con tecnologia basata su sonde a cattura e preparazione delle librerie

- in unico tubo
- Compatibile con Nextseq
- Metriche elevate
- Supporto wetlab e bioinformatico incluso
- Inclusa unica piattaforma per analisi secondaria e terziaria; deve essere una piattaforma SaaS Agid certificata a partire da fastq (Il software deve essere una piattaforma SaaS basata su cloud e certificata Agid In base alle circolari AgID n.2 e n. 3 del 9 aprile 2018) e deve presentare le seguenti caratteristiche:
  - numero illimitato di utenti;
  - caricamento dei dati, analisi ed interpretazione mediante allineamento delle sequenze e chiamata delle varianti;
  - output dei principali parametri di qualità di ciascuna analisi (ad esempio profondità, coverage, numero di reads leggibili sul totale delle reads analizzate, percentuale di mutazione riscontrata per ciascuna variante);
  - confronto delle varianti con quanto riportato in banche dati internazionali di genomica;
  - supporto scientifico e assistenza tecnica in caso di necessità da parte dell'utente.
  - implementazione di una community anonima di utilizzatori e possibilità di flaggare le varianti
  - Pipeline Bioinformatica specifica per analisi dell'esoma
  - Possibilità di creare pannelli virtuali per analisi di sottogruppi di geni
  - Storage dati e manutenzione software inclusi per almeno 5 anni
  - Chiamata CNV a livello esonico
  - Integrazione con database OMIM, con possibilità di filtraggio secondo criteri specifici
  - Storage del dato grezzo e VCF per 10 anni;
  - Allineamento al genoma hg38;

### ***Sequenziamento NGS di geni associati a Nefropatie:***

- Pannello commerciale a cattura che permetta l'analisi di almeno i seguenti geni associati a nefropatie: AGXT, AQP2, ATP6V0A4, ATP6V1B1, AVPR2, BSND, CASR, CEP290, CLCN5, CLCNKB, COL4A3, COL4A4, COL4A5, CRB2, CTNS, CUBN, CYP24A1, DSTYK, EMP2, EYA1, FN1, FOXC1, GRHRP, HNF1b, KANK2, KCNJ1, LAMB2, NPHS2, NR3C2, OCRL, PAX2, PHEX, PKD1, PKD2, PKHD1, SIX1, SLC12A1, SLC12A3, SLC34A1, SLC4A1, SLC4A4, TTC21B, UMOD, WT1
- Possibilità di differenziare la varianti dello pseudogene dal quelle del gene PKD1
- Reagenti pronti all'uso (no custom) per l'intero sistema NGS on-target basato su tecnologia a cattura
- Possibilità di fornire validazione dell'intero workflow con rilascio, su richiesta, di documento di certificazione delle performance
- Supporto wetlab e bioinformatico incluso
- Compatibile con MiSeq
- Metriche elevate
- Il software interpretativo per acquisizione, analisi ed interpretazione dei dati deve essere fornito dalla stessa ditta produttrice dei kit diagnostici per l'analisi mutazionale in NGS, deve essere una piattaforma SaaS Agid certificata a partire da fastq (Il software deve essere

una piattaforma SaaS basata su cloud e certificata Agid In base alle circolari AgID n.2 e n. 3 del 9 aprile 2018) e deve presentare le seguenti caratteristiche:

- numero illimitato di utenti;
- caricamento dei dati, analisi ed interpretazione mediante allineamento delle sequenze e chiamata delle varianti;
- output dei principali parametri di qualità di ciascuna analisi (ad esempio profondità, coverage, numero di reads leggibili sul totale delle reads analizzate, percentuale di mutazione riscontrata per ciascuna variante);
- confronto delle varianti con quanto riportato in banche dati internazionali di genomica;
- possibilità di restringere l'analisi ai soli geni di interesse;
- supporto scientifico e assistenza tecnica in caso di necessità da parte dell'utente.
- implementazione di una community anonima di utilizzatori e possibilità di flaggare le varianti
- Pipeline Bioinformatica specifica per analisi germinale su nefropatie
- Storage dati e manutenzione software inclusi per almeno 5 anni

### ***Sequenziamento NGS esoma clinico:***

Kit per la preparazione di libraries e il sequenziamento di esoni, con chimica a sintesi, recanti mutazioni associate a malattie ereditarie descritte nei principali database, inclusi Decipher, HGMD, OMIM, ClinVar

- reagenti pronti all'uso per l'intero sistema NGS basato su tecnologia a cattura (probe-based). La tecnologia a cattura si rende necessaria poiché determina un aumento di specificità dei geni target, la possibilità di analizzare più geni contemporaneamente e la copertura della sequenza di interi geni (in questo caso tutti gli esoni) rispetto ad altri sistemi NGS
- tutti i kit devono essere completi dei reagenti necessari per la frammentazione del DNA genomico, preparazione della libreria, arricchimento del target mediante ibridazione, amplificazione dei geni target
- il kit deve richiedere una quantità di DNA iniziale (input) non superiore ai 200 ng
- la fornitura deve comprendere > di 6500 geni associati a malattie monogeniche
- il sequenziamento deve coprire almeno il 95% delle regioni con un coverage di 20x e il coverage medio deve essere almeno di 100x
- non verranno considerati kit di sequenziamento dell'intero esoma in quanto per scopi diagnostici c'è la necessità di focalizzarsi su geni specifici, contenendo i costi per campione, lo spazio memoria per l'archiviazione dei dati e i tempi di analisi
- non verranno considerati pannelli custom in quanto in alcuni casi c'è la necessità di ampliare l'analisi a più geni potenzialmente correlati al fenotipo del paziente oppure aggiunti successivamente sulla base della letteratura scientifica, senza dover ripreparare le librerie e ri-sequenziare i campioni
- personale specialistico deve supportare l'uso dei reagenti
- disponibilità di uno specialist a livello nazionale
- Il software interpretativo per acquisizione, analisi ed interpretazione dei dati deve presentare le seguenti caratteristiche:
  - possibilità di preparare i parametri di corsa e identificare in maniera univoca i campioni da sequenziare

- caricamento dei dati, analisi e interpretazione mediante allineamento delle sequenze e identificazione delle varianti
- generazione di un report contenente i principali parametri analitici, incluso totale delle reads allineate, numero delle reads leggibili sul totale delle reads, profondità, coverage
- confronto delle varianti con quanto riportato in banche dati internazionali di genomica
- interpretazione delle varianti individuate, previsione di patogenicità, individuazione di polimorfismi
- possibilità di restringere l'analisi ai soli geni di interesse
- aggiornamenti periodici dei database di riferimento e dei software
- supporto scientifico e assistenza tecnica in caso di necessità da parte dell'utente
- sistema di stoccaggio dei dati, sia grezzi che analizzati
- disponibilità di uno specialist a livello nazionale
- link diretti ai principali database internazionali per l'interpretazione del risultato con la possibilità di inserire link customizzati dall'utilizzatore;
- memoria storica all'interno del software dei campioni analizzati e condivisione delle varianti riscontrate con gli utilizzatori del software;
- possibilità di confronto dei risultati ottenuti in diversi pazienti;
- creazione di report di analisi.

**Lotto 3:** La ditta dovrà fornire la strumentazione e garantire reagenti, materiali e software di analisi necessari e sufficienti per l'esecuzione dei seguenti test:

<b>Procedure</b>	<b>Fabbisogno Test/Anno</b>
Array-CGH genomico	456

Le apparecchiature fornite dovranno essere nuove e di ultima generazione e di livello tecnologico avanzato, perfettamente funzionanti e conformi alla normativa vigente applicabile, corredate da tutti gli accessori necessari al loro funzionamento.

La ditta dovrà fornire in noleggio, con assistenza tecnica full risk per tutta la durata contrattuale, le seguenti apparecchiature:

1. n. 1 scanner per vetrini array-CGH oligo, per applicazione in diagnosi prenatale con risoluzione di acquisizione di almeno 3µm/pixel, sistema di calibrazione dei laser e caricamento dei vetrini automatico;
2. attrezzature accessorie indispensabili per array-CGH oligo:
  - sistema di ibridazione comprensivo di rotore;
  - camere di ibridizzazione;
  - 1 termociclatore con le seguenti specifiche di prestazione: intervallo di controllo della temperatura tra 4°C e 99.9°C, velocità di rampa pari a 3,3°C/s, volume di reazione compreso nell'intervallo 25-100 µl;
3. 1 postazione di analisi (1 PC con schermi grandi e prestazioni adeguate al supporto dei software di analisi) e 1 stampante a colori;

La ditta dovrà fornire e garantire reagenti, materiali e software di analisi necessari e sufficienti per

l'esecuzione di tutti i test.

#### **Kit per l'esecuzione della metodica array-CGH oligo**

- vetrini oligo 180K arricchiti nelle regioni associate a sindromi note;

#### **Software di analisi per la metodica array-CGH**

- Software di analisi dedicati per la metodica array-CGH oligo con database integrati;
- Gestione integrata dei risultati e dei dati del campione attraverso un database che permetta la registrazione dei dati e la loro consultazione nel tempo;
- Integrazione con i principali database internazionali e nazionali attraverso link diretti ai principali database internazionali per l'interpretazione del risultato con la possibilità di inserire link *customizzati* dall'utilizzatore;
- Memoria storica all'interno del software dei campioni analizzati con sistemi adottati precedentemente dal laboratorio;
- Creazione di report di analisi;
- Impostazione dei parametri di chiamata degli sbilanciamenti personalizzabile (numero minimo di sonde sbilanciate, dimensioni dello sbilanciamento, soglia di sbilanciamento, percentuale di mosaicismo);
- Disponibilità di più copie del software su diverse postazioni client e possibilità di messa in rete tra loro;
- Visualizzazione di diversi campioni test da analizzare simultaneamente, differenziati per colore (trios) e di tutte le tracce ed informazioni necessarie per l'analisi (geni, database nazionali e internazionali, database interno), visualizzate con colori codificati e personalizzabili.

#### **Lotto 4.**

La ditta dovrà fornire e garantire reagenti, materiali e software di analisi necessari e sufficienti per l'esecuzione dei seguenti test:

<b>Procedure</b>	<b>Fabbisogno Test/Anno</b>
SNP-array genomico ad alta risoluzione	656

#### **Caratteristiche minime di kit per l'esecuzione della metodica SNP-array**

- sonde SNP con risoluzione effettiva non inferiore a 25kb e copertura ad alta densità di non meno di 3.000 geni;
- quantità di DNA minima di partenza necessario all'analisi non superiore a 200ng;
- risoluzione di mosaicismi a basso livello (non superiore al 10%);
- identificazione della perdita di eterozigotà;
- reagenti pronti all'uso;
- identificazione delle triploidie;
- identificazione delle disomie uniparentali;
- utilizzo di un'unica piattaforma sia per le applicazioni in diagnosi post-natale che

oncologica (piattaforme arricchite nelle regioni note associate a disordini congeniti ed oncologici).

### **Software di analisi per la metodica metodica SNP-array**

- Software di analisi dedicati per la metodica SNP-array con database integrati;
- Gestione integrata dei risultati e dei dati del campione attraverso un database che permetta la registrazione dei dati e la loro consultazione nel tempo;
- Integrazione con i principali database internazionali e nazionali attraverso link diretti ai principali database internazionali per l'interpretazione del risultato con la possibilità di inserire link *customizzati* dall'utilizzatore;
- Memoria storica all'interno del software dei campioni analizzati con sistemi adottati precedentemente dal laboratorio;
- Creazione di report di analisi;
- Impostazione dei parametri di chiamata degli sbilanciamenti personalizzabile (numero minimo di sonde sbilanciate, dimensioni dello sbilanciamento, soglia di sbilanciamento, percentuale di mosaicismo);
- Disponibilità di più copie del software su diverse postazioni client e possibilità di messa in rete tra loro;
- Visualizzazione di diversi campioni test da analizzare simultaneamente, differenziati per colore (trios) e di tutte le tracce ed informazioni necessarie per l'analisi (geni, database nazionali e internazionali, database interno), visualizzate con colori codificati e personalizzabili.

### **Lotto 5.**

Materiali, reagenti, attrezzature e computer dedicati e software di analisi necessari per esecuzione NIPT (*Non Invasive Prenatal Testing*) mediante sequenziamento NGS di tipo *whole genome* con intero flusso di lavoro marcato CE-IVD:

<b>Procedure</b>	<b>Fabbisogno Test/Annuo</b>
NIPT	1100

La ditta dovrà fornire:

- kit per l'esecuzione automatizzata della metodica NIPT mediante sequenziamento NGS di tipo *whole genome* con certificazione CE-IVD sull'intero flusso di lavoro
- provette CE-IVD per la raccolta e il trasporto del sangue intero, contenenti agenti che stabilizzano le cellule ematiche nucleate
- flowcell e reagenti accessori necessari alle esecuzioni di tutti test
- stazione di lavoro automatizzata per l'estrazione del DNA e la preparazione delle librerie per il totale flusso operativo NIPT;
- strumentazione accessoria indispensabile per l'esecuzione dell'intero flusso operativo NIPT;
- *software* di analisi NIPT dedicato;
- 2 postazioni di analisi (2 PC con schermi grandi e prestazioni adeguate al supporto del

- software di analisi) e 1 stampante a colori;
- sistema di salvataggio sicuro e programmabile dei dati in locale e loro back-up (torre-server dedicato).

### **Caratteristiche minime dei kit per l'esecuzione della metodica NIPT**

- amplificazione clonale completamente automatizzata e inclusa all'interno dello strumento;
- possibilità di sequenziamento mediante tecnologia di tipo Single End e di tipo "Paired-End";
- flowcells specifiche per output non inferiore a 10 Gb ;
- numero di reads per flowcell non inferiore a 60 milioni;
- misurazione della frazione fetale
- metodica di sequenziamento *whole genome*
- reagenti pronti all'uso.

### **Caratteristiche minime del software di analisi per la metodica NIPT**

- software di analisi con database integrato;
- creazione di report di analisi;
- software che permetta la tracciabilità ed identificazione del processo con possibilità di stampa dei report procedurali.

\*\*\*\*\*

## **ART. 3 ASSISTENZA TECNICA FULL-RISK E MANUTENZIONE**

Per tutto il periodo della durata contrattuale, deve essere garantita l'assistenza tecnica, come di seguito indicata.

Per manutenzione ed assistenza tecnica full-risk, si intende:

- 1) manutenzione preventiva (con periodicità secondo quanto previsto dal costruttore),
- 2) evolutiva (per i sistemi HD e SW dovuta ad adeguamenti normativi nazionali e/o regionali, aggiornamento di versione, ecc),
- 3) correttiva (in seguito a guasti o malfunzionamenti), parti di ricambio incluse e numero di interventi illimitati, controlli qualità e verifica periodica di sicurezza elettrica (almeno con cadenza annuale) e dopo ogni intervento di riparazione secondo quanto previsto dalla norma europea CEI EN 62353 "Recurrent test and test after repair of Medical Electrical equipment" (corrispondente alla norma italiana CEI 62-148) ed ogni altra richiesta di verifica funzionale richiesta dal personale utilizzatore o dall'Ufficio Ingegneria Clinica.

La ditta aggiudicataria provvederà a proprie spese ad eliminare gli inconvenienti e/o ad introdurre le eventuali funzionalità mancanti rispetto ai vincoli indicati nel presente Capitolato.

L'assistenza e la manutenzione dovranno essere garantite anche per i moduli opzionali e per le integrazioni specifiche aziendali e per ogni modulo/componente offerto.

La piena e completa assistenza tecnica e manutentiva della strumentazione ceduta in uso comprende la fornitura e la sostituzione di tutti i pezzi di ricambio occorrenti per garantirne il miglior funzionamento, nonché i prodotti d'uso per consentire tutte le prestazioni proprie della strumentazione e la fornitura in caso di specifica richiesta motivata di una o più apparecchiature di scorta.

**L'Assistenza e il supporto tecnico dovranno essere prestati anche telefonicamente. A tal proposito dovranno essere predisposti da parte della ditta adeguati strumenti di "contact center" e/o "call center" con personale qualificato (che parli in italiano) in grado di gestire nel più breve tempo possibile le problematiche esposte dal richiedente.**

Trasferimenti apparecchiature: Nell'eventualità sia necessario effettuare traslochi/cambiamenti di sedi, questi non dovranno comportare costi aggiuntivi e dovranno essere effettuati dalla ditta aggiudicataria.

La ditta, essendo proprietaria dei beni forniti all'Ulss n. 8 in service, è responsabile della tenuta e dell'aggiornamento del libretto macchina. Una copia aggiornata dei libretti macchina e dei reports (manutenzione preventiva, verifiche, controlli e tarature ecc..) dovrà essere depositata presso l'Azienda Ulss n. 8.

La manutenzione dovrà coprire la riparazione e/o la sostituzione a titolo gratuito, senza nulla escluso, di tutte le parti di ricambio e quant'altro necessario per il perfetto funzionamento dell'apparecchiatura fornita.

La manutenzione dovrà essere di tipo full risk per tutta la durata della garanzia.

Dovranno essere garantiti:

- servizio di manutenzione preventiva tale da consentire di mantenere i massimi livelli prestazionali attraverso le seguenti fasi:
- manutenzione generale: visite di manutenzione preventiva comprensive di tarature e prove funzionali, come consigliato dalla casa costruttrice
- verifiche di sicurezza
- sostituzione parti difettose, compresa fornitura di tutti i ricambi e parti usurabili che necessitano di sostituzione
- possibilità di monitoraggio e assistenza da remoto

Il calendario delle singole visite di manutenzione periodica sarà comunicato con congruo anticipo al responsabile del Servizio di Ingegneria Clinica aziendale.

Dopo aver eseguito ciascun intervento manutentivo, la Ditta provvederà a consegnare al Servizio di Ingegneria clinica i certificati attestanti l'avvenuta esecuzione dell'intervento.

Servizio di manutenzione straordinaria in grado di consentire di porre rimedio ad occasionali problemi tecnici.

Dovrà essere garantita l'esecuzione dell'intervento di ripristino della piena funzionalità delle apparecchiature con le seguenti condizioni di minima, con assistenza on site:

- 1) tipo "full risk", come precisato nel presente articolo;
- 2) tempo massimo di intervento garantito in caso di chiamata per guasto tecnico bloccante (cioè macchina non utilizzabile) = 24 ore naturali e consecutive dalla chiamata, escluso i giorni festivi di calendario;
- 3) tempo massimo di intervento garantito in caso di chiamata per guasto tecnico non bloccante (cioè macchina utilizzabile) = 48 ore naturali e consecutive dalla chiamata, escluso i giorni festivi di calendario;
- 4) tempo massimo di risoluzione garantito dall'inizio dell'intervento per guasto tecnico bloccante e non bloccante = 24 ore lavorative (cioè macchina ferma al max. 3 giorni lavorativi dall'inizio intervento), escluso i giorni festivi di calendario;
- 5) interventi di manutenzione evolutiva sul software riguardanti adeguamenti a normative regionali e nazionali: dovranno essere realizzati entro 15 gg. dall'emanazione della normativa e comunque garantiti entro l'entrata in vigore della normativa stessa.

La Ditta dovrà fornire garanzie tecnologiche di primissimo livello sia dal punto di vista elettronico ed informatico che da quello meccanico e della sua manutenzione.

Si richiede di dettagliare in sede di offerta, nel piano per il servizio di assistenza e manutenzione, in base alle richieste del presente Capitolato le caratteristiche in termini di modalità e di tempi con cui la Ditta offerente intende prestare servizio di assistenza e manutenzione. In particolare si richiede di indicare: modalità del servizio, sede del servizio, organico e personale, helpdesk telefonico, teleassistenza, servizio e-mail di supporto, servizio di mailing list, servizi web con accesso a FAQ, ecc.

Superati i tempi sopra definiti saranno applicate le penalità di cui al corrispondente paragrafo del Capitolato d'onori.

La manutenzione dovrà prevedere obbligatoriamente, oltre a quanto sopra indicato, gli aggiornamenti alla documentazione e alla manualistica in merito alle correzioni apportate ed agli interventi effettuati.

#### **ART. 4 INNOVAZIONE TECNOLOGICA**

Qualora durante l'esecuzione del contratto, l'Appaltatore introduca in commercio nuovi prodotti (anche relativi ai software) anche a seguito di modifiche normative, analoghi a quelli oggetto della fornitura che presentino migliori o uguali caratteristiche di rendimento e funzionalità, dovranno essere proposti, alle medesime condizioni negoziali - in sostituzione parziale o totale di quelli aggiudicati - previa valutazione qualitativa da parte dell'Azienda Sanitaria. In tal caso l'Appaltatore provvederà al ritiro del materiale non

utilizzato e il cui confezionamento risulti ancora integro, emettendo relativa nota di accredito pari all'importo del materiale reso. Il fornitore dovrà fornire adeguato corso di aggiornamento al personale e tutto il necessario per il corretto utilizzo dei nuovi prodotti immessi in commercio. Qualora la sostituzione non sia autorizzata, resta l'obbligo in capo all'Appaltatore, di fornire i prodotti offerti originariamente in gara.