



ALLEGATO A
CAPITOLATO TECNICO

**d.lgs. 50/2016, per la attivazione di servizi da parte di Alleanza
Contro il Cancro del “Servizio di supporto analitico al progetto
GerSom mediante tecniche di machine learning e deep learning”**

CIG: 85170170C6

CAPITOLATO TECNICO

1. PREMESSA	3
2. DEFINIZIONI	4
3. OGGETTO DEL SERVIZIO	5
4. SPECIFICHE ATTIVITÀ DEL SERVIZIO	5
5. DETERMINAZIONE DEL VALORE PRESUNTO DELL'APPALTO	6
6. DURATA DEL SERVIZIO	6
7. MODALITÀ DI PAGAMENTO	7
8. VERIFICA DI CONFORMITÀ	7
9. MODIFICAZIONI DELL'APPALTO	8
10. GARANZIA DEFINITIVA	8
11. DIRETTORE DELL'ESECUTORE	9
12. PENALI	9

1. PREMESSA

Alleanza Contro il Cancro, è la principale associazione di ricerca oncologia italiana, fondata dal Ministero della Salute, conta oggi la partecipazione di 27 Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, dell'AIMaC, dell'Italian Sarcoma Group, della Fondazione CNAO e dell'Istituto Superiore di Sanità, che ne ospita gli uffici.

Tra ACC e il Ministero della Salute è stata stipulata una convenzione avente ad oggetto la regolazione dell'affidamento del progetto di ricerca "GerSom" finalizzato allo "Studio di fattibilità per la diagnosi genomica congiunta di rischio genetico e di sensibilità ai nuovi farmaci nelle neoplasie del seno, ovaio e colon".

ACC è nominato soggetto attuatore del Progetto di Ricerca a cui è deputato l'acquisto delle attrezzature e servizi necessarie e il reclutamento del personale esterno di supporto (artt. 4 e 5), in favore degli IRCCS partecipanti.

Il progetto GerSom ha come obiettivo generale lo studio della fattibilità di un percorso diagnostico congiunto al momento della diagnosi di cancro, verso l'identificazione di:

- geni terapeuticamente rilevanti nel tumore, a scopo prognostico e per indirizzare la terapia
- geni predisponenti il cancro (CPG) nella linea germinale, per una mappatura del rischio genetico di tumore. Chiave di volta della progettualità è la generazione di dati di next-generation sequencing (NGS) a partire da campioni biologici dei pazienti, cui dovrà seguire un percorso analitico volto da un lato a massimizzare la qualità e attendibilità dei dati generati, dall'altro a estrarre conoscenza per l'ottimizzazione della gestione del paziente oncologico.

In questo contesto, è necessario assicurarsi la messa a punto ed esecuzione di analisi con tecniche di *Machine Learning* e *Deep Learning*, denominate anche *Artificial Intelligence* (AI), su dati NGS da oltre 3500 pazienti, sia sul DNA tumorale che su quello germinale.]

Queste analisi dovranno focalizzarsi in particolare su alcuni degli obiettivi specifici del progetto, come di seguito dettagliato:

- "Automazione del processo di acquisizione, analisi e interpretazione dei dati NGS". Tecniche di AI verranno impiegate in particolare per l'ottimizzazione di variant discovery/calling/filtering; particolarmente rilevante sarà il contributo di tecniche di AI all'identificazione e interpretazione di varianti somatiche in contesti tecnicamente impegnativi, quali scarsa qualità del materiale di partenza, diluizione del DNA tumorale con DNA stromale, frequenze alleliche particolarmente basse, al limite della soglia del rumore.
- "Sviluppo e validazione di protocolli per la definizione del significato clinico delle varianti alleliche dei CPGs". In questo caso le tecniche di AI verranno applicate sui dati generati

dal progetto ma anche su analoghi dati disponibili nei repositories pubblici, in modo da avere ampie serie di dati indipendenti per il training e la validazione dei sistemi di apprendimento automatico. Risulterà particolarmente rilevante l'applicazione di queste metodologie per estrarre ipotesi biologiche e terapeutiche da varianti di significato sconosciuto, sia germinali che somatiche.

- *“Promozione di un database per l’interpretazione del significato clinico delle mutazioni di CPGs in tumori e di Trial Clinici per il trattamento di pazienti con mutazioni di CPGs”*. Gli strumenti analitici sviluppati nel corso del progetto dal Prestatore del Servizio dovranno essere tali da poter essere interfacciati con il sistema centralizzato di gestione dati del progetto GERSOM ove convogliare i loro risultati, in modo da fornire supporto aggiuntivo all’elaborazione di studi clinici “hypothesis-driven”.

È necessario reclutare un prestatore di servizi per l’analisi di dati genomici biomolecolari mediante tecniche di *Machine Learning* e *Deep Learning*, per tutta la durata del progetto (3 anni) che dovrà possedere dimostrate conoscenze specialistiche relative agli specifici servizi richiesti, conoscenze sia tecniche e computazionali sia applicate ai dati genomici biomolecolari. Il prestatore dovrà fornire servizi bioinformatici di *Machine Learning* e *Deep Learning* focalizzati all’analisi, la comprensione e l’utilizzo di dati genomici biomolecolari, con particolare enfasi all’implementazione di approcci algoritmici di Machine Learning e Deep Learning applicati all’ambito onco-genomico.

2. DEFINIZIONI

- «Appalto» o «Servizio»: complessivamente inteso, il servizio di Automazione del processo di acquisizione, analisi e interpretazione dei dati NGS;
 - Sviluppo e validazione di protocolli per la definizione del significato clinico delle varianti alleliche dei CPGs;
 - Promozione di un database per l’interpretazione del significato clinico delle mutazioni di CPGs in tumori e di Trial Clinici per il trattamento di pazienti con mutazioni di CPGs
- «Affidatario», «Aggiudicatario» o «Appaltatore» o «Fornitore»: il soggetto cui, in caso di aggiudicazione, sarà affidato l’Appalto in relazione al Servizio in oggetto;
- «Capitolato» o «Capitolato Tecnico»: il presente documento nel quale vengono precisate le caratteristiche tecniche che le prestazioni da acquisirsi devono possedere, e le ulteriori obbligazioni poste a carico delle parti;
- «Codice»: il Decreto Legislativo 18 aprile 2016 n. 50, recante «Codice dei contratti pubblici»;
- «Contratto»: il documento negoziale che riassume e compendia gli obblighi reciprocamente assunti dalle parti, quale conseguenza dell’eventuale affidamento nella procedura in oggetto;
- «Direttore dell’Esecuzione» o «DEC»: l’esponente della Stazione Appaltante del quale il Responsabile Unico del Procedimento (come di seguito definito) si avvale in sede di direzione dell’esecuzione dell’Appalto, nonché di controllo dei livelli di qualità delle prestazioni. Al

Direttore dell'Esecuzione competono il coordinamento, la direzione e il controllo tecnico-contabile dell'esecuzione dell'Appalto, nonché il compito di assicurare la regolare esecuzione da parte dell'Appaltatore, in conformità ai documenti contrattuali;

- «Lettera di Invito»: il documento volto a regolamentare gli aspetti di svolgimento della procedura e gli elementi minimi negoziali dell'Appalto;
- «Offerente», «Concorrente», «Operatore Economico» o «Operatore»: l'Operatore Economico che concorre alla procedura, che presenta la propria Offerta in vista dell'aggiudicazione dell'Appalto;
- «Offerta»: complessivamente inteso, l'insieme delle dichiarazioni e dei documenti, di carattere amministrativo, tecnico (a seguire anche «Offerta Tecnica») ed economico (a seguire anche «Offerta Economica»), che l'Operatore Economico sottopone alle valutazioni degli organi di procedura ai fini dell'aggiudicazione;

3. OGGETTO DEL SERVIZIO

Il presente Capitolato ha per oggetto il reclutamento di un prestatore di servizi per l'analisi di dati genomici biomolecolari mediante tecniche di *Machine Learning* e *Deep Learning*, per tutta la durata del progetto (3 anni) che dovrà possedere dimostrate conoscenze specialistiche relative agli specifici servizi richiesti, conoscenze sia tecniche e computazionali sia applicate ai dati genomici biomolecolari.

Il prestatore dovrà fornire servizi bioinformatici di *Machine Learning* e *Deep Learning* focalizzati all'analisi, la comprensione e l'utilizzo di dati genomici biomolecolari, con particolare enfasi all'implementazione di approcci algoritmici di *Machine Learning* e *Deep Learning* applicati all'ambito onco-genomico.

Il servizio dovrà considerare principalmente profili mutazionali basati su NGS integrandoli con profili di espressione e copy number ove disponibili, al fine di implementare modelli prognostici e predittivi di rischio di malattia o di risposta a terapia, mediante approcci sia canonici che pionieristici di *Machine Learning* ed eventualmente di *Deep Learning*. Si dovranno nello specifico proporre, implementare e valutare differenti metodi e architetture computazionali finalizzati alla classificazione, al clustering o allo sviluppo di modelli di regressione e/o predizione per i pazienti affetti da patologie oncologiche dell'ovaio, della mammella o del colon/retto.

4. SPECIFICHE ATTIVITÀ DEL SERVIZIO

Le specifiche attività da realizzarsi in ognuno dei tre anni saranno:

- I anno:
 - Ricerca e recupero di dati genomici mutazionali pubblici analoghi a quelli prodotti da progetto GERSOM, integrati ove possibile con dati di espressione e di copy number, più relativi metadati che ne caratterizzino aspetti biologici e clinici rilevanti;
 - Valutazione computazionale della qualità dei dati recuperati e loro filtraggio e

processamento, al fine di selezionare ampi set di dati di buona qualità e di procedere alla loro integrazione per la successiva analisi integrata, anche multiomica, con i dati del progetto GERSOM, raggiungendo già nel primo anno una numerosità di casistica che consenta di applicare tecniche di machine learning e/o deep learning ai fini sopra menzionati;

- Sviluppo di metodi computazionali per l'estrazione di varianti germinali o somatiche e predizione di loro associazione oncologica e possibile valenza terapeutica con relativa likelihood, integrando dati pubblici e dati di ACC in una prima analisi proof-of-concept.
- Il anno:
- Valutazione computazionale della qualità dei dati raccolti nell'ambito del progetto GERSOM, anche in contesti tecnicamente impegnativi, loro filtraggio e processamento sulla base delle tecniche precedentemente sviluppate;
 - Applicazione ai dati GERSOM dei metodi computazionali per l'identificazione e l'interpretazione di varianti somatiche sviluppati sui dati pubblici selezionati e loro validazione;
 - Sviluppo di metodi computazionali per l'estrazione di profili trascrizionali significativamente variati in condizioni tumorali, con particolare attenzione ai geni per cui il progetto GERSOM abbia identificato varianti germline e/o somatiche;
 - Ulteriore combinazione dei dati pubblici selezionati e dei dati prodotti nel progetto GERSOM per loro analisi computazionale integrata, anche multiomica.
- III anno:
- Sviluppo e validazione di approcci computazionali per l'interpretazione biologica e la definizione del significato clinico, con particolare riguardo alle varianti genomiche identificate, ed eventuale formulazione di ipotesi terapeutiche data-driven;
 - Analisi comparative e a valutazioni conclusive riguardo tutti gli approcci completi progressivamente sviluppati per dati mutazionali, di espressione e di copy number, sia in frameworks singoli che multiomici;
 - Sviluppo, implementazione e validazione di un sistema software computazionale per l'identificazione e l'interpretazione clinica di mutazioni significativamente associate a tumori, che possa interfacciarsi con il sistema centralizzato di gestione dati del progetto GERSOM.

Entro **30 giorni dalla fine di ciascun annualità**, dovrà essere prodotto un report che relazioni sulle attività e i risultati conseguiti rispetto alle attività previste durante ognuno di essi.

5. DETERMINAZIONE DEL VALORE PRESUNTO DELL'APPALTO

Il valore dell'Appalto è pari a **€ 80.000,00 oltre IVA**

6. DURATA DEL SERVIZIO

La durata complessiva del servizio è di **3 anni** a partire dalla data di stipula del contratto.

7. MODALITA' DI PAGAMENTO

Con cadenza semestrale, verrà emesso lo Stato Avanzamento Lavori nel quale sono riassunte tutte le attività eseguite. Per la compilazione del SAL, il Direttore di Esecuzione del Contratto farà riferimento ai report inviati dalla Ditta aggiudicatrice ed alle Richieste di Attività effettuate.

Previa emissione del SAL, il Certificato di pagamento è rilasciato dal Responsabile del procedimento entro i successivi 7 giorni.

Il pagamento delle fatture, detratte le eventuali penalità, sarà effettuato entro 30 giorni dal loro ricevimento, mediante bonifico bancario da disporre presso l'istituto bancario e sul conto corrente dedicato indicati sulla fattura medesima.

8. VERIFICA DI CONFORMITÀ

La verifica della conformità è svolta dal Direttore dell'Esecuzione, dando avviso all'Appaltatore della data del controllo affinché quest'ultimo possa intervenire.

All'esito dell'attività di verifica il soggetto incaricato della verifica di conformità redige apposito verbale, che deve essere sottoscritto da tutti i soggetti intervenuti e trasmesso tempestivamente al RUP per gli adempimenti di competenza.

La verifica di conformità è effettuata:

- in corso d'opera, con cadenza semestrale;
- in sede di conclusione delle prestazioni di cui al Servizio, quale verifica di conformità definitiva.

Entro massimo di 30 giorni dall'ultimazione della prestazione prevista dal presente Capitolato, dovrà essere verificata la conformità delle stesse in presenza del personale della Stazione Appaltante e dell'Appaltatore. In caso di esito positivo verrà sottoscritto un **verbale di conformità**.

Sarà ritenuto "non superata" la verifica del servizio non conforme ai requisiti di cui al presente Capitolato. Nell'ipotesi di esito negativo della verifica di conformità, la stessa dovrà essere ripetuta entro il termine di 30 giorni a decorrere dalla data del su citato verbale. Nel caso di ritardo nell'esecuzione della nuova verifica, per cause non imputabili alla Stazione Appaltante, è applicata una penale.

In caso di esito negativo della verifica di conformità, la Stazione Appaltante si riserva la facoltà di comunicare al Fornitore, entro 30 giorni dalla data dell'approvazione delle risultanze della verifica, la propria decisione insindacabile di accettare il Servizio erogato con una congrua riduzione di prezzo ovvero di rifiutare, senza formalità alcuna, il Servizio stesso. In quest'ultimo caso ovvero qualora il Fornitore non accetti le suddette determinazioni, il contratto viene risolto di diritto e l'Associazione procederà all'incameramento del deposito cauzionale definitivo, salvo l'esperimento di ogni altra azione che ritenesse opportuno intraprendere, anche per il risarcimento dei danni ulteriori.

Qualora, invece, la non rispondenza del servizio alle prescrizioni contrattuali dovesse risultare posteriormente alla data dell'approvazione formale della verifica di conformità, l'Associazione si

riserva la facoltà, in deroga al disposto degli artt. 1495 e 1497 C.C., di procedere agli adempimenti di cui al comma precedente entro 30 giorni dalla data della scoperta della irregolarità.

L'operatore economico potrà farsi rappresentare alle operazioni di verifica di conformità da propri incaricati, in assenza dei quali i rilievi emersi saranno automaticamente considerati come accettati da parte dell'operatore economico, che ne riceverà tempestiva comunicazione a mezzo PEC.

9. MODIFICAZIONI DELL'APPALTO

L'Aggiudicatario sarà obbligato ad accettare le eventuali modifiche degli obblighi contrattuali derivanti dalle modifiche disposte ai sensi dell'art. 106 del Codice.

Ogni variazione di prestazione, sia in aumento che in diminuzione, delle prestazioni previste dal presente Capitolato, se contenuto nei limiti del quinto dell'importo contrattuale, sarà eseguita dall'Aggiudicatario agli stessi patti e alle stesse condizioni previste dal Contratto. Qualsiasi richiesta di modificazione dei termini della prestazione da parte dell'Aggiudicatario dovrà essere preventivamente comunicata in forma scritta dall'Associazione e da essa accettata.

L'Aggiudicatario, riconoscendo fin dall'origine tale facoltà, rinuncia espressamente ad ogni diritto, compenso od indennizzo di qualsiasi natura derivante dalla diminuzione dell'importo dell'Appalto.

10. GARANZIA DEFINITIVA

L'esecutore del contratto è obbligato a costituire una garanzia fideiussoria pari al 10% dell'importo del contratto, secondo quanto previsto all'art. 103 del d.lgs. 50/2016 e s.m.i., mediante cauzione o fideiussione bancaria o polizza assicurativa. L'importo della garanzia è ridotto nel suo importo in tutte le ipotesi previste dall'art. 93, comma 7, del d.lgs. 50/2016 e s.m.i.. E' facoltà dell'offerente costituire la cauzione con le modalità di cui al co. 2 dell'art. 93.

L'atto fideiussorio deve prevedere espressamente la rinuncia al beneficio della preventiva escussione del debitore principale; la rinuncia all'eccezione di cui all'art. 1957, comma 2, del Codice Civile, nonché l'operatività della garanzia medesima entro 15 giorni, a semplice richiesta scritta dell'ACC.

La cauzione è prestata a garanzia dell'adempimento di tutte le obbligazioni del contratto e del risarcimento dei danni derivanti dall'eventuale inadempimento delle obbligazioni stesse, nonché a garanzia del rimborso delle somme pagate in più all'esecutore rispetto alle risultanze della liquidazione finale, salva comunque la risarcibilità del maggior danno verso l'appaltatore e cessa di avere effetto solo alla data di emissione del certificato di collaudo provvisorio o del certificato di regolare esecuzione.

L'Impresa si impegna a tenere valida ed efficace la garanzia per tutta la durata del contratto e a reintegrarla ove l'ACC se ne sia avvalso, entro 10 (dieci) giorni dalla richiesta. In caso di mancato reintegro il contratto si intende risolto, salvo il risarcimento del danno.

11. DIRETTORE DELL'ESECUZIONE

Conformemente a quanto previsto dall'art. 101 del D.lgs. 50/2016, all'esecuzione delle attività di cui allo stipulando Contratto è preposto un Direttore dell'Esecuzione, nominato dal Direttore Generale di ACC.

Al Direttore dell'Esecuzione competono il coordinamento, la direzione e il controllo tecnico contabile dell'esecuzione del Contratto stipulato dalla Stazione Appaltante, nonché il compito di assicurare la regolare esecuzione da parte dell'Appaltatore, in conformità ai documenti contrattuali.

12. PENALI

Fatta salva la responsabilità dell'Appaltatore da inadempimento e il risarcimento del maggior danno ai sensi dell'art. 1382 c.c., l'Appaltatore sarà tenuto a corrispondere all'Istituto le seguenti penali:

- a) in caso di **mancato rispetto dei termini annuali** di cui al paragrafo 4 del presente Capitolato, sarà applicata una penale pari allo 1‰ (uno per mille) dell'ammontare netto del servizio, per ogni giorno lavorativo di ritardo, rispetto il termine annuale.
- b) in caso di **esito negativo della verifica di conformità (quantitativa o qualitativa)** di cui al paragrafo 7 del presente Capitolato Tecnico, si applicherà una penale pari allo 1‰ (uno per mille) di fatto salvo il risarcimento del maggior danno subito;

Secondo i principi generali, le penali saranno applicate solo nel caso in cui il ritardo o l'inadempimento siano imputabili all'Appaltatore.

L'Istituto avrà diritto di procedere alla risoluzione del contratto nel caso di applicazione, nel corso della durata del Contratto, di penali per un importo superiore al 10% dell'importo del Contratto.

L'Appaltatore prende atto ed accetta che l'applicazione delle penali previste dal presente paragrafo non preclude il diritto dell'Istituto di richiedere il risarcimento degli eventuali maggiori danni.

L'applicazione della penale sarà preceduta da una rituale contestazione scritta della Stazione Appaltante verso l'Appaltatore, alla quale l'Appaltatore potrà replicare nei successivi 5 (cinque) giorni dalla ricezione.

L'Associazione, per i crediti derivanti dall'applicazione delle penali di cui al presente paragrafo, potrà, a sua insindacabile scelta, avvalersi della cauzione definitiva prestata in sede di stipula del Contratto, senza bisogno di diffida o procedimento giudiziario, ovvero compensare il credito con quanto dovuto all'Appaltatore a qualsiasi titolo, quindi anche per i corrispettivi maturati.

A tal fine, l'Appaltatore autorizza sin d'ora la Stazione Appaltante, ex art. 1252 c.c., a compensare le somme ad esso Appaltatore dovute a qualunque titolo con gli importi spettanti alla Stazione Appaltante a titolo di penale.

L'applicazione delle penali non esonera in alcun caso l'Appaltatore dall'adempimento dell'obbligazione che ha fatto sorgere l'obbligo di pagamento della penale stessa.

IL DIRETTORE GENERALE

PAOLO DE PAOLI