

BOZZA Capitolato Tecnico

Fornitura di sistemi diagnostici per gli screening neonatali con strumentazione a noleggio (in spettrometria di massa tandem).

L'oggetto della fornitura sono due sistemi di screening neonatale allargato (o "esteso") in spettrometria di massa tandem, disciplinato dal Decreto Ministero della Salute 13 ottobre 2016, per l'analisi degli amminoacidi e delle acilcarnitine su prelievo di sangue capillare raccolto tra le 48 e 72 ore di vita da ciascun nuovo nato (di seguito denominato "blood spot").

Il sistema diagnostico sarà finalizzato all'identificazione precoce di tutte le malattie congenite della tab 1 del DM 13 ottobre 2016, ovvero di:

OMIM: 261600	Fenilchetonuria (PKU) e Iperfenilalaninemie (HPA)
OMIM: 261640	Deficit della biosintesi del cofattore biopterina (BIOPT, BS)
OMIM: 261630	Deficit della rigenerazione del cofattore biopterina (BIOPT, REG)
OMIM: 276700	Tirosinemia tipo I (TYR I)
OMIM: 276600	Tirosinemia tipo II (TYR II)
OMIM: 248600	Malattia delle urine a sciroppo d'acero o Leucinosi (MSUD)
OMIM: 236200	Omocistinuria (da difetto di CBS) (HCY)
OMIM: 236250	Omocistinuria (da difetto di MTHFR)
OMIM: 231670	Acidemia glutarica di tipo I (GA I)
OMIM: 243500	Acidemia isovalerica (IVA)
OMIM: 203750	Deficit di β -chetotilasi (BKT)
OMIM: 246450	Acidemia 3-idrossi-3-metilglutarica (HMG)
OMIM: 606054	Acidemia propionica (PA)
OMIM: 251000	Acidemia metilmalonica (MUT)
OMIM: 251100	Acidemia metilmalonica (Cbl A)
OMIM: 251110	Acidemia metilmalonica (Cbl B)
OMIM: 277400	Acidemia metilmalonica con omocistinuria (Cbl C)
OMIM: 277410	Acidemia metilmalonica con omocistinuria (Cbl D)
OMIM: 610006	Deficit di 2-metilbutiril-CoA deidrogenasi (2MBG)
OMIM: 606761	Aciduria malonica (MAL)



UNITÀ OPERATIVA CON SISTEMA QUALITÀ UNI EN ISO 9001:2008 - Certificato n. 194114

OMIM: 253270	Deficit multiplo di carbossilasi (MCD)
OMIM: 215700	Citrullinemia di tipo I (Cit I)
OMIM: 605814	Citrullinemia di tipo II, da deficit di citrina (Cit II)
OMIM: 207900	Acidemia arginino succinica (ASA)
OMIM: 207800	Argininemia (ARG)
OMIM: 212140	Deficit del trasporto della carnitina (CUD)
OMIM: 255120	Deficit di carnitina-palmitoil transferasi I (CPT Ia)
OMIM: 212138	Deficit di carnitina-acilcarnitina translocasi (CACT)
OMIM: 600650	Deficit di carnitina-palmitoil transferasi II (CPT II)
OMIM: 609575	Deficit della deidrogenasi degli acil-CoA a catena molto lunga (VLCAD)
OMIM: 609015	Deficit della proteina trifunzionale mitocondriale (TFP)
OMIM: 609016	Deficit della deidrogenasi dei 3-idrossiacil-CoA a catena lunga (LCHAD)
OMIM: 201450	Deficit della deidrogenasi degli acil-CoA a catena media (MCAD)
OMIM: 231530	Deficit della deidrogenasi dei 3-idrossiacil-CoA a catena medio/corta (M/SCHAD)
OMIM: 231680	Acidemia glutarica di tipo II (GA-II/MADD).

Le determinazioni analitiche dovranno essere realizzate con metodo flow-injection che NON preveda derivatizzazione chimica e che garantisca i tempi di esecuzione previsti dalla normativa vigente, inclusa eventuale ripetizione (v. art. 4 comma 1 lettera a de DM 13 ottobre 2016).

La misura quantitativa deve essere contemporanea per TUTTI gli analiti di seguito elencati su spot di sangue capillare raccolto tra le 48 e 72 ore di vita (test di I livello, v. art. 4 comma 1 lettera a de DM 13 ottobre 2016):

- L-alanina (Ala)
- L-arginina (Arg)
- L-citrullina (Cit)
- Acido argininosuccinico (ASA)
- L-glicina (Gly)
- L-glutammato (Glu)
- L-glutammina (Gln)
- Xleu, ovvero (L-leucina+L-isoleucina+L-idrossiprolina+L-Alloisoleucina) (Leu+Ile+OH-Pro+AlloIle)
- L-metionina (Met)
- L-ornitina (Orn)



UNITÀ OPERATIVA CON SISTEMA QUALITÀ UNI EN ISO 9001:2008 - Certificato n. 194114

Sede Legale Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata: P.le A. Stefani, 1 - 37126 VERONA - Tel 045/812 1111 - Fax 045/916735
C.F. e P. Iva 03901420236 - Portale Aziendale: www.aovr.veneto.it

- L-fenilalanina (Phe)
- L-prolina (Pro)
- L-tirosina (Tyr)
- L-valina (Val)
- carnitina libera (C0)
- acetilcarnitina (C2)
- propionilcarnitina (C3)
- malonilcarnitina+3-idrossi-butirilcarnitina (C3DC+C4OH)
- butirrilcarnitina (C4)
- metilmalonilcarnitina+3-idrossi-isovalerilcarnitina (C4DC+C5OH)
- isovalerilcarnitina (C5)
- tigilcarnitina (C5:1)
- glutarilcarnitina+3-idrossi-exanoilcarnitina (C5DC+C6OH)
- exanoilcarnitina (C6)
- adipilcarnitina (C6DC)
- octanoilcarnitina (C8)
- octenoilcarnitina (C8:1)
- decanoilcarnitina (C10)
- decenoilcarnitina (C10:1)
- decadienoilcarnitina (C10:2)
- dodecanoilcarnitina (C12)
- dodecenoilcarnitina (C12:1)
- miristoilcarnitina (C14)
- tetradecenoilcarnitina (C14:1)
- tetradecadienoilcarnitina (C14:2)
- 3-idrossi-tetradecanoilcarnitina (C14OH)
- palmitoilcarnitina (C16)
- exadecenoilcarnitina (C16:1)
- 3-idrossi-exadecanoilcarnitina (C16OH)
- 3-idrossi-exadecenoilcarnitina (C16:1OH o C17)
- stearoilcarnitina (C18)
- oleilcarnitina (C18:1)
- linoleilcarnitina (C18:2)
- 3-idrossi-octadecanoilcarnitina (C18OH)



UNITÀ OPERATIVA CON SISTEMA QUALITÀ UNI EN ISO 9001:2008 - Certificato n. 194114

- 3-idrossi-octadecenoilcarnitina (C18:1OH)
- succinilacetone (SUAC)

Il kit dovrà essere marcato CE per IVD e contenere controlli di qualità interni (CQ interni) calibrati su almeno due livelli, rispettivamente fisiologico e patologico; tutti i controlli (ed eventualmente gli standard esterni per la calibrazione esterna) dovranno essere forniti su spot di carta da filtro Whatman 903, o Ahlstrom 226, o EBF903.

Il sistema strumentale dovrà consentire anche la misurazione quantitativa su blood spot in cromatografia liquida accoppiata a spettrometria di massa tandem (LC/MS/MS) dei seguenti analiti (**test di II livello**, o “2nd tier test”, v. art. 4 comma 1 lettera a de DM 13 ottobre 2016), utilizzando indifferentemente metodi con o senza derivatizzazione chimica, in diluizione isotopica e/o con calibrazione esterna:

- alloisoleucina (AlloIle);
- L-omocistenina (HCY), acido metilmalonico (MMA), acido metilcitrico (MCA) e acido etilmalonico (EMA);
- isovalerilcarnitina, 2-metilbutirilcarnitina, pivaloilcarnitina e valerilcarnitina;
- acido 2-idrossiglutarico, acido 3-idrossiglutarico e acido glutarico.
- 17-idrossiprogesterone, cortisolo, delta-4-androstenedione, 11-deossicortisolo, 21-deossicortisolo. Relativamente al dosaggio degli steroidi, il sistema strumentale deve garantire almeno i seguenti limiti di quantifica (LLOQ), utilizzando non più di 2 bollini di sangue intero da 3.2 mm di diametro per campione:
 - a) 17-idrossiprogesterone, LLOQ: 0.1 nM
 - b) cortisolo, LLOQ: 1 nM
 - c) delta-4-androstenedione, LLOQ: 0.1 nM
 - d) 11-deossicortisolo, LLOQ: 0.1 nM
 - e) 21-deossicortisolo, LLOQ: 0.5 nM

In ogni caso il sistema cromatografico dovrà essere provvisto di un alloggio termostato per almeno 3 colonne cromatografiche, montate in parallelo. Le colonne, gli eluenti, i solventi, i reattivi e gli standard interni per i test di II livello dovranno essere forniti nel contesto dei reagenti/consumabili previsti per il numero di esami richiesti dal bando, tenendo conto che saranno necessari circa il 4% (1135) di test di II livello complessivi rispetto al numero di analisi di I livello.



Il sistema dovrà pertanto essere composto da:

- 2 spettrometri di massa tandem accoppiati a cromatografia liquida (LC/MS/MS) di ultima generazione e nuovi, entrambi marcati CE per IVD;
- 2 moduli per cromatografia liquida (uno per spettrometro di massa) HPLC o, preferibilmente, UPLC, di ultima generazione e nuovi, entrambi marcati CE per IVD;
- valvola, switch, o sistema alternativo, di gestione automatica -senza cioè l'intervento dell'operatore- dei diversi eluenti per la formazione di tutti i possibili gradienti cromatografici previsti dalle analisi di II livello;
- 2 autocampionatori per micropiastre con capacità di almeno 10 piastre ciascuno (uno per spettrometro di massa tandem), con termostatazione a $+4^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$;
- 2 generatori di azoto (uno per spettrometro di massa tandem);
- tutto il necessario all'esecuzione della preparazione analitica del campione; a titolo esemplificativo non esaustivo: plastiche (puntali, micropiastre, etc), agitatori, fornetti termostatati, liquid handling, etc.

In particolare, il liquid handling deve poter garantire la fase di preparazione del campione completamente automatizzata per l'analisi dei biomarcatori del test di I livello; in aggiunta deve poter dispensare singolarmente e in modalità multipla (con minimo 4 canali) volumi da 1 uL a 1000 uL, prelevando il volume da *reservoir* che prevedano un volume di scarto non superiore al 10 % (oltre che al bisogno da singoli pozzetti e vial da 2 mL). Il liquid handling deve essere alloggiato in apposito "enclosure/box" chiuso e provvisto di aspirazione per l'evacuazione dei fumi e/o dei vapori; l'aspirazione canalizzata dovrà quindi essere espulsa secondo quanto previsto dall'ufficio tecnico dell'AOUI;

- 2 PC provvisti di monitor + 2 licenze software di gestione strumentale degli spettrometri, dell'unità di cromatografia liquida e dell'autocampionatore (uno per piattaforma strumentale);
- 3 licenze di software dedicato allo screening neonatale (test di I livello) per il calcolo delle concentrazioni degli analiti per singolo campione e per seduta analitica, l'identificazione dei range di positività/negatività con codici di colori diversi, o comunque facilmente distinguibili, la validazione tecnica della seduta mediante visualizzazione della concentrazione dei controlli di qualità interni rispetto ai limiti di accettabilità;
- 2 software (uno per piattaforma strumentale) per la quantifica mediante diluizione isotopica o curva di calibrazione esterna dei biomarcatori dei test di II livello -qualora i software dedicati al I livello non siano utilizzabili a tale scopo- che permettano anche la validazione



UNITÀ OPERATIVA CON SISTEMA QUALITÀ UNI EN ISO 9001:2008 - Certificato n. 194114

tecnica della seduta mediante visualizzazione della concentrazione dei controlli di qualità interni rispetto ai limiti di accettabilità.

- 2 software (uno per piattaforma) per la gestione automatica dei controlli interni (CQ interni), con rappresentazione della storicizzazione dei risultati per ogni analita su grafico di Levey-Jennings, consultabile e scaricabile per tutta la durata dell'aggiudicazione, e con possibilità di verifica della aderenza alle regole di Westgard, sempre che i software indicati nei punti precedenti non siano utilizzabili a tale scopo.

L'intero sistema dovrà essere certificato CE per IVD.

Le apparecchiature e i prodotti forniti devono rispettare tutte le normative in termini di sicurezza e devono essere conformi alla normativa nazionale ed europea relativa ai dispositivi medici (IVDR 2017/746)

- *Direttiva Europea sui Dispositivi Medici 93/42/CEE, recepita ed attuata in Italia dal D. Lgs. n. 46 del 24.02.1997, e successiva modifica Direttiva CEE n. 47 del 05.09.2007, recepita dal D. Lgs. n. 37 del 25.01.2010;*
- *Apparecchiature Elettriche ed Elettroniche che possono creare o essere influenzate da campi elettromagnetici conformi alla Direttiva Europea n. 89/336 (Compatibilità Elettromagnetica);*
- *Apparecchiature Elettriche ed Elettroniche ad alimentazione elettrica a corrente alternata (50-1000 V) e continua (75-1500 V) conformi alla Direttiva Europea 73/23 (Bassa Tensione);*
- *Apparecchiature con organi meccanici in movimento conformi alla Direttiva Europea 89/392 (Macchine) e successive modifiche ed integrazioni (98/37);*
- *Apparecchiature Elettromedicali conformi alla norma CEI 62.5 (EN60601-21) e successive modifiche ed integrazioni;*
- *Apparecchiature conformi ad eventuali norma particolare;*
- *Dispositivi rispondenti al D. Lgs. 81/08, e successive modifiche ed integrazioni, in tema di sicurezza sul lavoro;*
- *Dispositivi rispondenti al D.P.R. 459/96 (Regolamento di attuazione delle Direttive Europee 89/392, 91/368, 93/44, 93/68, 98/37 relative alle macchine) e successive modifiche ed integrazioni;*
- *Dispositivi rispondenti al D. Lgs. 332/2000 (Dispositivi medici diagnostici in vitro).*



UNITÀ OPERATIVA CON SISTEMA QUALITÀ UNI EN ISO 9001:2008 - Certificato n. 194114

Sede Legale Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata: P.le A. Stefani, 1 - 37126 VERONA - Tel 045/812 1111 - Fax 045/916735
C.F. e P. Iva 03901420236 - Portale Aziendale: www.aovr.veneto.it

Le piattaforme strumentali dovranno essere interfacciate con i punzonatori disponibili presso il laboratorio in modo tale che le liste di lavoro prodotte siano trasferite automaticamente senza alcuna intervento da parte del personale tecnico, se non l'invio informatico dei dati. Nel caso in cui questo interfacciamento sia incompatibile, a seguito di esplicita richiesta da parte del personale di laboratorio, il sistema dovrà comprendere altresì un punzonatore che sarà interfacciato con il software di laboratorio (Bipoint, Spectra2000 srl) per l'acquisizione della lista dei campioni da punzonare per ciascun test, il tutto senza alcun costo aggiuntivo a carico di AOUI.

La strumentazione dovrà inoltre essere **COMPLETAMENTE** interfacciata con il sistema informatico del *Centro per gli screening neonatali, la diagnosi e cura delle malattie metaboliche ed endocrinologiche congenite* dell'AOUI di Verona, **ovvero con Bipoint (Spectra2000 srl) e con Concerto (Dedalus) per il trasferimento dei risultati dei test di I e II livello;**

Il sistema dovrà consentire l'effettuazione di circa 27240 esami annui (analisi di I livello), al netto di controlli, consumabili ed eventuali calibratori esterni, tenendo conto di una percentuale di ripetizioni pari a ca. l'1%.

La manutenzione ordinaria (preventiva) e straordinaria della strumentazione, così come l'assistenza relativa all'utilizzo del kit, dovranno essere effettuata presso la sede del *Centro per gli screening neonatali, la diagnosi e cura delle malattie metaboliche ed endocrinologiche congenite*, previo accordo con il personale del Centro.

Sempre su base annuale dovranno essere previsti calibrazione di ciascuna massa e successivo *tuning* degli analiti di I e di II livello, con standard interni e/o esterni.

In caso di avarie del sistema, l'aggiudicatario dovrà garantire **l'assistenza tecnica in loco 6 giorni su 7 (feriali, sabato incluso), entro le 24 ore successive alla segnalazione del guasto.** A questo proposito, l'aggiudicatario dovrà garantire al personale del Centro la possibilità di aprire la richiesta di intervento tecnico 6 giorni su 7, preferibilmente via telefono. Il servizio di risposta customer care/help desk dovrà rilasciare via mail al personale che ha chiamato il modulo di apertura chiamata provvisto di data e ora della chiamata e motivo della stessa. **In caso di guasto ad uno spettrometro di massa tandem, il fermo-macchina non dovrà superare le 48 ore lavorative. In caso di guasto ad entrambi gli spettrometri di massa tandem, i fermi - macchina non dovranno superare le 24 ore lavorative complessive.**



UNITÀ OPERATIVA CON SISTEMA QUALITÀ UNI EN ISO 9001:2008 - Certificato n. 194114

Sede Legale Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata: P.le A. Stefani, 1 - 37126 VERONA - Tel 045/812 1111 - Fax 045/916735
C.F. e P. Iva 03901420236 - Portale Aziendale: www.aovr.veneto.it

Ad ogni intervento tecnico eseguito su richiesta o semplicemente programmato, l'aggiudicatario dovrà far pervenire al personale del Centro via mail (screening.neonatale@aovr.veneto.it), entro 24 ore dalla conclusione dell'intervento stesso, documentazione attestante data e ora dell'intervento tecnico, motivo dello stesso e una breve descrizione della modalità di ripristino della funzionalità strumentale.

Il contraente si impegna a fornire la manutenzione straordinaria con numero **illimitato** di chiamate, sia per difetti di costruzione dei beni o di singole loro parti, sia per guasti dovuti ad eventi accidentali, ad usi impropri delle apparecchiature o per qualsiasi altra causa.

Ogni sostituzione ed ogni onere relativo alla manutenzione, comprese tutte (nessuna esclusa) le parti di ricambio delle apparecchiature offerte e tutte le eventuali parti e materiali usurabili (esempio indicativo e non esaustivo: filtri, parti non monouso, kit di manutenzione, kit di calibrazione, lampade, cavi, batterie, etc...) dovrà essere previsto nel canone di locazione.

Dovranno essere altresì previste verifiche di taratura (ove applicabili), verifiche di funzionalità, controlli di qualità e verifiche di sicurezza elettrica, secondo le specifiche tecniche degli strumenti.

In caso d'impossibilità completa ad eseguire le determinazioni analitiche richieste entro le tempistiche richieste, **il contraente dovrà farsi carico della loro esecuzione presso altro Centro italiano già incaricato ed accreditato all'esecuzione degli screening neonatali dalla Regione di appartenenza.**

Nell'offerta devono essere previsti, a carico del contraente, dei corsi di formazione idonei all'uso della strumentazione.



UNITÀ OPERATIVA CON SISTEMA QUALITÀ UNI EN ISO 9001:2008 - Certificato n. 194114

Sede Legale Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata: P.le A. Stefani, 1 - 37126 VERONA - Tel 045/812 1111 - Fax 045/916735
C.F. e P. Iva 03901420236 - Portale Aziendale: www.aovr.veneto.it
