

**CAPITOLATO SPECIALE PER L'ESECUZIONE DI ESAMI DI GENETICA MEDICA PER LE
AZIENDE SANITARIE DI PARMA E PIACENZA PER IL PERIODO DI ANNI TRE DALLA
DATA DI AGGIUDICAZIONE**

1. OGGETTO

Il presente Capitolato Speciale disciplina l'esecuzione di esami di genetica medica per le Aziende associate all'Area Vasta Emilia Nord, mediante Procedura Aperta, per un **importo complessivo triennale a base d'asta così suddiviso: Lotto 1 € 1.863.950,50; Lotto 2 € 624.957,80**. Capofila della gara è l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma. La procedura d'acquisto unificata porterà alla stipulazione di un contratto per ognuna delle Aziende facenti parte dell'Associazione, comprese nella presente gara: Aziende USL e Ospedaliera di Parma e USL di Piacenza.

I quantitativi di seguito indicati, corrispondenti al presunto fabbisogno annuo, **sono presunti e non tassativi**, essendo subordinati a circostanze non esattamente predeterminabili, **per cui il fornitore dovrà somministrare solo quelli che l'Azienda chiederà**, nel rispetto dei limiti e condizioni contenuti nell'art. 106 del D.Lgs n. 50/2016 e ss.mm.ii.

Per le quotazioni si fa riferimento alla Deliberazione della Giunta Regionale n. 1299/2014.

Il fabbisogno presunto annuo per singola azienda sanitaria è riportato nella tabella seguente:

Esame	AO PR	AUSL PR	AUSL PC	TOT	Costo cad.
Cariotipo da amniociti	37	0	11	48	244,15
Alfa - feto proteina da liquido amniotico	28	0	11	39	3,35
Cariotipo da villi coriali	108	0	17	125	607,17
Cariotipo da tessuto (biopsia cutanea/materiale abortivo)	10	10	5	25	180,76
Cariotipo da linfociti da sangue periferico	492	0	10	502	209,94
Cariotipo da linfociti da sangue funicolare	0	2	1	3	303,89
Cariotipo da linfociti con una risoluzione di 550 bande	3	0	0	3	334,22

QF-PCR, o metodica analoga, per l'identificazione delle aneuploidie cromosomiche dei cromosomi 13,18, 21, X e Y.	4	0	0	4	368,59
Chromosomal Microarray Analysis (CMA) prenatale e postnatale	121	5	86	212	950,00
Esclusione contaminazione materna	33	0	8	41	600
Esclusione disomia uniparentale	4	0	2	6	1020,00
Estrazione del DNA	124	0	106	230	45,25
Kariolite All Chromosomes	5	0	2	7	
Sonda cosmidica (FISH)	11	0	6	17	334,46
Toxoplasma - DNA - Analisi qualitativa	0	0	3	3	43,85
Indagine molecolare del gene FMR1 per S. dell'X fragile, FXPOI e FXTAS	0	0	23	23	
Ibridazione in situ (FISH cosm.) da clone BAC (per duplicazione)	4	0	4	8	334,46
Ibridazione in situ (FISH cosm.) da clone BAC (per delezione)	0	0	1	1	334,46
Cariotipo linfociti per A. Fanconi	0	0	1	1	130,10

Si chiede inoltre di quotare a parte, al di fuori della base d'asta, in quanto di sporadica ed eventuale necessità, i seguenti esami

TIPOLOGIA
Ricerca toxoplasmosi gondii
Ricerca citomegalovirus
Ricerca rubella virus
Genomi virali
Studio delle Disomie Uniparentali (UPD)
Esclusione Contaminazione Materna (ECM)
Estrazione DNA da liquido amniotico, villi coriali, sangue periferico e altri tessuti
Chromosomal Microarray Analysis (CMA) a basso rischio prenatale e postnatale
Indagine molecolare del gene FMR1 per Sindrome FRAX, FXPOI e FXTAS
Sindrome di Noonan e RASopatie in TRIO
Ricerca delezione gene SMN1 (SMA)
KARIOLITE ALL CHROMOSOMES

1.1 CLAUSOLA DI ADESIONE

L'azienda capofila si riserva la facoltà di estendere le condizioni contrattuali, qualora se ne ravvisi la necessità, anche alle altre Aziende dell'Area Vasta Emilia Nord non ricomprese nella presente gara che ne facciano richiesta, fino all'importo massimo di € 500.000,00 oltre IVA.

Le altre Aziende provvedono a richiedere la presentazione della cauzione, calcolata sull'importo contrattuale di adesione, e alla stipula dei contratti avvalendosi della clausola in esame entro il termine di esecuzione del contratto originario stipulato a seguito della presente gara. La durata del contratto di adesione non potrà superare il termine del contratto originario .

E' facoltà dell'aggiudicatario non accettare in tutto o in parte le richieste di adesione da parte delle amministrazioni aderenti, rinunciando così ad uno o più contratti ulteriori rispetto a quello oggetto della gara cui ha partecipato.

2. DURATA DELLA FORNITURA E PREZZI

La durata contrattuale è pari ad anni tre, con possibilità di rinnovo per ulteriori due anni, e decorrerà dalla data di sottoscrizione dei singoli contratti che le aziende aderenti stipuleranno con l'aggiudicatario.

Si precisa che la ditta aggiudicatario avrà l'obbligo di prorogare il servizio alle condizioni pattuite fino a quando non si sarà provveduto alla stipula di un nuovo contratto.

Le parti rinunciano a qualsiasi revisione delle condizioni del contratto per almeno il primo anno di durata dello stesso.

Successivamente, su istanza motivata delle parti, eventuali richieste di revisione prezzo saranno valutate in contraddittorio tra le parti .

3. MODALITA' DI ESECUZIONE

Il laboratorio deve utilizzare, per l'analisi del cariotipo, routinariamente il bandeggio (G e/o R e/o Q) e deve essere in grado di eseguire tecniche di colorazione differenziale per casi specifici (C, Ag Nor, Da-DAPI). Si raccomanda, nelle analisi prenatali, di separare in due o più incubatori le colture di ogni campione. E' inoltre opportuno allestire le colture cellulari di ogni caso con diversi terreni/lotti e processarle in tempi diversi.

Il livello di risoluzione deve essere correlato al quesito diagnostico e dal tipo di tessuto: il numero di 300 bande è il livello minimo raccomandato per l'analisi su villi coriali con metodo diretto; 400 bande con il livello minimo per l'analisi su villi coriali in coltura, sugli amniociti e nella diagnosi postnatale; 550 bande l'analisi del cariotipo da sangue periferico ad alta risoluzione.

Il livello di risoluzione del bandeggio deve essere riportato nel referto.

Nei referti, la nomenclatura usata deve essere quella proposta da "International System for Chromosome Nomenclature" (ISCN, edizione corrente).

L'analisi dei cromosomi, definite dalle Linee Guida Europee e dalle Linee Guida SIGU, fissano come criteri minimi di base per la definizione del cariotipo costituzionale, l'analisi mediante il confronto dei cromosomi di ogni coppia di omologhi, non sovrapposti, banda per banda. La SIGU ritiene che il numero delle metafasi da esaminare dipenda dall'indicazione clinica e dalle esigenze eventualmente emerse durante l'analisi. L'analisi deve essere effettuata da personale specificatamente preparato. All'analisi del cariotipo devono contribuire due operatori, compreso un citogenetista con competenza specifica ed esperienza quinquennale.

CARIOTIPO SU CELLULE DI LIQUIDO AMNIOTICO

Per ogni liquido amniotico si richiede l'allestimento di almeno 3 colture primarie.

Lo studio del cariotipo va eseguito analizzando cellule provenienti da un minimo di due colture primarie.

Metodo "in fiasca": si devono analizzare almeno 16 metafasi da due colture indipendenti, nelle quali siano cresciute complessivamente non meno di 10 colonie.

Metodo "in situ": si devono analizzare almeno 10 metafasi, una per colonia, provenienti da 2 o più colture indipendenti.

Si richiede l'adozione del metodo "in situ".

Indipendentemente dal metodo di coltura utilizzato, si richiede di ricostruire il cariotipo in almeno 3 metafasi.

In caso di scarsa crescita cellulare (meno di 10 cloni e/o numero di colture inferiori a due), il dato va segnalato nel referto con il consiglio della consulenza genetica.

In caso di riscontro di una o più cellule/colonie anomale è necessario eseguire approfondimenti per conferma di mosaicismo:

- per le trisomie dei cromosomi autosomici (2, 5, 8, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20, 21, 22), per i riarrangiamenti cromosomici sbilanciati e per i cromosomi marcatori sovrannumerari si richiede l'analisi di 24 colonie da due ulteriori colture indipendenti, escludendo la coltura con l'osservazione iniziale.
- per i cromosomi sessuali extra, per le trisomie dei cromosomi (1, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 17, 19), per le monosomie diverse da 45,X, per i riarrangiamenti cromosomici bilanciati e non bilanciati si richiede l'analisi di 12 colonie da una o più colture supplementari.
- una cellula con anomalia, devono essere esaminate almeno 10 colonie provenienti da due colture indipendenti, una delle quali può contenere la metafase/ colonia anomala.

Il singolo clone con aneuploidia di cromosomi responsabili di patologie alla nascita (ad es. 8,9,13,15,18 e 21) o noto contenere geni sottoposti ad imprinting, va segnalato nelle osservazioni, per la possibilità di ulteriori prelievi invasivi per la conferma del dato ed eventuale esclusione/accertamento di UPD.

L'eventuale presenza di un mosaico richiede l'esecuzione di almeno un cariotipo per linea cellulare.

Si richiede di non processare tutte le colture allestite per la diagnosi e di trattenere una aliquota di cellule in coltura per ulteriori eventuali indagini fino a conclusione delle analisi.

Il dosaggio Alfa Feto Proteina deve essere espresso come multipli della mediana (MOM)

CARIOTIPO SU VILLI CORIALI

L'analisi citogenetica dei villi coriali può essere eseguita sia con il metodo "diretto" sia dopo "coltura".

Nelle situazioni in cui la quantità di villi coriali non sia sufficiente per allestire entrambe le metodiche (quantità inferiori a 10 mg), si deve scegliere il metodo diretto che esclude il rischio di analizzare cellule di origine materna.

Inoltre la biopsia dei villi coriali deve essere analizzata per stabilire l'idoneità all'analisi.

Combinazione dei metodi "diretto" e "coltura"

Per la definizione del cariotipo da villi coriali, si consiglia di analizzare almeno 6 metafasi ottenute da metodo diretto e 10 da coltura ed eseguire la ricostruzione del cariotipo su almeno 3 metafasi (almeno 1 da metodo diretto).

L'eventuale presenza di un mosaico tra l'esame "diretto" e "coltura" richiede l'esecuzione di almeno un cariotipo per linea cellulare ed il confronto dei risultati ottenuti con le due metodiche.

Si chiede di utilizzare entrambe le metodiche, "diretto" e "coltura", per la definizione del cariotipo da villi coriali.

Singolo metodo

Quando è possibile utilizzare solo uno dei due metodi:

- l'indagine deve essere eseguita analizzando almeno 16 metafasi, di cui almeno 3 con ricostruzione del cariotipo con un risoluzione minima di 400 bande. In presenza di un mosaico si raccomanda di ricostruire almeno un cariotipo per linea cellulare
- l'analisi cromosomica con una sola tecnica incrementa la probabilità di un risultato discrepante del cariotipo fetale, tale eventualità va segnalata nel referto (con indicazione alla consulenza genetica)
- analizzare le metafasi provenienti da più aree di crescita
- con l'applicazione del solo metodo in "coltura", è consigliato escludere la possibile contaminazione materna con l'analisi dei polimorfismi del DNA
- l'analisi cromosomica con una sola tecnica, può essere integrata con la tecnica QF-PCR per la ricerca delle aneuploidie dei cromosomi 13,18, 21, X e Y.

In caso di riscontro di una o più cellule/colonie anomale è necessario eseguire approfondimenti per conferma di mosaicismo:

- per le trisomie dei cromosomi autosomici (2, 5, 8, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20, 21, 22), per i riarrangiamenti cromosomici sbilanciati e per i cromosomi marcatori sovranumerari si richiede l'analisi di 24 colonie da due ulteriori colture indipendenti, escludendo la coltura con l'osservazione iniziale.
- per i cromosomi sessuali extra, per le trisomie dei cromosomi (1, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 17, 19), per le monosomie diverse da 45,X, per i riarrangiamenti cromosomici bilanciati e non bilanciati si richiede l'analisi di 12 colonie da una o più colture supplementari.
una cellula con anomalia, devono essere esaminate almeno 10 colonie provenienti da due colture indipendenti, una delle quali può contenere la metafase/ colonia anomala.
- una cellula con anomalia, devono essere esaminate almeno 10 colonie provenienti da due colture indipendenti, una delle quali può contenere la metafase/ colonia anomala.

Il singolo clone con aneuploidia di cromosomi responsabili di patologie alla nascita (ad es. 8,9,13,15,18 e 21) o noto contenere geni sottoposti ad imprinting, va segnalato nelle osservazioni, per la possibilità di ulteriori prelievi invasivi per la conferma del dato ed eventuale esclusione/accertamento di UPD.

L'eventuale presenza di un mosaico richiede l'esecuzione di almeno un cariotipo per linea cellulare.

Si richiede di non processare tutte le colture allestite per la diagnosi e di trattenere una aliquota di cellule in coltura per ulteriori eventuali indagini fino a conclusione delle analisi.

· **CARIOTIPO SU LINFOCITI FETALI**

Per l'analisi del cariotipo fetale si raccomanda di riferirsi al quesito diagnostico sia per quanto riguarda il numero di metafasi da analizzare sia per il livello di risoluzione del bandeggio.

Per l'analisi del cariotipo da linfociti fetali devono essere contate almeno 16 metafasi di cui almeno 2 con ricostruzione del cariotipo e 2 ricostruzioni per linea cellulare in caso di mosaicismo.

Nel caso di controllo su sangue fetale di un mosaicismo precedentemente riscontrato su amniociti o cellule di villi coriali, si richiede la conta di 100 cellule e valutare l'opportunità di eseguire un'indagine FISH con sonda cromosoma specifica.

Se il numero di metafasi analizzabili non fosse abbastanza elevato, nel formulare la diagnosi citogenetica si dovrebbe fare riferimento alla tabella di esclusione di mosaicismo cromosomico e al relativo grado di confidenza.

· **CARIOTIPO SU LINFOCITI DA SANGUE PERIFERICO**

Per ogni paziente devono essere allestite due colture indipendenti. In alternativa può essere allestita una sola coltura, ma il campione biologico (sangue) deve essere conservato in condizioni idonee all'allestimento di una successiva coltura.

Per l'analisi del cariotipo da linfociti da sangue periferico devono essere contate almeno 16 metafasi di cui almeno 2 con ricostruzione del cariotipo e 2 ricostruzioni per linea cellulare in caso di mosaicismo. Qualora in base all'indicazione all'indagine cromosomica non si ritenga necessaria la ricerca di una eventuale linea a mosaico, l'analisi può essere effettuata su 5 metafasi, 2 delle quali con ricostruzione del cariotipo.

Qualora esista il sospetto clinico di un possibile mosaicismo, oppure dell'analisi delle prime 16 metafasi venga rilevata un'aneuploidia (esclusa la monosomia di un autosomico) o un riarrangiamento di struttura, è opportuno estendere il conteggio fino ad un massimo di 100 metafasi.

E' opportuno segnalare i mosaicismi con bassa frequenza nei soggetti con fenotipo sindromico.

Nei seguenti casi si richiede l'analisi a 100 cellule:

1. marcatori sovranumerari (ESACs: extra structural abnormal chromosomes) in mosaico
2. genitori di propositi con ESACs.
3. fenotipo suggestivo di una sindrome associata ad aneuploidia a mosaico
4. genitali ambigui; sospetto di trisomia dei cromosomi 13,18, 21

5. fenotipo suggestivo di una sindrome da aneuploidia, ma con cariotipo normale all'analisi cromosomica standard
6. sospetto clinico di sindrome associata ad aneuploidia dei cromosomi sessuali
7. follow-up della diagnosi prenatale di un possibile mosaicismo clinicamente significativo in un neonato affetto
8. genitori con più di un figlio affetto dalla stessa anomalia cromosomica
9. variazione nella pigmentazione cutanea
10. emi-ipertrofia

· **CARIOTIPO SU MATERIALE ABORTIVO**

L'analisi del cariotipo deve essere eseguita su 10 metafasi, di cui 2 con ricostruzione del cariotipo e 2 ricostruzioni per linea cellulare in caso di mosaico.

Si richiede di non processare tutte le colture allestite per la diagnosi e di trattenere una aliquota di cellule in coltura per ulteriori eventuali indagini fino a conclusione delle analisi.

· **CARIOTIPO DA BIOPSIA CUTANEA**

L'utilizzo dell'indagine citogenetica sulle biopsie di cute può essere richiesta:

1. verifica di una condizione di mosaico riscontrata su altro tessuto
2. diagnosi di una specifica condizione l'anomalia cromosomica non si riscontra sul sangue periferico
3. aplasia midollare a altre condizioni che non consentono l'utilizzo del sangue periferico
4. perimortalità

Si richiede di allestire almeno 2 colture indipendenti.

L'analisi del cariotipo deve essere eseguita su 10 metafasi, di cui 2 con ricostruzione del cariotipo e 2 ricostruzioni per linea cellulare in caso di mosaico.

Si richiede di non processare tutte le colture allestite per la diagnosi e di trattenere una aliquota di cellule in coltura per ulteriori eventuali indagini fino a conclusione delle analisi.

· **PCR QUANTITATIVA FLUORESCENTE (QF-PCR)**

La QF.PCR permette di identificare rapidamente le più comuni aneuploidie cromosomiche ed è un valido test per la diagnosi prenatale.

L'uso della QF-PCR fornisce informazioni limitate ai soli loci dei microsatelliti utilizzati di alcune aneuploidie, pertanto non deve sostituire l'analisi del cariotipo. E' possibile utilizzare la QF-PCR in sostituzione della FISH interfascica. Il campione di tessuto fetale deve essere frazionato opportunamente per il numero delle analisi da effettuare, QF-PCR, cariotipo, eventualmente altre. I trasferimenti di campione da provetta a provetta devono essere ridotti al minimo. L'identità dei campioni con un risultato patologico va confermata prima dell'emissione del referto. Inoltre, sul referto deve essere segnalata che la QF-PCR non permette di rivelare le tetraploidie, i riarrangiamenti strutturali coinvolgenti i cromosomi analizzati e può non evidenziare la presenza di mosaicismi.

· **IBRIDAZIONE IN SITU FLUORESCENTE (FISH)**

L'ibridazione in situ (FISH) permette di identificare i riarrangiamenti submicroscopici, non diagnosticabili con le tradizionali tecniche di citogenetica. Questa tecnica viene richiesta in casi selezionati, per verificare sospetti diagnostici di sindromi da microdelezione/microduplicazione o per caratterizzare le anomalie cromosomiche.

Le tecniche di ibridazione in situ utilizzano sonde diverse (alfoidi, painting cromosoma specifiche, a singola copia, subtelomeriche cromosoma-specifiche).

A scopo diagnostico si richiede l'utilizzo delle seguenti sonde, a seconda del caso in esame su preparati con metafasi:

- Sonde alfoidi
- Sonde painting cromosoma specifiche
- Sonde a singola copia
- Sonde subtelomeriche cromosoma specifiche

Si chiede di utilizzare prevalentemente sonde commerciali con marchio CE-IVD e verificare i parametri di specificità del target, sensibilità e specificità analitica. Il personale che si occupa delle analisi di FISH deve avere una competenza specifica.

Il numero di metafasi da osservare è legato alla sensibilità e specificità dei segnali della sonda in un dato esperimento. In generale è necessario analizzare almeno 5 metafasi per presenza/assenza del segnale su entrambi i cromosomi omologhi. Il numero di metafasi analizzate deve essere aumentato in caso vi sia il sospetto di un mosaicismo. In caso si evidenzino inaspettatamente la probabile presenza di una microduplicazione, si consiglia di estendere l'analisi ai nuclei in interfase e nei casi dubbi di confermare i risultati con un'altra metodica.

Per quanto non espressamente indicato valgono le indicazioni contenute nelle Linee Guida 2013 per la diagnostica citogenetica della Società Italiana di Genetica Umana (SIGU) reperibili sul sito www.sigu.net

– Il referto dell'esame

E' richiesto come requisito indispensabile l'accesso alla refertazione on line e allo storico aziendale da parte di operatori prequalificati.

Il referto deve presentarsi scritto nel modo più chiaro possibile e comprensibile ai non specialisti della materia. Le note esplicative di qualsiasi tipo devono essere contenute in una sezione apposita e non entrare nella formula del cariotipo fetale e postnatale.

-L'intero referto deve essere scritto su carta intestata. L'intestazione deve presentare il nome del laboratorio in cui è stata eseguita l'analisi

-Devono essere presenti obbligatoriamente la data del prelievo e la data di arrivo del campione.

-La data del referto deve corrispondere alla data in cui si chiude e si firma l'analisi; non consegnare un referto preliminare.

E' espressamente richiesto un contatto, anche telefonico, con lo specialista di riferimento in presenza di referto patologico.

Gli elementi di identificazione del paziente/della paziente sono costituiti da:

Identificazione del paziente

- cognome, nome, sesso
- data e luogo di nascita
- codice fiscale del paziente
- reparto o ambulatorio di provenienza
- cognome e nome del medico richiedente
- comune residenza
- Identificazione del caso
- numero del registro cronologico del servizio
- sede del prelievo
- natura del materiale inviato
- numero dei campioni esaminati
- numero metafasi analizzate
- i dati clinici riportati nella scheda di richiesta
- data di arrivo del materiale
- data di completamento dell'esame

L'indicazione all'analisi deve essere obbligatoria.

Il cariotipo deve essere scritto secondo ISCN (edizione corrente).

Riportare il tipo di bandeggio e in numero di bande del cariogramma.

La formula del cariotipo sia normale che patologico deve essere accompagnata da una descrizione in parole comprensibile anche ai non specialisti.

Il referto deve contenere una descrizione delle metodiche utilizzate. In particolare per l'analisi su villi coriali va chiaramente indicato se sono state utilizzate entrambe le metodiche (diretto e coltura)

Va segnalato il numero di colonie/aree/metafasi e il numero di colture indipendenti analizzate. In particolare per i villi coriali si deve chiaramente evincere quale parte dell'analisi proviene dal preparato diretto e quale dalla coltura.

Ogni analisi deve essere firmata dallo specialista responsabile diretto dell'indagine con nome stampato.

La data della chiusura dell'analisi deve coincidere con la data di pubblicazione del referto.

Le diverse metodiche di esecuzione dovranno essere indicate nell'offerta, eventualmente anche per tipologia di esame.

E' fatto divieto assoluto di comunicare i risultati delle indagini direttamente ai pazienti.

– **TEMPI OPERATIVI TRA ACCETTAZIONE E REFERTAZIONE**

Nell'interesse di fornire al paziente un trattamento adeguato, l'invio dei referti deve avvenire tassativamente nei tempi definiti dalla sottostante tabella.

Conservazione del materiale analizzato e analizzabile:

I files contenenti le informazioni dell'analisi (le metafasi, i cariotipi, le immagini FISH, immagini microarray, elettroferogrammi QF-PCR ecc) e la documentazione delle procedure di analisi, devono essere archiviati secondo le norme vigenti. Tutta la documentazione inerente le procedure di analisi, compreso il conteggio delle cellule e i riferimenti alle cellule analizzate, deve essere sempre conservata. Copia del referto deve essere conservata 10 anni. Il materiale biologico fissato e i vetrini dei preparati utilizzati per l'analisi debbono essere conservati per almeno 5 anni.

TEMPI MASSIMI DI REFERTAZIONE DALLA DATA RICEVIMENTO CAMPIONE

(espressi in giorni di calendario)

TIPOLOGIA	NORMALE	URGENTE gg.
Cariotipo da amniociti	21	*****
Alfa-feto proteina da liquido amniotico	5	*****
Cariotipo da villi coriali (solo diretto 7 giorni)	21	*****
Cariotipo da tessuto (biopsia cutanea e materiale abortivo)	21	*****
Cariotipo da linfociti da sangue periferico	28	7
Cariotipo da linfociti da sangue funicolare	7	*****
Cariotipo da linfociti con una di risoluzione di 550 bande	28	*****
Ibridazione in situ fluorescente (FISH) con sonde alfoidi, con sonde painting cromosoma-specifiche, sonde a singola copia e sonde subtelomeriche cromosoma-specifiche	4	*****
QF-PCR, o metodica analoga, per l'identificazione delle aneuploidie cromosomiche dei cromosomi 13,18, 21, X e Y.	4	*****
CGH/SNP array (Chromosomal Microarray Analysis (CMA) postnatale (prenatale 10)	30	*****

E' richiesto che il laboratorio nella refertazione degli esami per il cariotipo alleggi anche le relative immagini iconografiche del cariotipo ordinato.

Il laboratorio si farà carico, qualora riscontri anomalie cromosomiche fetali, delle ulteriori analisi necessarie a chiarimento e completezza del primo esame, senza ulteriori spese aggiuntive.

4. ALTRE MODALITA' DI EROGAZIONE

Il servizio dovrà essere garantito 365 giorni all'anno e dovrà prevedere le seguenti modalità:
Modalità di ritiro e consegna:

- a) il ritiro ordinario dei campioni (2 volta alla settimana con ipotesi di estensione a 3) è a carico dell'aggiudicatario del servizio. Il recapito delle urgenze è invece a carico dell'Azienda sanitaria;
- b) unitamente al campione da analizzare sarà inviata una scheda predisposta secondo le modalità che verranno concordate dall'Azienda sanitaria ed il laboratorio opportunamente compilata;
- c) inoltre la consegna dei referti dovrà avvenire con modalità che consentano di tutelare la segretezza delle informazioni e nell'assoluto rispetto dei tempi previsti.

CAP. II- DISPOSIZIONI SPECIFICHE

5. REFERENTE DELL'IMPRESA – DOMICILIO DELL'APPALTATORE

L'appaltatore dovrà individuare e garantire, per l'intero periodo contrattuale, l'apporto di un **capo commessa/ referente dell'impresa**, fornito dei requisiti di idoneità tecnici e morali per l'esercizio delle attività necessarie a norma del presente capitolato, cui conferirà mandato con rappresentanza e che assumerà il ruolo di interfaccia unica con le Aziende Sanitarie. Tutte le intimazioni, le assegnazioni di termini ed ogni altra comunicazione dipendente dal contratto di appalto sono fatte a mezzo Raccomandata A/R o fax o e-mail all'appaltatore o a colui che lo rappresenta nella condotta del contratto, presso il domicilio eletto.

6. MODALITA' DI ESECUZIONE DEL CONTRATTO

Le Aziende provvederanno all'emissione, gestione e pagamento degli ordinativi di fornitura nei quali saranno indicati quantità e tipologie degli esami. Sarà cura dell'Azienda Capofila attivare e gestire le procedure necessarie per eventuali rinnovi e/o proroghe dei contratti.

7. PERIODO DI PROVA

I primi **sei mesi** di servizio saranno da considerarsi a titolo di prova, al termine del quale le Aziende potranno recedere dal contratto, con decisione motivata e nelle forme indicate all'art. 13, qualora il servizio, pur dichiarato idoneo in sede di gara, si riveli nel tempo non corrispondente ai requisiti richiesti, presenti evidenti carenze documentate e non soddisfi pertanto le esigenze degli utilizzatori. Tale periodo decorrerà dalla data di stipula dei contratti.

8. PENALI E SANZIONI PER EVENTUALI INADEMPIMENTI

Si precisa che la disciplina delle penali di cui al presente articolo fa riferimento all'importo di ogni singolo contratto stipulato dalle Aziende sanitarie dell'AVEN.

La metodica di svolgimento degli esami e la qualità garantita in sede di offerta, una volta accettate dalle Aziende Sanitarie, dovranno essere utilizzate per tutta la durata del servizio. A tal fine potranno essere effettuati controlli a campione per verificare la qualità del servizio in relazione a quanto proposto e dichiarato in offerta. Le difformità eventualmente riscontrate rispetto a quanto stabilito in gara saranno oggetto di contestazione. Qualora vengano notificate oltre due contestazioni, le Aziende avranno facoltà di risolvere il contratto.

Data la sensibilità e criticità dei referti trattati, il mancato rispetto dei tempi di consegna pattuiti comporterà il pagamento di penali che sono fissate nella misura del 20% dell'importo corrispondente agli esami non consegnati per ogni giorno di ritardo rispetto alla data prevista. Il mancato rispetto delle

modalità di consegna che comporti una violazione dell'obbligo di segretezza dà facoltà alle Aziende di applicare, ogni volta, una penale nella misura fissa di Euro 200,00. Gli importi comminati come penali verranno decurtati dall'importo delle fatture che saranno in pagamento.

9. OBBLIGO DI RISERVATEZZA

Il Laboratorio assegnatario ha l'obbligo di mantenere riservati i dati e le informazioni di cui venga in possesso, di non divulgarli e di non farne oggetto di utilizzazione a qualsiasi titolo.

CAP. III- DISPOSIZIONI GENERALI

10. CORRISPETTIVO

Il prezzo che verrà corrisposto dalle singole Aziende all'aggiudicatario sarà quello risultante dall'offerta che la ditta aggiudicataria avrà indicato in sede di gara. Esso inoltre si intende riferito al pieno adempimento delle prescrizioni contrattuali e sarà dovuto esclusivamente al fornitore; pertanto, qualsiasi terzo, ivi compresi eventuali subfornitori o subappaltatori, non potrà vantare alcun diritto nei confronti delle Aziende aderenti all'Unione di Acquisto o di Aven.

Il corrispettivo contrattuale è stato determinato a proprio rischio dal fornitore in base ai propri calcoli, alle proprie indagini, alle proprie stime e pertanto, fatto salvo quanto stabilito all'art 2 del presente Capitolato speciale, si intende fisso ed invariabile per tutta la durata del servizio, franco e libero di ogni e qualsiasi spesa di trasporto, imballaggio, magazzino.

11. PAGAMENTI

Il pagamento dei corrispettivi di cui al precedente articolo sarà effettuato dall'Azienda Sanitaria competente in favore del fornitore sulla base delle fatture emesse da quest'ultimo conformemente alle modalità previste dalla normativa, anche secondaria, vigente in materia, nonché nel presente atto. Ciascuna fattura emessa dal fornitore dovrà contenere il riferimento al contratto e al singolo ordinativo di fornitura cui si riferisce, e dovrà essere intestata e spedita all'Azienda Sanitaria.

I pagamenti verranno effettuati ai sensi del D.Lgs. 231/02 mediante accordo con il fornitore.

Resta espressamente inteso che in nessun caso, ivi compresi il caso di ritardi nei pagamenti dei corrispettivi dovuti, il Fornitore potrà sospendere l'erogazione del servizio; qualora il fornitore si rendesse inadempiente a tale obbligo, l'Ordinativo di fornitura e/o il contratto si potranno risolvere di diritto mediante semplice ed unilaterale dichiarazione da comunicarsi a mezzo A/R fax PEC o e-mail all'appaltatore

12. ONERI E RESPONSABILITA' DEL FORNITORE

Il Fornitore è responsabile del buon andamento del servizio a lui affidato e di ogni passività addebitata all'Azienda per l'inosservanza degli obblighi che fanno direttamente carico allo stesso ed al personale dipendente. Osserva le norme derivanti dalle vigenti leggi e decreti relativi all'igiene del lavoro, alle assicurazioni contro gli infortuni sul lavoro ed alle malattie professionali ed ogni altra disposizione in vigore o che potrà intervenire in corso di esecuzione contrattuale per la tutela materiale dei lavoratori.

Il fornitore assume in proprio ogni responsabilità per danni alle persone o alle cose che derivino da fatti ascrivibili all'impresa stessa o ai suoi dipendenti, ovvero in dipendenza di omissioni, negligenze o altre inadempienze relative all'esecuzione delle prestazioni contrattuali ad esso riferibili, anche se eseguite da parte di terzi. Il Fornitore deve essere in possesso di adeguata polizza assicurativa, per l'intera durata del

contratto, a copertura del rischio da responsabilità civile del medesimo fornitore, in ordine allo svolgimento di tutte le attività di cui al presente contratto. Detta polizza tiene indenne le Aziende Sanitarie, ivi compresi i loro dipendenti e collaboratori, nonché i terzi, per qualsiasi danno il Fornitore possa arrecare alle Aziende, ai loro dipendenti e collaboratori, nonché ai terzi nell'esecuzione di tutte le attività di cui al Contratto.

13. RISOLUZIONE DEL CONTRATTO - RECESSO

Le Aziende Contraenti avranno la facoltà di risolvere "ipso facto et jure" il contratto da ciascuna stipulato, mediante semplice dichiarazione stragiudiziale intimata a mezzo A/R fax PEC o e-mail nelle seguenti ipotesi:

- a) avvalendosi della facoltà di recesso consentita dall'art.1671 c.c.;
- b) qualora nei confronti dell'appaltatore sia intervenuta l'emanazione di un provvedimento definitivo che dispone l'applicazione di una o più misure di prevenzione di cui all'articolo 3, della legge 27 dicembre 1956, n. 1423 ed agli articoli 2 e seguenti della legge 31 maggio 1965, n. 575, ovvero sia intervenuta sentenza di condanna passata in giudicato per frodi nei riguardi della stazione appaltante, di subappaltatori, di fornitori, di lavoratori o di altri soggetti comunque interessati alle forniture, nonché per violazione degli obblighi attinenti alla sicurezza sul lavoro;
- c) per motivi di interesse pubblico, adeguatamente specificati nell'atto dispositivo;
- d) in caso di frode, di grave negligenza, di contravvenzione nella esecuzione degli obblighi e condizioni contrattuali;
- e) in caso di cessazione dell'attività, oppure in caso di procedure concorsuali o fallimentari intraprese a carico dell'aggiudicatario;
- f) in caso di cessione del contratto;
- g) in caso di subappalto non autorizzato dalle Aziende;
- h) nel caso in cui la prestazione non sia stata eseguita entro i termini tassativamente prescritti o nel caso di reiterato inadempimento nelle consegne;
- i) in caso di motivato esito negativo dei controlli e delle verifiche sugli aspetti qualitativi e funzionali del servizio effettuati nel corso dell'esecuzione contrattuale;
- j) nel caso in cui l'affidatario (o il subappaltatore in caso di subappalto) o ogni altro subcontraente effettui una o più delle transazioni indicate nell'art. 3 della Legge 13 agosto 2010 n. 136 senza avvalersi dello strumento del bonifico su conto corrente bancario o postale dedicato;
- k) nel caso in cui, avendo la stazione appaltante richiesto l'informativa ai sensi della normativa c.d."antimafia", l'ufficio competente ravvisi, ai sensi della normativa specifica, impedimenti alla prosecuzione del contratto già stipulato;
- l) al verificarsi delle circostanze legittimanti la risoluzione contrattuale, disciplinate dal precedente art.12.

In tutti i predetti casi di risoluzione le Aziende Contraenti hanno diritto di ritenere definitivamente la cauzione definitiva, ove essa non sia stata ancora restituita, e/o di applicare una penale equivalente, nonché di procedere nei confronti del Fornitore per il risarcimento del danno.

Relativamente ai punti h) e i) il contratto si intende automaticamente risolto alla terza contestazione formale.

14. RECESSO DA PARTE DELLA DITTA

Qualora la Ditta aggiudicataria dovesse recedere dal contratto prima della scadenza convenuta, le Aziende Sanitarie, oltre ad incamerare il deposito cauzionale, si riservano di addebitare alle medesima, le eventuali maggiori spese insorgenti per l'assegnazione del servizio ad altra Ditta.

15. SUBAPPALTO

Alla ditta fornitrice è vietata qualsiasi cessione o subappalto del servizio sotto pena di perdita della cauzione, di risoluzione del contratto e del risarcimento di ogni conseguente danno, salvo espressa autorizzazione al subappalto rilasciata in merito dall'Azienda Contraente a seguito di richiesta specifica.

Il sub-appalto è ammesso nei limiti e con le modalità previste dall'art. 118 del D. Lgs. n. 163/06. Non può essere affidata in subappalto l'integrale esecuzione del contratto.

La Ditta concorrente dovrà specificare in sede di offerta la parte del servizio che intende eventualmente subappaltare. Al riguardo si applica l'art. 105 del D.Lgs 50/2016 e ss.mm.ii.

Le Aziende aderenti all'Unione di Acquisto non corrisponderanno direttamente ai subappaltatori l'importo delle prestazioni dagli stessi eseguite. Ai sensi dell'art. 105 del D.Lgs 50/2016 e ss.mm.ii. è fatto obbligo all'appaltatore di trasmettere alle Aziende, entro venti giorni dalla data di ciascun pagamento effettuato nei confronti, del subappaltatore copia delle fatture quietanzate relative ai pagamenti corrisposti al subappaltatore o cottimista, con l'indicazione delle ritenute di garanzia effettuate. Qualora l'appaltatore non trasmetta le fatture quietanzate del subappaltatore o del cottimista entro il predetto termine, l'Azienda sospende il successivo pagamento. Il fornitore è responsabile dei danni che dovessero derivare alle Aziende Sanitarie o a terzi per fatti comunque imputabili ai soggetti cui sono affidate le forniture/attività in subappalto.

16. TRACCIABILITA' DEI FLUSSI FINANZIARI

L'affidatario, ed anche i subappaltatori in caso di subappalto, assumono, a proprio carico gli obblighi di tracciabilità dei flussi finanziari di cui all'art. 3 della Legge 13 agosto 2010 n 136 recante "Piano straordinario contro le mafie, nonché delega al Governo in materia di normativa antimafia"

Per assicurare la tracciabilità dei flussi finanziari finalizzata a prevenire infiltrazioni criminali, l'Impresa, utilizzerà per tutte le proprie transazioni relative al contratto in oggetto, ad eccezione di quanto disposto dal comma 3 del sopracitato articolo, uno o più conti correnti dedicati, anche in via non esclusiva accesi presso banche o presso la società Poste italiane Spa. Anche le transazioni tra Impresa ed eventuali subappaltatori e subcontraenti dovranno avvenire utilizzando il conto corrente dedicato. Tutti i movimenti finanziari relativi al contratto in oggetto devono essere registrati sui conti correnti dedicati, salvo quanto previsto al comma 3 dell'art. 3 della L. n. 136/2010 e ss.mm.ii. Tale previsione è espressamente inserita, a pena di nullità, nel contratto d'appalto e nei contratti tra Impresa ed eventuali propri subappaltatori e subcontraenti.

Ai fini della tracciabilità dei flussi finanziari, il bonifico bancario o postale deve riportare, in relazione a ciascuna transazione posta in essere, il CIG relativo al servizio. Ai fini di agevolare le operazioni di pagamento e garantire la tracciabilità delle stesse il CIG dovrà essere apposto in tutti i documenti contabili relativi alla presente commessa.

L'Impresa, se ha notizia dell'inadempimento da parte dei propri eventuali subappaltatori o subcontraenti agli obblighi di tracciabilità finanziaria di cui al presente articolo, deve procedere all'immediata risoluzione del rapporto contrattuale, informandone contestualmente le Aziende Contraenti, la Prefettura - Ufficio Territoriale del Governo territorialmente competente. Analogo obbligo deve essere inserito per i subappaltatori e per i subcontraenti nei contratti da questi stipulati con l'Impresa.

17. NORME DI RINVIO

Per quanto non previsto nel presente capitolato, e nella Bando di gara, valgono le disposizioni del D.Lgs. n. 50/2016 e ss.mm.ii., del codice civile nonché ogni altra normativa emanata, anche in materia di salute e sicurezza nei luoghi di lavoro.

18. FORO COMPETENTE

Relativamente alla procedura di gara è territorialmente competente il Tar Emilia Romagna, sezione di Parma, mentre in caso di controversie legali inerenti l'esecuzione del contratto è competente il foro dell'Azienda Contraente.

19. TRATTAMENTO DATI PERSONALI

Ai sensi del D. Lgs. 196/03 (Codice in materia di protezione dei dati personali), i dati trasmessi all'Azienda Capofila verranno utilizzati esclusivamente per lo svolgimento di funzioni istituzionali, nei limiti stabiliti dal codice medesimo. Aven e le singole Aziende Sanitarie eseguono i trattamenti dei dati necessari alla esecuzione del contratto e dei singoli ordinativi di fornitura, in particolare per finalità legate al monitoraggio dei consumi ed al controllo della spesa delle Aziende Sanitarie, nonché per l'analisi degli ulteriori risparmi di spesa ottenibili. I Responsabili/ Incaricati del trattamento dati sono individuati all'interno delle singole Aziende sanitarie in base agli specifici regolamenti aziendali. L'interessato ai sensi dell'art 7 Dlgs 196/03 ha diritto di accesso ai dati personali e all'esercizio degli altri diritti previsti dal medesimo art. 7.

I trattamenti dei dati sono improntati, in particolare, ai principi di correttezza, liceità e trasparenza ed avvengono nel rispetto delle misure di sicurezza previste dall' art 32 Regolamento UE/2016/679 (GDPR). Ai fini della suddetta normativa, i dati personali forniti devono essere esatti e corrispondere al vero, con esonero reciproco da qualsivoglia responsabilità per errori materiali di compilazione ovvero per errori derivanti da una inesatta imputazione dei dati stessi negli archivi elettronici e cartacei, fermi restando i diritti dell'interessato di cui agli artt. 7 e da 15 a 22 del UE/2016/679 (GDPR).

Qualora, in relazione all'esecuzione del presente contratto, vengano affidati al Fornitore trattamenti di dati personali di cui le Aziende sanitarie risultano titolari, il Fornitore stesso è da ritenersi designato quale Responsabile del trattamento ai sensi e per gli effetti dell'art. 28 Regolamento UE/2016/679 (GDPR). In coerenza con quanto previsto dalla normativa richiamata, i compiti e le funzioni conseguenti a tale designazione consistono, in particolare:

- a) nell'adempire all'incarico attribuito adottando idonee e preventive misure di sicurezza, con particolare riferimento a quanto stabilito dall'art. 32 Regolamento UE/2016/679 (GDPR);
- b) nel predisporre, qualora l'incarico comprenda la raccolta di dati personali, l'informativa di cui all'art 13 del Regolamento UE/2016/679 (GDPR) e verificare che siano adottate le modalità operative necessarie affinché la stessa sia effettivamente portata a conoscenza degli interessati;
- c) nel dare direttamente riscontro orale, anche tramite propri incaricati, alle richieste verbali dell'interessato;
- d) nel trasmettere all'Amministrazione, con la massima tempestività, le istanze dell'interessato per l'esercizio dei diritti di cui agli artt. 7 e da 15 a 22 del Regolamento UE/2016/679 (GDPR) che necessitino di riscontro scritto, in modo da consentire all'Amministrazione stessa di dare riscontro all'interessato nei termini; nel fornire altresì all'Amministrazione tutta l'assistenza necessaria, nell'ambito dell'incarico affidato, per soddisfare le predette richieste;
- e) nell'individuare gli incaricati del trattamento dei dati personali, impartendo agli stessi le istruzioni necessarie per il corretto trattamento dei dati, sovrintendendo e vigilando sull'attuazione delle istruzioni impartite;
- f) nel consentire all'Amministrazione, in quanto Titolare del trattamento, l'effettuazione di verifiche periodiche circa il rispetto delle vigenti disposizioni in materia di trattamento dei dati personali, fornendo alla stessa piena collaborazione.

In caso di inadempimento, il Fornitore sarà considerato responsabile nei confronti delle Aziende sanitarie titolari ai sensi di legge. Il Fornitore si impegna a mantenere indenne le Aziende Sanitarie Titolari del trattamento dati da ogni eventuale responsabilità derivante dalla divulgazione di dati personali e/o informazioni confidenziali, anche da parte di terzi, ivi compresi i propri dipendenti e collaboratori, tramite l'assicurazione della responsabilità civile che preveda anche la protezione dei dati.

20. SPESE CONTRATTUALI

Le spese di registrazione e di bollo dell'eventuale formalizzazione del contratto saranno a carico dell'aggiudicatario.

Il contratto verrà sottoposto a registrazione solo in caso d'uso, ai sensi dell'art. 5 del D.P.R. n. 634 del 26-10-1972.

21. DEPOSITO CAUZIONALE DEFINITIVO

Qualora l'importo di aggiudicazione per singola Azienda Sanitaria superi i 40.000 euro, Iva esclusa, la ditta aggiudicataria dovrà costituire, presso ogni Azienda partecipante all'Unione d'Acquisto, entro 15 (quindici) giorni dalla data di comunicazione dell'avvenuta aggiudicazione definitiva, una garanzia definitiva nella misura del 10% (dieci per cento) dell'importo rispettivamente aggiudicato (IVA esclusa) ai sensi dell'art. 103 del Codice.

In caso di aggiudicazione con ribasso superiore al 10%, la garanzia fidejussoria è aumentata di tanti punti percentuali quanti sono quelli eccedenti il 10%; ove il ribasso sia superiore al 20%, l'aumento è di due punti percentuali per ogni punto di ribasso superiore al 20%.

In conformità a quanto stabilito all'art 103 comma I del Codice, alla garanzia di cui al presente articolo si applicano le riduzioni previste dall'articolo 93, comma VII.

Per fruire di tali benefici, la ditta deve allegare copia dei certificati in corso di validità. In caso di RTI la certificazione di qualità deve essere posseduta almeno dalla capogruppo in nome e per conto di tutti i concorrenti, ferma restando la responsabilità solidale tra le imprese.

La riduzione dell'importo da versare non vale nel caso in cui il certificato derivi dal ricorso all'istituto dell'avvalimento.

La garanzia definitiva deve essere costituita, a scelta dell'aggiudicatario, con una delle modalità:

- fermo restando il limite all'utilizzo del contante di cui all'articolo 49, comma I, del decreto legislativo 21 novembre 2007, n. 231 mediante versamento, o bonifico presso l'Istituto Tesoriere dell'Azienda contraente;
- mediante assegno circolare;
- mediante titoli del debito pubblico o garantiti dallo Stato per il valore effettivo al corso del giorno del deposito;
- mediante fidejussione Bancaria o da polizza assicurativa o rilasciate dagli intermediari finanziari iscritti nell'elenco speciale di cui all'art. 107 del D. Lgs. 01/09/1993, n. 385, che svolgono in via esclusiva o prevalente attività di rilascio di garanzie, a ciò autorizzati dal Ministero dell'Economia e delle Finanze e dovrà prevedere espressamente la rinuncia del beneficio della preventiva escussione del debitore principale, la rinuncia dell'eccezione di cui all'art. 1957, comma II, del Codice Civile, nonché l'operatività della garanzia medesima entro quindici giorni, a semplice richiesta scritta della stazione appaltante ex art. 103 del Codice.

Tale cauzione è garanzia dell'esatto adempimento di tutti gli obblighi derivanti dal contratto, nonché delle spese che le Aziende Sanitarie stipulanti dovessero sostenere a causa di inadempimento o inesatto adempimento dei suoi obblighi.

22. ACCETTAZIONE DELLE CLAUSOLE CONTRATTUALI

La Ditta accetta tutte le clausole riportate, nessuna esclusa od eccettuata.

In particolare, ai sensi degli artt. 1341 e 1342 c.c. accetta e specificamente sottoscrive le disposizioni dei seguenti articoli:

2, 3, 4, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 16, 18.

Il Direttore del Servizio
Logistica e Gestione Amministrativa Lavori Pubblici
Dott.ssa Michela Boschi