

PROTOCOLLO D'INTESA PER LA REALIZZAZIONE DEL PROGETTO DAL TITOLO

“A proof of concept clinical trial of combination of immune checkpoint inhibition and microbiota-derived postbiotic in triple negative breast cancer patients” – Codice Progetto PNRR-POC-2023-12378165

tra

IRCCS Humanitas Mirasole S.p.A. (di seguito indicato anche come “**Humanitas**” e/o “**Capofila**”) con sede legale in Via Manzoni 56 - 20089 Rozzano (MI), Codice Fiscale 10125410158 e Partita IVA IT10982360967, nella persona del Legale Rappresentante, Ing. Riccardo Bui, domiciliato per la carica presso la sede sopra indicata;

E

Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione G. Pascale (qui di seguito indicato anche come “**Pascale**” e/o “**UO2**” o “**Unità Operativa 2**”) con sede legale in Via **Mariano Semmola, 49, 80131 Napoli**, C.F./P.IVA **00911350635**, nella persona del legale rappresentante Commissario Straordinario Dott. Maurizio Di Mauro domiciliato per la carica presso la sede sopra indicata

di seguito indicate anche singolarmente come “la **Parte**” e congiuntamente come “le **Parti**”

Premesso che:

- a) HUMANITAS ha presentato domanda per il finanziamento del progetto di ricerca dal titolo “*A proof of concept clinical trial of combination of immune checkpoint inhibition and microbiota-derived postbiotic in triple negative breast cancer patients*” – Codice Progetto PNRR-POC-2023-12378165 (di seguito il “**Progetto**”), nell’ambito Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza Missione 6 – Componente 2, Investimento 2.1 Valorizzazione e Potenziamento della Ricerca Biomedica del SSN (di seguito il “**Bando**”);
- b) con nota del Ministero della Salute del 8 Aprile 2024, pervenuta a mezzo WorkFlow ricerca, è stata comunicata l’ammissione a finanziamento del Progetto per un importo di euro 1.000.000,00 (Euro unmilione/00), (di seguito il “**Finanziamento**”);
- c) il Ministero della Salute ed HUMANITAS, unitamente al PI, hanno sottoscritto in data 14 maggio 2024 la Convenzione (di seguito anche “**Convenzione**”, sub. Allegato 1 al presente Protocollo d’Intesa che qui si intende integralmente richiamata) volto a regolamentare termini e condizioni, anche economiche, per lo svolgimento del Progetto. In particolare, la Convenzione disciplina: (i) lo svolgimento del Progetto ad opera del Capofila e dell’Unità Operativa, ognuno per le parti di propria competenza e secondo quanto indicato nel Progetto, e (ii) modalità e termini di erogazione del Finanziamento di cui al punto b) che precede, nonché le procedure di rendicontazione delle spese;
- d) le Parti hanno condiviso ed accettato il contenuto del Progetto riguardo alle finalità, gli obiettivi, la direzione ed il coordinamento, il finanziamento dei singoli programmi che lo

costituiscono, impegnandosi alla conduzione, nei tempi e modi stabiliti, dei programmi medesimi, ognuna per quanto di propria pertinenza;

- e) le Parti intendono, con il presente Protocollo d'Intesa (di seguito il “**Protocollo**”) disciplinare modalità e termini della collaborazione tra le medesime al fine della realizzazione del Progetto, nel rispetto dei termini di cui alla Convenzione, del Bando e dell'Avviso Pubblico del 24 aprile 2023.

Tutto ciò premesso, le Parti convengono e stipulano quanto segue

Articolo 1

1.1 Le premesse e gli allegati formano parte ed integrante del presente Protocollo. In particolare, le Parti dichiarano di accettare integralmente il contenuto della Convenzione, impegnandosi quindi al pieno rispetto del medesimo.

Articolo 2

2.1 Le Parti nominano rispettivamente, quali responsabili scientifici (di collettivamente i “**Responsabili Scientifici**”) i seguenti:

- quanto a HUMANITAS: Prof.ssa Maria Rescigno
- quanto l'Unità Operativa 2: Dott.ssa Anna Crispo

2.2 Le Parti si impegnano a svolgere il Progetto nel pieno rispetto delle normative applicabili e previo ottenimento nelle necessarie autorizzazioni – se richiesto dalla natura dello stesso – da parte delle autorità competenti (i.e. Comitato Etico e/o IACUC). Humanitas è stato dichiarato promotore dello studio clinico, approvato dal Comitato Etico Coordinatore in data 18/06/2024. In aggiunta a quanto precede le Parti si impegnano a stipulare appositi accordi, ove dalla natura delle attività di cui al Progetto si rendessero necessari:

- per la regolamentazione dell'accesso di personale di una Parte presso le strutture dell'altra.

2.3 In aggiunta a quanto precede le Parti si impegnano espressamente – ciascuno per quanto di competenza - al rispetto dei principi e delle disposizioni di cui agli artt. 4.4 e 5 della Convenzione.

Articolo 3

3.1 Il Protocollo entra in vigore alla data di ultima sottoscrizione e manterrà pieno vigore ed efficacia fino al termine del Progetto.

3.2 Le Parti convengono che in caso di proroga del Progetto, secondo i termini indicati nella Convenzione, il presente Protocollo si intende prorogato per un periodo di egual durata; del pari, in caso di cessazione anticipata del Progetto e/o della Convenzione, anche il presente Protocollo si intenderà cessato in pari data.

Articolo 4

4.1 Le Parti convengono il Finanziamento sarà erogato ad HUMANITAS con le modalità e i termini di cui all'art. 10 della Convenzione, che le stesse dichiarano di conoscere ed accettare.

4.2 Quanto alla quota di Finanziamento spettante all'Unità Operativa, come quantificata in sede di Progetto, sarà erogata secondo le medesime modalità previste ai sensi dell'art. 10 della Convenzione.

4.3 Gli importi saranno erogati tramite bonifico bancario alle coordinate trasmesse dall'Unità Operativa entro 60 giorni dall'avvenuta ricezione delle somme da parte di HUMANITAS previo ricevimento di apposita richiesta, da trasmettere ai contatti di cui al successivo art. 10.1.

I trasferimenti delle quote di Finanziamento da HUMANITAS all' Unità Operativa avverranno in regime di esclusione dal campo I.V.A.

4.4 La Parti convengono che l'erogazione della quota di Finanziamento all'Unità Operativa di cui agli articoli che precedono è subordinata a:

- la trasmissione - da parte dell'Unità Operativa, nella persona del Responsabile Scientifico - delle relazioni intermedia e finale, nonché della rendicontazione economica (di cui agli artt. 7 e 8 della Convenzione – di seguito le “**Relazioni**”) entro, rispettivamente: (i) relazione intermedia 12 mesi dall'inizio dell'attività di ricerca e (ii) relazione finale 24 dall'inizio dell'attività di ricerca;
- l'effettivo ricevimento delle somme di cui all'art. 4.1 da parte di HUMANITAS.

4.5 Con particolare riferimento alle Relazioni, le Parti riconoscono che il Ministero, come previsto – oltre al resto - agli artt. 7.2, 7.3, 7.4, 8.5, 8.6, 8.7 e 14 si riserva la facoltà di sospendere e/o non erogare quote parte di Finanziamento e/o eseguire ulteriore istruttoria ministeriale qualora le stesse non siano complete e/o non rispettino i predetti termini di consegna e/o non siano idonee a dimostrare la corretta realizzazione del Progetto.

4.6 La sospensione, la revoca o il ritardo dell'erogazione del Finanziamento da parte del Ministero determinerà, correlativamente, l'esonero, temporaneo o definitivo, di HUMANITAS dall'obbligo retrocessione degli importi previsti per l'Unità Operativa.

4.7 HUMANITAS si riserva in ogni caso di non corrispondere in favore dell'Unità Operativa la quota di Finanziamento spettante alle stesse in caso di mancato adempimento di queste ultime agli obblighi di cui alla Convenzione e al presente Protocollo.

È in ogni caso fatto salvo il diritto di HUMANITAS il richiedere il maggior danno eventualmente patito.

Articolo 5

5.1 Le Parti riconoscono ed accettano che il Ministero, in ossequio alle previsioni di cui alla Convenzione, ha facoltà di chiedere informazioni e documentazione integrativa in ogni momento ed anche durante lo svolgimento del Progetto.

Articolo 6

6.1 Per l'esecuzione delle attività di ricerca, descritte nell'*Allegato 2: Attività di Ricerca*, l'Unità Operativa e Humanitas, nel corso di esecuzione del Progetto metteranno a disposizione e trasferiranno reciprocamente campioni e/o dati biologici (di seguito i **“Dati e Materiali Biologici”**), descritti nell'*Allegato 2*. La Parte che metterà a disposizione e trasferirà sarà qualificata parte provider (*“Parte Provider”*), la parte che riceverà i Dati e Materiali sarà qualificata come parte ricevente (*“Parte Ricevente”*).

6.2 Nessuna disposizione del presente atto conferisce alla Parte Ricevente alcun diritto sui Dati e/o Materiali Biologici della Parte Provider.

6.3 La Parte Provider, dichiara di aver ricevuto e raccolto il consenso informato che autorizza la raccolta e il trasferimento a centri esterni dei Dati e Materiali Biologici in conformità alla normativa applicabile vigente. I Dati e Materiali Biologici della Parte Provider saranno inviati alla Parte Ricevente, a cura e spese della Parte Provider, garantendone la qualità, l'integrità e la tracciabilità, nonché il rispetto delle norme di sicurezza.

La Parte Provider dichiara altresì di essere in possesso di tutte le ulteriori e necessarie autorizzazioni per la raccolta e il trasferimento a centri esterni dei propri Dati e Materiali Biologici in conformità alla normativa applicabile vigente.

La Parte Provider che dovesse violare le previsioni, gli obblighi e/o le garanzie prestate ai sensi del presente Articolo 6, si impegna fin d'ora a manlevare, risarcire e tenere indenne la Parte Ricevente nonché i suoi rappresentanti, amministratori e dipendenti, da ogni e qualsiasi responsabilità, azione e/o richiesta di indennizzo da parte di terzi che possano derivare direttamente o indirettamente dalla violazione di quanto previsto dal presente Art. 6.

6.4 I Dati e Materiali Biologici saranno conservati presso la Parte Ricevente per un periodo di tempo non superiore a quello dell'esecuzione del Progetto; in particolare, si stabilisce che i dati saranno conservati per un massimo 7 anni mentre i campioni per un massimo di 12 mesi dal termine dello studio. La Parte Ricevente non potrà utilizzare tali dati e campioni per scopi non regolati dal presente Accordo né potrà trasferirli a terze parti.

La Parte Ricevente si impegna a rendere sempre disponibile i Dati e Materiali Biologici per la Parte Provider qualora quest'ultima ne richiedesse la restituzione. Qualora parte dei Dati e Materiali Biologici dovesse residuare al termine delle analisi, il medesimo verrà restituito alla Parte Provider ovvero distrutto in conformità alle indicazioni di quest'ultima entro 12 mesi dal termine dello studio.

La Parte Ricevente è a conoscenza che i Dati e Materiali Biologici potrebbero avere proprietà biologiche/chimiche sconosciute, e che dovranno essere maneggiati con attenzione, e non dovranno essere utilizzati su umani.

Articolo 7

7.1 Le Parti si danno reciprocamente atto sin da ora che nel corso dell'attuazione del Progetto verranno, e/o potrebbero essere, utilizzati in varia misura invenzioni e/o know-how e/o materiali e/o beni acquisiti indipendentemente e/o precedentemente alla data di sottoscrizione del Protocollo, anche coperti da diritti di proprietà industriale e/o intellettuale nella titolarità di

ciascuna di esse, su cui l'altra Parte non acquisisce alcun autonomo diritto di utilizzazione a qualunque titolo (di seguito “**Background**”), fermo restando che ciascuna Parte avrà facoltà di utilizzare il Background eventualmente ricevuto dall'altra Parte per le sole finalità previste del Progetto, ove necessario.

7.2 Dati, informazioni, know-how, invenzioni (brevettabili o meno), metodi, procedimenti, materiali (e relativi diritti di proprietà industriale e intellettuale) conseguiti nello svolgimento del Progetto (di seguito i “**Risultati**”), saranno di esclusiva titolarità della Parte che li ha generati.

7.3 In caso di Risultati realizzati in collaborazione tra HUMANITAS e l'Unità Operativa, la relativa titolarità sarà condivisa tra la Parti e le rispettive quote saranno determinate in buona fede in base all'effettivo contributo inventivo di ciascuna delle Parti e in conformità alla normativa applicabile. In questo caso, la gestione dell'eventuale brevettazione o registrazione, l'uso e lo sfruttamento commerciale (in qualunque forma, anche di concessioni di licenza e/o di cessione delle quote di titolarità) dei Risultati e degli eventuali correlati diritti di proprietà industriale saranno oggetto di separato accordo tra le Parti. Fermo restando quanto precede, le Parti convengono sin da ora che ciascuna di esse potrà utilizzare i Risultati per i propri scopi non commerciali scientifici, didattici, e di ricerca interna, fermi in ogni caso i vincoli di confidenzialità di cui al successivo articolo 8.

Le Parti prendono atto che, ai sensi della Convenzione, i soggetti istituzionali del Servizio Sanitario Nazionale hanno la possibilità di fruire dei Risultati, previa richiesta al Capofila, che notificherà tale richiesta all'Unità Operativa, e al Ministero della Salute.

7.4 Restano salvi i diritti morali degli inventori ai sensi dell'art. 62 del Codice della proprietà industriale.

7.5 Le Parti potranno procedere alla pubblicazione dei Risultati (di seguito la “**Pubblicazione**”), rispettando i termini che seguono, al fine di valutare la presenza di eventuali informazioni confidenziali e/o pregiudizievoli. La Parte che intende procedere alla Pubblicazione si impegna a trasmettere all'altra Parte la bozza confidenziale dell'eventuale Pubblicazione almeno trenta (30) giorni prima della sua divulgazione al pubblico. Entro trenta (30) giorni dal ricevimento della suddetta bozza, tale Parte potrà: (i) rilasciare il consenso scritto alla Pubblicazione; (ii) chiedere l'eliminazione delle parti ritenute pregiudizievoli e/o divulgative di informazioni confidenziali. Resta inteso che, in assenza di un espresso diniego alla Pubblicazione entro il menzionato termine di 30 giorni, la Pubblicazione si riterrà autorizzata. In ogni caso, in ogni Pubblicazione, ciascuna Parte si impegna a dare atto del contributo dell'altra.

7.6 Ai sensi dell'art. 13.5 della Convenzione, le Parti dichiarano di essere consapevoli che tutte le Pubblicazioni dovranno essere svolte in regime di open-access, non potendo le medesime essere rese accessibili mediante pagamento per la consultazione. L'eventuale violazione del presente disposto importa una decurtazione del 25% del Finanziamento.

7.7 Le Parti si impegnano, nelle Pubblicazioni, ad indicare che il Progetto è finanziato nell'ambito del PNRR, con esplicita dichiarazione che reciti: *“finanziato dall'Unione Europea – Next Generation EU-PNRR M6C2 – Investimento 2.1 Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSB, CLP: Progetto PNRR-POC-2023-12378165”*, nonché a riportare l'emblema dell'Unione Europea e il codice Progetto.

7.8 Le Parti dichiarano di accettare che il Ministero possa procedere alla diffusione di un estratto del Progetto e dei Risultati, nonché delle Pubblicazioni, secondo quanto previsto all'art. 13.7 della Convenzione. Le Parti, inoltre, si impegnano sin da ora a garantire un'adeguata diffusione e promozione del Progetto anche online, sul web e tramite social media.

7.9 Fermo quanto precede, le Parti si impegnano a dare preventiva comunicazione al Ministero in caso di trasferimento a terzi dei Risultati.

7.10 Nessuna delle Parti utilizzerà o registrerà in alcun modo e forma la denominazione sociale, i marchi, i loghi o altri segni distintivi dell'altra Parte senza previo consenso scritto dell'altra Parte. Eventuali comunicati stampa o divulgazioni ai Media dovranno essere concordati preventivamente per iscritto tra le Parti.

Articolo 8

8.1. Ai fini del presente accordo, per *“Parte Comunicante”* si intende la Parte che trasmette le proprie Informazioni Confidenziali, per *“Parte Ricevente”* si intende l'altra Parte, che riceve le Informazioni Confidenziali di proprietà della Parte Comunicante.

Per *“Informazioni Confidenziali”* si intendono tutte le informazioni, fornite in forma tangibile (scritta, grafica, visiva, su supporto magnetico o in qualsiasi altra forma tangibile), tra le quali, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, atti, documenti, disegni, campioni di prodotto, dati, analisi, rapporti, studi, rappresentazioni grafiche, elaborati, valutazioni, relazioni relative alla tecnologia ed a processi produttivi, modelli, tavole, conoscenze, ritrovati, brevettati o brevettabili, Know-how e, in genere, qualsiasi notizia, di natura tecnica, economica, commerciale o amministrativa, di titolarità di una Parte e comunicate all'altra Parte, per la realizzazione del Progetto e/o nell'ambito di esecuzione del presente Protocollo, per iscritto o trasmesse fisicamente o oralmente e comunque tutte identificabili in modelli o altre forme che portino la dicitura *“Confidenziale”* e/o *“Riservato”* o ogni altra informazione che per sua natura o modalità di trasferimento debba essere considerata come confidenziale.

Tutte le Informazioni Confidenziali di titolarità della Parte Comunicante non potranno essere comunicate o divulgate dalla Parte Ricevente a terzi (che non siano i propri amministratori, dipendenti o consulenti, in quanto tenuti agli obblighi di riservatezza e fedeltà), fatta eccezione per il caso in cui:

a) il loro utilizzo o la loro divulgazione o comunicazione sia richiesta da un provvedimento proveniente da una pubblica autorità (giurisdizionale o non), dalla legge o dalla necessità di far valere un proprio diritto in giudizio;

- b) le stesse erano a disposizione della Parte ricevente precedentemente alla data di sottoscrizione del presente Protocollo, eccetto il caso di violazione di altro accordo di riservatezza eventualmente gravante sulla Parte;
- c) sono state create dalla Parte ricevente in maniera totalmente indipendente dalla rispettiva acquisizione nel contesto del presente Protocollo;
- d) erano in pubblico dominio all'atto della divulgazione alla Parte ricevente;
- e) sono state lecitamente ottenute o autonomamente create da terzi.

8.2. Il presente articolo resterà valido ed efficace per i 5 (cinque) anni successivi alla scadenza o al venir meno, per qualsiasi altro motivo, dell'efficacia del Protocollo.

8.3 Al termine naturale ovvero in caso risoluzione per qualsiasi motivo del presente Protocollo, qualora richiesto per iscritto dalla Parte Comunicante, la Parte Ricevente dovrà: restituire alla Parte Comunicante, o ad altra persona da queste designata, tutti i documenti inclusi nelle Informazioni Confidenziali; restituire alla Parte Comunicante, o ad altra persona da questa designata ogni copia di tutti i documenti, pareri, rapporti, commenti o analisi degli stessi che contengano Informazioni Confidenziali; cancellare o distruggere qualsiasi informazione registrata su computer o altro strumento posseduto, custodito o controllato, fatta eccezione per le copie contenute nei sistemi di archiviazione automatica. In tal caso, qualora l'informazione venga ripristinata sarà onere di tale Parte eliminarla. Gli obblighi di cui al presente articolo non si applicano alle Informazioni Confidenziali di cui la Parte Ricevente dovrà mantenere copia in forza di un obbligo di legge.

Articolo 9

9.1 In conformità a quanto previsto dal D. Lgs. n. 196 del 30 giugno 2003 (di seguito "Codice Privacy"), e successive modifiche ed integrazioni, nonché dal Regolamento 2016/679/UE (di seguito "Regolamento UE"), tutti i dati personali che saranno scambiati fra le Parti nel corso dello svolgimento del Protocollo e del Progetto saranno trattati rispettivamente da ciascuna, in qualità di Titolari autonomi del trattamento, per le sole finalità indicate nel Protocollo e nel Progetto ed in modo strumentale all'espletamento degli stessi, nonché per adempiere ad eventuali obblighi di legge, della normativa comunitaria e/o prescrizioni del Garante per la protezione dei dati personali e saranno trattati, con modalità manuali e/o automatizzate, secondo principi di liceità e correttezza ed in modo da tutelare la riservatezza e i diritti riconosciuti, nel rispetto di adeguate misure di sicurezza e di protezione dei dati anche sensibili o idonei a rivelare lo stato di salute, previsti dal Codice Privacy e dal Regolamento UE.

9.2 In particolare, ciascuna Parte si impegna sin d'ora, nel caso per l'esecuzione del Progetto sia tenuta a trattare dati personali di terzi per conto dell'altra Parte, a farsi designare da quest'ultima, senza alcun onere aggiunto per alcuna Parte, quale Responsabile del Trattamento a norma dell'art. 28 del Regolamento UE, con apposito atto da allegarsi al presente Protocollo. Allo stesso modo, ove dalle dinamiche di esecuzione del Progetto emergesse una forma di contitolarità dei trattamenti dei dati personali di terzi da parte di entrambe le Parti, queste ultime si impegnano a sottoscrivere, senza alcun onere aggiuntivo per alcuna Parte, un accordo di contitolarità a norma dell'Art. 26 del Regolamento da allegarsi al presente Protocollo ed a rispettare gli obblighi di informativa verso gli

interessati. La violazione delle previsioni contenute nel presente Articolo espone la Parte inadempiente al risarcimento in favore dell'altra Parte dei danni eventualmente cagionati.

9.3 Resta inteso tra le Parti che qualora i “*Dati dell'Unità Operativa*” dovessero contenere “Dati Personali” così come definiti ai sensi del Reg. (UE) 679/2016, la stessa – in qualità di Provider – trasmetterà ad Humanitas tali dati in forma anonima o pseudoanonima, laddove per “pseudonimizzazione” si intende il trattamento di Dati Personali in modo tale che i dati personali non possano più essere attribuiti a una persona specifica senza l'utilizzo di informazioni aggiuntive, a condizione che tali informazioni aggiuntive siano conservate separatamente e siano soggette a misure tecniche e organizzative per garantire la non attribuzione a una persona fisica “identificata o identificabile.”

Articolo 10

10.1 Le Parti dichiarano di essere consapevoli che il D.lgs. 8 giugno 2001 n. 231 (il "Decreto") prevede la responsabilità diretta delle società in relazione alla commissione di una serie di reati realizzati da suoi dipendenti, fornitori o partner commerciali, che si aggiunge alla responsabilità personale di colui che ha commesso l'illecito.

10.2 Le Parti prendono rispettivamente atto che HUMANITAS e l'Unità Operativa hanno adottato un modello di organizzazione, gestione e controllo in conformità ai principi previsti dal Decreto (ciascuno, un "**Modello Organizzativo**"), un Codice Etico (ciascuno, un "**Codice Etico**") ed una Policy Anticorruzione liberamente consultabili sul sito internet di HUMANITAS al link www.humanitas.it e sul sito internet dell'Unità Operativa al link <https://newportal.istitutotumori.na.it/> al fine di prevenire la responsabilità prevista per la commissione dei reati previsti dal Decreto e l'applicazione delle relative sanzioni.

10.3 Le Parti si impegnano in esecuzione del presente Protocollo a non porre in essere alcun comportamento idoneo a configurare le ipotesi di reato di cui al Decreto - a prescindere dalla effettiva consumazione del reato o dalla punibilità dello stesso -, nonché ad operare nel rispetto delle norme e dei principi del Decreto e dei principi etici dell'altra Parte. La violazione di detti impegni comporterà un inadempimento grave degli obblighi di cui al presente Protocollo e legittimerà l'altra Parte a risolvere lo stesso con effetto immediato, ai sensi e per gli effetti di cui all'articolo 1456 del Codice Civile, fermo restando il risarcimento dei danni eventualmente causati tra cui, a mero titolo esemplificativo e non tassativo, quelli derivanti dall'applicazione alla stessa delle sanzioni previste dal Decreto.

Articolo 11

11.1 Le Parti si danno reciprocamente atto che le comunicazioni relative al presente Protocollo e al Progetto dovranno essere trasmesse ai seguenti indirizzi:

- quanto a HUMANITAS:
Contrattuale: avv. Elena Recce - ufficiolegalericerca@humanitasresearch.it
Amministrativo: fabiana.martis@humanitas.it
Scientifico: Prof.ssa Maria Rescigno maria.rescigno@hunimed.eu

Rendicontazione: grants.office@humanitas.it

- quanto all'Unità Operativa 2:
Contrattuali e Amministrativi: ufficiograntoffice@istitutotumori.na.it
Scientifico: a.crispo@istitutotumori.na.it
Rendicontazione: ufficiograntoffice@istitutotumori.na.it

11.2 L'Unità Operativa si impegna in ogni caso ad adempiere ad eventuali ulteriori richieste (i.e. comunicazioni, relazioni, modalità di rendicontazione) che HUMANITAS dovesse ricevere dal Ministero, conformemente alle tempistiche, alle procedure e agli strumenti adottati da quest'ultimo.

Articolo 12

12.1 Il presente Protocollo è regolato dalla legge italiana.

12.2 Per qualsiasi controversia relativa al presente Protocollo che dovesse insorgere tra le Parti in relazione, a titolo esemplificativo, alla sua interpretazione, esecuzione e/o efficacia, validità, il Foro competente esclusivo è quello di Milano.

Articolo 13

13.1 Il presente Protocollo potrà essere modificato solo mediante atto scritto concordato tra le Parti.

13.2 Nel caso in cui una o più disposizioni del presente Protocollo dovesse essere ritenuta invalida o non eseguibile, l'invalidità o non eseguibilità di tale disposizione non si estenderà alle altre disposizioni del Protocollo che manterranno pieno vigore ed efficacia.

13.3 Ogni clausola del presente Protocollo è stata integralmente negoziata e condivisa dalle Parti e pertanto le medesime si danno reciprocamente atto che le disposizioni di cui agli artt. 1341 e 1342 c.c. non trovano applicazione

13.4 Le Parti si impegnano all'osservanza, per quanto di rispettiva competenza, delle disposizioni inerenti alla tracciabilità dei flussi finanziari di cui all'art.3 della legge 13 agosto 2010 n.136, e successive modifiche ed integrazioni.

13.5 L'imposta di bollo di cui all'art. 2 della Tabella Allegato A – tariffa parte I del DPR n. 642/1972 è versata da Humanitas in modo virtuale con autorizzazione n. 10434/2015 rilasciata dall'Ufficio dell'Agenzia delle Entrate – Ufficio territoriale di Milano 5. Il presente Protocollo sarà registrato solo in caso d'uso e le spese di registrazione sono a carico delle Parti interessate.

Si Allega:

1. Convenzione Ministero - Destinatario Istituzionale
2. Attività di Ricerca

Documento firmato digitalmente ai sensi del T.U. 445/2000 e D. Lgs. 82/2005 s.m.i. e norme collegate che sostituisce il documento cartaceo e la firma autografa.

IRCCS Istituto Clinico Humanitas – Humanitas Mirasole SpA
L'Amministratore Delegato
Ing. Riccardo Bui

IRCCS Fondazione G. Pascale,
Commissario Straordinario
Dott. Maurizio di Mauro

ALLEGATO 1: CONVENZIONE MINISTERO – DESTINATARIO ISTITUZIONALE

ALLEGATO 2: ATTIVITA' DI RICERCA

L'obiettivo della Ricerca in oggetto è quella di valutare la dinamica dell'espressione di HLA di classe I e NLRC5 nel tessuto tumorale di pazienti con TNBC in stadio iniziale che ricevono la chemioterapia neoadiuvante e pembrolizumab con o senza l'integratore alimentare PostbiotiX-HLA.

Obiettivi secondari dello studio:

- Valutare l'impatto della supplementazione con PostbiotiX-HLA sull'efficacia del trattamento, in base al tasso di Risposta Patologica Completa (pCR), al carico tumorale residuo (RCB) e alla sopravvivenza libera da eventi (EFS).
- Valutare l'impatto di PostbiotiX-HLA sul profilo di sicurezza della chemoimmunoterapia.

Obiettivi secondari traslazionali:

Caratterizzare il complesso di processamento e presentazione dell'antigene su HLA di classe I del tumore e il microambiente immunitario tumorale mediante IHC (inclusi TILs e PD-L1) e citometria di massa per immagine.

- Analisi metagenomica su campioni fecali e salivari.
- Analisi metabolomica untarget su campioni fecali, plasmatici e salivari.
- Valutare biomarcatori immunologici su campioni fecali, plasmatici e salivari.
- Caratterizzare le cellule del sistema immunitario circolanti.

Saranno arruolati pazienti eleggibili per il trattamento neoadiuvante con pembrolizumab.

I principali criteri di inclusione saranno:

- a) età > 18 anni,
- b) stadio II/III,
- c) diagnosi di carcinoma mammario HR- e HER2-.

I criteri di esclusione saranno:

- a) malattia infiammatoria intestinale,
- b) gravidanza o allattamento,
- c) pregresso trattamento con ICIs.

Lo Studio è un randomizzato controllato in gruppi paralleli, doppio cieco nella popolazione affetta da TNBC in stadio iniziale eleggibili per la chemio-immunoterapia neoadiuvante secondo schema dello studio registrativo Keynote-522.

Il trattamento oncologico sarà somministrato secondo standard di cura.

Tutte le pazienti eleggibili a ricevere la terapia neoadiuvante a base di pembrolizumab saranno così randomizzate:

- Braccio di controllo: Placebo
- Braccio sperimentale: Postbiotix-HLA™ (integratore alimentare)

PostbiotiX-HLA 1 capsula 400mg/die, contenente 200mg di postbiotico, o placebo, assunto in combinazione al trattamento neoadiuvante standard, Pembrolizumab 200 mg Q3W somministrato con 4 cicli settimanali di paclitaxel (80 mg/mq) + carboplatino (AUC 1,5 settimanale o AUC5 trisettimanale) nei giorni 1, 8, 15 e successivi 4 cicli di doxorubicina (60 mg/mq) o epirubicina (90 mg/mq) + ciclofosfamide (600 mg/mq) + Pembrolizumab.

La Data prevista per arruolamento del primo paziente (FPI - data della firma del consenso informato del primo paziente): 1 Ottobre 2024 (dopo rivalutazione del CTS la data di inizio progetto risulta essere 07/11/2024, pertanto le successive date saranno rimodulate).

- Data prevista per arruolamento dell'ultimo paziente (LPI - data della firma del consenso informato dell'ultimo paziente): da definirsi.

- Data prevista per l'uscita dell'ultimo paziente (LPO - data dell'ultima visita dell'ultimo paziente):

30 Marzo 2026

- Durata prevista dello studio: 2 anni

N. centri partecipanti in Italia: 2

N. Pazienti totale: 60

N. Pazienti per centro: arruolamento competitivo

Non ci sono costi aggiuntivi a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).