



AZIENDA OSPEDALIERA
“OSPEDALI RIUNITI VILLA SOFIA – CERVELLO”
UNITA’ OPERATIVA PROVVEDITORATO
90146 – PALERMO – Via Strasburgo n°233

CAPITOLATO SPECIALE

PER L’AFFIDAMENTO DEL SERVIZIO TRIENNALE DI CLINICAL TRIAD MONITOR PER IL MONITORAGGIO DELLA SPERIMENTAZIONE MULTICENTRICA, ANALISI DEI DATI E GESTIONE DI TUTTI GLI ASPETTI CORRELATI ALLA RICERCA INCLUSA LA GESTIONE DEI COMITATI ETICI DELLO STUDIO CLINICO DENOMINATO “PROPHYLACTIC CD45RA+ DEPLETED DLI AFTER ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN HIGH-RISK ACUTE MYELOID LEUKEMIA (AML) DELL’AZIENDA OSPEDALIERA “OSPEDALI RIUNITI VILLA SOFIA - CERVELLO”.

DISCIPLINARE TECNICO E MODALITÀ DI ESECUZIONE DELL’ APPALTO

-CAPO I –Gestione del servizio

Art. 1.(Oggetto del capitolato)

Il presente capitolato ha per oggetto il servizio di clinical triad monitor per il monitoraggio della sperimentazione multicentrica, analisi dei dati e gestione di tutti gli aspetti correlati alla ricerca inclusa la gestione dei comitati etici dello studio clinico denominato “PROPHYLACTIC CD45RA+ DEPLETED DLI AFTER ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN HIGH-RISK ACUTE MYELOID LEUKEMIA (AML) di cui l’Azienda Ospedaliera “Ospedali Riuniti Villa Sofia – Cervello è coordinatore, per un periodo presunto di 36 mesi.

DESCRIZIONE ATTIVITÀ	PAZIENTI ARRUOLATI
monitoraggio della sperimentazione multicentrica, analisi dei dati e gestione di tutti gli aspetti correlati alla ricerca inclusa la gestione dei comitati etici	88

L’attività del fornitore aggiudicatario dovrà essere svolta in assoluta autonomia imprenditoriale e con organizzazione a proprio carico sia funzionale sia gestionale.

Si precisa che il numero dei pazienti arruolati non è vincolante per l’Azienda Ospedaliera che potrà variazioni in aumento o in diminuzione in base alle proprie esigenze e all’andamento della sperimentazione multicentrica manifestate dal Responsabile del Progetto individuato nel Direttore dell’U.O.S.D. Trapianti di Midollo Osseo.

Questa Azienda Ospedaliera si riserva, a seguito di riorganizzazione aziendale o nel caso in cui l'andamento della sperimentazione clinica lo determini, la facoltà di modificare alcune condizioni contrattuali ai sensi dell'art.120, comma 9 del D.Lgs.36/2023., il che potrà altresì implicare una riduzione delle attività da espletare e/o il recesso anticipato dal contratto.

Possono partecipare alla gara le imprese in possesso dei requisiti minimi stabiliti dal Decreto 15/11/2011 "Definizione dei requisiti minimi per le organizzazioni di ricerca e contratto (CRO) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali" e pertanto autocertificate presso l'AIFA.

La CRO dovrà essere in grado di svolgere servizi di ricerca professionali e manageriali per lo Studio di cui sopra, in conformità ai più alti standard e nel rispetto delle migliori pratiche cliniche. La CRO dovrà svolgere le sue attività nel rispetto delle normative italiane vigenti ed, in particolare, osservare le norme stabilite dal D.M. del 15/11/2011 "Definizione dei requisiti minimi per le organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali", pubblicato sulla G.U. n. 11 del 14/01/2012, inoltre dovrà obbligatoriamente essere iscritta, al momento della presentazione dell'offerta, al registro delle CRO autocertificate. Tutte le attività identificate devono seguire le procedure operative standard della CRO.

Art. 2. (Descrizione del servizio)

Il servizio di clinical triad monitor oggetto di appalto si concretizza nel monitoraggio della sperimentazione multicentrica, analisi dei dati e gestione di tutti gli aspetti correlati alla ricerca inclusa la gestione dei comitati etici dello studio clinico denominato "PROPHYLACTIC CD45RA+ DEPLETED DLI AFTER ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN HIGH-RISK ACUTE MYELOID LEUKEMIA (AML) di cui l'Azienda Ospedaliera "Ospedali Riuniti Villa Sofia – Cervello è coordinatore.

A tal fine si riporta di seguito la sinossi dello studio:

Title	Infusione profilattica di linfociti del donatore depleti in CD45RA+ dopo trapianto allogenico in pazienti con leukemia mieloide acuta ad alto rischio.
Investigator Sponsor	Ospedale Cervello
Study coordinator	Luca Castagna
Protocol identifying number	
Protocol version date	v3 23/11/2022 v4 28/5/2024
Background and rationale	<p>La leucemia mieloide acuta è la prima indicazione al trapianto di cellule staminali allogeniche.</p> <p>Nei pazienti con LMA, la sopravvivenza dopo ALLO-SCT è condizionata da diversi fattori come lo stato della malattia all'ALLO [(remissione completa (CR vs altro)], numero di CR (prima vs più avanzata), citogenetica (normale vs complessa vs monosomica), anomalie molecolari (FLT3-ITD, ASXL1, RUNX1, p53), malattia residua minima persistente a diversi punti temporali misurata mediante PCR o citofluorimetria multiparametrica, chimerismo misto stabile, AML secondaria.</p> <p>In tutti questi pazienti, il tasso di recidiva dopo ALLO-SCT varia dal 30% al 60%, con una sopravvivenza breve dopo la recidiva (Cornelissen, 2016).</p> <p>Il regime di condizionamento mieloablativo (MAC) può ridurre il rischio di recidiva, ma solo i pazienti giovani e/o fit sono in grado di tollerare la chemioterapia intensiva. D'altra parte, la maggior parte dei pazienti con AML ha più di 65 anni e ha ricevuto regimi di condizionamento a intensità ridotta (RIC), con un rischio più elevato di recidiva.</p> <p>Alcuni interventi post-trapianto possono ridurre il rischio di recidiva. In particolare, nell'AML FLT3+, è stato dimostrato che inibitori TKI più o meno specifici (sorafenib o gilteritinib) riducono il tasso di recidiva e migliorano la sopravvivenza se somministrati dopo ALLO-SCT. A tale scopo potrebbero essere utilizzati anche farmaci meno specifici come venetoclax o agenti ipometilanti.</p>

	<p>Lo sfruttamento del sistema immunitario del donatore per ridurre il rischio di recidiva mediante l'infusione di linfociti del donatore (DLI) è stato utilizzato a lungo. Mentre la prima evidenza di attività è stata riportata nella LMC, la loro efficacia è stata meno dimostrata nei pazienti con LMA con recidiva evidente dopo ALLO, con risultati migliori se accoppiati ad altri farmaci. I DLI non manipolati (umDLI) sono più attivi nei pazienti ad alto rischio senza recidiva citologica evidente, come quelli con chimerismo misto o con caratteristiche ad alto rischio prima di ALLO. Infatti, in queste ultime categorie, umDLI riduce significativamente il rischio di ricaduta.</p> <p>Infusioni multiple di umDLI possono indurre malattia del trapianto contro l'ospite (CI globale aGVHD 13% e cGVHD 14%) e, meno frequentemente, ipoplasia/aplasia (11%), con conseguente rischio di morte tossica (9%) (Patriarca, 2020). In letteratura, la mortalità correlata alla tossicità dopo umDLI varia dal 5% al 22%.</p> <p>È noto che le cellule T CD3 naïve (CD3N) sono responsabili dell'induzione della GVHD, mentre i CD3 della memoria sono protettivi contro le ricadute e le infezioni. Le cellule CD3N sono arricchite nell'espressione CD45RA sulla loro superficie e possono essere catturate selettivamente da anticorpi specifici. Il prodotto ottenuto è depleto di CD3N-CD45RA+, con basso rischio di sviluppare GVHD, pur mantenendo efficaci le proprietà di reagire contro le cellule leucemiche e di migliorare l'immunoricostruzione contro i microrganismi.</p> <p>Mentre sono stati pubblicati diversi studi principalmente sulla sicurezza del DLI depleti di CD45RA, l'effetto antileucemico con riduzione del rischio di recidiva è meno provato (Castagna 2021, Maung 2020).</p> <p>In questo studio prospettico, l'obiettivo principale è dimostrare l'efficacia e la sicurezza del DLI depleti di CD45RA+ (DLI modificato, mDLI), somministrati come profilassi nei pazienti ad alto rischio. AML are the first indication to perform consolidative allogeneic stem cell transplantation.</p>
Phase	Studio prospettico randomizzato di fase 2
Population and patient selection criteria	<p>In questo studio saranno inclusi I pazienti che hanno ricevuto un trapianto allogenico qualsiasi donatore qualsiasi regime di condizionamento (MAC, RIC, NMA) qualsiasi sorgente di cellule staminali LAM ad alto rischio</p> <p>I pazienti sono esclusi se hanno: Recidiva ematologica della LAM GVHD acuta o cronica attiva Cortisone > 0.5 mg/kg at g +60 (randomizzazione) Infezione virale, batterica o fungina non controllata Graft failure Poor graft function</p>
Study design and study duration	<p>Questo è un studio multicentrico, aperto, randomizzato, controllato di fase 2. La durata dello studio sarà 3 anni. I centri coinvolti sono Ospedale Cervello Palermo (L Castagna) Ospedale La Maddalena (M Musso) Ospedale Catania (G Milone) Ospedale Pescara (S Santarone) Ospedale Caldarelli Napoli (A Picardi) Ospedale Gemelli Roma (S Sica) Ospedale Le Molinette Torino (B Bruno) Ospedale Udine (F Patriarca) Ospedale S. Martino Genova (AM Raiola)</p>
	<p>In questo studio prospettico, sono pianificate 3 infusioni di linfociti modificati: 1 infusione al giorno +120 e le altre dopo 4-6 settimane dalla precedente, in assenza di GVHD o alter complicanze.</p>

	<p>I pazienti eleggibili inizieranno lo screening per l'inclusione al g +60. La dose di mDLI dose è differente in funzione del tipo di donatore Donatore aploidentico: 1 mDLI 5 x 10⁵ CD3+/kg del ricevente 2 mDLI 1 x 10⁶ CD3+/kg del ricevente 3 mDLI 5 x 10⁶ CD3+/kg del ricevente Donatore HLAid familiare e MUD 1st mDLI 5 x 10⁶ CD3+/kg del ricevente 2nd mDLI 1 x 10⁷ CD3+/kg del ricevente 3rd mDLI 5 x 10⁷ CD3+/kg del ricevente Donatore volontario Mismatched 1st mDLI 1 x 10⁶ CD3+/kg del ricevente 2nd mDLI 5 x 10⁶ CD3+/kg del ricevente 3rd mDLI 1 x 10⁷ CD3+/kg del ricevente Gestione dei farmaci immunosoppressori. La riduzione della Ciclosporina inizia dal g +60 per essere sospesa tra il giorno +90-100.</p>
Objectives	<p>L'obiettivo principale dello studio è dimostrare l'efficacia di infusione di mDLI nel ridurre l'incidenza cumulativa di recidiva ad 1 anno dopo il trapianto allogenico in pazienti con LAM ad alto rischio. L'end point primario è la sopravvivenza libera da recidiva di a 1 anno. Gli end point secondari sono Overall survival CI aGVHD dopo mDLI CI cGVHD dopo mDLI CI di infezioni virali e fungine dopo mDLI Tossicità emopoietica delle mDLI</p>
Statistical methods, data analysis	<p>Definizione della dimensione del campione Si calcola che siano necessari 80 pazienti per dimostrare una riduzione dell'incidenza cumulativa di recidiva a 1 anno dopo ALLO-SCT nel braccio sperimentale dal 40% al 20%, a un livello significativo a due code di 0,05 e all'80% di potenza statistica. Ipotizzando un tasso di abbandono e/o di soggetti non valutabili di circa il 10%, verranno arruolati nello studio 88 soggetti. Piano di analisi statistica Analisi di efficacia (tutta la popolazione trattata): statistiche descrittive ed elenchi di soggetti verranno utilizzati per riassumere i dati. Per le variabili continue, verranno utilizzati il numero di osservazioni, le medie, le deviazioni standard, le mediane e gli intervalli. Per le variabili discrete, verrà calcolata la frequenza. Per le variabili time-to-event, verranno fornite le stime di Kaplan-Meier. I confronti tra bracci sperimentali e di controllo saranno condotti a un livello alfa a 2 code di 0,05, salvo diversa indicazione. Quando applicabile, verranno forniti intervalli di confidenza (IC) al 95% per gli endpoint. Endpoint di efficacia: L'endpoint primario è l'incidenza cumulativa di recidiva a 1 anno dopo ALLO-SCT in pazienti ad alto rischio trattati con mDLI Gli endpoint secondari sono: <input type="checkbox"/> sopravvivenza libera da progressione (PFS) a 1 anno, definita come il tempo dalla prima data mDLI fino alla progressione della malattia (valutata dallo sperimentatore attraverso criteri) o morte per qualsiasi causa, a seconda di quale si verifichi per prima. <input type="checkbox"/> Sopravvivenza globale (OS), definita come il tempo dalla data del primo mDLI fino alla data del decesso per qualsiasi causa. <input type="checkbox"/> Incidenza cumulativa (IC) di aGVHD dopo mDLI, definita come i casi incidenti di GVHD acuta divisi per i pazienti arruolati</p>

	<p><input type="checkbox"/> CI cGVHD dopo mDLI, definito come i casi incidenti di GVHD cronica divisi per i pazienti arruolati</p> <p><input type="checkbox"/> CI delle infezioni virali e fungine dopo mDLI, definito come le infezioni virali e fungine incidenti divise per i pazienti arruolati</p> <p><input type="checkbox"/> Tossicità ematopoietica dopo mDLI, definita come la percentuale di pazienti con aplasia di nuova insorgenza.</p> <p>Analisi della sicurezza (popolazione di sicurezza): L'analisi dei dati sulla sicurezza sarà condotta sulla popolazione della sicurezza. Le variabili di sicurezza da analizzare includono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • incidenza cumulativa di GVHD acuta o cronica dopo l'infusione di mDLI. • incidenza cumulativa di aplasia (definita come ANC inferiore a 500) <p>In generale, le variabili continue saranno riassunte utilizzando statistiche descrittive (n, media, mediana, deviazione standard, errore standard e range). Le variabili categoriche saranno riassunte utilizzando frequenze e percentuali. Non è previsto alcun test statistico formale.</p> <p>I parametri degli eventi avversi da valutare sono il tipo, l'incidenza e l'intensità degli eventi avversi; la relazione tra eventi avversi e trattamento in studio; e l'azione intrapresa rispetto al trattamento in studio a causa di eventi avversi.</p>
Ethical considerations	<p>Il ricercatore responsabile assicurerà che questo studio sia condotto in accordo con la Dichiarazione di Helsinki (emendamenti di Tokyo, Venezia, Hong Kong e Somerset West) o con le leggi e i regolamenti del paese, a seconda di quale fornisce la massima protezione del paziente.</p> <p>Il protocollo è stato scritto e lo studio sarà condotto secondo le linee guida ICH per la buona pratica clinica</p> <p>Il protocollo e i suoi allegati sono soggetti a revisione e approvazione da parte del(i) Comitato(i) etico(i) indipendente(i) competente(i).</p>
Study time table	

Si riporta altresì l'elenco delle attività dello studio:

ATTIVITA'	€	Unità	€	
A) PROTOCOLLO DI STUDIO				0,00 €
1) Calcolo del campione/Disegno statistico	0,00	0	0,00	
2) Stesura Sinossi	0,00	0	0,00	versione finale della sinossi in italiano fornita dallo Sponsor
3) Revisione e traduzione Sinossi	0,00	0	0,00	
4) Stesura protocollo di studio	0,00	0	0,00	
5) Finalizzazione/Revisione protocollo di studio	0,00	0	0,00	versione finale del protocollo fornita dallo Sponsor
6) Stesura Emendamento non sostanziale al protocollo	0,00	0	0,00	
7) Revisione Emendamento non sostanziale al protocollo	0,00	0	0,00	
8) Stesura Emendamento sostanziale al protocollo	0,00	0	0,00	
9) Revisione Emendamento sostanziale al protocollo	0,00	0	0,00	
10) Traduzione Emendamento sostanziale/non sostanziale	0,00	0	0,00	
Note:				

ATTIVITA'	€	Unità	€	
B) DATI DELLO STUDIO				7.560,00 €
1) Stesura draft CRF	400,00	1	400,00	
2) Revisione / Approvazione versione finale CRF	0,00	0	0,00	
3) Stampa CRF in carta chimica triplice copia	0,00	0	0,00	
4) Invio CRF ai centri sperimentali (1 spedizione / centro)	0,00	0	0,00	
5) Sviluppo e implementazione e-CRF	2.530,00	1	2.530,00	12-15 pagine
6) Stesura Manuale utente e-CRF	0,00	0	0,00	incluso
7) Processo di validazione e-CRF e DB (*)	1.750,00	1	1.750,00	
8) Help desk/supporto tecnico da remoto	0,00	0	0,00	
9) Hosting / backup / mantenimento (per mese)	80,00	36	2.880,00	
10) Stesura Diario/Questionario paziente	0,00	0	0,00	
11) Revisione/Approvazione Diario/Questionario	0,00	0	0,00	
12) Stampa questionari paziente	0,00	0	0,00	
13) Distribuzione Diario/Questionari ai centri	0,00	0	0,00	

ATTIVITA'	€	Unità	€	
Note: (*) Il processo include: CRF annotata, creazione lista controlli, Piano di validazione, specifiche requisiti utente, specifiche funzionali, analisi del rischio, Piano di test, protocollo di qualifica, protocollo di qualifica operativa, protocollo di qualifica delle prestazioni, test di accettazione da parte dell'utente, rapporto di convalida, documento di rilascio.				
C) CONSENSO INFORMATO/FOGLIO INFORMATIVO PER IL PAZIENTE, LETTERA AL MEDICO CURANTE				0,00 €
1) Finalizzazione documenti paziente (foglio informativo, consenso privacy, etc.)	0,00	0	0,00	versione finale dei documenti paziente fornita dallo Sponsor
2) Revisione / Approvazione versione finale	0,00	0	0,00	
3) Traduzione documenti paziente	0,00	0	0,00	
4) Revisione documenti in accordo alle richieste del CE	0,00	0	0,00	
5) Revisione documenti in accordo alle specifiche dell'emendamento	0,00	0	0,00	
6) Card paziente (realizzazione e stampa)	0,00	0	0,00	
7) Distribuzione documenti ai centri	0,00	0	0,00	incluso in E5
Note:				
D) START-UP				6.140,00 €
1) Selezione dei centri	0,00	0	0,00	
2) Ottenimento Numero Eudract /Numero EU CT	90,00	1	90,00	supporto allo Sponsor per l'ottenimento del numero Eu CT e per la registrazione dello Sponsor in CTIS

D) segue START-UP				6.140,00 €
3) Finalizzazione documenti e sottomissione al MSC (tramite CTIS) - parte I	1.700,00	1	1.700,00	incluso follow-up e aggiornamento allo Sponsor fino all'ottenimento dell'approvazione. Versioni finali dei documenti fondamentali fornite dallo Sponsor (protocollo, sinossi in italiano, consenso informato e consenso privacy, etc.)
4) Implementazione e raccolta documenti centro specifici	350,00	9	3.150,00	raccolta di tutti i documenti centro specifici necessari alla sottomissione dello studio, incluso follow-up e aggiornamenti
5) Sottomissione al CET (tramite CTIS) - parte II	1.200,00	1	1.200,00	incluso follow-up e aggiornamenti fino all'ottenimento dell'approvazione
6) Finalizzazione documenti emendamento sostanziale e sottomissione al MSC (tramite CTIS) - parte I	700,00	0	0,00	quotazione per singolo emendamento, voce quotata ma non inclusa nel budget, se necessario durante lo studio
7) Implementazione documenti centro specifici per emendamento sostanziale	120,00	0	0,00	quotazione per singolo emendamento, voce quotata ma non inclusa nel budget, se necessario durante lo studio
8) Sottomissione emendamento sostanziale al CET (tramite CTIS) - parte II	400,00	0	0,00	quotazione per singolo emendamento, voce quotata ma non inclusa nel budget, se necessario durante lo studio
9) Sottomissione emendamento non sostanziale al CET	250,00	0	0,00	quotazione per singolo emendamento, voce quotata ma non inclusa nel budget, se necessario durante lo studio
10) Negoziazione e finalizzazione contratti con i centri	0,00	0	0,00	contratti con i centri per la gestione dei dati secondo GDPR, attività svolta dallo Sponsor
Note:				
E) SET-UP DELLO STUDIO				1.700,00 €
Trial Master File cartaceo				
1) Allestimento TMF Generale - IF centri	80,00	10	800,00	1 General File e 1 Investigator's File/centro in accordo alle SOP di Fullcro
2) Allestimento ISF centri	80,00	9	720,00	1 Investigator's Site File/centro in accordo alle SOP di Fullcro
3) Gestione TMF/IFs durante lo studio (costo mensile)	0,00	0	0,00	attività svolta dallo Sponsor

ATTIVITA'	€	Unità	€	
4) Riconciliazione finale TMF/IFs	0,00	0	0,00	attività svolta dallo Sponsor
5) Distribuzione ISF ai centri	20,00	9	180,00	
6) Distribuzione TMF Generale + IF centri allo Sponsor	0,00	0	0,00	
Note:				
Trial Master File elettronico				
1) Personalizzazione della piattaforma secondo i requisiti dello studio	0,00	0	0,00	
2) Uso e mantenimento (costo mensile)	0,00	0	0,00	
3) Gestione eTMFs durante lo studio (costo mensile)	0,00	0	0,00	
4) Training sull'eTMF ad utenti esterni	0,00	0	0,00	
Note:				
F) MEETING				2.940,00 €
1) INVESTIGATOR'S MEETING organizzazione/coordinamento	0,00	0	0,00	
2) Partecipazione del personale della CRO all' Investigator's meeting	0,00	0	0,00	
3) Investigator's meeting via web	140,00	3	420,00	partecipazione di 2 CRA da remoto, durata meeting 3 ore
4) Organizzazione (100% logistica)	0,00	0	0,00	
5) Materiali e presentazioni	0,00	0	0,00	
6) Training della eCRF agli sperimentatori	0,00	0	0,00	incluso durante le SIV (Site Initiation Visit)
7) Meeting di avvio studio	0,00	0	0,00	
8) Meeting con lo Sponsor	0,00	0	0,00	
9) Meeting con lo Sponsor via web - partecipazione del PM	0,00	0	0,00	
10) Meeting con lo Sponsor via web - partecipazione del CRA	140,00	18	2.520,00	1 ora/call/CRA. Quotato 1 web meeting/ogni 2 mesi durante i 36 mesi di studio
11) Meeting con il Board (1 giorno/uomo)	0,00	0	0,00	
Note:				
G) PROJECT MANAGEMENT - coordinamento dello Studio				2.160,00 €
1) Stesura Project Management Plan	0,00	0	0,00	
2) Revisione Project Management Plan	0,00	0	0,00	
3) Project Manager dedicato	80,00	18	1.440,00	6 h/mese di supporto del PM durante la fase di start-up dello studio per la durata di 3 mesi. Le restanti attività di coordinamento e supervisione dello studio e dei CRA, la revisione e approvazione dei report di monitoraggio, saranno svolte da personale dello Sponsor
4) Report sullo stato di avanzamento dello Studio (mensile)	0,00	0	0,00	attività svolta dallo Sponsor
5) Gestione TMF/IFs	0,00	0	0,00	attività svolta dallo Sponsor

G) segue PROJECT MANAGEMENT - coordinamento dello Studio				2.160,00 €
6) Revisione Newsletter	0,00	0	0,00	attività svolta dallo Sponsor
7) CTA	0,00	0	0,00	
8) Training sulle SOP di Fullcro *	90,00	8	720,00	meeting della durata complessiva di 8 ore
Note: * Training al Project Manager dello Sponsor sulle SOP di Fullcro utilizzate per le attività di monitoraggio e per la gestione degli archivi di studio (TMF Generale, IF).				
H) MONITORAGGIO				32.800,00 €
1) Stesura Monitoring Plan (Piano di Monitoraggio)	700,00	1	700,00	

ATTIVITA'	€	Unità	€	
2) Revisione Monitoring Plan	0,00	0	0,00	
3) Training ai Monitor in presenza	0,00	0	0,00	
4) Training ai Monitor via web	140,00	3	420,00	meeting della durata complessiva di 3 ore, partecipazione di 2 CRA (Monitor)
5) Visita di inizio studio al centro	800,00	9	7.200,00	tempo di viaggio, costi di viaggio, tempo di visita, preparazione della visita/report della visita e follow-up inclusi
6) Visita di monitoraggio al centro	800,00	18	14.400,00	tempo di viaggio, costi di viaggio, tempo di visita, preparazione della visita/report della visita e follow-up inclusi. Stimate 2 visite di monitoraggio/centro nel corso dei 36 mesi
7) Visita di chiusura studio al centro	800,00	9	7.200,00	tempo di viaggio, costi di viaggio, tempo di visita, preparazione della visita/report della visita e follow-up inclusi
8) Monitoraggio da remoto	0,00	0	0,00	
9) Contatti telefonici	20,00	144	2.880,00	1 contatto/centro/mese durante i primi 6 mesi di studio ed 1 contatto/centro/ogni 3 mesi durante i successivi 30 mesi di studio, incluso il report del contatto
10) Partecipazione del Project Leader alle visite di monitoraggio	0,00	0	0,00	

Note:

I) FARMACOVIGILANZA				19.460,00 €
1) Registrazione dell'Organizzazione in EMA Organisation Management System (OMS)	350,00	1	350,00	registrazione di 2 utenti e dello Sponsor in EV (Eudravigilance)
2) Registrazione della Qualified Person (QP)/Responsible Person (RP) dell'Organizzazione per EudraVigilance (EV) in EMA account management	1.200,00	1	1.200,00	

I) segue FARMACOVIGILANZA				19.460,00 €
3) Registrazione di altri utenti (Trusted deputy dell'Organizzazione/utenti) per EV in EMA account management °	500,00	0	0,00	costo unitario: Euro 500. Voce quotata ma non inclusa nel budget, se necessario
4) Registrazione dell'IMP in EV Medicinal Product Database (XEVMPD) e aggiornamenti	450,00	1	450,00	costo unitario: Euro 450. Stimato un solo IMP (linfociti T) ipotizzando che la terapia standard sia somministrata secondo il regime di pratica clinica
5) Revisione delle sezioni di Safety nel protocollo e/o negli altri documenti di studio	0,00	0	0,00	
6) Stesura delle sezioni di Safety nel protocollo e/o negli altri documenti di studio	0,00	0	0,00	
7) Training sul protocollo, Safety Management Plan (SMP) (e sulle SOP *) allo staff di Farmacovigilanza	80,00	4	320,00	costo unitario: 80 euro/ora. Stimate 2 ore di trainig e la partecipazione di 2 persone per il team di Farmacovigilanza
8) Stesura prima versione SMP	1.100,00	1	1.100,00	
9) Revisione del SMP, se necessario^	0,00	0	0,00	
10) Gestione completa del SAE (compresa la valutazione medica e il follow-up e la produzione di report CIOMS)**	250,00	10	2.500,00	costo unitario: Euro 250/SAE. Assumendo circa il 12% dei pazienti (10) con almeno 1 SAE. Da calcolare a consuntivo in base al numero reale di SAE verificatisi durante lo studio

ATTIVITA'	€	Unità	€	
11) Notifica di Serious Unexpected Suspected Adverse Reactions (SUSAR) a EV (produzione di ICSR su EVWEB), compresa la valutazione medica	350,00	2	700,00	costo unitario: 350 euro/SUSAR. Si ipotizza il verificarsi di 2 SUSAR tra i SAE. Da calcolare a consuntivo
12) Notifica di sicurezza relativa alle SUSAR al CE coordinatore/sperimentatori/altra autorità competente (se applicabile)	120,00	2	240,00	costo unitario: 120 euro/notifica. Stimate 2 notifiche
13) Preparazione della Dear Doctor letter e distribuzione agli Sperimentatori	0,00	0	0,00	
14) Preparazione del DSUR	1.650,00	4	6.600,00	costo unitario: Euro 1650. 1 DSUR/anno. Stimati 4 DSUR
15) Notifiche di Sicurezza (DSUR, executive summary del DSUR, line-listings etc.) agli Sperimentatori/Autorità Competenti	100,00	4	400,00	costo unitario: 100 euro per invio. Stimati 4 invii
16) Scrittura del DSMB charter	0,00	0	0,00	
17) Gestione della Farmacovigilanza***	0,00	0	0,00	
18) Riconciliazione periodica del Safety Database con il Database clinico dello studio^^	200,00	3	600,00	costo unitario: 200 euro/riconciliazione. Stimate 3 riconciliazioni periodiche

ATTIVITA'	€	Unità	€	
19) Riconciliazione finale del Safety Database con il Database clinico dello studio^^	1.200,00	1	1.200,00	
20) Setting e archiviazione dei documenti di farmacovigilanza	100,00	36	3.600,00	costo unitario: 100/mese per 3 anni
21) Trasferimento dei documenti di Farmacovigilanza allo Sponsor	120,00	1	120,00	a conclusione dello studio
Note: ° Almeno 3 utenti sono necessari se Fullcro è l'unico deputato al rapporto di sicurezza in EV (uno per l'inserimento dei dati, uno per il controllo di qualità e uno per la revisione medica), * Solo nel caso in cui le SOP di Fullcro non siano utilizzate, ^ In caso di modifiche del protocollo impattanti o qualsiasi modifica dovuta diversa dalle SOP/organizzazione di Fullcro, ** Le ipotesi devono essere verificate e ricalcolate alla fine, *** In caso di servizio specifico h24, servizio di fine settimana, tempo extra richiesto, ^^ Solo in caso di Safety DB di Fullcro.				
Meetings/Comunicazioni				
1) Meeting di avvio studio	0,00	0	0,00	
2) Partecipazione a meeting del DSMB (inclusa la preparazione)	0,00	0	0,00	
3) Investigator's Meeting (sessione di training sulle procedure di reporting degli AE)	80,00	1	80,00	1 ora di meeting, formazione agli sperimentatori sulla segnalazione degli AE
4) Teleconferences/call di allineamento	0,00	0	0,00	
Note:				
L) GESTIONE DEI DATI				1.295,00 €
1) Data Management Plan	0,00	0	0,00	
2) Revisione del Data Management Plan	0,00	0	0,00	
3) Migrazione del Database	0,00	0	0,00	
4) Doppio Data Entry delle CRFs	0,00	0	0,00	
5) Data Entry del Questionario Paziente	0,00	0	0,00	
6) Data Entry del Diario Paziente	0,00	0	0,00	
7) Codifica dei dati	0,00	0	0,00	
8) Implementazione dei controlli per il Data Cleaning	0,00	0	0,00	
9) Data Cleaning: emissione e risoluzione delle query per paziente	0,00	0	0,00	

ATTIVITA'	€	Unità	€	
10) Rilascio provvisorio del Database	0,00	0	0,00	
11) Attività di chiusura del Database (Lock del DB, Esportazione dei dati, rilascio finale del DB, Report di rilascio)	800,00	1	800,00	
12) Preparazione CD/DVD (1CD/DVD/centro)	55,00	9	495,00	stampa delle e-CRF, incluse conferma di spedizione e ricezione
Note:				
GRAN TOTALE (IVA 22% ESCLUSA) - Attività di Farmacovigilanza incluse			74.055,00 €	

Art. 3. (Modalità di esecuzione del servizio)

Il servizio verrà attivato in funzione di effettive necessità del Responsabile Scientifico della Sperimentazione clinica Dott. Luca Castagna e la società aggiudicataria dovrà avviare il servizio entro e non oltre 5 (cinque) giorni naturali e consecutivi dalla richiesta di attivazione da parte del DEC, che ne darà notizia al RUP.

Lo studio multicentrico comprendente 9 centri in tutta Italia compreso il coordinatore.

I centri coinvolti sono:

- Ospedale Cervello Palermo (L Castagna)
 - Ospedale La Maddalena (M Musso)
 - Ospedale Catania (G Milone)
 - Ospedale Pescara (S Santarone)
 - Ospedale Caldarelli Napoli (A Picardi)
 - Ospedale Gemelli Roma (S Sica)
 - Ospedale Le Molinette Torino (B Bruno)
 - Ospedale Udine (F Patriarca)
 - Ospedale S. Martino Genova (AM Raiola)
- Durata dello studio: 36 mesi - Pazienti in studio: 88

A - ATTIVITA' DI START-UP DELLO STUDIO

start up di coordinamento dello studio:

- revisione del protocollo,
- redazione dei documenti essenziali dello studio come da DM 21-12-2007;

attività regolatorie:

- finalizzazione sottomissione ai Comitati Etici e all'Autorità Competente,
- negoziazione e finalizzazione contratti con Centri Satellite;

B - PROJECT MANAGEMENT

SET-UP dello studio

- pianificazione del programma di gestione generale dello studio e sua implementazione
preparazione di un piano comprensivo di una sinossi delle attività elaborate utilizzando il diagramma GANT

- preparazione e finalizzazione del programma di monitoraggio
- redazione del dossier dello studio per il Promotore (TMF)
- redazione dei dossier dei singoli centri (ISF)
- training e coordinamento delle attività del CRA
- gestione arruolamento pazienti
- reportistica sullo stato dell'arruolamento e avanzamento del progetto
- costante verifica, revisione, compilazione ed aggiornamento dei documenti regolatori dello studio per tutti i Centri partecipanti
- redazione e invio ai Comitati Etici (CE), alle Autorità Competenti (AC) del report annuale dell'andamento dello studio

C - MONITORAGGIO

- visita apertura centro,
- visita di monitoraggio in corso di studio,
- Preparazione ed esecuzione della visita di chiusura studio e stesura del relativo report,
- contatti e corrispondenze, a titolo esemplificativo e non esaustivo: corrispondenze con lo sponsor, sperimentatori, farmacia e laboratorio, aggiornamento della documentazione nel periodo di intervallo tra le visite di monitoraggio, gestione richieste di chiarimento e loro soluzioni, etc; eArchiviazione della documentazione;

D- DATA MANAGEMENT

- **e-crf** : sviluppo e convalida eCRF,
- **data manager** Gestione accesso utente, helpdesk emissione e tracciamento di query, generazione data set Stesura report finale;

E- COSTI SUPPLEMENTARI

- Spese generali per Viaggi e Meetings,
- Organizzazione call conference con i centri.

Art. 4.(Termini)

I termini indicati nel presente capitolato decorrono, sia per l'Azienda Ospedalsiera che per l'Impresa aggiudicataria, dal giorno successivo a quello in cui si sono verificati gli avvenimenti o prodotte le operazioni da cui debbono avere inizio i termini stessi.

Ove i termini siano indicati in giorni, questi si intendono in giorni di calendario e cioè naturali, consecutivi e continui.

Ove siano indicati in mesi, questi si intendono computati dalla data di decorrenza del mese iniziale, alla corrispondente data del mese finale. Se non esiste la data corrispondente, il termine si intende concluso nell'ultimo giorno del mese finale.

Quando l'ultimo giorno del termine cade di domenica o in giornata festiva o comunque non lavorativa, il termine si intende prolungato al successivo giorno lavorativo.

Art. 5.(Durata)

La durata dell'arruolamento e dello studio è fissata in 36 mesi e la sua attivazione è prevista dalla data della sottoscrizione del contratto.

Il contratto in oggetto si intenderà concluso una volta che verranno raccolti tutti i di interesse dello studio.

Art. 6.(Divieto di ritardare o sospendere il servizio)

Ritardo:

La Ditta aggiudicataria non può ritardare le prestazioni, con sua decisione unilaterale, in nessun caso, nemmeno quando siano in atto controversie con l'Azienda Ospedalsiera..

Il ritardo delle prestazioni per decisione unilaterale della Ditta aggiudicataria costituisce grave inadempienza contrattuale e tale da motivare la risoluzione del contratto per fatto del Fornitore qualora l'Impresa non riprenda il servizio entro il termine perentorio che verrà intimato dal DEC.

In tale ipotesi restano a carico della Ditta aggiudicataria tutti gli oneri e le conseguenze derivanti dalla risoluzione.

La Ditta aggiudicataria, dunque, dovrà garantire l'assenza di soluzione di continuità nell'espletamento del servizio.

Interruzione:

La Ditta aggiudicataria non può interrompere le prestazioni con sua decisione unilaterale in nessun caso, nemmeno quando siano in atto controversie con l'Azienda Ospedalsiera

L'interruzione del servizio di cui al presente capitolato comporta responsabilità penale della Ditta aggiudicataria, ai sensi dell'art.355 del Codice Penale, e costituisce causa di risoluzione immediata dell'appalto ex art.1456 del Codice Civile.

Si rimarca che le prestazioni richieste non possono essere interrotte neppure in caso di sciopero, prefigurandosi come "interruzione di pubblico servizio".

Art. 7.(Responsabilità ed obblighi dell'impresa aggiudicataria del servizio)

L'organizzazione del servizio è a totale carico dell'appaltatore, il quale deve utilizzare propri mezzi, propri materiali e proprio personale al fine di garantire lo svolgimento del servizio, così come descritto agli artt. 2 e 3 del presente capitolato di gara.

L'appaltatore risponde direttamente del comportamento del personale impiegato, delle inosservanze a quanto previsto nel presente capitolato speciale e dei danni e/o lesioni per colpa grave derivanti all'Azienda ed a terzi imputabili al personale stesso.

L'appaltatore ed il personale da esso impiegato devono uniformarsi a quanto previsto nel presente capitolato e a tutte le eventuali direttive di carattere generale e speciale impartite dall'Azienda per una corretta esecuzione del servizio.

L'appaltatore è responsabile nei confronti dell'Azienda dell'esatta e puntuale realizzazione del servizio affidato e dell'opera dei propri dipendenti e del personale impiegato per l'esecuzione del servizio.

L'appaltatore è responsabile nei confronti dell'Azienda dell'esatta e puntuale realizzazione del servizio affidato e dell'opera dei propri dipendenti e del personale impiegato per l'esecuzione del servizio.

L'appaltatore è tenuto ad assicurare l'assoluta continuità nello svolgimento del servizio in appalto, concordando con il Direttore dell'Esecuzione del servizio eventuali comportamenti da seguire in presenza di situazioni che ne dovessero compromettere la regolarità.

L'appaltatore è tenuto ad adottare, a sua cura e spese, tutte le misure idonee per evitare danni, fermo restando che il risarcimento degli stessi, quando abbiano a verificarsi, è a completo carico dello stesso, senza alcun indennizzo da parte dell'Azienda.

Per quanto sopra, l'appaltatore esonera l'Azienda da qualsiasi responsabilità inerente l'esecuzione dell'appalto.

A garanzia dell'Azienda per danni relativi a persone o cose, l'appaltatore dovrà possedere, per tutta la durata del contratto (comprese eventuali proroghe), un'adeguata polizza assicurativa a copertura di tutti i rischi (es. RCT/RCO, ecc..) derivanti dall'espletamento del servizio per un minimo di € 5.000,00 (Massimale Unico), copia della quale dovrà essere consegnata alla UOC Provveditorato prima della sottoscrizione del contratto.

Eventuali eccedenze di danno rispetto al predetto massimale rimarranno comunque a carico dell'Impresa esecutrice.

L'Azienda Ospedaliera trasmetterà all'appaltatore le richieste di risarcimento danni pervenute da terzi, connesse e comunque derivanti dalle prestazioni oggetto dell'appalto. L'appaltatore provvederà, non appena ricevuta la comunicazione, con apposita dichiarazione, a sollevare l'Azienda da ogni responsabilità.

Le eventuali spese anche giudiziali, che l'Azienda dovesse sostenere per i danni provocati dall'appaltatore, sono integralmente a carico di quest'ultimo, che sarà tenuto prontamente a rimborsarle su semplice richiesta dell'Azienda.

L'appaltatore dovrà applicare, nei confronti dei lavoratori impiegati nel servizio, condizioni normative, retribuite, previdenziali ed assicurative conformi a quelle fissate dalle disposizioni legislative e dai contratti ed accordi collettivi di lavoro applicabili alla categoria e, in generale, da tutte le leggi e norme vigenti o emanate nel corso dell'appalto, sollevando l'Azienda da ogni responsabilità al riguardo.

L'Azienda si riserva, pertanto, il diritto di richiedere all'appaltatore di esibire, in qualsiasi momento nel corso dell'appalto, la certificazione comprovante l'iscrizione del proprio personale a tutte le forme di assistenza e previdenza obbligatorie per legge.

Il mancato adempimento degli obblighi contributivi, previdenziali ed assicurativi, accertato dall'Azienda o ad essa segnalato dall'Ispettorato del Lavoro, si configurerà come inadempienza dell'appaltatore che potrà comportare la risoluzione del contratto. Trova comunque applicazione quanto disposto dal D.Lgs 50/2016 e s.m.i..

Art. 8.(Subappalto)

In relazione alla particolarità del servizio di cui trattasi, non è consentito il subappalto.

Art. 9.(Verifiche e controlli)

La vigilanza e il controllo dell'applicazione di quanto previsto dal presente capitolato, saranno svolti dal Direttore dell'Esecuzione del Contratto.

A tal fine il Direttore dell'esecuzione svolge tutte le attività che si rendano opportune per assicurare il perseguimento dei compiti sopra indicati, ai sensi di quanto previsto dal D.Lgs. 36/2023 e dall'Allegato II.14 del medesimo D.lgs. 36/2023.

Il DEC trasmetterà all'Impresa aggiudicataria le osservazioni e le eventuali contestazioni comunicando tempi e modi di adeguamento alle prescrizioni.

In tal caso, la contestazione effettuata, ha valore anche in assenza della firma del Referente dell'Impresa aggiudicataria.

In caso di mancato adeguamento alle prescrizioni o di reiterare inadempienze agli obblighi contrattuali, l'Azienda applicherà le penali secondo quanto previsto dagli atti di gara . L'importo delle penali verrà trattenuto mediante compensazione del corrispettivo mensile totale dovuto all'Impresa che sarà tenuta a emettere nota di accredito per l'importo della penale applicata a regolarizzazione delle fatture. In subordine si farà luogo all'incameramento della cauzione, entro i limiti dell'importo dovuto a titolo di penale.

Art. 10.(Nomina responsabile esterno e trattamento dati ex art. 28 Reg. UE 2016/679)

L'Azienda Ospedaliera e la Società affidataria sono consapevoli dell'importanza della protezione dei dati personali e dichiarano di essere a conoscenza di quanto prescritto dalle disposizioni normative loro applicabili in materia di protezione dei dati.

Ad integrazione e specifica degli obblighi di protezione dei dati derivanti dalla suddetta norma, la società contraente per quanto concerne il trattamento dei dati derivante dall'esecuzione del contratto di servizio di assistenza medica in oggetto, ai sensi dell'art.28 Reg. (UE) 2016/679, quale "Responsabile del trattamento", dovrà attenersi alle disposizioni contenute nel Reg. (UE) 2016/679 e nel D.Lgs. 196/2003 e s.m.i. a tutte le prescrizioni di seguito e a quelle successive che il titolare del trattamento riterrà di dettare, senza oneri aggiuntivi per quest'ultimo.

Il "Responsabile esterno" deve trattare i dati personali esclusivamente nella misura necessaria a fornire il servizio di cui alla presente lettera di invito.

In particolare, il "Responsabile esterno" deve:

- trattare i dati esclusivamente per il raggiungimento della finalità che determina anche la durata del trattamento stesso e comunque al termine dell'affidamento dell'incarico i dati personali di titolarità Azienda Ospedaliera non potranno più essere trattati dalla Società affidataria: i dati dovranno essere cancellati o restituiti all'Azienda Ospedaliera e dovranno essere cancellate tutte le copie esistenti, fatti salvi i trattamenti previsti da specifiche disposizioni di legge;
- rispettare ed applicare le misure di sicurezza idonee a salvaguardare la riservatezza, l'integrità e la completezza dei dati trattati, ai sensi di quanto disposto dall'art. 32 del Reg. (UE) 2016/679. In particolare – in considerazione dello stato dell'arte, dei costi di attuazione, della natura, dell'oggetto, del contesto e delle finalità del trattamento, come anche, del rischio derivante da distruzione, perdita, modifica, divulgazione non autorizzata o accesso in modo accidentale o illegale a dati personali trattati – si impegna a mettere in atto le misure tecniche e organizzative previste dal D.Lgs 82/2005, norme AgID e dalle disposizioni normative e regolamentari in materia;

- garantire la riservatezza dei trattamenti, anche vincolando alla riservatezza i propri dipendenti impegnando loro e chiunque agisca sotto la responsabilità della società contraente e abbia accesso ai dati personali a non trattare tali dati se non per le finalità del trattamento e comunque dopo averli istruiti adeguatamente;
- farsi autorizzare dal titolare del trattamento per ricorrere ad altri responsabili del trattamento (ciascuno diventa “sub-responsabile del trattamento”) che devono rispettare le condizioni previste ai paragrafi 2 e 4 dell’art.28 Reg. (UE) 2016/679. Il “sub responsabile del trattamento” è autorizzato a trattare dati personali esclusivamente allo scopo di eseguire le attività per le quali tali dati personali siano stati forniti alla società contraente ed è fatto loro divieto di trattare tali dati personali per altre finalità. Se la società contraente ricorre a “sub responsabili del trattamento”, essi saranno vincolati, per iscritto, da obblighi di protezione dei dati che assicurino almeno lo stesso livello di protezione previsto nel contratto;
- adottare tutte le misure che consentano un livello di sicurezza dei dati personali adeguato al rischio;
- tenere il registro del trattamento dei dati per conto del titolare ai sensi dell’art.30 com.2, Reg (UE) 2016/679;
- prestare assistenza al titolare per consentirgli di evadere le richieste inerenti l’esercizio dei diritti degli interessati ai sensi degli artt. 11 e seguenti del Reg. (UE) 2016/679 e degli artt. 7 e seguenti del D. Lgs. 196/2003;
- assistere il titolare del trattamento, nel rispetto degli obblighi e dei tempi previsti dagli artt.32 al 36 Reg (UE) 2016/679 per la sicurezza del trattamento, la notifica delle violazioni; le valutazioni di impatto e la consultazione preventiva.

Le violazioni di dati personali (data breach) devono essere comunicate al titolare entro 24h dall’avvenuta conoscenza dell’evento.

L’affidataria è tenuta a comunicare luogo data e sto e città dove vengono conservati i dati personali:

L’eventuale trasferimento di dati personali verso un paese terzo (extra UE) o un’organizzazione internazionale è ammesso solo se conforme agli articoli 44 e seguenti del Reg. (UE) 2016/679 specificando che dovranno essere garantite da parte della società aggiudicataria le misure tecniche e organizzative adeguate al fine di proteggere i diritti dei terzi interessati, l’esistenza di meccanismi di trasferimento tracciati e la documentazione delle opportune misure di sicurezza messe in atto.

Il titolare, in ogni caso, si riserva di avviare attività di audit a campione o in seguito a specifiche segnalazioni.

E’ facoltà della società allegare documentazione integrativa purchè non in contrasto con il presente documento.

Si comunica a tal riguardo che i nominativi dei Responsabili verranno pubblicati sul sito internet dell’Azienda.