

**AVVISO DI INDAGINE DI MERCATO PER L'ACQUISIZIONE DI BENI/SERVIZI
AI SENSI DELL'ART. 216 COMMA 9 DI RICHIAMO ALL' ART.36 COMMA 7 DEL D. LGS. 50/2016**

Questa Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena ha la necessità di procedere all'affidamento, con carattere d'urgenza, di un **"SISTEMA NGS, ESPRESSIONE GENICA, REAL TIME PCR, ESTRAZIONE, PIROSEQUENZIAMENTO"** le cui caratteristiche richieste sono contenute nell'allegato 2.

La realizzazione del progetto è indispensabile al fine di potenziare le analisi finalizzate alla nuova Oncologia Molecolare volta alla diagnostica avanzata e predittiva di risposta a terapie mirate in un settore, in grande evoluzione che consente di sviluppare terapie e diagnosi sofisticate, necessarie alla definizione diagnostica e prognostica di patologie oncologiche, ematologiche e genetiche.

Ai sensi dell'art. 40 comma 2 del Codice degli appalti, a far tempo dal 18 ottobre 2018 decorre l'obbligo dell'utilizzo dei mezzi di comunicazione elettronici per lo svolgimento delle procedure di aggiudicazione pubbliche.

L'Azienda inviterà a formulare offerta tutti gli operatori economici che:

- *avranno manifestato il loro interesse, entro il termine più avanti indicato, mediante invio dell'allegata scheda al seguente indirizzo pec: acquisti.segreteria@pec.aou.mo.it*
- *e che alla data di trasmissione della lettera di invito, risulteranno iscritti al SATER, per la categoria merceologica di riferimento.*

Per l'espletamento della procedura negoziata, questa Amministrazione si avvarrà del Sistema per gli Acquisti Telematici dell'Emilia-Romagna (in seguito: SATER), accessibile dal sito <http://intercenter.regione.emilia-romagna.it/>.

Tramite il sito si accederà alla procedura nonché alla documentazione di gara.

Al fine della partecipazione alla procedure di cui trattasi, è indispensabile:

- Un Personal Computer collegato ad internet e dotato di un browser;
- La firma digitale rilasciata da un certificatore accreditato e generata mediante un dispositivo per la creazione di una firma sicura, ai sensi di quanto previsto dall'art. 38, comma 2, del d.p.r. 28 dicembre 2000, n. 445;
- La registrazione al SATER con le modalità e in conformità alle indicazioni di cui al successivo punto.

Registrazione presso SATER

Ai fini della partecipazione alla procedura, è indispensabile essere registrati al SATER (ed in particolare alla classe merceologica indicata), secondo le modalità esplicitate nelle guide per l'utilizzo della piattaforma accessibili dal sito <http://intercenter.regione.emilia-romagna.it/agenzia/utilizzo-del-sistema/guide/>.

La registrazione al SATER deve essere richiesta unicamente dal legale rappresentante e/o procuratore generale o speciale e/o dal soggetto dotato dei necessari poteri per richiedere la registrazione e impegnare l'operatore economico medesimo.

L'operatore economico, con la registrazione e, comunque, con la presentazione dell'offerta, dà per valido e riconosce, senza contestazione alcuna, quanto posto in essere all'interno del SATER dall'account riconducibile all'operatore economico medesimo; ogni azione inerente l'account all'interno del SATER si intenderà, pertanto, direttamente e incontrovertibilmente imputabile all'operatore economico registrato.

Il presente avviso è finalizzato ad un'indagine di mercato preordinata ad individuare gli interessati, che verranno in seguito invitati alla successiva procedura negoziata.

Il presente avviso è finalizzato ad una indagine di mercato, non costituisce proposta contrattuale e non vincola in alcun modo l'Amministrazione, che sarà libera di seguire anche altre procedure.

Le Ditte interessate **dovranno manifestare il proprio interesse alla partecipazione**, inviando **anche il modello allegato 1**, sottoscritto mediante firma digitale, **oltre alle schede tecniche dei prodotti** tassativamente entro **le ore 13 del giorno 18/11/2020** al seguente indirizzo pec: acquisti.segreteria@pec.aou.mo.it.

Ai sensi del D.lgs. 196/2003 e successive modificazioni ed integrazioni, si precisa che il trattamento dei dati personali sarà improntato a liceità e correttezza nella piena tutela dei diritti dei concorrenti e della loro riservatezza.

RUP: Farina Eugenio

Modena, 09/11/2020

Il Dirigente Responsabile
del Servizio Unico Acquisti e Logistica
Dott. Scaletti Mario

ALLEGATO 1

DICHIARAZIONE SOSTITUTIVA REQUISITI DI PARTECIPAZIONE E ASSENZA CAUSE DI
ESCLUSIONE DI CUI ALL'ART. 80 D.LGS. N. 50/2016
DICHIARAZIONE RESA AI SENSI DEGLI ARTT. 46 E 47 DEL DPR 445/2000

Il sottoscritto _____ nato a _____
() il _____ residente in _____ (), Via _____
n. _____, in qualità di legale rappresentante dell'Operatore economico
_____ con sede in _____ via
_____ CAP _____,

- consapevole delle sanzioni previste dall'art. 76 del Testo unico, D.P.R. 28/12/2000 n. 445, e della decadenza dei benefici prevista dall'art. 75 del medesimo Testo unico in caso di dichiarazioni false o mendaci, sotto la propria personale responsabilità
- a corredo della manifestazione di interesse **all'Avviso di Indagine di mercato ai sensi dell'art. 36 del D.Lgs 50/2016 "SISTEMA NGS, ESPRESSIONE GENICA, REAL TIME PCR, ESTRAZIONE, PIROSEQUENZIAMENTO" pubblicato dall'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, sul proprio sito istituzionale;**

DICHIARA

- Che l'Operatore economico rientra tra le categorie di soggetti di cui all'art. 45 del D.Lgs 50/2016;
- Che l'Operatore economico è iscritto nel registro delle imprese di _____ al n. _____;
- Che l'Operatore economico possiede il codice fiscale _____ e numero di partita IVA _____;
- Che l'Operatore economico non si trova in alcuna delle situazioni di esclusione previste dall'art. 80 del D.Lgs 50/2016;
- di essere consapevole che per la procedura negoziata, l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena si avvarrà del Sistema per gli Acquisti Telematici dell'Emilia-Romagna, accessibile dal sito <http://intercenter.regione.emilia-romagna.it/>;
- di essere consapevole che, ai fini della partecipazione alla procedura negoziata, è indispensabile essere registrati al SATER (ed in particolare alla classe merceologica indicata), secondo le modalità esplicitate nelle guide per l'utilizzo della piattaforma accessibili dal sito <http://intercenter.regione.emilia-romagna.it/agenzia/utilizzo-del-sistema/guide/>.

.....
(data)

.....
(firma)¹

¹ (Dichiarazione da firmare digitalmente)

ALLEGATO 2

CARATTERISTICHE STRUMENTAZIONE PER NGS, ESPRESSIONE GENICA, REAL TIME PCR, ESTRAZIONE, PIROSEQUENZIAMENTO

1-NGS – SISTEMA DI NEXT GENERATION SEQUENCING

Sistema di Next-Generation Sequencing (NGS) con le seguenti caratteristiche tecniche:

1. Piattaforma di sequenziamento di nuova generazione basata su sequenziamento tramite sintesi (SBS);
2. Workstation e software di analisi dati generati tramite sequenziamento di nuova generazione CE-IVD, in locale e senza alcuna necessità di invio dei dati in cloud e/o fuori dalla struttura ospedaliera;
3. Software di analisi dati validato CE-IVD per SNV, InDel e CNV;
4. Disponibilità di pannelli validati dal campione all'analisi del dato per geni di interesse oncologico con le seguenti caratteristiche:
 - kit validati per l'Analisi di mutazioni a partire da DNA estratto da campioni FFPE e freschi;
 - completi di tutti i reagenti necessari per la quantificazione e la valutazione qualitativa del DNA estratto tramite Real Time PCR, la preparazione di libreria, indexing e arricchimento;
 - Controlli positivi e negativi inclusi.

Pannelli NGS	Caratteristiche
Pannello NGS a DNA di piccole dimensioni (Livelli Essenziali Assistenza) per analisi molecolari oncologiche	Pannello multigenico oncologico per analisi di hot spot mutazionali su 16 geni: ALK, BRAF, EGFR, ERBB2, FGFR3, HRAS, IDH1, IDH2, KIT, KRAS, MET, NRAS, PDGFRA, PIK3CA, RET, ROS1 Reagenti pronti all'uso e liofilizzati in strip mono-uso, con tutti gli accessori inclusi nel kit. Validato CE-IVD sia per DNA estratto da FFPE che per DNA estratto da plasma (cfDNA).
Pannello NGS a RNA di piccole dimensioni (Livelli Essenziali Assistenza) per analisi molecolari oncologiche	Pannello multigenico oncologico per identificazione di oltre 1000 eventi di fusione su 10 geni di rilievo clinico-diagnostico: ALK, FGFR2, FGFR3, MET, NTRK1, NTRK2, NTRK3, RET, ROS1, PPARG Reagenti pronti all'uso e liofilizzati in strip mono-uso, con tutti gli accessori inclusi nel kit. Validato CE-IVD.
Pannello NGS a DNA di medie dimensioni per analisi molecolari oncologiche avanzate	Pannello multigenico oncologico per analisi di hot spot mutazionali su 56 geni, tra i quali: ALK, APC, ATM, BRAF, CDH1, CDKN2A, DDR2, EGFR, ERBB2, ERBB4, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FLT3, GNA11, GNAQ, GNAS, HRAS, IDH1, IDH2, JAK1, JAK2, JAK3, KIT, KRAS, MAP2K1, MET, MLH1, MLP, MSH6, NOTCH, NRAS, PDGFRA, PIK3CA, PTEN, PTPN11, RB1, RET, ROS1, STK11, SMAD4, SMO, SRC, TP53, VHL.

	Validato CE-IVD per DNA estratto da FFPE.
Pannello NGS a DNA per analisi dei BRCA1 e BRCA2	Pannello multigenico oncologico per analisi dei geni BRCA1, BRCA2, PALB2 con analisi di SNV e CNV (CE-IVD) validato per FFPE ed analisi mutazioni somatiche e geminali

2-SISTEMA DI ANALISI IN REAL TIME PCR CON REATTIVI PRONTI ALL'USO

Sistema di analisi in Real Time PCR con le seguenti caratteristiche tecniche:

1. Strumentazione marcata CE-IVD;
2. Protocollo veloce e ridotta manualità che permetta di ottenere il risultato finale in meno di 4 ore con tempo di "hands-on-time" ridotto al minimo;
3. Reagenti in formato pronto all'uso, prealiquotati e in formato "dry" senza necessità di scongelare, congelare o pipettare in ghiaccio in modo da ridurre il rischio di errori o contaminazioni;
4. Reagenti di sparaffinatura, lisi e purificazione contenuti all'interno dei kit di analisi mutazionale DNA;
5. Presenza di un controllo interno, ottenibile tramite la co-amplificazione mediante duplex Real Time PCR del gene target e di un gene di controllo endogeno, che permetta di monitorare eventuali errori legati alla mancata dispensazione del campione o alla presenza di inibitori;
6. Elevata sensibilità: limite minimo di rilevamento a partire da 0,5 % di allele mutato rilevabile;
7. Stesso profilo termico per lo studio dei principali marcatori somatici (KRAS, BRAF, NRAS, EGFR, IDH1-2, HRAS, PIK3CA) indagati con possibilità di analizzare più marcatori contemporaneamente;
8. Software di analisi incluso nel protocollo CE-IVD che permetta di facilitare, velocizzare e standardizzare l'interpretazione del dato grezzo fino al risultato finale

Marcatori molecolari	Caratteristiche
KRAS	Kit CE-IVD per l'analisi di 22 SNP sugli esoni 2, 3 e 4 del gene KRAS, per utilizzo con DNA estratto sia da FFPE che plasma. Possibilità di rilevare e discriminare la mutazione G12C.
BRAF	Kit CE-IVD per l'analisi delle principali mutazioni sul codone 600 del gene EGFR, per utilizzo con DNA estratto sia da FFPE che plasma.
EGFR	Kit CE-IVD per l'analisi di 85 InDel e SNP sugli esoni 18, 19, 20, 21 del gene EGFR, per utilizzo con DNA estratto sia da FFPE che plasma.
NRAS	Kit CE-IVD per l'analisi di 20 SNP sugli esoni 2, 3 e 4 del gene KRAS, per utilizzo con DNA estratto sia da FFPE che plasma.
ALK/ROS1/RET/MET	Kit CE-IVD per l'analisi dei principali riarrangiamenti di ALK, ROS1, RET, MET (exon skipping esone 14).
DPYD	Kit CE-IVD per l'analisi dei seguenti target raccomandati da EMA associati alla tossicità al trattamento con 5-fluorouracile: - (IVS10C>G, HapB3, c.1236G>A) - 13 (c.1679T>G) - 2A (IVS14+1G>A, c.1905+1G>A)

	- c.2846A>T - c.2194G>A
UGT1A1	Kit CE-IVD per analisi dei polimorfismi UGT1A1*1 (TA)6, UGT1A1*28 (TA)7, UGT1A1*36 (TA)5 e UGT1A1*37 (TA)8 associati alla tossicità al trattamento con irinotecano.
HRAS/KRAS/NRAS/BRAF	Kit CE-IVD per identificazioni delle principali mutazioni a carico dei codoni 600 e 601 del gene BRAF e dei codoni 12, 13 e 61 dei geni KRAS, NRAS ed HRAS.
EGFR C797S	Kit CE-IVD per analisi delle principali mutazioni di resistenza (C797S e T790M) dell'esone 20 di EGFR.
IDH1/IDH2	Kit CE-IVD per l'analisi delle principali mutazioni a carico dei codoni 105 e 132 di IDH1 e 140 e 172 del gene IDH2.
RET/PTC1-2-3 PAX8/PPARG	Kit CE-IVD che permetta identificazioni delle principali fusioni a carico dei geni RET/PTC1, RET/PTC2, RET/PTC3, PAX8/PPARG
MSI	Kit CE-IVD che permetta identificazione dei marcatori BAT25, BAT26, NR21, NR22, NR24, NR27, CAT25, MONO27
NTRK1/NTRK2/NTRK3	Kit CE-IVD che permetta l'analisi delle principali varianti di fusione dei geni NTRK1, NTRK2 ed NTRK3 mediante One Step Real Time
PIK3CA	Kit CE-IVD per l'analisi di 24 mutazioni a carico dei codoni 345, 420, 542, 545, 546, 1043, 1047, 1049 del gene PIK3CA
SARS-COV-2	Kit che rilevi regioni target del gene N e RdRp per SARS-CoV-2 raccomandate da WHO e CDC in un unico tubo di reazione. Il kit dovrà avere inoltre le seguenti caratteristiche: • Controllo interno endogeno. • Controllo e validazione dei risultati grazie al rilevamento di un gene di controllo interno umano. • Controllo positivo in formato anidro incluso nel kit.

3-SISTEMA DI ANALISI DI ESPRESSIONE GENICA MULTI-TARGET

Sistema strumentale CE-IVD con tecnologia digitale basata su un rilevamento diretto mediante barcode molecolari dell'espressione genica di geni di rilevanza oncologica, in grado di garantire alta processività ed elevati livelli di sensibilità e precisione, da utilizzare su diverse tipologie di campioni (FFPE, lisati cellulari, tessuti freschi, cellule, fluidi biologici).

Il sistema dovrà avere le caratteristiche tecniche di seguito elencate:

1. Capacità di analizzare da 20 a 800 geni per singola reazione;
2. Capacità di analizzare l'espressione genica in modo completamente automatico senza l'amplificazione del segnale tramite lo step di PCR;
3. Capacità di analisi basata su ibridazione e conta diretta delle molecole target;
4. Capacità di testare multipli geni di riferimento per ogni singola reazione;
5. Elevato grado di automazione;
6. Capacità di analizzare RNA, DNA e Proteine in un singolo tubo;
7. Elevata flessibilità applicativa in quanto supporta in un'unica metodica le seguenti applicazioni:
 - studio di espressione genica;
 - studio di geni di fusione;

- studio di miRNA;
- studio di SNV (SNP/inDel);
- Chip string;
- studio di CNV;
- studio di espressione genica su single cell;
- pannelli miRGE (mRNA+ miRNA);
- pannelli 3D Biology (DNA+mRNA+Proteine);
- studio qualitativo/quantitativo delle proteine.

Pannelli per espressione genica	Caratteristiche
Pannello per la profilazione della risposta immunitaria ottimizzata per l'immuno-oncologia.	Pannello per la profilazione della risposta immunitaria ottimizzata per l'immuno-oncologia. Espressione genica contemporanea di 770 geni da 14 tipi di cellule del Sistema immunitario, inibitori del checkpoint, geni che coprono sia la risposta innata che quella adattativa. Identificazione dei TILs (Tumor Infiltrating Lymphocytes) del microambiente tumorale.
Pannello per l'analisi dei pathways tumorali	Pannello per analisi espressione genica di 770 geni selezionati tra 13 pathways tumorali, tra cui MAPK, STAT, PI3K, RAS, ciclo cellulare, apoptosi, controllo del danno cellulare, regolazione della trascrizione, modificazione della cromatina
Pannello per l'analisi degli step coinvolti nella progressione dei tumori.	Analisi espressione genica di 770 geni coinvolti nella progressione tumorale: angiogenesi, rimodellamento matrice extracellulare, transizione epiteliale-mesenchimale (EMT) e metastatizzazione.
Pannello per rilevamento di signature legate al microambiente del tumore alla mammella e la risposta immunitaria.	Analisi espressione genica di 776 geni facenti parte di 23 pathway specifici per il tumore al seno. Diversi tipi di signature di risposta, tra cui PAM50, TIS, ROR (Risk of Recurrence)
Pannello per il rilevamento di signature predittive per immuno-oncologia.	Analisi di espressione genica di 770 geni, di cui 48 predittivi di risposta all'immunoterapia. Il pannello comprende anche i 18 geni TIS (Tumor Inflammation Signature) recentemente descritta su JCI. Il pannello permette la possibile identificazione di popolazioni che rispondono o non rispondono alla immuno terapia oncologica.
Pannello per rilevamento dei sottotipi cellulari / Cell of Origin (COO) nei linfomi	Analisi espressione genica di 20 geni specifici per sottotipizzazione dei Linfomi (LST).

La proposta deve prevedere i consumabili necessari e la quotazione di sonde e consumabili per aggiunta di geni specifici ai pannelli sopra indicati.

4-SISTEMA DI ESTRAZIONE AUTOMATICA DEGLI ACIDI NUCLEICI

La strumentazione per l'estrazione automatica degli acidi nucleici deve possedere le seguenti caratteristiche:

1. marchio CE-IVD;
2. presenza di lampada UV necessaria per la decontaminazione dello strumento al termine del lavoro;
3. estrazione da 1 a 16 campioni senza spreco di reagenti;
4. sistema di pipettamento e reagenti separati per ogni singolo campione per minimizzare la cross-contaminazione;
5. kit di estrazione di DNA ed RNA per tessuto FFPE con metodo one-step effettuato on board senza necessità di utilizzare sostanze pericolose (es. xilene) e senza intervento da parte dell'operatore;
6. disponibilità di kit di estrazione per le diverse tipologie di campioni biologici (vedi tabella)

Kit per estrazione	Caratteristiche
Kit per l'estrazione del DNA da sangue (large)	Kit per estrazione di DNA da sangue intero, con un volume di partenza fino a 1,2ML
Kit per l'estrazione del DNA da sangue	Kit per estrazione di DNA da sangue intero, con un volume di partenza fino a 400ul
Kit per estrazione di DNA da FFPE	Kit per l'estrazione di DNA da FFPE. L'estrazione avviene in maniera completamente automatica senza intervento dell'operatore, anche per le fasi di sparaffinatura e lisi.
Kit estrazione DNA da plasma	Kit per estrazione di DNA da plasma (cfDNA) per volumi elevati (fino a 4ML).
Kit per estrazione di RNA da FFPE	Kit per l'estrazione di RNA da FFPE. L'estrazione avviene in maniera completamente automatica senza intervento dell'operatore, anche per le fasi di sparaffinatura e lisi.
Kit per estrazione di RNA	Kit per estrazione di RNA da tessuti solidi e liquidi, fino a 400ul.
Kit per estrazione virale	Kit per estrazione acidi nucleici virali da varie matrici biologiche

La fornitura dovrà comprendere #2 strumenti per eseguire un totale di almeno 32 campioni per seduta e tubi di prelievo per analisi di biopsia liquida.

5-PRODOTTI PER PIROSEQUENZIAMENTO

I kit proposti dovranno essere compatibili con la strumentazione PyroMark ID 96 e Rotor-Gene 6000 già di proprietà del laboratorio. I kit proposti dovranno essere CE-IVD e avere le seguenti caratteristiche:

1. Sistema di analisi che sfrutti il principio di sequenziamento in tempo reale "by synthesis" e che permetta di genotipizzare e determinare la frequenza allelica al termine della corsa e, laddove richiesto, di effettuare l'analisi quantitativa di metilazione per ogni singolo sito CpG;
2. Presenza all'interno del sistema proposto di uno step per la valutazione del prodotto di PCR prima di procedere all'analisi mutazionale tramite analisi "end-point" o curva di melt, permettendo di evitare l'esecuzione di gel di elettroforesi.

Kit per Pirosequenziamento	Caratteristiche
Genotipizzazione HPV	Kit CE-IVD per identificazione dei genotipi di HPV più rilevanti, dai genotipi a basso rischio (low- risk) HPV-6, -11, -42, -43 e -81 e dai genotipi ad alto rischio (high-risk) HPV-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, e -59
Metilazione MGMT	Kit CE-IVD per l'identificazione e l'analisi di metilazione di 10 siti CpG sul promotore del gene. Il kit comprende controllo di metilazione e kit di conversione bisolfito.

