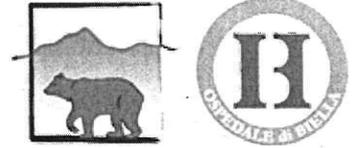


**Struttura Semplice Logistica e Acquisti**

Responsabile: Dott.ssa Leila Rossi

Tel. 015-1515 3433 Fax. 015-1515 3516

[leila.rossi@aslbi.piemonte.it](mailto:leila.rossi@aslbi.piemonte.it)AZIENDA SANITARIA  
LOCALE DI BIELLA

PROT. N. 32002 DEL 6/11/2020

**AVVISO PUBBLICO DI INDAGINE DI MERCATO  
PER L'INDIVIDUAZIONE DI UNA CLINICAL RESEARCH ORGANIZATION (CRO) A  
CUI AFFIDARE IL SERVIZIO DI SUPPORTO ALLE ATTIVITÀ PER STUDIO NO-  
PROFIT "PRESERV" (RANDOMIZED, MULTI-CENTER, OPEN-LABEL STUDY ON  
RESPIRATORY SEQUELAE AFTER RSV BRONCHIOLITIS IN PRETERMBABIES)**

L'Azienda Sanitaria Locale "BI" di Biella, ai sensi dell'art. 1, comma 2 D.L. 16/07/2020, n. 76, convertito in legge, con modifiche, dalla L. 11/09/2020, n. 120, e delle Linee Guida ANAC n. 4/2016 e ss.mm.ii., avvia un'indagine di mercato preordinata a conoscere le *Clinical Research Organizations* (CRO) interessate a partecipare ad una procedura di selezione per il seguente affidamento:

<b>oggetto</b>	servizio di supporto alle attività per studio no-profit "PRESERV" (Randomized, multi-center, open-label study on Respiratory SEquelae after RSV Bronchiolitis in PRÉtermbabies)
<b>importo complessivo presunto</b>	€ 88.900,00 (IVA esclusa)
<b>durata</b>	36 mesi, salva eventuale proroga

Il progetto, vincitore di bando ALFA, è riportato nell'Allegato n. 3.

**Descrizione del servizio**

Il servizio si sviluppa nelle seguenti attività:

1) Attività di monitoraggio, che consistono in:

- a. SIV: *Site Initial Visit* ovvero visita iniziale in ogni Centro, compreso il *training* di formazione sulle GCP, sul protocollo, la gestione del farmaco sperimentale e degli eventi avversi;
- b. visite di monitoraggio di 1 giorno allo scopo di verificare la correttezza dello svolgimento della ricerca con particolare riguardo alla ammissibilità del paziente, la congruenza del consenso informato, la contabilità del farmaco sperimentale, la verifica dei dati di origine (SDV), la risoluzione delle *query* e l'aggiornamento della documentazione obbligatoria da tenere al Centro (*Investigator Site File*). A seguire il rapporto di monitoraggio per ogni singolo Centro;
- c. monitoraggio centralizzato per verifica di completezza e coerenza dei dati con generazione di *query* - 2 sessioni al mese;

- d. visita di *close-out* con risoluzione delle *query*, verifica completezza della documentazione (in ISF) e report di chiusura.
- 2) Attività di farmacovigilanza, che consistono in:
- servizio attivo di Farmacovigilanza, 7 giorni alla settimana, inclusa la gestione degli eventi avversi seri SAE (Iniziale & *follow-up* con coinvolgimento delle Autorità regolatorie);
  - riconciliazione SAE;
  - stesura di DSUR, compresi *safety reports* finali.
- 3) Attività di supporto amministrativo che consistono in:
- supporto alla stipula dei contratti con i centri clinici coinvolti nello studio;
  - predisposizione della documentazione inerente la rendicontazione finanziaria e *follow-up*.

Tali attività dovranno essere espletate nel rispetto delle modalità e delle tempistiche indicate nel Protocollo di studio, nonché in stretta conformità con tutte le normative legislative e regolamentari applicabili in materia.

### **Requisiti generali e di idoneità professionale**

Possono manifestare il proprio interesse le CRO autocertificate ai sensi del D.M. Min. Salute 15/11/2011, le quali possiedano i requisiti generali e di idoneità professionale di seguito indicati:

- iscrizione nel registro della Camera di Commercio, Industria, Artigianato e Agricoltura o nel Registro delle Commissioni provinciali per l'Artigianato, o presso i competenti Ordini professionali;
- assenza delle fattispecie di esclusione di cui all'art. 80 D.Lgs. 18/04/2016, n. 50, e di altre situazioni che determinino esclusione dalle gare di appalto e/o incapacità di contrarre con la Pubblica Amministrazione.

### **Manifestazione di interesse**

Gli Operatori economici dovranno manifestare il proprio interesse **entro le ore 17:00 del 24/11/2020, unicamente mediante la piattaforma telematica SINTEL** di ARCA Lombardia, alla quale è possibile accedere attraverso l'indirizzo internet [www.arca.regione.lombardia.it](http://www.arca.regione.lombardia.it).

A tal fine i medesimi dovranno essere regolarmente iscritti a SINTEL e, seguendo tutte le fasi previste dalla piattaforma in corrispondenza della presente procedura, presentare i seguenti documenti, sottoscritti digitalmente, nella "Busta unica di offerta" (*step 1*):

- dichiarazione di essere una CRO autocertificata ai sensi del D.M. Min. Salute 15/11/2011;
- dichiarazione di possesso dei requisiti e manifestazione di interesse (Allegato 2);
- dichiarazione di essere qualificato per l'ASL BI sulla piattaforma SINTEL;
- dichiarazione di accettazione termini e condizioni.

Per la partecipazione alla presente indagine di mercato, come anche per la partecipazione alla successiva procedura, i documenti devono essere redatti esclusivamente in italiano.

Non verranno tenute in considerazione le manifestazioni di interesse non pervenute tramite piattaforma telematica SINTEL.

**PRECISAZIONE IMPORTANTE DELLA PROCEDURA TELEMATICA:** la procedura telematica SINTEL prevede un campo obbligatorio "offerta economica" (*step 3*), ma, non essendo richiesta in questa fase preliminare l'espressione di alcun valore economico, **in tale campo dovrà essere inserito il valore "1" (uno)** esclusivamente per consentire al Sistema la conclusione del processo.

Si specifica che allo *step 4* (Firma digitale dell'offerta) è necessario caricare esclusivamente il *file pdf* generato dalla piattaforma SINTEL, dopo averlo firmato digitalmente.

#### **Procedura di selezione del contraente**

Per l'individuazione del contraente relativo al servizio in oggetto sarà attivata una procedura negoziata ai sensi dell'art. 63 D.Lgs. 18/04/2016, n. 50.

La procedura sarà aggiudicata secondo il criterio dell'offerta economicamente più vantaggiosa (art. 95 comma 3, lett. b, D.Lgs. 50/2016).

La suddetta procedura di scelta del contraente sarà interamente gestita per via elettronica, mediante la piattaforma SINTEL di ARIA S.p.A., per cui l'affidamento potrà essere effettuato solamente a favore dell'Operatore economico, in possesso dei prescritti requisiti, che abbia manifestato interesse e **risultati qualificato per l'ASL BI sulla piattaforma SINTEL**, pena l'impossibilità di invito al momento della pubblicazione della procedura di gara.

#### **Soggetti ammessi alla partecipazione alla procedura**

Saranno invitati alla procedura di cui sopra gli Operatori economici, in possesso dei prescritti requisiti, che hanno manifestato interesse ad essere invitati e risultano qualificati per l'ASL BI sulla piattaforma SINTEL.

La Stazione appaltante si riserva la facoltà:

- di non invitare alla procedura un Operatore economico, nonostante abbia manifestato interesse, qualora sia necessario per rispettare il principio di rotazione degli affidamenti e degli inviti di cui all'art. 36, comma 1, D.Lgs. 50/2016;
- di selezionare 5 Operatori economici mediante sorteggio pubblico, qualora il numero degli interessati sia maggiore di 5;
- di invitare Operatori economici che non abbiano manifestato interesse, qualora il numero degli interessati sia inferiore a 5.

#### **Piattaforma SINTEL**

Per le indicazioni inerenti la registrazione e la qualificazione per l'ASL BI e tutto ciò che attiene all'operatività sulla piattaforma si dovrà far riferimento al manuale "*Modalità tecniche per l'utilizzo della piattaforma SINTEL*" (Allegato 1), nonché alle Guide per gli Operatori Economici e

alle F.A.Q. contenute nella sezione *Acquisti per la PA / E-procurement / Strumenti di supporto* del sito [www.ariaspa.it](http://www.ariaspa.it). Per ottenere supporto in ordine al funzionamento della piattaforma, è a disposizione il *Contact Center* di ARIA S.p.A. ([supportoacquistipa@ariaspa.it](mailto:supportoacquistipa@ariaspa.it) - n. verde 800.116.738).

Si raccomanda di connettersi al Sistema con un congruo anticipo al fine di completare tutte le fasi previste per la sottomissione della manifestazione di interesse.

### **Disposizioni finali**

Il presente avviso ha natura meramente esplorativa ed è finalizzato esclusivamente a delineare un quadro chiaro e completo del mercato di riferimento, senza che ciò possa ingenerare negli Operatori economici alcun affidamento sul successivo invito alla procedura.

L'ASL BI si riserva di:

- interrompere, sospendere, modificare, revocare o riaprire, in tutto o in parte, l'indagine di mercato, in qualsiasi momento;
- non procedere all'indizione della successiva procedura per l'affidamento delle forniture/servizi in parola, ovvero avviare una diversa procedura.

In generale, le comunicazioni e gli scambi di informazione tra l'ASL BI e gli Operatori economici si intendono validamente ed efficacemente effettuate qualora rese mediante l'utilizzo della funzione "*Comunicazioni della procedura*" presente sulla piattaforma, nell'interfaccia "*Dettaglio*" della presente procedura. Eventuali comunicazioni di carattere generale verranno pubblicate nella sezione "*Documentazione di gara*" presente sulla piattaforma Sintel, nell'interfaccia "*Dettaglio*" della presente procedura. Gli operatori economici sono invitati ad utilizzare tali sezioni, monitorandone con costanza l'eventuale aggiornamento.

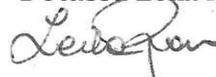
Ai sensi del Regolamento (UE) 2016/679 in materia di protezione dei dati personali, tutti i dati personali forniti nell'ambito della presente procedura saranno raccolti, registrati, organizzati e conservati per le finalità di gestione della presente indagine e saranno trattati, sia mediante supporto cartaceo sia informatico, per le finalità relative allo specifico procedimento secondo le modalità previste dalle leggi e dai regolamenti vigenti.

È Responsabile Unico del Procedimento la dott.ssa Leila Rossi, Responsabile della S.S. Logistica e Acquisti dell'ASL BI.

Per ulteriori informazioni in merito alla procedura è possibile contattare il dott. Fabrizio Crestani ([fabrizio.crestani@aslbi.piemonte.it](mailto:fabrizio.crestani@aslbi.piemonte.it) - 015.1515.3980), collaboratore amministrativo della S.S. Logistica e Acquisti, dell'ASL BI.

IL RESPONSABILE DELLA  
S.S. LOGISTICA E ACQUISTI  
E R.U.P.

Dott.ssa Leila Rossi



Pagina 4 di 5

LR/fc

**Allegati:**

1. Modalità tecniche per l'utilizzo della piattaforma SINTEL
2. Dichiarazione di possesso dei requisiti e manifestazione di interesse
3. Progetto studio PRESERV



# MODALITÀ TECNICHE DI UTILIZZO

Data pubblicazione: **12 Settembre 2020**

---

**INDICE**

<b>1. INTRODUZIONE .....</b>	<b>3</b>
1.1. OBIETTIVO E CAMPO DI APPLICAZIONE .....	3
1.2. VERSIONI .....	3
<b>2. SINTEL .....</b>	<b>3</b>
<b>3. GUIDE E MANUALI.....</b>	<b>5</b>
<b>4. DOTAZIONE INFORMATICA .....</b>	<b>6</b>
<b>5. POSTA ELETTRONICA CERTIFICATA (PEC).....</b>	<b>6</b>
<b>6. REGISTRAZIONE AI SERVIZI DELL'AZIENDA REGIONALE CENTRALE ACQUISTI S.P.A. ....</b>	<b>7</b>
6.1. REGISTRAZIONE A SINTEL.....	8
6.2. DOCUMENTO RIEPILOGATIVO DEI DATI DELLA REGISTRAZIONE .....	8
6.3. REGISTRAZIONE A SINTEL PER LIBERI PROFESSIONISTI .....	9
6.4. REGISTRAZIONE A SINTEL PER LA PARTECIPAZIONE IN FORMA AGGREGATA .....	9
6.5. REGISTRAZIONE A SINTEL PER GLI OPERATORI ECONOMICI STRANIERI .....	9
<b>7. FORMA E SOTTOSCRIZIONE DEI DOCUMENTI .....</b>	<b>10</b>
7.1. FIRMA DIGITALE .....	10
7.2. MARCATURA TEMPORALE.....	11
<b>8. COMUNICAZIONI DELLA PROCEDURA .....</b>	<b>11</b>
<b>9. PREDISPOSIZIONE ED INVIO DELL'OFFERTA.....</b>	<b>12</b>
9.1. DOCUMENTO D'OFFERTA .....	13
9.2. DIMENSIONI MASSIME DEI FILE CARICATI (UPLOAD) .....	13
9.3. HASH .....	14
<b>10. CONTATTI.....</b>	<b>15</b>

## 1. Introduzione

### 1.1. Obiettivo e campo di applicazione

Il presente documento ha l'obiettivo di descrivere le modalità tecniche di utilizzo della piattaforma di e-procurement di Regione Lombardia, Sintel, con particolare riferimento alla partecipazione alle procedure di gara, oltre a definire il quadro normativo rilevante. Se non diversamente stabilito nella lex specialis delle singole procedure di gara, il presente documento è da considerarsi parte integrante della documentazione di ogni procedura gestita in Sintel.

Al fine di inviare un'offerta in modo completo e tempestivo, evitando i rischi connessi agli aspetti tecnico-procedurali, si raccomanda gli operatori economici di:

- leggere attentamente i successivi capitoli prima di avviare l'operatività in Sintel;
- eseguire tutte le attività necessarie per la registrazione, la qualificazione e l'invio dell'offerta descritte nei successivi capitoli, con congruo anticipo rispetto al termine ultimo per la presentazione delle offerte (visualizzabile nell'interfaccia "Dettaglio" della presente procedura in Sintel);

### 1.2. Versioni

Versione Piattaforma e-Procurement utilizzata per la stesura del manuale: R5.40.2.7

Versione IdPC utilizzata per la stesura del manuale: 10.8.03.

## 2. SINTEL

La Regione Lombardia, a seguito degli interventi volti alla Razionalizzazione degli Acquisti nella Pubblica Amministrazione (L. 296/2006), ha messo a disposizione di tutti gli Enti di Pubblica Amministrazione abilitati la piattaforma telematica di e-procurement Sintel. Le procedure di gara gestite con Sintel sono condotte mediante l'ausilio di sistemi informatici e l'utilizzazione di modalità di comunicazione in forma elettronica, ai sensi:

- del D.Lgs. 50/2016 c.d. "Nuovo Codice Appalti" in virtù dell'adeguamento della piattaforma a tale nuova normativa. Tale adeguamento avverrà con modalità progressive e nelle tempistiche necessarie al rilascio tecnico degli interventi sulla piattaforma SINTEL (gli interventi operati sono indicati sul portale istituzionale di ARIA S.p.A.);
- D.G.R. n. IX/1530 di Regione Lombardia del 6/4/2011, Allegato A, "Determinazioni per il funzionamento e l'uso della piattaforma regionale per l'E-procurement denominata sistema di intermediazione telematica (Sintel) di Regione Lombardia (ART. 1, C. 6-bis, L. 33/2007) e del relativo elenco fornitori telematico".

Le soluzioni tecniche e le procedure di funzionamento di Sintel assicurano il rispetto delle norme sopra richiamate, nonché delle disposizioni relative alle firme digitali ed alla marcatura temporale:

- Direttiva 1999/93/CE, "Relativa ad un quadro comunitario per le firme elettroniche", così come recepite dalla legislazione nazionale e dai relativi regolamenti applicativi;

- D.P.C.M. 30 marzo 2009, “Regole tecniche in materia di generazione, apposizione e verifica delle firme digitali e validazione temporale dei documenti informatici”;
- D.P.C.M. 22 Febbraio 2013, “Regole tecniche in materia di generazione, apposizione e verifica delle firme elettroniche, avanzate, qualificate e digitali”.

La piattaforma Sintel assicura la segretezza delle offerte, impedisce di operare variazioni sui documenti inviati, garantisce l’attestazione e la tracciabilità di ogni operazione compiuta sulla piattaforma e l’inalterabilità delle registrazioni di sistema (log), quali rappresentazioni informatiche degli atti e delle operazioni compiute valide e rilevanti ai sensi di legge.

Ogni operazione effettuata attraverso la piattaforma:

- è memorizzata nelle registrazioni di sistema, quale strumento con funzioni di attestazione e tracciabilità di ogni attività e/o azione compiuta in Sintel;
- si intende compiuta nell’ora e nel giorno risultante dalle registrazioni di sistema.

Il tempo di Sintel è sincronizzato sull’ora italiana riferita alla scala di tempo UTC (IEN), di cui al D.M. 30 novembre 1993, n. 591.

Le registrazioni di sistema relative ai collegamenti effettuati sulla piattaforma Sintel e alle relative operazioni eseguite nell’ambito della partecipazione alla presente procedura sono conservate in Sintel e fanno piena prova nei confronti degli utenti, Tali registrazioni di sistema hanno carattere riservato e non saranno divulgate a terzi, salvo ordine del giudice o in caso di legittima richiesta di accesso agli atti, ai sensi della L. 241/1990. Le registrazioni di sistema sono effettuate ed archiviate, anche digitalmente, in conformità a quanto previsto dall’articolo 43 del D. Lgs. 82/2005 “Codice dell’Amministrazione Digitale” e ss.mm.ii. e, in generale, dalla normativa vigente in materia di conservazione ed archiviazione dei documenti informatici.

Le operazioni effettuate su Sintel sono riferite ai concorrenti sulla base delle chiavi di accesso rilasciate ai concorrenti ai sensi degli articolo 1, comma 1, lettera b), e 8 del D. Lgs. 82/2005 “Codice dell’Amministrazione Digitale” e ss.mm.ii. I concorrenti, con la partecipazione alla procedura, accettano e riconoscono che tali registrazioni costituiscono piena prova dei fatti e delle circostanze da queste rappresentate con riferimento alle operazioni effettuate su Sintel.

L’Azienda Regionale per l’Innovazione e per gli Acquisti S.p.A. (in seguito “ARIA S.p.A.”) è “Gestore del sistema”, e, tra l’altro, ha il compito di: (i) gestire i servizi di conduzione tecnica e delle applicazioni informatiche necessarie al funzionamento di Sintel; (ii) curare tutti gli adempimenti inerenti le procedure di registrazione e l’utilizzo di Sintel; (iii) controllare i principali parametri di funzionamento di Sintel stesso, segnalando eventuali anomalie del medesimo.

Quale responsabile del trattamento dei dati personali ai sensi dell’art. 29 del D. Lgs. 196/2003 “Codice In Materia Di Protezione Dei Dati Personali” e ss.mm.ii, il Gestore del sistema cura l’adozione di tutte le misure previste dal D. Lgs. 196/2003 e ss.mm.ii. medesimo ed è, altresì, incaricato della conservazione delle registrazioni del sistema e della documentazione di gara ai sensi dell’Art.16, comma 3 della D.G.R. 6 aprile 2011 n. IX/1530.

La documentazione di gara viene archiviata da ARIA S.p.A. in qualità di Gestore del sistema, ma la conservazione della stessa è demandata ed è di responsabilità della stazione appaltante, ai sensi dell’Art.16, comma 3 della D.G.R. 6 aprile 2011 n. IX/1530. Il Gestore del sistema è, inoltre, responsabile della sicurezza informativa, logica e fisica di Sintel stesso e riveste il ruolo di responsabile della sicurezza e del trattamento dei dati ai sensi della disciplina che regola la materia, nonché dell’adozione di tutte le misure stabilite dal D. Lgs. 196/2003 “Codice In Materia Di Protezione Dei Dati Personali” e ss.mm.ii. in materia di protezione dei dati personali.

La piattaforma è costituita da complesse infrastrutture tecnologiche, quali sistemi di trasmissione ed elaborazione dati ed è stata realizzata sulla base dei migliori standard tecnologici e procedurali ad oggi presenti nello stato della tecnica. In ogni caso, non si possono escludere anomalie o malfunzionamenti di Sintel: in tale caso, la stazione appaltante si riserva di adottare tutte le misure necessarie per garantire la regolarità della procedura, ivi compresa la sospensione e la non aggiudicazione della stessa.

In ogni caso, i concorrenti esonerano la stazione appaltante e ARIA S.p.A., anche in qualità di Gestore del sistema, da qualsiasi responsabilità relativa a malfunzionamenti, difetti o vizi di Sintel, fatti salvi i limiti inderogabili previsti dalla legge; infatti, salvo il caso di dolo o colpa grave, ARIA S.p.A. non potrà essere in alcun caso ritenuta responsabile per qualunque genere di danno, diretto o indiretto, che dovessero subire gli operatori economici registrati, i concorrenti o, comunque, ogni altro utente di Sintel, e i terzi a causa o, comunque, in connessione con l'accesso, l'utilizzo, il mancato utilizzo, il funzionamento o il mancato funzionamento di Sintel.

I concorrenti sono consapevoli del fatto che qualsivoglia loro intervento avente come fine e/o effetto quello di turbare, alterare, sospendere o impedire indebitamente il normale funzionamento di Sintel, oltre a comportare le eventuali responsabilità civili e penali previste dalla legge, può determinare la revoca della registrazione a Sintel, di cui oltre, l'impossibilità di partecipare alla procedura di gara e/o, comunque, l'esclusione dalla medesima.

ARIA S.p.A. si riserva di segnalare qualsiasi fatto rilevante all'Autorità Giudiziaria e/o all'Autorità per la Vigilanza sui Contratti Pubblici per gli opportuni provvedimenti di competenza. I concorrenti si impegnano a manlevare e tenere indenne la stazione appaltante ed ARIA S.p.A., anche nella sua qualità di Gestore del sistema, risarcendo qualunque costo, danno, pregiudizio ed onere (ivi comprese le spese legali) che dovesse essere sofferto da questi ultimi a causa di un utilizzo scorretto o improprio di Sintel e, comunque, a causa di qualsiasi violazione della normativa vigente e della disciplina della presente procedura.

Con l'utilizzo di Sintel i concorrenti e la stazione appaltante esonerano ARIA S.p.A. da ogni responsabilità relativa a qualsivoglia malfunzionamento o difetto relativo ai servizi di connettività necessari a raggiungere Sintel, attraverso la rete pubblica di telecomunicazioni. Ove possibile ARIA S.p.A. comunicherà anticipatamente agli utenti registrati a Sintel gli interventi di manutenzione su Sintel. Gli utenti di Sintel, in ogni caso, prendono atto ed accettano che l'accesso a Sintel utilizzato per la presente procedura potrà essere sospeso o limitato per l'effettuazione di interventi tecnici volti a ripristinarne o migliorarne il funzionamento o la sicurezza.

### **3. Guide e manuali**

L'uso della piattaforma Sintel è disciplinato, oltre che dal presente documento, dai "manuali", e dalla D.G.R. n. IX/1530 di Regione Lombardia del 6/4/2011, Allegato A, "Determinazioni per il funzionamento e l'uso della piattaforma regionale per l'e-procurement denominata sistema di intermediazione telematica (Sintel) di Regione Lombardia (Art. 1, c. 6-bis, L. 33/2007) e del relativo elenco fornitori telematico".

Questi documenti sono scaricabili dal sito [www.aria.regione.lombardia.it](http://www.aria.regione.lombardia.it) ([>> Home >> HELP >> Guide e manuali](#)). Inoltre è possibile avere ulteriori informazioni seguendo il seguente percorso: [Home >> Chi Siamo >> Normativa](#). Nel caso di contrasto o incompatibilità tra le disposizioni di cui ai manuali e la documentazione di gara, prevale quanto disposto da quest'ultima.

## 4. Dotazione informatica

Al fine di poter partecipare alla presente procedura, l'operatore economico deve essere dotato della necessaria strumentazione tecnica ed informatica (software ed hardware) dei collegamenti alle linee di telecomunicazione necessari per il collegamento alla rete Internet, di una firma elettronica qualificata – o digitale – in corso di validità rilasciata da un prestatore di servizi fiduciari qualificati a norma del regolamento (UE) n. 910/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 23 luglio 2014 (eIDAS), ovvero, in Italia, i certificatori qualificati per la fornitura di servizi fiduciari qualificati ai sensi dell'articolo 29 del D. Lgs. 7 marzo 2005, n. 82 e ss.mm.ii. (CAD – Codice di Amministrazione Digitale).

L'accesso alla piattaforma Sintel è possibile utilizzando un sistema dotato dei seguenti requisiti minimi:

- dimensioni dello schermo 15 pollici e risoluzione minima 800x600;
- accesso Internet con una velocità di 1 Mb/sec;
- abilitazione del browser alla navigazione in SSL a 128 bit.

Per la navigazione i seguenti browser risultano essere compatibili con la piattaforma Sintel e con il Negozio Elettronico in tutte le rispettive funzionalità:

- Internet Explorer 7, 8 e 9;
- Mozilla Firefox 10 e superiori;
- Google Chrome.

E' possibile l'utilizzo di browser diversi da quelli elencati, per i quali non è garantita l'effettiva compatibilità con la piattaforma. Per un utilizzo ottimale si raccomanda comunque l'impiego di Mozilla Firefox 10 e superiori.

Le funzionalità "Modifica" e "Anteprima" all'interno della pagina "Modello della Procedura" in Sintel non sono garantite con l'utilizzo di Internet Explorer 7 e 8.

**ATTENZIONE:** Si ricorda che ai fini dell'espletamento di tutti i passaggi relativi alle procedure di gara è necessario dotarsi di programmi per l'apposizione e la lettura della firma digitale, quali Dike e Digital Sign. L'acquisto, l'installazione e la configurazione dell'hardware e del software restano ad esclusivo carico degli utenti finali della piattaforma Sintel.

**NOTA:** Se si intende utilizzare il sistema di autenticazione SPID (Sistema Pubblico di Identità) è necessario avere a disposizione un cellulare per poter ricevere il codice "usa e getta" da utilizzare come password temporanea.

Se si intende utilizzare invece il sistema di autenticazione con Carta Nazionale dei Servizi (CNS) è necessario avere a disposizione il PIN associato alla carta.

## 5. Posta elettronica certificata (PEC)

La piattaforma Sintel comunica con gli utenti registrati attraverso Posta Elettronica Certificata (di seguito "PEC") per tutte le comunicazioni afferenti alle procedure di gara inviate direttamente dalla casella di posta Sintel.

Si ricorda che l'Art. 16 del D.L. 185/2008, "Misure urgenti per il sostegno a famiglie, lavoro, occupazione e impresa e per ridisegnare in funzione anti-crisi il quadro strategico nazionale" introduce per gli operatori economici l'obbligo di dotarsi di una casella PEC, da dichiarare alla propria Camera di Commercio; tale obbligo è ribadito dal D.L. 18 Ottobre 2012, n. 179, in merito alle modalità di comunicazione con la Pubblica Amministrazione.

Pertanto, in sede di registrazione (v. successivo paragrafo 6.1 Registrazione a SINTEL), tutte le imprese devono obbligatoriamente indicare un indirizzo di Posta Elettronica Certificata (PEC) commerciale acquistata da un gestore autorizzato.

Il dominio GOV.IT è relativo al servizio di posta elettronica certificata fornito dal Governo Italiano per permettere ai cittadini di dialogare con le Pubbliche Amministrazioni. Tuttavia tali caselle PEC non possono essere utilizzate per inviare comunicazioni ad altri cittadini, Enti o associazioni. Si consiglia pertanto di inserire nel proprio profilo utente in piattaforma Sintel un indirizzo PEC differente.

## 6. Registrazione ai servizi dell'Azienda Regionale Centrale Acquisti S.p.A.

Attraverso il sito [www.ariaspa.it](http://www.ariaspa.it) (Home >> e-Procurement >> Registrazione) è possibile accedere al form di registrazione che consente ad Enti pubblici ed operatori economici di usufruire dei servizi messi a disposizione da ARIA S.p.A., tra i quali la piattaforma Sintel. Prima della registrazione è però necessario autenticarsi attraverso uno dei sistemi di autenticazione proposti di seguito:

### SPID (Sistema Pubblico di Identità Digitale)

Gli utenti italiani possono accedere al sistema di autenticazione/registrazione tramite credenziali SPID (Sistema Pubblico di Identità Digitale).

La prima registrazione con credenziali SPID prevede 4 step:

1. Nella sezione «Autenticazione con LA TUA IDENTITA' DIGITALE "PASSWORD UNICA"» cliccare su «Entra con SPID»;
2. Selezionare l'ID provider, inserire le credenziali SPID e confermare;
3. Selezionare il pulsante «NUOVA REGISTRAZIONE»;
4. Compilare le pagine del percorso di registrazione ai servizi di ARIA S.p.A..

### Username e Password (IdPC -Identity Provider del Cittadino)

La registrazione prevede 2 step:

1. Nella sezione "Autenticazione con username e password" cliccare su "Entra con ID e password" e successivamente su "Registrazione a IDPC". Inserisci i dati richiesti e riceverai le credenziali di accesso direttamente nella casella di posta indicata.
2. Registrazione ad ARIA: Una volta ottenute le credenziali, ritorna nella pagina di accesso e completa il processo di registrazione (richiederà pochi minuti).

**NOTA:** L'effettivo recapito delle comunicazioni inviate dalla casella PEO di IdPC dipende dalle seguenti tipologie di caselle destinatarie utilizzate e indicate dall'utenza in fase di registrazione:

PEC: il canale di comunicazione funziona a condizione che la casella di posta PEC del destinatario sia configurata in modo da poter ricevere messaggi di posta ordinaria;

PEO: il canale di comunicazione funziona senza garanzie per il mittente che il messaggio sia stato effettivamente recapitato;

CEC PAC (Comunicazione Elettronica Certificata tra Pubblica Amministrazione e Cittadino): il canale di comunicazione NON funziona poiché le caselle CEC PAC sono a circuito chiuso, dedicate alle relazioni con la Pubblica Amministrazione che le ha rilasciate all'utenza.

### **CNS (Carta Nazionale dei Servizi)**

Gli utenti italiani possono accedere al sistema di autenticazione/registrazione utilizzando la Carta Regionale dei Servizi (CRS) o la Carta Nazionale dei Servizi (CNS).

La prima registrazione con CRS/CNS prevede 3 step:

1. Nella sezione «Autenticazione con CARTA NAZIONALE DEI SERVIZI» cliccare su «Entra con CNS»
2. Autenticarsi con CNS (è necessario aver installato il Software CRS, aver inserito la Smartcard nel lettore e conoscere il relativo codice PIN)
3. Compilare le pagine del percorso di registrazione ai servizi di ARIA.

## **6.1. Registrazione a SINTEL**

Per poter presentare offerta e prendere parte alla procedura, ciascun operatore economico è tenuto ad eseguire preventivamente la Registrazione a Sintel così come disciplinato nei "Manuali", accedendo al [portale di ARIA S.p.A.](#), nell'apposita sezione "Registrazione".

La registrazione è del tutto gratuita, non comporta in capo all'operatore economico che la richiede l'obbligo di presentare l'offerta, né alcun altro onere o impegno. Salvo malfunzionamenti delle reti, dell'infrastruttura e delle tecnologie di comunicazione, la procedura di registrazione è automatica e avviene rapidamente. In ogni caso, ai fini del rispetto dei termini previsti per l'invio delle offerte e, per prevenire eventuali malfunzionamenti, si consiglia di procedere alla registrazione con congruo anticipo, prima della presentazione dell'offerta.

L'utenza creata in sede di registrazione è necessaria per ogni successivo accesso alle fasi telematiche della procedura. L'utente è tenuto a non diffondere a terzi la chiave di accesso a mezzo della quale verrà identificato da Sintel.

Le chiavi di accesso sono strettamente personali e devono essere conservate con cura. Gli utenti sono tenuti a conservarle con la massima diligenza, a mantenerle segrete e riservate, a non divulgarle o comunque cederle a terzi e ad utilizzarle sotto la propria esclusiva responsabilità, ai sensi dell'Art. 3 della D.G.R. 6 aprile 2011 n. IX/1530.

L'operatore economico ottiene l'utenza attraverso il legale rappresentante, ovvero un procuratore (generale o speciale) abilitato a presentare offerta. L'operatore economico, con la registrazione e, comunque, con la presentazione dell'offerta, si obbliga a dare per valido l'operato compiuto dai titolari e/o utilizzatori delle utenze riconducibili all'interno di Sintel all'operatore economico medesimo; ogni azione da questi compiuta all'interno di Sintel si intenderà, pertanto, direttamente imputabile all'operatore economico registrato.

## **6.2. Documento riepilogativo dei dati della registrazione**

Al termine del processo di registrazione, l'operatore economico deve firmare digitalmente il documento riepilogativo dei dati della registrazione (in formato .pdf).

È necessario cliccare su “Scarica .pdf”, selezionare il percorso di salvataggio senza modificare il nome del file generato da Sintel. Si consiglia quindi di aprire il file utilizzando il software per la firma digitale e non altri programmi (Adobe Reader, Word, etc).

In generale, si raccomanda di non eseguire le seguenti operazioni: 1) effettuare il salvataggio in locale utilizzando “salva con nome” o “salva una copia”; 2) rinominare il file, neppure dopo averlo firmato; 3) qualsiasi operazione che possa modificare/alterare il contenuto o le proprietà del file originale. Una volta correttamente firmato, il file deve essere nuovamente caricato (upload) nel modulo di registrazione.

### **6.3. Registrazione a SINTEL per Liberi Professionisti**

La registrazione ai servizi ARIA S.p.A. è possibile per tutti gli operatori economici, compresi i liberi professionisti operanti nell’ambito delle professioni regolamentate e non regolamentate, gli studi associati e altre società di professionisti.

Per queste tipologie di operatori economici, nel form di registrazione ai servizi e-procurement ARIA non è richiesto obbligatoriamente l’inserimento della partita IVA.

### **6.4. Registrazione a SINTEL per la partecipazione in forma aggregata**

- a) Nel caso in cui un operatore economico intenda partecipare ad una procedura di gara nelle seguenti forme di aggregazione: consorzio stabile, rete di imprese, è necessario effettuare una nuova registrazione ad-hoc ai servizi e-procurement di ARIA S.p.A., selezionando attraverso il menu a tendina “Tipo di società” la voce appropriata.
- b) Nel caso in cui un operatore economico intenda partecipare ad una procedura di gara nelle seguenti forme di aggregazione: raggruppamento temporaneo di imprese, consorzio costituendo o altra forma finalizzata alla partecipazione ad una specifica procedura di scelta del contraente, è sufficiente la registrazione a Sintel della capogruppo / mandataria senza che sia necessaria la registrazione di tutti i soggetti facenti parte del raggruppamento. Si precisa che al momento di accedere all’interfaccia “Dettaglio” della procedura di gara d’interesse, prima di avviare il percorso guidato “Invia offerta”, è necessario utilizzare l’apposita funzionalità “Partecipazione in forma aggregata”, disponibile attraverso il menu di sinistra. Una volta creata la forma di partecipazione attraverso questa funzionalità, sarà possibile procedere all’invio dell’offerta, selezionando la forma di partecipazione.

### **6.5. Registrazione a SINTEL per gli Operatori Economici stranieri**

La partecipazione alle procedure gestite attraverso la piattaforma Sintel è possibile anche per tutti i fornitori stranieri, sia che essi abbiano una sede operativa in Italia o meno. Il requisito è quello di munirsi di firma elettronica qualificata – o digitale – in corso di validità rilasciata da un prestatore di servizi fiduciari qualificati a norma del regolamento (UE) n. 910/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 23 luglio 2014 (eIDAS), ovvero, in Italia, i certificatori qualificati

per la fornitura di servizi fiduciari qualificati ai sensi dell'articolo 29 del D. Lgs. 7 marzo 2005, n. 82 e ss.mm.ii. (CAD – Codice di Amministrazione Digitale). La firma digitale dovrà inoltre essere conforme a quanto esplicitato nel paragrafo 7.1 - FIRMA DIGITALE del presente documento.

Il form di registrazione ai servizi e-procurement ARIA è disponibile in lingua inglese. Per approfondimenti circa le particolarità di questo tipo di registrazione, è possibile contattare il call center al numero +39-02.39.331.780 (assistenza in lingua italiana).

## 7. Forma e sottoscrizione dei documenti

Ogni documento relativo ad una procedura di gara Sintel deve essere presentato secondo le norme e le modalità di partecipazione sotto indicate, redatto in ogni sua parte in lingua italiana ed in conformità a quanto previsto dalla documentazione di gara.

Ogni documento elettronico (di seguito, per brevità, anche solo "file") inviato dall'operatore economico nell'ambito della presentazione dell'offerta dovrà essere sottoscritto dal legale rappresentante dell'operatore economico con la firma digitale, nonché marcato temporalmente (se previsto dalla documentazione di gara).

Resta in ogni caso di esclusiva competenza e responsabilità dell'operatore economico verificare che la propria documentazione sia effettivamente e correttamente sottoscritta con firma digitale e marcata temporalmente. Per l'elenco dei certificatori accreditati e per maggiori informazioni sulla firma digitale, la marca temporale e la Posta Elettronica Certificata si può fare riferimento al sito dell'Agenzia per l'Italia Digitale [www.agid.gov.it](http://www.agid.gov.it).

La stazione appaltante potrà procedere in qualsiasi momento a controlli e verifiche della veridicità e della completezza del contenuto delle dichiarazioni della documentazione presentate dai concorrenti, richiedendo l'esibizione di documenti originali e certificati attestanti quanto dichiarato dai concorrenti.

Si rammenta che, ai sensi degli artt. 75 e 76 del D.P.R. 445/2000, la falsa dichiarazione comporta sanzioni penali e costituisce causa d'esclusione dalla partecipazione alla procedura.

Qualora sia richiesto da Sintel ovvero qualora l'operatore economico preveda il caricamento di numerosi file utilizzando un formato di compressione – quale, a titolo esemplificativo e non esaustivo, in formato elettronico ".zip" ovvero ".rar" ovvero ".7z" ovvero equivalenti software di compressione dati – salvo diverse indicazioni nella documentazione di gara, tutti i singoli file in esso contenuti dovranno essere firmati digitalmente, mentre la cartella compressa stessa non dovrà essere firmata.

### 7.1. Firma digitale

In conformità alla normativa nazionale di riferimento, Sintel supporta firme digitali generate nel formato CADES (CMS Advanced Electronic Signatures, con algoritmo di cifratura SHA-256) BES. Questa tipologia di firma digitale è distinguibile dall'estensione del file che viene generato dopo l'apposizione della firma (.p7m).

Si precisa che Sintel accetta anche firme digitali di tipo PAdES (PDF Advanced Electronic Signature).

Le firme digitali gestite sono di tipo attached. Il documento originario oggetto di firma e il certificato di firma digitale risiedono all'interno in un unico file.

Nel caso di apposizione di firme multiple, Sintel gestisce firme in modalità "parallela" e in modalità "nidificata".

Si precisa inoltre, che ai fini della sottoscrizione della documentazione di gara e dei documenti componenti le offerte, non è valida la Firma Elettronica (firma "debole").

## 7.2. Marcatura temporale

La Marcatura Temporale è il risultato della procedura con cui si attribuisce ad uno o più documenti informatici un riferimento temporale opponibile ai terzi. Tale riferimento è richiesto dal legislatore (articoli 20 e 21 D.Lgs n. 82/2005 e articolo 37 del D.P.C.M. 30 marzo 2009 "Regole tecniche in materia di generazione, apposizione e verifica delle firme digitali e validazione temporale dei documenti informatici"), al fine di garantire la validità della firma digitale nel tempo e la conseguente opponibilità a terzi della medesima, a tutela dell'operatore economico.

È possibile marcare temporalmente i documenti utilizzando un kit per la firma digitale. I software di firma forniti, sia per la smart card che per il token usb, permettono di apporre firme digitali e marche temporali (che devono essere acquistate da una Certification Authority), anche attraverso un'unica operazione.

Sintel gestisce esclusivamente marcature temporali di tipo "attached": il documento originario oggetto di marcatura temporale e la marca temporale devono quindi risiedere all'interno di un unico file, aggiungendo al nome del file firmato digitalmente l'estensione \*.tsd.

Infine, si evidenzia che il Gestore del sistema, al fine di garantire opponibilità ai terzi della traccia delle operazioni svolte e dei file presenti in piattaforma provvede ad apporre firma digitale e marcatura temporale a tutti i log di Sintel.

**ATTENZIONE:** Se non richiesta obbligatoriamente dalla stazione appaltante nella documentazione di gara, per gli operatori economici è comunque possibile decidere di apporre la marcatura temporale sui documenti componenti la propria offerta, in questo caso la marcatura temporale costituisce ulteriore garanzia di opponibilità ai terzi dei documenti digitali, in qualsiasi momento successivo alla produzione degli stessi.

## 8. Comunicazioni della Procedura

Salvo diversamente indicato nella documentazione di gara, tutte le comunicazioni nell'ambito della procedura, avverranno di regola per via telematica, attraverso l'apposita funzionalità di Sintel denominata "Comunicazioni procedura", disponibile per l'operatore economico nell'interfaccia "Dettaglio" della procedura di gara.

L'operatore economico elegge dunque, quale domicilio principale per il ricevimento delle comunicazioni inerenti le procedure e, in generale, le attività svolte nell'ambito di Sintel l'apposita area riservata ad accesso sicuro "Comunicazioni procedura" e l'indirizzo di posta elettronica certificata (PEC) dichiarato dallo stesso al momento della registrazione (o successivamente con l'aggiornamento del profilo utente).

A tale fine, l'operatore economico si impegna a verificare costantemente e tenere sotto controllo la funzionalità "Comunicazioni procedura" all'interno di Sintel. Tutte le comunicazioni della procedura inviate attraverso Sintel da Enti

pubblici ed operatori economici, sono inviate anche all'indirizzo PEC dichiarato dall'operatore economico al momento della registrazione.

Sintel utilizza per le comunicazioni una casella PEC, ai sensi dell'Art. 48 del D. Lgs. 82/2005, del D.P.R. 68/2005 e del D.P.R. 445/2000 e ss.mm.ii.. Il momento, data ed orario, di invio delle comunicazioni effettuate attraverso Sintel sono determinate dalle registrazioni di sistema (log).

In caso di R.T.I. costituendi e Consorzi ciascuna delle imprese che prendono parte al raggruppamento eleggono quale domicilio per il ricevimento delle comunicazioni relative alla procedura i recapiti appartenenti all'impresa mandataria.

## 9. Predisposizione ed invio dell'offerta

La predisposizione e l'invio dell'offerta avviene esclusivamente mediante l'apposita funzionalità "Invia" disponibile al termine della procedura di redazione, sottoscrizione e caricamento (upload) su Sintel della documentazione che compone l'offerta (percorso guidato "Invia Offerta").

Si ricorda che il semplice caricamento (upload) della documentazione di offerta su Sintel non comporta l'invio dell'offerta alla stazione appaltante. L'operatore economico dovrà verificare di avere completato tutti i passaggi richiesti da Sintel e procedere con la conferma e successivo invio dell'offerta. Sintel darà comunicazione all'operatore economico del corretto invio dell'offerta.

E' possibile per l'operatore economico sottomettere una nuova offerta (entro i termini per la presentazione delle offerte), tale nuova offerta annulla e sostituisce la precedente, che entra nello stato "sostituita" e non potrà essere quindi più consultata.

Alla scadenza del termine per la presentazione delle offerte, le offerte correttamente inviate non possono essere più ritirate e sono definitivamente acquisite dal Sintel, che le mantiene segrete e riservate fino all'inizio delle operazioni di apertura e verifica della documentazione da parte della stazione appaltante.

Tutta la documentazione allegata e le informazioni inserite in Sintel componenti l'offerta inviata dall'operatore economico sono mantenute segrete, riservate e conservate in appositi e distinti documenti informatici.

Sintel garantisce il rispetto della massima segretezza e riservatezza dell'offerta e dei documenti che la compongono, assicurando la provenienza e l'inalterabilità della stessa. In caso di RTI o Consorzio Ordinario l'offerta presentata determina la responsabilità solidale nei confronti dall'Amministrazione nonché nei confronti dei fornitori o dei subappaltatori (se concesso il subappalto).

**ATTENZIONE:** Si ricorda che la sessione di operatività della piattaforma Sintel consente un periodo di inattività pari al massimo a due ore consecutive. Pertanto se la sessione dovesse scadere senza che l'offerta sia stata inviata o salvata, le informazioni inserite nel percorso "Invia offerta" andranno perdute e dovranno dunque essere prodotte nuovamente in una successiva sessione in Sintel (ivi incluso il "documento d'offerta" di cui al successivo paragrafo 0). È sempre possibile completare un'offerta in un momento successivo rispetto a quando si è iniziata la compilazione, in questo caso è necessario utilizzare la funzionalità "Salva".

## 9.1. Documento d'offerta

Al quarto step del percorso guidato "Invio offerta", l'operatore economico deve firmare digitalmente il "Documento d'offerta" (in formato .pdf).

Il documento d'offerta rappresenta un elemento essenziale dell'offerta, in quanto è l'unico documento in cui vengono sottoscritte tutte le dichiarazioni rese "a video", i dati tecnici sui file allegati (hash, dimensione, formato) e i valori dell'offerta economica. Pertanto, con la sottoscrizione del documento d'offerta l'operatore economico assume la paternità dell'offerta inserita in Sintel e si assume la responsabilità sulla verifica dell'integrità e leggibilità di tutti gli elementi della stessa.

È necessario cliccare su "Scarica .pdf", selezionare il percorso di salvataggio, senza modificare il nome del file generato da Sintel. Si consiglia quindi di aprire il file utilizzando il software per la firma digitale e non altri programmi (Adobe Reader, Word, etc).

In generale, si raccomanda di non eseguire le seguenti operazioni: 1) effettuare il salvataggio in locale utilizzando "salva con nome" o "salva una copia"; 2) rinominare il file, neppure dopo averlo firmato; 3) eseguire qualsiasi operazione che possa modificare/alterare il contenuto o le proprietà del file originale. Una volta correttamente firmato (vedi par. 7.1), il file deve essere nuovamente caricato (upload) in piattaforma.

**ATTENZIONE:** Si precisa che qualora un operatore economico voglia completare l'invio dell'offerta in un momento successivo rispetto all'avvio del percorso guidato deve necessariamente utilizzare la funzionalità "SALVA" per memorizzare i dati dell'offerta. Si precisa inoltre che cliccando una qualsiasi funzionalità "esterna" rispetto al percorso guidato "Invia Offerta", oppure chiudendo il browser internet senza effettuare il salvataggio, tutti i dati non saranno memorizzati e sarà quindi necessario procedere all'invio di una nuova offerta, ivi inclusa la generazione di un nuovo "DOCUMENTO D'OFFERTA".

## 9.2. Dimensioni massime dei file caricati (Upload)

In fase di sottomissione delle offerte (busta amministrativa, busta tecnica, busta economica) Sintel applica il controllo sulla dimensione dei file che vengono "caricati" in piattaforma (upload), attraverso gli appositi campi.

In ciascun campo a disposizione per l'upload, è consentito il caricamento di documenti (file, anche sotto forma di cartella compressa) con dimensioni superiori a 0 byte (non sono quindi accettati file completamente vuoti), ed inferiori ai 100 Mbyte (140 Mbyte nel caso di procedura per l'affidamento di lavori pubblici).

Nel caso di invio di comunicazioni tramite la piattaforma, le dimensioni massime dei file allegati alla funzionalità di messaggistica interna di Sintel non deve superare complessivamente i 30 Mbyte.

**ATTENZIONE:** Le performance di caricamento dei file all'interno di Sintel dipendono dalle dimensioni degli stessi, pertanto, quando possibile, si consiglia di non superare i 20 Mbyte per singolo file. In generale, effettuare l'upload di file di grandi dimensioni attraverso internet può richiedere tempi lunghi, non dipendenti da Sintel, ma dalle infrastrutture di rete e dal grado di saturazione delle stesse. Dunque, in particolare laddove l'offerta comprenda file di grandi dimensioni, si ribadisce l'importanza di effettuare le operazioni di caricamento con ampio anticipo rispetto al termine ultimo per la presentazione delle offerte.

### 9.3. Hash

Si definisce hash una funzione matematica capace di produrre una stringa (sequenza di caratteri) di lunghezza fissa partendo da qualunque file o testo. Ogni modifica del file o del testo produrrà una diversa stringa in uscita, cui si assegnerà un nuovo codice hash completamente differente dal precedente.

Esempi di algoritmo di hash sono l'MD5 o lo SHA. Sintel calcolerà il codice hash usando algoritmo MD5 codificato in Base64 e lo assegnerà in modo univoco all'ultimo file caricato dai concorrenti in ogni campo del percorso guidato "Invia Offerta".

I concorrenti potranno verificare i codici hash dei file caricati, consultando il documento d'offerta generato al quarto step del percorso guidato "Invia Offerta" che dovrà essere scaricato dall'operatore economico sul proprio terminale come descritto nel precedente paragrafo 0

Documento d'offerta e quindi sottoscritto con firma digitale dal titolare della ditta o dal suo legale rappresentante. Tale firma rappresenta un'ulteriore comprova della correttezza ed autenticità dei file allegati.

Grazie al confronto dei codici hash sarà, ad esempio possibile, verificare che i file scaricati dalla stazione appaltante in fase di valutazione delle offerte ricevute, corrispondano esattamente a quelli inseriti in Sintel dall'operatore economico.

## 10. Contatti

Per ricevere supporto tecnico ed operativo sui servizi di e-Procurement, i canali a disposizione sono i seguenti:

	<p>EMAIL:</p> <p><a href="mailto:supportoacquistipa@ariaspa.it">supportoacquistipa@ariaspa.it</a></p> <p>per richieste di supporto tecnico e/o informativo sui servizi ARIA: piattaforma Sintel e Negozio Elettronico, altri strumenti di e-procurement, iniziative di gara in corso e convenzioni attive</p>
	<p><b>NUMERO VERDE: 800 116 738 (dall'estero +39 02 39 331 780 assistenza in lingua italiana)</b></p> <p>I nostri operatori sono a disposizione tutti i giorni dalle 9.00 alle 17.30 esclusi sabato, domenica e festivi</p>

**Struttura Semplice Logistica e Acquisti**

Responsabile: Dott.ssa Leila Rossi

Tel. 015-1515 3433 Fax. 015-1515 3516

[leila.rossi@aslbi.piemonte.it](mailto:leila.rossi@aslbi.piemonte.it)

Spett.le ASL BI di Biella  
Via dei Ponderanesi n. 2  
13875 - Ponderano (BI)

**OGGETTO:** Manifestazione di interesse a partecipare ad una procedura di selezione per l'individuazione di una *Clinical Research Organization* (CRO) a cui affidare il servizio di supporto alle attività per studio no-profit "PRESERV" (*Randomized, multi-center, open-label study on Respiratory SEquelae after RSV Bronchiolitis in PREtermbabies*).

Il/la sottoscritto/a \_\_\_\_\_  
nato/a a \_\_\_\_\_ il \_\_\_\_\_ codice fiscale \_\_\_\_\_  
residente a \_\_\_\_\_ in via \_\_\_\_\_  
estremi documento: \_\_\_\_\_ n. \_\_\_\_\_ rilasciato da \_\_\_\_\_  
nella sua qualità di (*titolare, legale rappresentante, ecc.*) \_\_\_\_\_  
della *Clinical Research Organization* ai sensi del D.M. Min. Salute 15/11/2011 (*indicare la denominazione*)  
denominazione \_\_\_\_\_ data ultima autocertificazione \_\_\_\_\_  
con sede in \_\_\_\_\_  
via \_\_\_\_\_ codice fiscale \_\_\_\_\_  
P.IVA \_\_\_\_\_ telefono \_\_\_\_\_  
e-mail \_\_\_\_\_ PEC \_\_\_\_\_

- consapevole delle responsabilità e delle conseguenze civili e penali previsti in caso di dichiarazioni mendaci e/o formazione od uso di atti falsi, anche ai sensi e per gli effetti dell'art. 76 del D.P.R. 445/2000, nonché in caso di esibizione di atti contenenti dati non più corrispondenti a verità;
- consapevole che, qualora fosse successivamente accertata la non veridicità del contenuto della presente dichiarazione, il soggetto verrà escluso dalla procedura in cui la medesima dichiarazione è presentata;

in nome e per conto del predetto Operatore economico

DICHIARA

- di non versare in alcuna delle cause di esclusione dalla partecipazione alle procedure di appalto ai sensi dell'art. 80 D.Lgs. 50/2016, né in altra situazione che determini esclusione dalle gare di appalto e/o incapacità di contrarre con la Pubblica Amministrazione;
- di essere iscritto nel registro della Camera di Commercio, Industria, Artigianato e Agricoltura di \_\_\_\_\_ al n. \_\_\_\_\_;

- di essere informato, ai sensi e per gli effetti di cui all'art. 13 D.Lgs. 196/2003, che i dati personali raccolti saranno trattati, anche con strumenti informatici, esclusivamente nell'ambito del procedimento per il quale la presente dichiarazione viene resa;

#### MANIFESTA INTERESSE

ad essere invitato alla procedura di selezione per l'individuazione di una *Clinical Research Organization* (CRO) a cui affidare il servizio di supporto alle attività per studio no-profit "PRESERV" (*Randomized, multi-center, open-label study on Respiratory SEquelae after RSV Bronchiolitis in PREtermbabies*).



## Call AIFA 2016

### Study protocol

#### Proposal title

Randomized, multi-center, open-label study on Respiratory SEquelae after RSV Bronchiolitis in PREterm babies (PRESERV).

#### Short title

(max 50 characters)

PREterm Babies and SEquelae of RSV Bronchiolitis .

**Protocol's version and date should be included in this section**

Version 2 – November, 18 2016

**Acronym title (max. 10 characters)**

PRESERV

**Keywords (max 10 keywords)**

Preterm, RSV, Bronchiolitis, respiratory sequelae

**Study Classification (IRG)**

PSE-Population Sciences and Epidemiology

## Study Classification (SS)

PSE-IRAP-1181

## Institutional Address (Public Institution or No Profit Institution)

Azienda Ospedaliero Universitaria  
Città della Salute e della Scienza  
Ospedale Ostetrico Ginecologico Sant'Anna Corso Spezia, 60 - 10126 Torino

## Department/ Operative Unit Institutional Address (Optional)

Dipartimento Ginecologia ed Ostetricia.  
Unità Operativa di TERAPIA INTENSIVA NEONATALE OSPEDALE (T.I.N.)

## Abstract (max 4.000 characters)

This sections should include: Background, Objectives, Methods, Expected results

### Abbreviation list

RSV Respiratory Sincitial Virus

LRTI Low Respiratory Tract Infection

PLV Palivizumab

MALRI medically attended lower respiratory tract infections

NIH National Institutes of Health

IM intramuscular

SIN Italian Society of Neonatology

GA gestational Age

SDV source data verification

### Abstract

**BACKGROUND** Respiratory syncytial virus (RSV) lower respiratory tract infection (LRTI) is the most frequent cause of bronchiolitis during infancy. In hospitalized infants with RSV LRTI Long-term airway morbidity occurs in 30-70%.

**AIMS** To determine the impact of prevention of RSV LRTI on the development of respiratory sequelae during infancy and to describe the difference of direct and indirect costs in healthy preterm babies prophylaxated with Palivizumab (Group A) and healthy preterm babies not prophylaxated with Palivizumb (group B).

**METHODS** A multicenter open-label randomized, controlled trial (1:1 allocation ratio) will be performed. Healthy preterm infants with gestational age 29-35 weeks will be included. Group A will receive one-monthly intramuscular palivizumab 15 mg/kg from discharge until the end of the RSV season with a maximum of 5 injections and Group B will not receive pharmacological prophylaxis for RSV. The study follow-up will last 18 months. The primary end-point of the study will be a combined outcome of LRTIs by any pathogen other than RSV + recurrent wheezing/asthma during the 18-months period of follow-up. This endpoint will be compared between group A and B. The secondary endpoint will be the evaluation of incidence and characteristic of VRS-related hospitalization (VRS-H) due to low respiratory tract infection during the first VRS-season and the costs evaluation related to bronchiolitis hospitalization and to respiratory sequelae. The variable will be compared between group A and B. The sample size was calculated by assuming that the primary endpoint will occur in 34% of infants in the control arm (no prophylaxis) and in 24% of infants in the active arm (Palivizumab recipients). Using a two-sided Z test with pooled variance (alfa error= 0.05) and a beta error of 0.20 (80% power), the required sample size is 380 infants to be allocated to the control arm and 380 infants to the active arm (in total, 760 infants, including a 15% attrition rate to minimize any loss of power due to potential lost to follow-up). An interim analysis will be done when approximately 50% of the total sample size have reached a 1-year follow-up period. This analysis will be interpreted at a significance level of 0.001 two-sided, and a P value at or below this limit for the primary endpoint will constitute a warning for early study termination (stopping rule), while the final analysis will be conducted at the usual significance level of 0.05 two-sided according to the Haybittle-Peto method. Efficacy data analysis will be carried out according to the intention-to-treat (ITT) principle.

**RESULTS** The study results will be important to evaluate the impact of Palivizumab prophylaxis in this high risk population not only concerning RSV bronchiolitis prevention, but specifically regarding the effect on long term respiratory sequelae from a clinical and an economic point of view.

## Background -a (max 4.000 characters)

Please describe: an updated review of already available evidence in the relevant literature

Respiratory syncytial virus (RSV) lower respiratory tract infections (LRTIs) are the most frequent cause of bronchiolitis and one of the most common causes of hospitalization in infants during the winter season. Prematurity is one of the most important risk factors for RSV bronchiolitis.

Both cohort and long-term prospective case-control studies have shown that RSV bronchiolitis is associated with an increased risk of developing recurrent wheeze and asthma in later life, and that this link might be related to the severity of the first RSV infection (1).

Particularly, prospective epidemiologic studies of RSV LRTIs in early life have demonstrated subsequent rates of asthma and airway hyperreactivity 25% to 80% greater than in uninfected controls up to 11 years later (2-5).

The pathogenesis of recurrent wheeze and long term respiratory sequelae after RSV bronchiolitis is still poorly understood. Murine models revealed a pathogenetic mechanisms related to upregulation of neuroimmune mediating genes, suggesting changes in neuroimmune control of the airways determining neuromuscular tone instability (6).

A placebo-controlled trial demonstrated that palivizumab prophylaxis administered to late-preterm infants can not only decrease the incidence of RSV-related infection and hospitalization, but also significantly reduce the number of subsequent wheezing days during the first year of life, including out of the RSV season (7).

Similarly, a prospective multicenter study showed that preterm infants exposed to palivizumab prophylaxis have significantly decreased physician-diagnosed recurrent wheezing through age 2 to 5 years (8).

## Background -b (max 4.000 characters)

Please describe: the clinical question that will be the object of the study and what the study will add to the overall available evidence

- Which new information will this study provides.

Healthy preterm infants born at gestational age 29-35 weeks will be included in the study, since this group of infants is considered to have a higher risk of developing RSV LRTI and potentially a higher risk of subsequent development of long-term respiratory tract morbidity.

The aim of the study is to provide further insights into the effects of palivizumab immunoprophylaxis on the burden of RSV disease in this group of infants. The study will be designed to capture all morbidity items directly or indirectly related to RSV bronchiolitis in infants exposed and not exposed to PLV (Palivizumab) prevention: RSV hospitalizations, medically attended lower respiratory tract infections (MALRI), long term respiratory tract morbidity secondary to early RSV low respiratory tract infection including respiratory sequelae and post-bronchiolitis wheezing, and loss of work time for parents due to RSV infection in their infants.

All the above items need to be included in a comprehensive algorithm to fully quantify the burden of RSV disease, in terms of health and socio-economic consequences of this disease.

## Background -c (max 4.000 characters)

Please describe: drug/drugs/ therapeutic regimen information

Synagis (MEDI-493, palivizumab) is a humanised monoclonal IgG1k antibody developed from a murine monoclonal antibody (Mab) - originally discovered by the NIH - directed against the antigenic site A on the fusion or F protein of RSV. Synagis is produced as a 100 mg/ml solution for injection through intramuscular (IM) administration.

Synagis is indicated for the prevention of serious lower respiratory tract disease requiring hospitalization caused by respiratory syncytial virus (RSV) in children at high risk for RSV disease:

- Children born at 35 weeks of gestation or less and less than 6 months of age at the onset of the RSV season
- Children less than 2 years of age and requiring treatment for bronchopulmonary dysplasia within the last 6 months.
- Children less than 2 years of age and with haemodynamically significant congenital heart disease.

Summary of findings from non-clinical studies: Described in the following document: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000257/human\\_med\\_001070.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000257/human_med_001070.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

Summary of findings from clinical studies

Described in the following document:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000257/human_med_001070.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

[curl=pages/medicines/human/medicines/000257/human\\_med\\_001070.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000257/human_med_001070.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

Summary of known and potential risks and benefits

Described in the following document:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000257/human_med_001070.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

[curl=pages/medicines/human/medicines/000257/human\\_med\\_001070.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000257/human_med_001070.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

Description and justification of route of administration and dosage

Described in the following document:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000257/human_med_001070.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

[curl=pages/medicines/human/medicines/000257/human\\_med\\_001070.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000257/human_med_001070.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

Dosages, dosage modifications and method of administration

Described in the following document:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000257/human_med_001070.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

[curl=pages/medicines/human/medicines/000257/human\\_med\\_001070.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000257/human_med_001070.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

## Rationale (max 4.000 characters)

Please describe: the possible impact on the Italian National Health Service (NHS) and/or on study population; the innovativeness of the study and the possible benefit/risk ratio.

A placebo-controlled trial demonstrated that palivizumab prophylaxis in late-preterm infants, not only lowers the incidence of RSV-related infection and hospitalization, but significantly reduced the number of subsequent wheezing days during the first year of life, including outside RSV season (7).

Similarly, in preterm infants a prospective multicenter study showed that palivizumab prophylaxis significantly decreased physician-diagnosed recurrent wheezing through age 2 to 5 years (8).

These post-bronchiolitis wheezing episodes are rarely severe enough to require re-hospitalization but it has been shown that post-bronchiolitis wheezing is associated with decreased health-related quality of life over a broad range of domains and the socio-economic consequences of post-bronchiolitis wheezing are not yet fully known.

The Italian Society of Neonatology (SIN) Recommendations state that preterm children belonging to the 29-35 weeks of gestational age will benefit from palivizumab prophylaxis in presence of risk factors for severe RSV disease (9).

The aim of this trial is therefore to prospectively assess the impact of prevention of RSV LRTI on the development of respiratory sequelae during infancy and to describe the impact on Healthcare Related Costs of this preventative strategy for the National Health System in this fragile population.

## Objectives of the study (max 4.000 characters)

Please report the primary objectives and, if any, the secondary objectives of the study, the purpose of the trial and state the statistical hypothesis (e.g. superiority, equivalence or non-inferiority for the primary endpoint(s)).

### Primary Objective

To evaluate the incidence rates of Respiratory Sequelae (defined as LRTIs by any pathogen other than RSV + recurrent wheezing/asthma) in healthy preterm babies 29-35 weeks g.a. exposed to prophylaxis with Palivizumab (Group A) compared with 29-35 weeks g.a. NOT exposed to prophylaxis with Palivizumab (group B).

### Secondary objectives

- To evaluate the difference of RSV-related hospitalization due to low respiratory tract infection during the first RSV-season between Group A and Group B.
- To evaluate direct and indirect costs related to respiratory sequelae in both groups
- To evaluate direct and indirect costs of RSV-H in both groups

## Study design (max 4.000 characters)

Please describe the methodology applied according to questions on study proposal and implementation.

A prospective, phase III, randomized open-label, controlled clinical trial.

Healthy preterm infants with gestational age 29-35 weeks will be randomized 1:1 to:

- Receive Palivizumab prophylaxis during the RSV epidemic season (Group A)
- Not receive Palivizumab prophylaxis during the RSV epidemic season (Group B)

Children will be screened and then followed-up during 14 consecutive visits as follows: monthly for the first 5 visits (baseline, week 4, 8, 12, 16, 20) and every three months until week 80 (week 32, 44, 56, 68 and 80). In addition, after week 20, parents will be asked to answer on respiratory symptoms and health care utilization for their child by the study staff personnel on a monthly base. In case of hospitalization for bronchiolitis the aetiological diagnostic tests through PCR will be performed.

## Study population (max 4.000 characters)

Please report: study population characteristics and the clinical setting (hospital, general practice, etc.) where the study will be conducted; enrolment procedure and accrual time. Please specify if special populations will be included in the study, also for those studies not related to this specific topic. Please specify withdrawal criteria and procedures.

Healthy preterm infants with gestational age 29-35 weeks and less than 6 months of chronological age will be included.  
A number of 5 Paediatric Departments from tertiary hospitals in Italy will participate in the study Paediatricians at participating sites will check inclusion and exclusion criteria.

**Inclusion criteria (max 4.000 characters)**

Healthy preterm infants with gestational age between 29 and 35 weeks.

## Exclusion criteria (max 4.000 characters)

Children with a known cardiac anomaly, Down syndrome or other serious congenital disorders are excluded from the study. Children who had physician-diagnosed wheeze before the start of the RSV season will be excluded. The start of the VRS season will be defined as 1st October.

## Intervention (max 4.000 characters)

Please provide detailed information about treatments (or other type of intervention) for each group (treatment and control), including:

- Dose (and dose escalation) and the dosage form, packaging and labelling of the IMP;
- Duration of treatment (including number and duration of the cycles, if applicable) and the follow-up period for each IMP/trial treatment group/arm of the trial;
- Route of administration;
- Medication/treatment (including rescue medications) and not permitted before and/or during the trial;
- Procedure for monitoring subjects compliance;
- Description of the “stopping rules” or “discontinuation criteria” for individual subjects, part of trial, and entire trial;
- Accountability procedures for the IMP, including placebo and comparator if any.

For observational studies, the specific characteristics of the investigated exposure/treatment should be described.

### Study Treatment

Infants of group A will receive intramuscular palivizumab 15 mg/kg from Basal visit until the end of the RSV season. A maximum of 5 injections will be administered.

Infants of Group B will receive no medication (no placebo).

### Use of co-intervention

The use of co-medication is allowed. There are no known interactions of palivizumab with other medication.

### Escape medication

Although there are no reported anaphylactic reactions in various palivizumab studies the possibility of allergy or an anaphylactic reaction should always be considered. Anaphylactic reactions will be treated according to the Advanced Paediatric Life Support guidelines.

According to the study protocol, an interim analysis will be done when approximately 50% of the total sample size have reached a 1-year follow-up period. This analysis will be interpreted at a significance level of 0.001 two-sided, and a P value at or below this limit for the primary endpoint will constitute a warning for early study termination (stopping rule).

## Outcomes (max 4.000 characters)

Please report: the primary and secondary outcome measures; the procedure for the ascertainment of the outcomes (with particular emphasis on the relation between subjective/objective evaluation of endpoints and blinding), justifications to support the validity of any surrogate or composite endpoints, if applicable (a brief comment on the clinical relevance of the aforementioned endpoints should be also included).

### Primary endpoint

- A combined endpoint of LRTIs by any pathogen other than RSV + recurrent wheezing/asthma. This endpoint will be compared between group A and B.

### Secondary endpoints

- Incidence and characteristic of RSV-related hospitalization for bronchiolitis during the first VRS-season (length of stay, need for Mechanical Ventilation, Intensive Care Unit admission and length of stay). These variables will be compared between group A and B.
- Caregivers/Parents Costs originated from the respiratory sequelae secondary to the RSV disease of their child: specialistic visits, drugs (compound, mean dosage and mean duration), loss of working due to Health care services utilization for their child). These variables will be compared between group A and B.
- Costs related to the direct/indirect use of Healthcare resources originated from the RSV-H : length of stay, costs of drugs and supportive care, Intensive Care Unit admission, length of stay and any other relevant procedures.

## Methods -a (max 4.000 characters)

*A description of the measures taken to minimize/avoid bias, including (but not limited to):*

**Randomization.** Please report methods used to generate the random allocation sequence. Central randomization should be preferred; other randomization procedures should be adequately motivated. (Include a description of maintenance of trial treatment randomisation codes and procedures for breaking the code).

**Blinding (masking).** Please describe whether or not, the personnel involved in administering interventions and assessing outcomes is aware of group assignment and if not, how the success of masking is assessed.

### Randomization

This is a Randomized, Open-label, Controlled, 2-Parallel Arms, Superiority, Phase III Clinical Trial with a 1:1 allocation ratio. Each infant will receive a centrally assigned identification code. Screening information will be entered into a web-based electronic datasheet to confirm eligibility and then centrally randomized (by simple randomization method), thus ensuring concealment of the allocation to avoid bias. Any infant who will receive a randomization number will be considered to have been randomized. The "all randomized" population will be used for the efficacy analysis.

## Methods -b (max 4.000 characters)

*Information retrieval.* Please report: data that will be gathered; the forms/tools used for the retrieval of information and their validity and reliability; the measures/indicators used; the potential sources of biases in the retrieval of information regarding study subjects and interventions/treatments; duration and frequency of follow up; expected estimate of subjects lost to follow up and possible implications for the findings of the study; potential confounding factors, and methods for taking into account their effect are of particular importance for observational studies. When the use of an electronic clinical reporting form (e-CRF) is envisaged, only validated systems that address traceability are acceptable (for instance, excel spreadsheets do not represent an adequate system for recording data). Please include in this section the identification of source data definition.

### Data collection

Socio-demographic and clinical data will be collected by physician at baseline and clinical data will be collected at any subsequent study visit. During each visit a complete clinical examination will be performed. Data about risk factors for RSV infection, hospitalization for bronchiolitis (main diagnosis underlying the hospital admission, number, duration and type of hospitalizations), clinical diagnosis of wheezing and respiratory event and information about special examinations, number of outpatients visits by neonatologists, safety, type and number of drugs used for respiratory diseases as well as their dosage and duration will be accurately collected across the study period in infants of both arms through an e-CRF.

Children will be screened and then followed-up during 14 consecutive visits as follows: monthly for the first 5 visits (baseline, week 4, 8, 12, 16, 20) and every three months until week 80 (week 32, 44, 56, 68 and 80). Additionally, through weeks 20 to weeks 80 and on a monthly bases, caregivers will be telephonically addressed to answer questions regarding relevant data through an ad hoc questionnaire exploring any respiratory event and related health care utilization for their child. Data deriving from telephonic questionnaire will be entered in the eCRF by study staff personnel.

Source data are all information in original records and certified copies of original records of clinical findings, observations, or other activities in the clinical study necessary for the reconstruction and evaluation of the study data. In case of computerized source data the investigator will have access to the patient files at each monitoring visit. Subject data will be entered into CNR-defined electronic case report forms (eCRFs), transmitted electronically to the Research Unit of Reggio Calabria of the National Research Council (CNR). All eCRF's are web-based. For access to the protected web-site, each principal investigator inserting data will receive a personal username and password for personal log-in. Access is limited to local center's data. Once data is inserted, amendments must be made by contacting the database manager. Each center must keep printed copies of the completed CRFs and the investigators must sign and date each copy. Copies must be archived within each participating center until final publication in a peer-reviewed journal.

## Methods -c (max 4.000 characters)

*Sample size estimates.* Please report the estimate of sample size and how it is determined. The information requested to calculate sample size includes the power, the level of significance, the underlying event rate in the population under investigation and the size of the treatment effect. Adjustment for other factors affecting the sample size calculation (e.g. expected compliance rates), should also be reported. For studies of equivalence – non inferiority the maximum acceptable difference should be stated.

*Statistical analysis.* Please report the main statistical analyses that will be carried out. Definition of the populations for main analysis, error probabilities, brief description of the statistical techniques, methods for additional analyses, such as subgroup analyses (if planned). Researchers should consider that the main statistical analyses that will be used in presenting the final findings (e.g., final reports, publications) need to be coherent with the content of this section. Explanation of each interim analysis (if planned) and predefined stopping rules should also be clearly stated.

### Sample size

The sample size was calculated to reject the null hypothesis of no difference between the two study arms for the primary endpoint (i.e. LRTIs by any pathogen other than RSV + recurrent wheezing/asthma). Under the alternative hypothesis, it was assumed that the primary endpoint will occur in 34% of infants in the control arm (no prophylaxis) and in 24% of infants in the active arm (Palivizumab recipients). Using a two-sided Z test with pooled variance (alfa error= 0.05) and a beta error of 0.20 (80% power), the required sample size was 380 infants to be allocated to the control arm and 380 infants to the active arm (in total, 760 infants, including a 15% attrition rate to minimize any loss of power due to potential lost to follow-up).

### Statistic analysis

Data will be summarized as mean  $\pm$  standard deviation (normally distributed data), median and interquartile range (non-normally distributed data), or as absolute frequency and percentage (binary and categorical data) and between-groups comparisons will be performed by independent T-Test, Mann-Whitney Test, or Chi Square Test (with and without continuity correction), as appropriate. Efficacy data analysis will be carried out according to the intention-to-treat (ITT) principle. Any infant who will receive a randomization number will be considered to have been randomized. The “all randomized” population will be used for the efficacy analysis. The incidence rate of the primary endpoint in the two study arms will be investigated by Kaplan-Meier analysis and compared between the two arms by log-rank test or by univariate logistic regression. The influence on Palivizumab efficacy of between-arms differences at baseline not adequately controlled, by pure chance, by randomization will be tested by Cox regression method or by multiple logistic regression analysis. The difference in the incidence rate of the primary endpoint between the active and the control arm will be expressed as hazard ratio (or odds ratio) and 95% confidence interval. The number needed to treat (NNT) to avoid a primary endpoint will be also calculated as a measure of the clinical impact of prophylaxis. Data about hospitalizations (main diagnosis underlying the hospital admission, number, duration and type of hospitalizations and information about special examinations across the study period), number of outpatients visits by neonatologists, safety, type and number of drugs used for respiratory diseases as well as their dosage and duration will be accurately collected in infants of both arms. Direct and indirect costs pertinent to all study outcomes will be also calculated and compared between the two study arms by standard statistical methods. Data analysis will be performed by SPSS for Windows, version 19, IBM, Armonk, NY, USA and by STATA for Windows, StataCorp, Lakeway Drive, College Station, Texas, USA.

According to the study protocol, an interim analysis will be done when approximately 50% of the total sample size have reached a 1-year follow-up period. This analysis will be interpreted at a significance level of 0.001 two-sided, and a P value at or below this limit for the primary endpoint will constitute a warning for early study termination (stopping rule), while the final analysis will be conducted at the usual significance level of 0.05 two-sided according to the Haybittle-Peto method. The sample size calculation was carried-out by using a commercially available statistical software (NCSS and PASS. Number Cruncher Statistical Systems, Kaysville, Utah, USA).

## Methods -d (max 4.000 characters)

*Organizational characteristics.* Please describe: the participating centres, the specialties and experience needed for conducting the study. In case of multicentre studies, please specify:

- the institutions/units in charge of coordinating the study, assigning treatment, monitoring the procedures;
- the presence of steering committees and/or data monitoring committees (when applicable);
- the presence and the organization of centralized laboratories (when applicable).

*Feasibility.* Please describe: previous experience of the principal investigator; previous experience of the institution(s) that will coordinate the study; available technology that may be relevant for the study.

### Participating Centers

1. Neonatology and NICU, S. Anna Hospital, Torino, Italy; - Corso Spezia n. 60 - 10126 Torino – dr. Manzoni Paolo (Principal Investigator)
2. Department of Woman's and Child's Health, University of Padova, Padova, Italy. Via Nicolò Giustiniani, 2, 35121 Padova PD – prof. Baraldi Eugenio
3. Neonatology and Neonatal Intensive Care, Di Venere Hospital, Bari, Italy. Via Ospedale Di Venere, 70131 Bari, Italy - dr. Del Vecchio Antonello
4. Department of Paediatrics and Neonatology, "Silvio Orlandi" Hospital, Bussolengo, Verona, Italy– dr Dall'Agnola Alberto
5. NICU of Bambino Gesù Children's Hospital IRCCS – Rome – Italy
6. CNR-Research Unit of REGGIO CALABRIA, Italy

### Feasibility

Sant'Anna Hospital is a Hospital specialized in taking care of women's diseases and pregnancy: from the reproductive phase to delivery and problems regarding women's organs and breast diseases. Highly qualified cures, teaching and research are guaranteed by the cooperation with the Department of obstetrics and gynaecology, of paediatric and adolescence science, schooling for obstetrics of the Medical University of Turin. Emergencies are run by an Emergency unit dedicated to women. There are about 7500 births a year and the approach is highly physiological and qualified. Much importance is given to social, emotional and psychological factors involving the couple. Breast-feeding is encouraged. Obstetricians have planned a very detailed approach in diagnosis, therapeutic and assistance in the different phases involved in birth matters: before conception, during pregnancy, birth and the period following it with special attention to risky pregnancies and fetal diseases. Neonatology for new-born see to grant total cares to healthy babies and highly qualified ones to those who need intensive or sub-intensive cures using up-to-date technology and personalized cures with the NIDCAP Program. St. Anna also coordinates advanced system transports for new-born. Gynaecology is particularly advanced in the cure of cancer, endocrinological and gynaecological diseases. A Breast-Unit was put up in order to cure with in a multispecialistic approach women's breast diseases. Cure of sterility, techniques for assisted reproduction of 1°-2°-3° level and the cure of endocrinological diseases and prevention and therapies in menopause complications are guaranteed by the Endocrinological unit.

Department of Woman's and Child's Health, University of Padova,

The Department has several subsections which work in coordination for teaching, research and assistance. The Department promotes the health of women and children by an integrated approach on the part of research groups and SSD of excellent quality, at Italian and international level. In particular, the Department promotes the health of newborn babies, children and adolescents, carries out research and clinical work in genetics; promotes the health of women in adolescence, pregnancy, adult age and old age, and trains future generations of specialised doctors and other healthcare professionals.

Similarly, the remaining 3 operative units which will contribute to the enrollment and the clinical follow-up (namely: Neonatology and Neonatal Intensive Care, Di Venere Hospital, Bari, Italy, the Department of Paediatrics and Neonatology, "Silvio Orlandi" Hospital, Bussolengo, Verona, and the NICU of Bambino Gesù Children's Hospital IRCCS- Rome) are recognized centres of excellence in the field.

THE INVESTIGATORS INVOLVED INTO THE PROJECT DECLARE THAT THEIR OPERATIVE UNITS HAVE THE CAPACITY TO PROVIDE INFANTS TO ACHIEVE THE SAMPLE SIZE REQUESTED BY THE PROJECT (I.E.760 INFANTS) (See also attached CV).

The CNR-Research Unit of Reggio Cal. (Italy) will perform both the data collection (via a web-based application) and the statistical data analysis having experience in the field of clinical and epidemiological studies.

The study monitoring (in site visits) will be performed by an outsourcing service provider.

## Methods -e (max 4.000 characters)

*Timing.* Please report: the duration of the study (patient enrolment; treatment duration, follow up, etc.); predefined check points for the evaluation of work in progress; when the final report will be provided. Please estimate here the overall study duration from the First Patient First Visit (FPFV).

*Good clinical practices.* Experimental studies are required to be conducted in accordance with Good clinical practices (GCP). Please discuss what are the specific hazards of the study (e.g., risks for the patients, complexity of the study design, validity of the information retrieval, etc.), the procedures of risk minimisation (e.g., training activities, review of eligibility prior to randomization, data verification, drug reconciliation, etc.), the characteristics and frequency of monitoring activities and the institution(s) that will be in charge of this task.

*Ethical aspects.* Please describe: the potential risks for study subjects, either related to physical/psychological domains or to a possible excessive interference with the subject privacy, and the procedures that will be followed to prevent these potential risks. As mentioned above, it is not necessary to include the documentation required by the Italian ethics committees.

*Insurance.* Please include a comment about the application of the law about the study insurance agreement (DM 14 marzo 2009).

### Study duration

The duration of screening and enrolment phase will last 3 months and the first subject first visit (baseline) should be at the beginning of VRS season. The children will complete the study when they will reach follow-up at week 80. The last patient visit is the last on-study visit or date of lost-to follow-up. The overall length of the trial will be totally 21 months (3 months of screening/enrolment+18 months of trial). The final report will be provided after 9 months after the trial termination. Thus, the total study duration is 30 months.

### Good clinical practices.

Risks for subjects are considered minimal. There are no severe adverse reactions known for palivizumab.

On-site monitoring will be applied in order to assure the quality and validity of the research data. Monitors will perform source data verification (SDV) on the research data by comparing the data entered into the CRF with the available source documentation in the regular patient records.

### Ethical aspects

This study will be conducted in accordance with the ethical principles that have their origin in the current Declaration of Helsinki Risks for subjects are considered minimal. There are no severe adverse reactions known for palivizumab. Each infant will receive a centrally assigned identification code. Screening information will be entered into a web-based electronic datasheet to confirm eligibility and then centrally randomized.

### Insurance

In accordance with Italian Decreto Ministeriale dated 14/07/2009 an adequate insurance policy will cover for any issues regarding the indemnity and compensation in the case of damages for all the subjects enrolled in the study.

## References (max 4.000 characters or max 20/25 references)

Please report only the references that are strictly relevant to the study proposal. References should include authors (when there are more than 6 authors, report the first 3 authors only title, book or journal, year, volume number and page numbers. For books, the publisher should also be reported.

### References

1. Régnier SA, Huels J. Association between respiratory syncytial virus hospitalizations in infants and respiratory sequelae: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32: 820-6.)
2. Bont L, Steijn M, Van Aalderen WM, Brus F, Th Draaisma JM, Van Diemen- Steenvoorde RA, et al. Seasonality of long term wheezing following respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Thorax* 2004; 59:512-6.
3. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1501-7.
4. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B, Bjorksten B. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics* 1995;95:500-5.
5. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999;354:541-5.
6. Tortorolo L, Langer A, Polidori G, et al. Neurotrophin overexpression in lower airways of infants with respiratory syncytial virus infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 233–237.
7. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JL, Bont L; Dutch RSV Neonatal Network. et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med*. 2013; 368: 1791-1799
8. Simões EA, Carbonell-Estrany X, Rieger CH, Mitchell I, Fredrick L, Groothuis JR; Palivizumab Long-Term Respiratory Outcomes Study Group. The effect of respiratory syncytial virus on subsequent recurrent wheezing in atopic and nonatopic children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126: 256-262.
9. Bollani et al. *Italian Journal of Pediatrics* (2015) 41:97.

## Budget

Expenses need to be in line with the complexity of the study, adequately justified and detailed. Personnel related expenses should refer to the total number of person-months. The cost for drugs included in the Italian national formulary (reimbursed by the NHS) should not be incorporated since already covered by the NHS. To prepare the budget, please refer to the guidelines annexed to the Appendix B

### C1. Personnel

Degree	Tasks	Contract	Participating centres	Duration (in months)	% of full time equivalent	Salary (€)	Quantity	Total (€) (salary* quantity)
MD	4. Clinical follow up	5. Assegno di ricerca	Coordinating Centre	24	100,0%	€ 50.000,00	1,00	€ 50.000,00
MD	4. Clinical follow up	5. Assegno di ricerca	Operative Unit 1	24	100,0%	€ 50.000,00	1,00	€ 50.000,00
MD	4. Clinical follow up	5. Assegno di ricerca	Operative Unit 2	24	100,0%	€ 50.000,00	1,00	€ 50.000,00
MD	4. Clinical follow up	5. Assegno di ricerca	Operative Unit 3	24	100,0%	€ 50.000,00	1,00	€ 50.000,00
MD	4. Clinical follow up	5. Assegno di ricerca	Operative Unit 4	24	100,0%	€ 50.000,00	1,00	€ 50.000,00
PhD (Biostatistician/epidemiologist)	2. Data analysis	1. Contratto a tempo indet.	Operative Unit 5	12	60,0%	€ 38.505,00	1,00	€ 38.505,00
Diploma (computer technician)	5. Other	1. Contratto a tempo indet.	Operative Unit 5	18	30,0%	€ 20.695,00	1,00	€ 20.695,00
					0,0%			€ 0,00
					0,0%			€ 0,00

					0,0%			€ 0,00
					0,0%			€ 0,00
					0,0%			€ 0,00
					0,0%			€ 0,00
					0,0%			€ 0,00
					0,0%			€ 0,00
					0,0%			€ 0,00
					0,0%			€ 0,00
					0,0%			€ 0,00
					0,0%			€ 0,00
					0,0%			€ 0,00
					0,0%			€ 0,000
					0,0%			€ 0,00



## C2. Supplies

Please specify the cost of the main categories of supplies for the entire project

Categories of Supplies	Brief description, if needed (max 200 chars.)	Total budget for the entire project and for all participating centres (€)
1. Hardware	Personal computer for the activity of the Coordinating Center	€ 3.000,00
2. Software	Software for the activity of the Coordinating center	€ 2.000,00
3 Device		
4. Stationery		
5. Other (specify; e.g.: labs material)		
6. Other costs for supplies	Other costs for supplies	€ 5.000,00
<b>Total (€)</b>		€ 10.000,00

### C3. Services

Please specify the cost of the main categories of services for the entire project

Services	Brief Description, if needed (max 200 chars.)	Total budget for the entire project and for all participating centres (€)
1. Data collection (e.g.: e-CRF)	The eCRF will allow the web-based data collection of baseline/longitudinal data of all infants enrolled in the study. It will be structured to allow the automatic control of data plausibility.	€ 15.000,00
2. Study Monitoring		
A. Number of Expected site visit per centre		30,00
B. Number of Clinical centres		5,00
C. Number of Total site visits (automatic A x B)		150,00
D. Average cost for site visit (*) <i>(*)Excluding personnel and/or travels already budgeted in table C1 and/or C5</i>		€ 1.000,00
E. Total cost (C x D)		€ 150.000,00
3. Other (specify, e.g.: Publication costs – Reprints)	Insurance costs.	€ 15.000,00
<b>Total (€)</b>		€ 180.000,00

#### C4. Drug costs

	Brief description, if needed (max 200 chars.)	Total budget for the entire project (€)
<p>Costs for drug(s) (blinding and/or packaging and/or placebo) for not approved indications, <u>if not provided free of charge by a Company or paid by others</u></p>		
<p>In case the <u>drug(s)(*)</u> will be <u>provided free of charge</u>, please specify the provider:</p>	<p><i>Provided by others, please specify</i></p> <p>The drug will be provided by Italian National Health System (SSN)</p>	

## C5. Meetings, conferences, workshops, travels

	Brief description, if needed (max 200 chars.)	Total budget for the entire project and for all participating centres (€)
1. Coordination meetings	One coordination meeting is scheduled before starting the project only involving PI and Head of the Operative Units.	€ 3.000,00
2. Participation in scientific conferences (in Italy or abroad)		
3. Organization of scientific conferences related to the study project	At the end of the project, a scientific conference will be organized by inviting pediatricians and neonatologists to discuss the study results in the context of a meeting dedicated to the issue	€ 45.000,00
4. Travels		
5. Other (specify)		
<b>Total (€)</b>		€ 48.000,00

## C6. Overall expected costs for each of the items indicated below and for each year of the project

Please specify the overall expected costs for each of the items indicated below and for each year of the project

Items	Expected costs for the 1° year (€)	Expected costs for the 2° year* (€)	Expected costs for the 3° year* (€)	Total (€)
Personnel	€ 138.900,00	€ 141.500,00	€ 28.800,00	€ 309.200,00
Supplies	€ 10.000,00	€ 0,00	€ 0,00	€ 10.000,00
Services	€ 105.000,00	€ 75.000,00	€ 0,000	€ 180.000,00
Travels/ Meetings/ Courses	€ 3.000,00	€ 0,00	€ 45.000,00	€ 48.000,00
Overhead (max 10% of total)	€ 20.000,00	€ 20.000,00	€ 12.800,00	€ 52.800,00
Sub-total (€)	€ 276.900,00	€ 236.500,00	€ 86.600,00	€ 600.000,00
Drugs cost				€ 0,00
<b>Total (€)</b> (Sub-total + Drugs cost)				€ 600.000,00

\* If applicable

## C7. Distribution of costs between coordinating and participating centres

	<b>Total Costs (€)</b>	<b>%</b>
Coordinating centre	€ 281.800,00	47,0%
Transfer to other centres	€ 318.200,00	53,0%
<b>Total (€)</b>	<b>€ 600.000,00</b>	<b>100%</b>

## C8. Budget Annotation (not mandatory)

- Although the clinical trial study duration is fixed at 21 months (3 months of screening and enrolment phase+ 18 months of trial) we contemplated "asegni di ricerca" of 24 months to account for possible delay in the study progress/execution. After the trial termination an additional period of 9 months is scheduled for the data extraction, statistical data analysis and report production.

- In the distribution of costs between coordinating and participating centres (Table C7) we included the costs related to "Study monitoring" (200.000,00 EUROS) in the total cost of coordinating centre. After project approval, the coordinating centre will assign the "Study Monitoring activity" to an outsourcing service provider according to Italian laws (public call).

## Institution agreement (max 4.000 characters)

The Principal Investigator should state his/her willingness to submit in the Observatory on Clinical Trials all the documentation required by law to AIFA, as the Competent Authority and to Ethics Committee within 60 days of signing the contract.

Moreover, the Principal investigator should state the acceptance to conduct the study, as well as the institution agreement for the use of the human and technological resources described in the study protocol. Principal Investigator declaration must be presented within the study protocol; the institutional agreement has to be available by the date of contract signature.

### Institution agreement

The Principal Investigator will submit all the required documentation to AIFA and to competent Ethics Committees within 60 days after the agreement signature through Osservatorio sulla Sperimentazione Clinica. Furthermore, the study will be conducted in the S. Anna Hospital, Torino, Italy; - Corso Spezia n. 60 - 10126 Torino- after formal agreement with Principal investigator.

## List of the investigators in charge of the units dedicated to data analysis and to GCP monitoring of the study (max 4.000 characters)

Please report the investigators responsible for the units dedicated to data analysis and GCP monitoring of the study (when applicable) –please make sure to follow applicable monitoring requirements.

### Investigators:

1. dr. Manzoni Paolo (Principal Investigator)
2. prof. Baraldi Eugenio
3. dr. Dall'Agnola Alberto
4. dr. Del Vecchio Antonello
5. dr. Andrea Dotta
6. dr. Tripepi Giovanni

### Disclosure statement

PM, DA, EB, ADL and AD were speakers and/or advisors for Abbvie. GT was advisor for Abbvie.