



**“FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE”  
ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO  
Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI**

**Deliberazione N. 375 del 22/04/2020**

**PROPONENTE: S.C. COORDIN. AMM. DIREZIONE SCIENTIFICA - RICERCA E PROGETTI  
ETEROFINANZIATI**

**OGGETTO: PROGETTO DI RICERCA FINANZIATO DAL MINISTERO DELLA SALUTE  
(FONDI 2017-2020 LEGGE 232/2016 ART.1 LETT.C) RICERCA – FONDO  
INVESTIMENTI E SVILUPPO INFRASTRUTTURALE) NELL’AMBITO DELLA  
RETE ALLEANZA CONTRO IL CANCRO – CUP E84I19002050001  
FORMALIZZAZIONE STIPULA CONVENZIONE TRA A.C.C. SOGGETTO  
ATTUATORE E L’ISTITUTO QUALE PARTNER – RESPONSABILE  
SCIENTIFICO: PROF. GERARDO BOTTI – PRINCIPAL INVESTIGATORE  
DOTT. NICOLA NORMANNO - ACCETTAZIONE DEL FINANZIAMENTO CUP  
ISTITUTO H64I20000290001**

“FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE”

**ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO**

Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI

---

**Oggetto:** PROGETTO DI RICERCA FINANZIATO DAL MINISTERO DELLA SALUTE (FONDI 2017-2020 LEGGE 232/2016 ART.1 LETT.C) RICERCA – FONDO INVESTIMENTI E SVILUPPO INFRASTRUTTURALE) NELL’AMBITO DELLA RETE ALLEANZA CONTRO IL CANCRO – CUP E84I19002050001 FORMALIZZAZIONE STIPULA CONVENZIONE TRA A.C.C. SOGGETTO ATTUATORE E L’ISTITUTO QUALE PARTNER – RESPONSABILE SCIENTIFICO: PROF. GERARDO BOTTI – PRINCIPAL INVESTIGATORE DOTT. NICOLA NORMANNO - ACCETTAZIONE DEL FINANZIAMENTO CUP ISTITUTO H64I20000290001

**Direttore S.C. COORDIN. AMM. DIREZIONE SCIENTIFICA - RICERCA E PROGETTI  
ETEROFINANZIATI**

- VISTA** la Convenzione n. 2019\_ CCR-2017-23669077 del 23.10.2019, Allegato A, tra il Ministero della Salute e Rete Alleanza Contro il Cancro, soggetto attuatore avente ad oggetto il finanziamento del progetto di ricerca dal titolo “*Studio di fattibilità per la diagnosi genomica congiunta di rischio genetico e di sensibilità ai nuovi farmaci nelle neoplasie del seno, ovaio e colon*” per un importo pari ad € 6.400.000,00 \_ CUP E84I19002050001, e del quale fanno parte altri IRCCS tra cui l’Istituto;
- ATTESO** che il finanziamento concesso per la realizzazione del Progetto di Ricerca sarà, tra le altre cose, impiegato per l’acquisto, anche a mezzo leasing, noleggio, dei relativi beni strumentali, nonché per il reclutamento del personale di supporto esterno, richiesti dagli IRCCS aderenti al Progetto di Ricerca secondo le modalità previste dalla Convenzione e in base a quanto specificato nel Piano economico complessivo: “descrizione dell’utilizzo delle risorse per RETE/IRCCS”;
- che la Convenzione ha durata triennale, salvo proroga di un anno, e che l’inizio delle attività è stata fissata da ACC per il 03/12/2019;
- che la Convenzione individua quale Coordinatore Scientifico del progetto (C.P.S.) il prof. Ruggero De Maria;
- che alla Convenzione in parola sono allegati quale parte integrante il Progetto di Ricerca, il Piano Esecutivo del Progetto nonché, ove previsti, il parere positivo del Comitato Etico;
- RILEVATO** che, ai sensi dell’art. 5 della Convenzione il personale di supporto esterno, se previsto, sarà reclutato dal soggetto attuatore mediante procedure selettive;

“FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE”

**ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO**

Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI

che, ai sensi degli artt. 6 e 7, il costo dei beni e servizi sono posti a carico dei fondi ministeriali, qualora acquisiti anche a mezzo di leasing o noleggio per tutta la durata del progetto; le apparecchiature acquistate sono di proprietà del soggetto attuatore con il vincolo di utilizzo per l'esecuzione della ricerca; sono a carico del Soggetto attuatore per la durata del Progetto la manutenzione ordinaria e straordinaria nonché lo smaltimento delle apparecchiature, incluse tutte le relative spese, salvo diversi accordi; con apposito protocollo di intesa firmato dal Soggetto attuatore con gli IRCCS partecipanti sono regolamentate le modalità di utilizzo congiunto delle apparecchiature acquistate, l'eventuale cessione a titolo gratuito al termine del Progetto ad uno degli IRCCS partecipanti, la manutenzione ordinaria e straordinaria nonché lo smaltimento delle apparecchiature medesime; le apparecchiature devono riportare apposita etichetta con la dicitura: *“Acquistato con i fondi del Ministero della salute”* e l'ubicazione delle stesse deve essere comunicata al Ministero, così come ogni eventuale spostamento; nel caso non vengano utilizzate per gli scopi previsti o autorizzati, ovvero, non siano ubicate nei luoghi dichiarati il Ministero ha facoltà di risolvere immediatamente la presente convenzione con obbligo di restituzione delle somme ricevute;

#### **ATTESO**

che in riferimento alla succitata Convenzione, è stato trasmesso il 16.4.2020, con il parere positivo del Direttore Scientifico, il Protocollo di Intesa Generale “PROGETTO GERSOM”, tra ACC e gli IRCCS partecipanti, già sottoscritto da questo Istituto, Allegato B al presente atto quale parte integrante e sostanziale, che regola le procedure operative per l'attuazione del Progetto di Ricerca, sotto il coordinamento scientifico del Prof. Ruggero De Maria Marchiano ed il coordinamento gestionale di ACC;

che la durata del protocollo è fissata in tre anni con decorrenza dal 03.12.2019 affidando la responsabilità scientifica delle attività progettuali ai Direttori Scientifici;

che il Protocollo stabilisce tra l'altro che il soggetto attuatore in base al piano economico complessivo del Progetto, anch'esso allegato, provvederà:

- al reclutamento del personale di supporto che verrà poi messo a disposizione dell'IRCCS di riferimento, previo accordo da stipularsi per iscritto tra ACC ed il singolo IRCCS stesso, che; disciplinerà sia gli aspetti operativi delle attività svolte dal Personale presso gli IRCCS, che gli aspetti assicurativi, contributivi e previdenziali;
- all'acquisto, noleggio o locazione finanziaria delle apparecchiature e che saranno a carico del Soggetto attuatore, per la durata del Progetto di Ricerca, la manutenzione ordinaria e straordinaria nonché lo smaltimento delle attrezzature, salvo diversi accordi risultanti dalla possibile cessione della Strumentazione agli IRCCS al termine del Progetto di Ricerca o da diversa tipologia di contratti relativi alla cessione della Strumentazione che potranno essere stipulati tra ACC e gli IRCCS; le apparecchiature saranno messe a disposizione con appositi accordi aventi ad oggetto i termini dell'affidamento della Strumentazione, nonché le modalità di utilizzo congiunto, manutenzione ed etichettatura nonché le condizioni per

“FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE”

**ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO**

Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI

l'eventuale cessione a titolo gratuito della Strumentazione al termine del Progetto di Ricerca, la regolamentazione della manutenzione, gestione e smaltimento della Strumentazione oltre il termine del Progetto di Ricerca; per i materiali di consumo e i reagenti necessari allo svolgimento del Progetto di Ricerca, gli stessi saranno resi disponibili ad ogni IRCCS partecipante, che ne faccia richiesta, in base al numero di pazienti reclutati dall'IRCCS stesso;

- la sottoscrizione degli Accordi Attuativi sarà condizionata alla previa approvazione degli stessi da parte del Comitato Etico di ciascun IRCCS, da comunicarsi per iscritto ad ACC entro 7 (sette) giorni dall'ottenimento;

Che il Piano economico complessivo prevede la ripartizione di massima delle risorse finanziarie da impiegare per la realizzazione del Progetto di Ricerca ed, in particolare destina all'Istituto la quota di € 152.000,00, parametrata in base al numero di pazienti reclutati dall'IRCCS stesso, fermo restando che diverrà definitiva solo all'atto della stipula dei singoli accordi innanzi indicati (paragrafi 4.1 e 4.3);

che l'importo di € 152.000,00 assegnato all'Istituto è destinato al reclutamento di personale di supporto al progetto, ovvero laureato esperto in tecnologie genomiche ed analisi dati per la durata di 33 mesi, nonché per l'acquisizione di strumentazione per analisi genomiche;

**VISTO**

il parere favorevole del Comitato Etico dell'Istituto, rilasciato nella seduta del 15.1.2020, in favore del protocollo sperimentale *Studio di fattibilità per la diagnosi genomica congiunta di rischio genetico e di sensibilità ai nuovi farmaci nelle neoplasie del seno, ovaio e colon* \_ GESORM Principal Investigator, dott. Nicola Normanno, Direttore della S.C. Biologia Cellulare e Bioterapie;

**ATTESO**

che è stato registrato il seguente Codice Unico di Progetto per l'Istituto: H64I20000290001;

**RITENUTO**

di prendere atto della Convenzione n. 2019\_ CCR-2017-23669077 del 23.10.2019, Allegato A quale parte integrante e sostanziale al presente atto, tra il Ministero della Salute e Rete Alleanza Contro il Cancro, soggetto attuatore, avente ad oggetto il finanziamento del progetto di ricerca dal titolo *“Studio di fattibilità per la diagnosi genomica congiunta di rischio genetico e di sensibilità ai nuovi farmaci nelle neoplasie del seno, ovaio e colon”* per un importo pari ad € 6.400.000,00 \_ CUP E84I19002050001, e del quale fanno parte altri IRCCS tra cui l'Istituto;

di prendere atto e formalizzare il Protocollo di Intesa Generale “PROGETTO GERSOM”, tra ACC e gli IRCCS partecipanti, sottoscritto da questo Istituto, corredato dal Progetto di ricerca e dal Piano economico generale, allegato al presente atto sotto la lettera B quale parte integrante e sostanziale, che regola le procedure operative per l'attuazione del Progetto di Ricerca, per la durata di tre anni rinnovabili con decorrenza dal 3.12.2019 e accettare il finanziamento in favore dell'Istituto della quota parte di € 152.000,00 – CUP H64I20000290001, parametrata in base al numero di pazienti

“FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE”

**ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO**

Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI

reclutati dall'IRCCS stesso, fermo restando che diverrà definitiva solo all'atto della stipula dei singoli accordi ivi indicati;

di prendere atto che la quota di € 152.000,00 assegnata all'Istituto è destinata secondo il Piano Economico all'arruolamento di personale di supporto ed all'acquisto di strumentazione;

di riservarsi con separati atti alla stipula degli accordi attuativi come previsto dal Protocollo a seguito del reclutamento del personale ed all'acquisto della strumentazione richiesta;

di prendere atto del parere positivo all'esecuzione dello Studio di fattibilità Gesorm espresso dal Comitato Etico dell'Istituto in data 15.1.2020;

di prendere atto che Responsabile scientifico del Progetto è il Direttore Scientifico, prof. G. Botti” e il Principal Investigator dello studio è il dott. N. Normanno Direttore della S.C. Biologia Cellulare e Bioterapie;

di dichiarare provvisoriamente esecutiva la presente deliberazione onde consentire l'attivazione degli adempimenti connessi al progetto in argomento;

**ATTESTATO** che il presente provvedimento, a seguito dell'istruttoria effettuata, nella forma e nella sostanza, è legittimo e utile per il servizio pubblico;

### **PROPONE**

di prendere atto della Convenzione n. 2019\_ CCR-2017-23669077 del 23.10.2019, Allegato A quale parte integrante e sostanziale al presente atto, tra il Ministero della Salute e Rete Alleanza Contro il Cancro, soggetto attuatore, avente ad oggetto il finanziamento del progetto di ricerca dal titolo “*Studio di fattibilità per la diagnosi genomica congiunta di rischio genetico e di sensibilità ai nuovi farmaci nelle neoplasie del seno, ovaio e colon*” per un importo pari ad € 6.400.000,00 \_ CUP E84I19002050001, e del quale fanno parte altri IRCCS tra cui l'Istituto, con il CUP derivato H64I20000290001;

di prendere atto e formalizzare il Protocollo di Intesa Generale “PROGETTO GERSOM”, tra ACC e gli IRCCS partecipanti, sottoscritto da questo Istituto, corredato dal Progetto di ricerca e dal Piano economico generale, allegato al presente atto sotto la lettera B quale parte integrante e sostanziale, che regola le procedure operative per l'attuazione del Progetto di Ricerca, per la durata di tre anni rinnovabili con decorrenza dal 3.12.2019 e accettare il finanziamento in favore dell'Istituto della quota parte di € 152.000,00 da destinare all'arruolamento di personale di supporto ed all'acquisto di strumentazione, secondo le modalità ivi riportate;

“FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE”

**ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO**

Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI

di riservarsi con separati atti alla stipula degli accordi attuativi come previsto dal Protocollo a seguito del reclutamento del personale ed all’acquisto della strumentazione richiesta;

di prendere atto che l’entrata complessiva di cui al presente provvedimento, pari a € 152.000,00 verrà registrata sul PROG. GESORM – WBS GESORM - Conto n 40102030525, con la descrizione “Contributi in c/esercizio Ricerca Finalizzata da Enti diversi” e che , la stessa rientra nell’ambito dei contributi in favore di progetti di ricerca e che come previsto dall’accordo (DPR 633/72 art.4) avverranno in regime di esclusione del campo IVA avendo anch’essi natura contributiva, ai sensi P.A.C. Codice PR002 di cui alla Deliberazione n. 901 del 29/12/2016;

di dichiarare il presente provvedimento provvisoriamente esecutivo onde consentire l’attivazione degli adempimenti connessi al progetto in argomento;

### **IL DIRETTORE GENERALE**

**In virtù** dei poteri conferitigli con Decreto del Presidente di Giunta della Regione Campania n. 108 del 08.08.2019 (pubblicato nel BURC n. 48 del 09.08.2019);

**Letta e valutata** la proposta di delibera sopra riportata, presentata dal Direttore dell’U.O.C. Coordinamento Amministrativo della Ricerca e dei Progetti Etero Finanziati;

**Preso atto** che il Direttore proponente il presente provvedimento, sottoscrivendolo, attesta che lo stesso, a seguito dell’istruttoria effettuata, nella forma e nella sostanza è legittimo e utile per il servizio pubblico;

**Acquisito** il parere favorevole del Direttore Scientifico, del Direttore Amministrativo e del Direttore Sanitario;

### **D E L I B E R A**

In relazione alle motivazioni espresse in premessa e che qui si intendono integralmente riportate:

1. Di prendere atto della Convenzione n. 2019\_ CCR-2017-23669077 del 23.10.2019, Allegato A quale parte integrante e sostanziale al presente atto, tra il Ministero della Salute e Rete Alleanza Contro il Cancro, soggetto attuatore, avente ad oggetto il finanziamento del progetto di ricerca dal titolo “Studio di fattibilità per la diagnosi genomica congiunta di rischio genetico e di sensibilità ai nuovi farmaci nelle neoplasie del seno, ovaio e colon” per un importo pari ad € 6.400.000,00 \_ CUP E84I19002050001, e del quale fanno parte altri IRCCS tra cui l’Istituto, CUP H64I20000290001.
2. Di prendere atto e formalizzare il Protocollo di Intesa Generale “PROGETTO GERSOM”, tra ACC e gli IRCCS partecipanti, sottoscritto da questo Istituto, corredato dal Progetto di

“FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE”

**ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO**

Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI

ricerca e dal Piano economico generale, allegato al presente atto sotto la lettera B quale parte integrante e sostanziale, che regola le procedure operative per l'attuazione del Progetto di Ricerca, per la durata di tre anni rinnovabili con decorrenza dal 3.12.2019.

3. Di accettare il finanziamento in favore dell'Istituto della quota parte di € 152.000,00 parametrata in base al numero di pazienti reclutati dall'IRCCS stesso, fermo restando che diverrà definitiva solo all'atto della stipula dei singoli accordi ivi indicati, nonché che la quota di € 152.000,00 assegnata all'Istituto è destinata secondo il Piano Economico all'arruolamento di personale di supporto ed all'acquisto di strumentazione.
  4. Di riservarsi, con separati atti, alla stipula degli accordi attuativi come previsto dal Protocollo a seguito del reclutamento del personale ed all'acquisto della strumentazione richiesta.
  5. Di prendere atto del parere positivo all'esecuzione dello Studio di fattibilità Gesorm espresso dal Comitato Etico dell'Istituto in data 15.1.2020.
  6. Di prendere atto che Responsabile scientifico del Progetto è il Direttore Scientifico, prof. G. Botti” e che il Principal Investigator dello studio è il dott. N. Normanno, Direttore della S.C. Biologia Cellulare e Bioterapie.
  7. Di prendere atto che l'entrata complessiva di cui al presente provvedimento, pari a € 152.000,00 verrà registrata sul PROG. GESORM – WBS GESORM - Conto n 40102030525, con la descrizione “Contributi in c/esercizio Ricerca Finalizzata da Enti diversi” e che , la stessa rientra nell'ambito dei contributi in favore di progetti di ricerca e che come previsto dall'accordo (DPR 633/72 art.4) avverranno in regime di esclusione del campo IVA avendo anch'essi natura contributiva, ai sensi P.A.C. Codice PR002 di cui alla Deliberazione n. 901 del 29/12/2016.
  8. Di dichiarare provvisoriamente esecutiva la presente deliberazione.
- La presente deliberazione va notificata alle seguenti Direzioni e/o SS.CC. e/o SS. Destinatari: Direzione Scientifica, S.C. C.A.R e PE, S.C. Gestione Risorse Economico Finanziarie, Responsabile Scientifico del progetto: prof. G. Botti, P.I. dello Studio dott. N. Normanno.

**IL DIRETTORE GENERALE**  
**Dott. Attilio A.M. Bianchi**



“FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE”

***ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO***

Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI





# Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA RICERCA E DELL'INNOVAZIONE IN SANITA'

*Convenzione per il finanziamento del Progetto di ricerca di cui alla legge n. 232/2016 articolo 1 comma 140 lettera c) ricerca tra Ministero della salute e Alleanza contro il Cancro (ACC)*

**Procedura:** Fondi 2017-2020 - Legge 11 dicembre 2016, n. 232 (legge Bilancio 2017), articolo 1, comma 140, lett. c) Ricerca - Fondo investimenti e sviluppo infrastrutturale - DM 25/01/2018 - capitolo 7212/01

**Finanziamento:** euro **6.400.000,00** (*seimilioniquattrocentomila/00*)

**Soggetto attuatore:** Alleanza contro il Cancro (ACC) - (*codice fiscale 97262520584 - Rete - Rete ACC - privato*)

**Titolo del Progetto di ricerca:** “*Studio di fattibilità per la diagnosi genomica congiunta di rischio genetico e di sensibilità ai nuovi farmaci nelle neoplasie del seno, ovaio e colon*”

**Progetto/Convenzione n.:** 2019 / **CCR-2017-23669077**

**Capitolo/p.g.:** 7212/01

**E.F. provenienza fondi:** 2017-2018

**E.F. provenienza fondi/importo:** 2017 (euro 3.200.000,00), 2018 (euro 3.200.000,00)

**Coordinatore scientifico del Progetto (C.S.P.):** Ruggero DE MARIA

**Durata Progetto:** 2 (due) anni

**Durata convenzione:** 3 (tre) anni

**Fascicolo:** I.9.a.b/2018/404

VISTA la legge 11 dicembre 2016, n. 232 recante “*Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2017 e bilancio pluriennale per il triennio 2017-2019*”;

VISTO l'articolo 1, comma 140, lett. c), della legge 11 dicembre 2016, n. 232 che prevede l'istituzione nello stato di previsione del Ministero dell'economia e delle finanze di un apposito fondo da ripartire, con una dotazione di 1.900 milioni di euro per l'anno 2017, di 3.150 milioni di euro per l'anno 2018, di 3.500 milioni di euro per l'anno 2019 e di 3.000 milioni di euro per ciascuno degli anni dal 2020 al 2032, per assicurare il finanziamento degli investimenti e lo sviluppo infrastrutturale del Paese;

VISTO il citato articolo 1, comma 140 della legge 11 dicembre 2016, n. 232 che, tra i settori di spesa nei quali assicurare il finanziamento degli investimenti e lo sviluppo infrastrutturale, prevede alla lettera c) la ricerca;

VISTO il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 21 luglio 2017 recante “*Riparto del fondo per il finanziamento degli investimenti e lo sviluppo infrastrutturale del Paese, di cui all'articolo 1, comma 140, della legge 11 dicembre 2016, n. 232.*”

VISTO l'allegato 1 del citato decreto del Presidente del Consiglio dei ministri che alla lettera c) ricerca stabilisce l'attribuzione, al Ministero della salute, dell'importo complessivo di euro 23.130.200, ripartito in euro 13.704.200 per il 2017, euro 6.738.000 per il 2018, euro 2.215.500,00 per il 2019 ed euro 472.500 per gli anni 2020-2032;

VISTA la sentenza della Corte Costituzionale del 13 aprile 2018, n. 74, che ha dichiarato l'illegittimità costituzionale dell'articolo 1, comma 140, della legge 11 dicembre 2016, n. 232 (Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2017 e bilancio pluriennale per il triennio 2017-2019), nella parte in cui non prevede un'intesa con gli enti territoriali in relazione ai decreti del Presidente del Consiglio dei ministri riguardanti settori di spesa rientranti nelle materie di competenza regionale;

VISTO l'articolo 13 del decreto legge 25 luglio 2018, n. 91, recante “*Proroga di termini previsti da disposizioni legislative*”, convertito con modificazioni legge 21 settembre 2018, n. 108;

VISTA l'Intesa Rep. Atti n. 197 CSR del 13 ottobre 2018, ai sensi dell'articolo 3 della legge 28 agosto 1997, n. 281 e della sentenza della Corte Costituzionale n. 74 del 13 aprile 2018, sullo schema di Decreto del Ministro

della salute recante “Riparto del Fondo per il finanziamento degli investimenti e lo sviluppo infrastrutturale del Paese, di cui all’articolo 1, comma 140, della legge 11 dicembre 2016, n. 232”;

VISTO il decreto del Ministro della salute datato 25 gennaio 2018, registrato alla Corte dei conti il 27 febbraio 2018, foglio n. 382, con cui sono stati indicati gli interventi e i progetti finanziati con le risorse assegnate dal Decreto del Presidente del Consiglio dei ministri del 21 luglio 2017 e le modalità di utilizzo dei contributi;

VISTO l’allegato A del sopra citato decreto ministeriale che prevede, tra i progetti da finanziare - afferenti ai settori della ricerca - il Progetto di ricerca “*Studio di fattibilità per la diagnosi genomica congiunta di rischio genetico e di sensibilità ai nuovi farmaci nelle neoplasie del seno, ovaio e colon*” - Alleanza contro il Cancro (ACC) al quale è assegnato l’importo di euro 6.400.000,00=(seimilioniquattrocentomila/00);

VISTO il DMT n. 177410 del 18 ottobre 2017, registrato alla Corte dei Conti il 23 ottobre 2017 con n. 1347, con il quale viene istituito nello stato di previsione del Ministero della salute, ai sensi del decreto del Presidente del Consiglio dei ministri del 21 luglio 2017 presso la Direzione generale della ricerca e dell’innovazione in sanità il capitolo 7212 p.g. 1 (Missione 17, Programma 20, Azione 2, Categoria economica 22), recante “*somme da destinare al finanziamento dei progetti di ricerca nel campo sanitario*”, con una dotazione di euro 13.704.200,00 nell’esercizio 2017;

VISTA la legge 27 dicembre 2017, n. 205 concernente “*Bilancio di previsione dello Stato per l’anno finanziario 2018 e bilancio pluriennale per il triennio 2018-2020*” che ha stanziato: sul capitolo 7212 p.g. 1 euro 6.738.000,00 nell’esercizio 2018, euro 2.215.500,00 nell’esercizio 2019, euro 472.500,00 nell’esercizio 2020;

VISTO il decreto del Direttore generale del 21 dicembre 2018, registrato presso alla Corte dei Conti in data 18 gennaio 2019 con n. 1-71 e n. 1-72, con cui è stata ripartita e autorizzata la spesa sul capitolo 7212, p.g.1, dello stato di previsione della spesa del Ministero della salute, dell’esercizio 2018, pari a euro 13.704.200,00=(*tredecimilionisettecentoquattromiladuecento/00*) in conto residui dell’esercizio finanziario 2017, secondo gli importi assegnati a ciascun beneficiario di cui alla tabella A e con cui è stata autorizzata la spesa sul capitolo 7212, p.g.1, dello stato di previsione della spesa del Ministero della salute, dell’esercizio 2018, pari a euro 6.738.000,00=(*seimilionisettecentotrentottomila/00*) in conto competenza, secondo gli importi assegnati a ciascun beneficiario nella citata tabella A;

VISTO il decreto del Direttore generale del 12 marzo 2019, registrato dall’Ufficio Centrale di Bilancio in data 26 marzo 2019 al n. 743, con il quale la dr.ssa Giselda Scalera (decreto d’incarico registrato dalla Corte dei Conti in data 17/04/2019 n. 1-718) è stata autorizzata all’esercizio del potere di spesa sul capitolo 7211, piani gestionali 1, 8, 9 e piani gestionali residui perenti, capitolo 7212 inclusi i piani gestionali per i residui passivi perenti e capitolo 3398 piano gestionale 3, limitatamente all’importo di euro 19.100.000,00 da destinare alle Reti di ricerca IRCCS;

CONSIDERATO che il D.Lgs. 16 ottobre 2003, n. 288 concernente “*Riordino della disciplina degli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, a norma dell’articolo 42, comma 1, della legge 16 gennaio 2003, n. 3*” prevede all’articolo 10 che, nella ripartizione dei fondi di cui al D.Lgs. 30 dicembre 1992, n. 502, sono riservate apposite quote, annualmente stabilite dal Ministro della salute, per il finanziamento di progetti gestiti mediante organizzazioni in rete e sono favorite forme di co-finanziamento;

VISTO l’atto di costituzione di Alleanza contro il Cancro (ACC);

CONSIDERATO che la durata del Progetto di ricerca “*Studio di fattibilità per la diagnosi genomica congiunta di rischio genetico e di sensibilità ai nuovi farmaci nelle neoplasie del seno, ovaio e colon*” è programmata in 2 (due) anni;

TENUTO CONTO che i contratti relativi alla cessione delle strumentazioni del Progetto di ricerca sono scelti in ottemperanza a quanto previsto dal d.lgs. n. 50/2016 (Codice dei contratti pubblici) e che il personale di supporto estraneo sia agli IRCCS che partecipano al Progetto che alla Rete deve essere reclutato mediante procedure selettive aperte, con modalità tali da garantire adeguata pubblicità dell’avviso di selezione, il più ampio accesso ai candidati, la trasparenza e il rigore della procedura;

CONSIDERATA la necessità, ai fini dell’erogazione del finanziamento, di conformarsi alle procedure di monitoraggio di cui al d.lgs. 29 dicembre 2011, n. 229, con riferimento alla Banca dati delle amministrazioni pubbliche (BDAP) e conseguenti adempimenti;

RITENUTO opportuno che la durata della convenzione debba tenere conto della tempistica necessaria, stimata in 12 mesi, per l'attuazione delle procedure e degli adempimenti sopra richiamati in tema di codice dei contratti pubblici e monitoraggio tramite la banca dati sopra indicata;

TENUTO CONTO che l'esecuzione della convenzione è condizionata all'acquisizione, ove previsto, del parere positivo al Progetto di ricerca espresso dal comitato etico e/o dell'autorizzazione di cui all'articolo 31 del d.lgs. 4 marzo 2014, n. 26;

VISTA la nota del 12 settembre 2019 con la quale la medesima Rete ha comunicato che, a causa di difficoltà organizzative, provvederà a fornire la predetta documentazione concernente il prescritto parere del Comitato etico entro il mese di novembre 2019;

RITENUTO di dover stipulare un'apposita convenzione al fine di disciplinare le modalità di impiego del suddetto finanziamento;

**TRA** Ministero della salute, nella persona di Giselda SCALERA (CF SCLGDL61M60H501O), dirigente dell'Ufficio 5 della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

**E** Rete Alleanza contro il Cancro (ACC), nella persona di Paolo DE PAOLI (CF DPLPLA55S18L483A) legale rappresentante dell'Istituto medesimo

**E per conoscenza** nella persona di Ruggero DE MARIA (DMRRGR64T21H501B) Coordinatore scientifico del Progetto (di seguito denominato C.S.P.)

**si conviene quanto segue:**

## **ARTICOLO 1**

1. La presente convenzione regola l'affidamento da parte del Ministero della salute – Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità, di seguito denominato Ministero, a favore di Alleanza contro il Cancro (ACC), di seguito denominata Soggetto attuatore, del Progetto di ricerca *“Studio di fattibilità per la diagnosi genomica congiunta di rischio genetico e di sensibilità ai nuovi farmaci nelle neoplasie del seno, ovaio e colon”*, per un finanziamento pari a euro 6.400.000,00 (*seimilioni quattrocentomila/00*) a valere sui fondi del capitolo 7212, p.g. 01, *“somme da destinare al finanziamento di progetti di ricerca nel campo sanitario”*, di cui all'articolo 1, comma 140, lettera c) della legge di bilancio n. 232 dell'11 dicembre 2016.

## **ARTICOLO 2**

1. Il Soggetto attuatore svolge il Progetto di ricerca secondo quanto riportato nel Piano esecutivo firmato dal legale rappresentante e dal C.S.P..
2. Sono allegati alla presente convenzione e ne costituiscono parte integrante la seguente documentazione:
  - a. il Progetto di ricerca di cui all'articolo 1, firmato dal legale rappresentante e dal C.S.P.;
  - b. il modulo “Piano esecutivo di Progetto”;
  - c. nonché, ove previsti, il parere positivo del comitato etico e/o l'autorizzazione di cui all'articolo 31 del decreto legislativo decreto legislativo 4 marzo 2014, n. 26.

## **ARTICOLO 3**

1. La Convenzione ha durata di anni 3 (tre) e deve avere inizio entro trenta (30) giorni dalla data di trasmissione della comunicazione con la quale il Ministero informa il Soggetto attuatore dell'avvenuta registrazione, da parte degli Organi di controllo, della presente convenzione.
2. Il Soggetto attuatore, entro e non oltre il termine di cui al comma 1 del presente articolo, con nota sottoscritta digitalmente dal proprio rappresentante legale e dal C.S.P., comunica:
  - a. la data di inizio delle attività progettuali;

- b. la richiesta di erogazione della prima rata di finanziamento.
- 3. Il monitoraggio e la verifica del raggiungimento degli obiettivi del Progetto di ricerca di cui alla presente convenzione sono affidati alla Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità, Ufficio 5.
- 4. Le parti convengono che le comunicazioni relative al Progetto di cui trattasi siano effettuate attraverso il *sistema workflow della Ricerca*.

#### **ARTICOLO 4**

- 1. I soggetti con i quali devono stipularsi i contratti relativi alla cessione delle strumentazioni, di cui all'allegato Piano esecutivo del Progetto, sono scelti in ottemperanza a quanto previsto dal D.lgs. n. 50/2016 (Codice dei contratti pubblici).
- 2. I beni durevoli devono essere inventariati presso il Soggetto attuatore e degli stessi deve essere data comunicazione al Ministero.

#### **ARTICOLO 5**

- 1. Nel caso in cui per lo svolgimento del Progetto e per la durata dello stesso si dovesse fare ricorso a personale di supporto esterno al Soggetto attuatore ed agli IRCCS aderenti al Progetto, esso deve essere reclutato dal Soggetto attuatore mediante procedure selettive aperte, con modalità tali da garantire adeguata pubblicità dell'avviso di selezione, il più ampio accesso ai candidati, la trasparenza e il rigore della procedura.

#### **ARTICOLO 6**

- 1. Il costo dei beni e servizi per l'esecuzione del presente Progetto di ricerca sono posti a carico dei fondi ministeriali di cui all'articolo 1, qualora acquisiti anche a mezzo *leasing*, noleggio, per un periodo pari alla durata del Progetto.

#### **ARTICOLO 7**

- 1. Le apparecchiature acquistate sono di proprietà del Soggetto attuatore con il vincolo di utilizzo per l'esecuzione della ricerca, secondo le modalità e per il tempo fissati nella presente convenzione.
- 2. Sono a carico del Soggetto attuatore *per la durata del Progetto* la manutenzione ordinaria e straordinaria nonché lo smaltimento delle apparecchiature, incluse tutte le relative spese, salvo diversi accordi risultanti dalla tipologia di contratti relativi alla cessione delle strumentazioni.
- 3. Con apposito protocollo di intesa firmato dagli IRCCS che partecipano al Progetto e dal Soggetto attuatore sono regolamentate le modalità di utilizzo congiunto delle apparecchiature acquistate, l'eventuale cessione a titolo gratuito al termine del Progetto ad uno degli IRCCS partecipanti, la manutenzione ordinaria e straordinaria nonché lo smaltimento delle apparecchiature medesime.
- 4. Le apparecchiature, acquistate con il contributo di cui sopra, devono riportare apposita etichetta ben visibile con la dicitura: "*Acquistato con i fondi del Ministero della salute*". L'ubicazione delle stesse deve essere comunicata al Ministero, così come ogni eventuale spostamento in luogo di collocazione diverso da quello comunicato.
- 5. Nel caso in cui le apparecchiature relative alla presente convenzione non vengano utilizzate per gli scopi previsti o autorizzati, ovvero, non siano ubicate nei luoghi dichiarati di cui al comma 4 del presente articolo, il Ministero ha facoltà di risolvere immediatamente la presente convenzione con esclusione di qualsiasi pretesa da parte dell'Istituto. In tale ipotesi l'Istituto è obbligato alla restituzione delle somme ricevute. Ove a ciò non provveda, il Ministero ha facoltà di procedere a compensazione con altri finanziamenti assegnati al Soggetto attuatore per la ricerca sanitaria.

## **ARTICOLO 8**

1. La prima rata del finanziamento è pari a euro 500.000,00 e la procedura per il pagamento della stessa è avviata solo a seguito dell'accertamento da parte del Ministero degli avvenuti adempimenti di cui al all'articolo 2, comma 2, e all'articolo 3, comma 2.
2. La seconda rata del finanziamento è pari ad euro 4.300.000,00 ed è erogata dopo la trasmissione da parte del Soggetto attuatore della Relazione di cui al successivo art. 9 e solo a seguito della valutazione positiva della stessa da parte del Ministero.
3. La terza rata del finanziamento, a saldo del finanziamento, è pari ad euro 1.600.000,00. Essa è corrisposta una volta accertata la sussistenza dei requisiti di cui al successivo articolo 11 e solo a seguito della valutazione positiva della relazione finale da parte del Ministero.
4. Eventuali ritardi nell'erogazione del finanziamento non comporteranno per il Ministero alcun obbligo di corresponsione di eventuali interessi passivi a qualsiasi titolo dovuti.

## **ARTICOLO 9**

1. Su espressa richiesta del Ministero, il Soggetto attuatore trasmette annualmente, la relazione sullo stato d'attuazione della ricerca, da predisporre anche su apposita modulistica ministeriale. Essa deve essere sottoscritta digitalmente dal legale rappresentante e dal C.S.P. La predetta relazione, deve contenere l'indicazione del luogo di collocazione delle apparecchiatura/infrastruttura, la descrizione delle attività svolte dagli IRCCS che partecipano al Progetto e deve essere accompagnata da un documento di sintesi che illustri lo stato di avanzamento dei lavori, inclusa la descrizione delle attività realizzate.
2. Nel caso in cui, all'esito dell'istruttoria, la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo non sia idonea a dimostrare che sono stati conseguiti gli obiettivi di cui al Piano esecutivo o non siano conformi con quanto previsto nel Piano medesimo, il Ministero, previa comunicazione al Soggetto attuatore, ha facoltà di non erogare la relativa rata di finanziamento, che verrà erogata a seguito dell'eventuale esito positivo degli approfondimenti istruttori condotti.
3. Nel caso in cui la sopra citata documentazione non consenta di esprimere un parere favorevole, il Ministero, previa comunicazione al Soggetto attuatore, ha facoltà di sottoporre la stessa documentazione, per le valutazioni, al Comitato tecnico sanitario, istituito presso il Ministero della salute. Il Soggetto attuatore si impegna fin d'ora ad accettare quanto sarà deciso dal suddetto Comitato.

## **ARTICOLO 10**

1. Il Soggetto attuatore, con motivata nota firmata digitalmente dal legale rappresentante e dal C.S.P., può chiedere, una *tantum*, l'autorizzazione al Ministero ad apportare modifiche al Piano esecutivo. Tali modifiche, non devono, in ogni caso, comportare un aumento del finanziamento a carico del Ministero.
2. Qualora emerga che sono state apportate modifiche al Piano esecutivo senza la prescritta autorizzazione, il Ministero ha facoltà, previa comunicazione al Soggetto attuatore, di attivare le procedure per la sospensione del finanziamento ed il recupero delle somme erogate, comprensive degli interessi legali maturati.

## **ARTICOLO 11**

1. Fatta salva l'eventuale concessione di proroga della durata delle attività progettuali, ai fini dell'erogazione del saldo, il Soggetto attuatore, trasmette entro trenta giorni dalla scadenza della presente convenzione al Ministero la seguente documentazione, redatta dal C.S.P. e recante la firma digitale dello stesso e del legale rappresentante:
  - a. la Relazione finale della ricerca che documenti la coerenza delle attività svolte con il Piano esecutivo e gli obiettivi raggiunti;
  - b. la Rendicontazione delle spese sostenute con i fondi ministeriali e l'inventario dei beni acquistati a valere sui fondi ministeriali.

2. La soprarichiamata documentazione deve essere redatta utilizzando esclusivamente la *modulistica ministeriale*.
3. La documentazione di supporto alla relazione finale ed alla rendicontazione, di cui al comma 1 del presente articolo, deve essere a disposizione del Ministero presso il Soggetto attuatore, che deve provvedere alla relativa custodia.
4. Nel caso in cui la relazione finale non sia considerata idonea a dimostrare il regolare svolgimento della ricerca, in conformità di quanto previsto nel Piano esecutivo, il Ministero richiede chiarimenti ed eventuale documentazione integrativa al Soggetto attuatore.
5. In caso di mancato riscontro, oppure laddove dalla istruttoria della documentazione integrativa emerga che sono stati disattesi gli obiettivi di cui al Piano esecutivo, il Ministero comunica al Soggetto attuatore il parere negativo in ordine alla relazione finale e, conseguentemente, in ordine alla erogazione del saldo ed ha facoltà di chiedere la restituzione delle somme già erogate comprensive degli interessi legali maturati.
6. Nel caso in cui all'esito della istruttoria, la relazione finale non consenta di esprimere un motivato parere favorevole, il Ministero previa comunicazione al Soggetto attuatore, ha facoltà di sottoporre la documentazione, per le valutazioni, al Comitato tecnico sanitario. Il Soggetto attuatore si impegna fin d'ora ad accettare quanto sarà deciso dal suddetto Comitato.

## **ARTICOLO 12**

1. Il Ministero, in via autonoma o sentito il Comitato tecnico sanitario, ha facoltà di chiedere chiarimenti ed ulteriore documentazione e può disporre verifiche durante lo svolgimento del Progetto di ricerca.

## **ARTICOLO 13**

1. Il termine del Progetto può essere prorogato dal Ministero per un periodo massimo di mesi 12 (dodici) dalla data di scadenza, previa motivata istanza firmata digitalmente dal legale rappresentante del Soggetto attuatore e dal C.S.P..
2. La presentazione dell'istanza di proroga deve essere effettuata, entro e non oltre, il 30 marzo dell'annualità di riferimento del Progetto, per consentire la pianificazione delle risorse finanziarie.

## **ARTICOLO 14**

1. La proprietà degli studi, dei prodotti e delle metodologie sviluppati nell'ambito del Progetto è regolamentata dalla normativa vigente in materia, salvo particolari accordi stipulati dal Soggetto attuatore e dagli IRCCS partecipanti al Progetto e di cui il Ministero non è parte. Qualsiasi documento prodotto, ivi comprese le pubblicazioni scientifiche inerenti al Progetto di ricerca oggetto della presente convenzione, deve contenere l'indicazione del finanziamento ministeriale e deve essere trasmesso in copia al Ministero a firma del legale rappresentante.
2. Le parti convengono che il Ministero della salute possa dare direttamente diffusione, anche attraverso il proprio sito *web*, dell'estratto della proposta progettuale e dei risultati della ricerca, sia in forma completa che sintetica, e delle pubblicazioni scientifiche da essa derivate.

## **ARTICOLO 15**

1. La presente convenzione, vincolante all'atto della sottoscrizione per Soggetto attuatore, è tale per il Ministero solo dopo la sua approvazione e registrazione da parte dei competenti Organi di controllo.

## **ARTICOLO 16**

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

2. Ai fini dell'erogazione del finanziamento, i programmi finanziati sono monitorati ai sensi del decreto legislativo del 29 dicembre 2011, n. 229, nell'ambito della Banca dati delle Amministrazioni pubbliche (BDAP), conseguentemente, devono essere corredati del codice unico di Progetto (CUP) e del codice identificativo della gara (CIG) anche se non perfezionato ai sensi della delibera n. 1 del 2017 dell'Autorità nazionale anticorruzione (ANAC).
3. I soggetti attuatori degli interventi previsti dal decreto legislativo 29 dicembre 2011, n. 229 e individuati nel Progetto di cui alla presente convenzione, sono tenuti al costante aggiornamento dei dati.

Letto, confermato e sottoscritto con firma digitale, ai sensi dell'articolo 21 del d.lgs. 7 marzo 2005, n. 82.

*Roma, data della sottoscrizione come quella della firma digitale apposta per ultima*

**per il Ministero della salute**

il Direttore dell'Ufficio 5 - Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità  
Giselda SCALERA (codice fiscale SCLGDL61M60H501O)

**per l'Alleanza contro il Cancro (ACC)**

il Rappresentante legale  
Paolo DE PAOLI (codice fiscale DPLPLA55S18L483A)

**e per presa visione:**

il Coordinatore scientifico del Progetto (C.S.P.)  
Ruggero DE MARIA (codice fiscale DMRRGR64T21H501B)

## Alleanza Contro il Cancro, la rete oncologica degli IRCCS

### Studio di fattibilità per la diagnosi genomica congiunta di rischio genetico e di sensibilità ai nuovi farmaci nelle neoplasie del seno, ovaio e colon

#### Background

- La nostra comprensione della suscettibilità ereditaria ai tumori è cresciuta notevolmente negli ultimi 30 anni con la progressiva identificazione di decine di geni (accertati o putativi) predisponenti ai tumori (*cancer predisposing genes*; CPGs). Ad oggi, sono noti più di 150 CPGs, nei quali sono state identificate varianti patogeniche rare che conferiscono un rischio moderato o alto di cancro (da 2 a 20 volte) ed una penetranza elevata, seppure nella maggior parte dei casi incompleta.
- L'identificazione di mutazioni ereditarie (germinali) a carico di CPGs nei pazienti con tumore ha consentito di studiare la presenza delle stesse nei loro familiari, e di programmare piani di sorveglianza diagnostica (per esempio, *imaging* diagnostica nel tumore della mammella o del colon) o di riduzione del rischio (per esempio, aspirina nel tumore del colon) negli individui con mutazioni ereditarie di CPGs.
- Fino a pochi anni fa, l'identificazione di mutazioni di CPG aveva scarsa rilevanza diagnostica o terapeutica per il paziente, e quindi l'analisi mutazionale dei CPGs non era parte dello *screening* diagnostico iniziale e dell'iter delle scelte terapeutiche.
- Questa situazione sta rapidamente cambiando, con il riconoscimento che la presenza di mutazioni di CPGs nei tumori ha importanti implicazioni relativamente al trattamento del tumore (per quanto riguarda la chirurgia, radioterapia, chemioterapia ed i nuovi farmaci), alla sua prognosi (per esempio, probabilità di recidiva e di nuovi tumori primari o secondari) e al trattamento di complicazioni non associate al tumore (per esempio disfunzioni renali in pazienti con mutazioni di alcuni CPGs).
- Stiamo pertanto assistendo ad un cambiamento dell'atteggiamento degli oncologi relativamente all'utilità diagnostica delle mutazioni di CPGs, con una tendenza a considerare la presenza delle stesse sin dal momento della diagnosi. E' verosimile che questa nuova attitudine diventerà "*good clinical practice*", introducendo quindi la necessità di nuove tecnologie per l'esecuzione dei test mutazionali (per esempio, la forte necessità di ridurre i tempi di esecuzione dei test e aumentare il "*throughput*" dei campioni al fine di assicurare un piano di trattamento tempestivo per tutti i pazienti) e di una rivalutazione dei percorsi di identificazione e gestione del rischio genetico di cancro.



### ***Le implicazioni terapeutiche e prognostiche delle mutazioni ereditarie di CPGs***

Sono stati recentemente identificati un numero di farmaci che agiscono selettivamente in tumori con mutazioni ereditarie di CPGs:

- Tumori con mutazioni di geni coinvolti nel processo di ricombinazione omologa (inclusi i noti BRCA1/2 e numerosi altri la cui importanza è stata recentemente definita, come ATM, CHEK2, PALB2, RAD51 etc., coinvolti in neoplasie di mammella, ovaio, prostata, pancreas, stomaco, etc.). Tali tumori sono particolarmente sensibili alla formazione di *double-strand-breaks*, e quindi a specifici agenti genotossici, compresi agenti chemioterapici (platino ed alcuni composti del platino, mitomicina C, doxorubicina pegilata) e nuovi farmaci, quali PARP inibitori (olaparib, veliparib, rucaparib, niraparib, talazoparib). Olaparib, in particolare, è stato approvato dall'FDA per il trattamento delle pazienti con tumore dell'ovaio con mutazioni BRCA1/2 refrattari alla chemioterapia e dall'EMA nel mantenimento di quelle responsive al platino.
- Tumori ereditari non-poliposici del colon-retto (Sindrome di Lynch). La sindrome di Lynch è causata da mutazioni germinali dei geni del DNA *mismatch repair* (MSH2, MLH1, MSH6, PMS2) ed è associata ad un tratto fenotipico caratteristico: alti livelli di instabilità delle sequenze microsatelliti del DNA (MSI). Come conseguenza, questi tumori hanno un elevato grado di antigenicità e sono, pertanto, meglio riconoscibili dal sistema immunitario. Ciò comporta una migliore prognosi ed una particolare sensibilità al trattamento con gli inibitori dei checkpoint immunologici.
- Poliposi familiare adenomatosa (FAP). Tali tumori sono particolarmente sensibili agli anti-infiammatori non steroidei e agli inibitori di EGFR
- Tumori in pazienti con sclerosi tuberosa (astrocitoma a cellule giganti, angiomiolipoma). Tali tumori sono particolarmente sensibili agli inibitori di mTOR
- Tumori associati con la basal-cell nevus syndrome (carcinoma basocellulari, tumore cheratocistico odontogeno). Tali tumori sono particolarmente sensibili agli inibitori di SMO, della ciclossigenasi 2, antifungini con possibile attività inibitoria sulla via di Hedgehog
- Tumori ereditari della midollare della tiroide. Tali tumori sono particolarmente sensibili ai RET inibitori (vandetanib, cabozantinib).

### ***Razionale del Progetto***

Allo stato attuale, i percorsi diagnostici per l'identificazione di mutazioni *actionable* (mutazioni che sono informative per prognosi e trattamento) e quelli per la mappatura del rischio genetico (varianti ereditarie di CPGs) sono distinti. Alcune considerazioni suggeriscono che i due percorsi siano destinati a confluire:

- Esiste una sovrapposizione considerevole tra CPGs e geni mutati nei tumori: 10% dei geni mutati conferiscono anche suscettibilità al cancro (49/468); 40% dei CPGs sono anche mutati nei tumori (49/114). Le dimensioni della sovrapposizione sono probabilmente sottostimate (le varianti somatiche, infatti, sono frequentemente filtrate per varianti germinali) ed in continua crescita.

- Una frazione dei CPGs (al pari dei geni mutati somaticamente) è informativa per prognosi e stratificazione terapeutica (geni *actionable*). Tale frazione è in continua espansione, come conseguenza del numero di nuovi farmaci che vengono immessi nella pratica clinica.

- La tendenza attuale è di andare verso la Medicina di Precisione, la quale propone che tutti i tumori vengano profilati per tutti quei geni le cui mutazioni comportano una scelta terapeutica (geni *actionable*).

E' verosimile, pertanto, che i test mutazionali eseguiti alla diagnosi sul tumore (e sul campione normale di controllo) per l'identificazione dei geni *actionable* (per prognosi e trattamento) comprendano anche CPGs, e che quindi l'esecuzione dei test mutazionali permetterà di acquisire simultaneamente e alla diagnosi informazioni rilevanti sia per la stratificazione terapeutica che per la definizione del rischio genetico.

Questa tendenza è già in atto (molti dei pannelli mutazionali in commercio già contengono alcuni CPGs) ed avrà importanti conseguenze:

- i) un aumento del numero delle varianti di CPGs identificate e un aumento dei pazienti (e dei loro familiari) con varianti CPGs. Ciò comporterà la necessità di una valutazione attenta del significato clinico di ciascuna variante e la gestione su scala sempre maggiore del rischio genetico di neoplasia
- ii) un aumento dei costi di *profiling* genetico, ove le due analisi (somatica e *germline*) rimangano confinate a due percorsi distinti. Se non corretto, l'aumento dei costi limiterà considerevolmente la diffusione dell'uso dei test genetici (e quindi dei benefici della Genomica Medica per il paziente).

### **Obbiettivi del Programma di Ricerca**

**Obbiettivi Generali.** Questo Programma di Ricerca si pone come obiettivo generale lo studio della fattibilità di un percorso diagnostico congiunto, al momento della diagnosi di tumore, per la identificazione dei geni *actionable* nel tumore (a scopi prognostici e di definizione della risposta alla terapia) e dei CPGs nella *germline* (a scopi di mappatura del rischio genetico di tumore). La fattibilità si riferisce a due elementi principali: i) la fattibilità tecnica di un pannello per analisi mutazionali che comprenda geni *actionable* e CPGs; ii) la fattibilità di una gestione clinica corretta delle informazioni derivanti, sia per quanto riguarda le informazioni "somatiche" (trattamento), sia per quello che riguarda le informazioni germinali (strategie di riduzione del rischio nel paziente e nei familiari con varianti CPG). Gli strumenti della fattibilità comprenderanno: i) per la fattibilità tecnica del pannello la creazione di una rete nazionale di laboratori di riferimento; ii) per la gestione clinica delle informazioni "somatiche", la condivisione di linee guida di trattamento e la promozione di specifici Trials Clinici; iii) per la gestione clinica delle informazioni germinali, la condivisione del significato clinico di ciascuna variante, la condivisione di linee guida per la riduzione del rischio di tumore, la promozione di studi clinici e la condivisione di norme per la gestione della privacy, consenso informato e *Incidental Findings*.

Lo studio sarà inizialmente centrato su CPGs selezionati, e su specifici tipi di tumore (tumori dell'ovaio, alcuni sottotipi di tumore della mammella e tumori ereditari non-poliposi del colon). Questi tumori, infatti, pongono immediati problemi di gestione dell'acquisizione delle informazioni "somatiche" e "germinali".

### **Obbiettivi Specifici:**

**1) Selezione dei tipi di tumore da includere nello studio.** Saranno inclusi tre tipi di tumore:

- *Tumori dell'ovaio.* Le mutazioni di BRCA1/2 sono implicate nel 10–15% di tutti i casi di tumore dell'ovaio e in quasi il 20% dei tumori con istotipo sieroso di alto grado, indipendentemente dalla storia familiare di tumore ovarico. Saranno inclusi nello studio tutti i tipi di tumore dell'ovaio. Ogni anno abbiamo in Italia 5.200 pazienti con tumore dell'ovaio, che proiettano un numero di pazienti con mutazioni ereditarie di BRCA pari a ~700-1.000.
- *Carcinomi della mammella tripli negativi (TNBC).* Mutazioni di CPG sono presenti nel ~10% di pazienti con TNBC non selezionate per storia familiare di tumori. Ogni anno abbiamo in Italia ~50.000 pazienti con tumore della mammella, di cui 10.000 con TNBC, che proiettano un numero di pazienti TNBC con mutazioni ereditarie di BRCA pari a ~1.000-1.500.  
*Carcinomi della mammella in donne giovani (<40 anni).* Mutazioni germinali di BRCA sono presenti nel 18-20% delle pazienti con un tumore alla mammella diagnosticato entro i 40 anni di età. Ogni anno abbiamo in Italia ~4.000 pazienti con tumore della mammella diagnosticato prima dei 40 anni, che proiettano un numero di pazienti TNBC con mutazioni ereditarie di BRCA pari a ~800.
- *Tumori del colon-retto.* Mutazioni ereditarie di CPG sono presenti nel ~18% di pazienti con tumori del colon retto con età inferiore ai 50 anni non selezionati per storia familiare di tumori. Ogni anno abbiamo in Italia ~52.000 pazienti con tumore del colon retto, di cui circa 5.000 diagnosticati prima dei 50 anni. Tra questi il numero di pazienti con tumore del colon-retto con mutazioni ereditarie di 25 CPG dovrebbe essere pari a ~900.

**2) Set-up di un pannello per l'analisi NGS di mutazioni germinali e somatiche**

Nelle popolazioni di pazienti selezionate (vedi punto 1) sarà utilizzato un pannello di più di 450 geni che comprende: i) geni selezionati utilizzando le comuni pipeline bioinformatiche di identificazioni dei *drivers*; ii) i geni *actionable* più frequentemente mutati; iii) i CPG con valore di *actionability* selezionati dall'analisi dei dataset del pancancer e attraverso le più recenti pipeline di ACC. Tra questi geni ci sono quelli più frequentemente coinvolti a livello germinale nei tumori del Colon-retto, Ovaio e Mammella (BRCA1/2, MSH2, MLH1, MSH6, PMS2); iv) altri CPG rilevanti per tumori del Colon-retto, Ovaio e Mammella (circa 70), alcuni dei quali *actionable* (ATM, CHEK2, PALB2, RAD51 etc, che predicono sensibilità tipo BRCA in mammella e ovario), altri non attualmente *actionable* (per es. APC, ATM, CDKN2A, EGFR, HNF1A, KIT, MET, NF1, PTEN, RB1, RUNX1, SMAD4, STK11, TP53); v) altri nuovi geni che contengono varianti patogenetiche associate a rischio di sviluppare i tumori. Tale pannello avrebbe due caratteristiche rilevanti per questo studio: i)

accomoda sia le esigenze di stratificazione terapeutica (*actionable genes*) che di mappatura del rischio genetico dei tumori del Colon-retto, Ovaio e Mammella; ii) ha una dimensione genomica prevista compatibile con costi inferiore a 300-400 € a campione.

3) **Definizione di protocolli di analisi per l'aumento del *throughput* e il contenimento dei tempi di esecuzione del test mutazionale (entro una settimana):**

- Automazione e standardizzazione delle fasi di estrazione dei campioni dai diversi preparati biologici (sangue, tessuto congelato o paraffinato), della preparazione delle librerie con *liquid handling* dedicati e delle fasi di controllo di qualità (*CE Capillary Electrophoresis devices* e Q-PCR).
- Automazione del processo di acquisizione, analisi e interpretazione dei dati NGS (Controllo di qualità sui dati grezzi; fase di pre-processamento - allineamento, ricalibrazione; *variant discovery* - *variant calling*, *variant filtering*; *callset refinement* - annotazione, valutazione, generazione report finale).

4) **Creazione di una rete nazionale per l'esecuzione dei test mutazionali.** I primi obiettivi sono: i) generazione di un protocollo standardizzato per l'analisi mutazionale dei CPGs (disegno dei pannelli, sequenza dei campioni e analisi dei dati); ii) generazione di un sistema stabile di controllo della qualità del test; iii) allestimento del test mutazionale presso ciascuno dei 21 IRCCS aderenti ad ACC, o altri laboratori diagnostici. Questa prima fase consentirà di creare gli HUB di una rete nazionale per lo *screening* genetico dei pazienti. Contemporaneamente, in collaborazione con il Ministero della Sanità e le Regioni interessate, tali HUB saranno collegati ad una serie di ospedali italiani periferici (Spoke), al fine di creare un network nazionale per lo *screening* genetico della maggior parte dei pazienti Italiani.

5) **Sviluppo e validazione di protocolli per la definizione del significato clinico delle varianti alleliche dei CPGs.** L'effetto funzionale di una quota rilevante, fino ad un terzo, delle varianti identificate nei CPGs risulta al momento ancora non definito. Di conseguenza l'utilità clinica di queste varianti, denominate '*variants of unknown significance*' (VUS), come *markers* di rischio e/o bersagli terapeutici, rimane imprecisata. Diversi test funzionali e modelli bioinformatici sono stati sviluppati allo scopo di definire il significato biologico e la relazione con il rischio di cancro delle VUS. Tuttavia, l'effettiva accuratezza di tali analisi necessita di una validazione dal punto di vista genetico-epidemiologico. A tale scopo, verrà predisposta la raccolta e centralizzazione delle VUS dei CPGs identificate dai centri aderenti, con particolare riferimento a quelle specifiche o prevalenti nella popolazione italiana. Verranno raccolte le informazioni utili per la definizione del coinvolgimento delle VUS nel rischio di cancro (anamnesi propria e familiare dei *carriers*; co-segregazione con la malattia oncologica, associazione con particolari sottotipi tumorali, etc) e la loro utilità terapeutica (risposta ai trattamenti, sopravvivenza, eventuali reazioni avverse, etc). I dati raccolti verranno integrati con i risultati delle analisi funzionali e bioinformatiche e verranno sviluppati modelli statistici per l'accertamento delle VUS clinicamente rilevanti.

- 6) **Promozione di un database per l'interpretazione del significato clinico delle mutazioni di CPGs in tumori e di Trial Clinici per il trattamento di pazienti con mutazioni di CPGs.** L'interpretazione delle mutazioni di CPG nei tumori richiederà la definizione del livello di *actionability* per ciascuna di esse, relativamente al loro significato prognostico e predittivo della sensibilità o resistenza a specifici trattamenti. Tali informazioni saranno inserite nel *Database Actionability* in fase di allestimento da parte del WG ACC-Genomics. La disponibilità dell'informazione relativa ai CPG creerà inoltre una necessità di trattamenti specifici, perlopiù realizzabili nel contesto di Trial Clinici. L'obiettivo a breve termine è quello di disegnare Trial Clinici specifici per pazienti con tumore dell'ovaio e pazienti TNBC con mutazioni BRCA, e tumori del colon-retto con mutazioni ereditarie di CPG. Il disegno di tali Trial Clinici sarà effettuato dai *Working Group* (WG) di ACC. I WG "tumore del colon" e "tumore della mammella" sono già operativi. Quello "tumore dell'ovaio" sarà costituito nelle prossime settimane.
- 7) **Condivisione di linee guida nazionali e studi clinici** per la gestione delle persone con mutazioni ereditarie di CPG (medicina preventiva). In particolare: i) creazione e condivisione di un *database* per la valutazione del significato predittivo delle varie mutazioni CPG; ii) condivisione di linee guida per la gestione clinica delle mutazioni CPG, in termini di raccomandazioni e programmi di prevenzione; iii) Promozione di studi di coorte prospettici per la definizione del rischio cancro-associato nei soggetti sani portatori di mutazioni CPG (l'interpretazione a scopo clinico delle varianti CPG necessita di studi longitudinali che definiscano i rischi dei vari tipi di cancro, i rischi cumulativi, i fattori modificatori del rischio, genetici e non); iv) gestione delle problematiche etiche e legali connesse (consulenza genetica, consenso informato, *privacy*, *Incidental Findings*, etc). Tali attività verranno svolte all'interno di un nuovo WG di ACC, che si coordinerà con tutte le analoghe iniziative già in corso presso vari IRCCS, e agirà in stretta connessione, per le specifiche patologie, con i WG colon, mammella e ovaio.

#### **Budget:**

1. **Costi per l'acquisto di materiali di consumo.** Si prevede un costo totale di circa 2,3M di Euro per l'acquisto di reagenti e materiali per l'esecuzione dei test genetici per il numero di pazienti previsti dal progetto.
2. **Altri costi.** Si prevedono costi relativi a: i) acquisto attrezzature per analisi molecolari, processazione dei campioni, sequenziamento del DNA e storage dei dati; ii) personale per l'esecuzione e l'analisi dei test genetici e per la consulenza genetica; iii) allestimento dei vari database; iv) infrastruttura di coordinamento meetings dei vari *Working Groups* previsti dal progetto (tumori dell'ovaio, tumori della mammella, tumori del colon/retto, ACC-Genomics, tumori ereditari). Si prevede un costo di ~1360M anno (costo per tre anni pari a 4,1 milioni di Euro).
3. **Sintesi.** Il costo previsto del progetto, compresi materiali ed altri costi, è pari a 2,13M/anno, per un costo totale nei tre anni di 6,4 milioni di Euro



Fondo finanziamento degli investimenti e lo sviluppo infrastrutturale del Paese (Legge n. 232/2016 art. 1 comma 140)					
<b>Dati generali</b>					
<b>Settore di intervento</b>	<b>Ricerca</b>				
<b>Ente/Rete IRCCS proponente</b>	Alleanza Contro il Cancro				
<b>Codice fiscale IRCCS</b>	97262520584	<b>Tipo soggetto: Pubblico/Privato</b>		Privato	
<b>Sede Legale</b>	Via Giorgio Ribotta, 5, Roma				
<b>Rappresentante legale</b>	Paolo De Paoli	<b>Codice fiscale</b>		97262520584	
<b>Telefono</b>	06 4990 6076	<b>Indirizzo PEC</b>	alleanzacontroilcancro@pec.it	<b>Fax</b>	
<b>Titolo progetto</b>					
Studio di fattibilità per la diagnosi genomica congiunta di rischio genetico e di sensibilità ai nuovi farmaci nelle neoplasie del seno, ovaio e colon					
<b>Durata progetto</b>		<b>Anni</b>		<b>3</b>	
<b>Abstract progetto</b>					
<p>La nostra comprensione della suscettibilità ereditaria ai tumori è cresciuta notevolmente negli ultimi 30 anni con la progressiva identificazione di decine di geni (accertati o putativi) predisponenti ai tumori (<i>Cancer Predisposing Genes</i>; CPGs). L'identificazione di mutazioni ereditarie (germinali) a carico di CPGs nei pazienti con tumore ha consentito di studiare la presenza delle stesse nei loro familiari, e di programmare piani di sorveglianza diagnostica (per esempio, <i>imaging</i> diagnostica nel tumore della mammella o del colon) o di riduzione del rischio (per esempio, aspirina nel tumore del colon) negli individui con mutazioni ereditarie di CPGs.</p> <p>Esiste una sovrapposizione considerevole tra CPGs e geni mutati nei tumori. Inoltre, una frazione dei CPGs (al pari dei geni mutati somaticamente) è informativa per prognosi e stratificazione terapeutica (geni <i>actionable</i>, quei geni cioè su cui si può già agire con farmaci). Con il riconoscimento che la presenza di mutazioni di CPGs nei tumori ha importanti implicazioni relativamente al trattamento del tumore, alla sua prognosi e al trattamento di complicazioni non associate al tumore (per esempio disfunzioni renali in pazienti con mutazioni di alcuni CPGs), si introduce la necessità di nuove tecnologie per l'esecuzione dei test mutazionali (per esempio, la forte necessità di ridurre i tempi di esecuzione dei test e aumentare il <i>"throughput"</i> dei campioni al fine di assicurare un piano di trattamento tempestivo per tutti i pazienti). L'esecuzione di test mutazionali, che includano geni <i>actionable</i> e CPGs, permetterà di acquisire simultaneamente e alla diagnosi informazioni rilevanti sia per la stratificazione terapeutica che per la definizione del rischio genetico.</p> <p>Questo Progetto di Ricerca ha come obbiettivo generale lo studio della fattibilità di un percorso diagnostico congiunto, al momento della diagnosi di tumore, per la identificazione dei geni <i>actionable</i> nel tumore (a scopi prognostici e di definizione della risposta alla terapia) e dei CPGs nella <i>germline</i> (a scopi di mappatura del rischio genetico di tumore).</p>					
<b>Ente attuatore/Enti attuatori</b>				<b>N.</b>	17
IRCCS/Enti aderenti al progetto di Rete (Elenco allegato con indicazione del codice fiscale, tipo soggetto giuridico, quota costo progetto)					

<b>Dati del Coordinatore scientifico del progetto (C.S.P.)</b>					
<b>Nominativo</b>		Ruggero De Maria Marchiano			
<b>IRCCS di appartenenza</b>		Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli			
<b>Codice fiscale IRCCS</b>	13109681000	<b>Tipo soggetto: Pubblico/Privato</b>		Privato	
<b>Sede Legale</b>		Roma, Largo Francesco Vito n. 1			
<b>Rappresentante legale</b>		Giovanni Raimondi	<b>Codice fiscale</b>	RMNGNN58M16D284D	
<b>Posizione presso IRCCS</b>		Ricercatore, Vice Direttore Scientifico			
<b>Posizione Contrattuale</b>		Dirigente Medico con incarico di programma			
<b>Tipo Contratto</b>		Contratto a tempo indeterminato			
<b>Telefono</b>	+390630154425 (Presidenza) +39 06 3015 6099 (Grant Office)	<b>Indirizzo PEC</b>	fondazionegemelli@pec.it (Presidenza) grantoffice.gemelli@pec.it (Grant Office)	<b>Fax</b>	+39 06 3015 8603 (Grant Office FPG)
<b>Telefono C.S.P.</b>	+39 0649906076 +39 06 3015 4914	<b>Indirizzo mail C.S.P.</b>		presidenza@alleanzacontroilcancro.it ruggero.demariamarchiano@policlinicogemelli.it	

**Il progetto prevede l'autorizzazione del comitato etico?**

**X** si      ☐ no

(Se **SI** specificare)

Titolo Progetto sottomesso al Comitato etico	
Comitato Etico di riferimento principale	
Data parere del Comitato Etico Principale	
Eventuale Comitato Etico Locale di riferimento	
Eventuale Data parere del Comitato Etico Locale di riferimento	
Parere Comitato Etico	
Progetto approvato senza modifiche	
Progetto approvato con modifiche	
Nominativo del responsabile che presenta il progetto al Comitato Etico	
Istituzione di appartenenza del responsabile che presenta il progetto al Comitato Etico	

**Allegare al presente modulo il parere del Comitato Etico.**

**Il progetto prevede fasi di sperimentazione su modelli animali?**

si ☐      no **X**

(Se **SI** specificare)

Titolo Progetto Autorizzato Sperimentazione Animale	
Nominativo del responsabile sperimentazione animale	
Ente responsabile sperimentazione animale	
Data Decreto autorizzazione sperimentazione. Animale	
Numero autorizzazione sperimentazione. animale	
Durata in mesi sperimentazione animale	
Tipo animali sperimentazione. animale	
Numero animali sperimentazione. Animale	
Ulteriori Enti finanziatori del progetto di sperimentazione animale	

**Allegare al presente modulo il decreto di autorizzazione alla sperimentazione animale**

**Nel caso in cui la denominazione del progetto sia diversa dal titolo del progetto da finanziare oppure il responsabile della sperimentazione animale non risulta elencato tra i ricercatori partecipanti al progetto da finanziare, si prega allegare autodichiarazione legale del responsabile del Benessere Animale attestante che l'autorizzazione presentata è valida per il progetto in questione.**

**Allegata autodichiarazione legale del responsabile del benessere animale sulla sperimentazione animale? (SI/NO)**



PIANO DI VALUTAZIONE		
OBIETTIVO GENERALE		
Questo Programma di Ricerca si pone come obbiettivo generale lo studio della fattibilità di un percorso diagnostico congiunto, al momento della diagnosi di tumore, per la identificazione dei geni <i>actionable</i> nel tumore (a scopi prognostici e di definizione della risposta alla terapia) e dei CPGs nella <i>germline</i> (a scopi di mappatura del rischio genetico di tumore). La fattibilità di questo progetto comporta due elementi principali: i) l’allestimento di un pannello di geni per analisi simultanea delle <i>varianti ereditarie</i> e delle <i>mutazioni somatiche</i> , a costi contenuti (<400€) ed eseguibile in tempi brevi (<1 settimana); ii) l’allestimento di un database di informazioni scientifiche che consenta la gestione clinica corretta delle informazioni derivanti dall’analisi genetica (sia per la scelta dei trattamenti che per la mappatura del rischio genetico).		
	<i>Indicatore/i di risultato</i>	i) costo del pannello e tempi di esecuzione per ottenere i dati; ii) numero di casi inseriti nel database.
OBIETTIVI SPECIFICI		
<b>1. Selezione dei tipi di tumore da includere nello studio.</b> Saranno inclusi tre tipi di tumore: - <i>Tumori dell’ovaio</i> , dove le mutazioni di BRCA1/2 sono implicate nel 10–15% di tutti i casi. - <i>Carcinomi della mammella tripli negativi (TNBC)</i> , in cui mutazioni di CPG sono presenti nel ~10% delle pazienti con TNBC non selezionate per storia familiare di tumori. - <i>Carcinomi della mammella in pazienti non selezionate con età ≤ 40 anni</i> , in cui le mutazioni di BRCA1/2 sono presenti nel ~18-20% dei casi. - <i>Tumori del colon-retto in pazienti con età ≤ 50 anni</i> , in cui le mutazioni ereditarie di CPG sono presenti nel ~16-18%.		
	<i>Indicatore/i di risultato</i>	Numero di pazienti con tumore dell’ovaio, della mammella (TNBC) e del colon-retto arruolati nello studio (>3500)
<b>2. Set-up di un pannello per l’analisi NGS di mutazioni CPG nelle popolazioni di pazienti selezionate.</b> Tale pannello comprenderebbe circa 200-220 geni e avrebbe due caratteristiche rilevanti per questo studio: i) soddisfa sia le esigenze di stratificazione terapeutica ( <i>actionable genes</i> ) che di mappatura del rischio genetico dei tumori del Colon-retto, Ovaio e Mammella; ii) ha una dimensione genomica prevista compatibile con costi inferiori a 300-400 € a campione.		
	<i>Indicatore/i di risultato</i>	Costo del pannello (<400 € a campione)
<b>3. Definizione di protocolli di analisi per l’aumento del throughput e il contenimento dei tempi di esecuzione del test mutazionale (entro una settimana)</b> Automazione e standardizzazione delle fasi di estrazione dei campioni dai diversi preparati biologici (sangue, tessuto congelato o paraffinato), della preparazione delle librerie con <i>liquid handling</i> dedicati e delle fasi di controllo di qualità ( <i>CE Capillary Electrophoresis devices</i> e Q-PCR). Automazione del processo di acquisizione, analisi e interpretazione dei dati NGS (Controllo di qualità sui dati grezzi; fase di pre-processamento - allineamento, ricalibrazione; <i>variant discovery</i> - <i>variant calling</i> , <i>variant filtering</i> ; <i>callset refinement</i> - annotazione, valutazione, generazione report finale).		
	<i>Indicatore/i di risultato</i>	Tempo di esecuzione del test mutazionale (<7-10 giorni)
<b>4. Creazione di una rete nazionale per l’esecuzione dei test mutazionali.</b> I primi obbiettivi sono: i) generazione di un protocollo standardizzato per l’analisi mutazionale dei CPGs (disegno dei pannelli, sequenza dei campioni e analisi dei dati); ii) generazione di un sistema stabile di controllo della qualità del test; iii) allestimento del test mutazionale presso ciascuno dei 21 IRCCS aderenti ad ACC, o altri laboratori diagnostici. Questa prima fase consentirà di creare gli HUB di una rete nazionale per lo <i>screening</i> genetico dei pazienti. Contemporaneamente, in collaborazione con il Ministero della Sanità e le Regioni interessate, tali HUB saranno collegati ad una serie di ospedali italiani periferici, al fine di creare un network nazionale per lo <i>screening</i> genetico della maggior parte dei pazienti Italiani.		
	<i>Indicatore/i di risultato</i>	Numero degli IRCCS che partecipano al test mutazionale (>16)
<b>5. Sviluppo e validazione di protocolli per la definizione del significato clinico delle varianti alleliche dei CPGs</b> L’effetto funzionale di una quota rilevante, fino ad un terzo, delle varianti identificate nei CPGs risulta al momento ancora non definito. Di conseguenza l’utilità clinica di queste varianti, denominate ‘ <i>variants of unknown significance</i> ’ (VUS), come <i>markers</i> di rischio e/o bersagli terapeutici, rimane imprecisata. Diversi test funzionali e modelli		

<p>bioinformatici sono stati sviluppati allo scopo di definire il significato biologico e la relazione con il rischio di cancro delle VUS. Tuttavia, l'effettiva accuratezza di tali analisi necessita di una validazione dal punto di vista genetico-epidemiologico. A tale scopo, verrà predisposta la raccolta e centralizzazione delle VUS dei CPGs identificate dai centri aderenti, con particolare riferimento a quelle specifiche o prevalenti nella popolazione italiana. Verranno raccolte le informazioni utili per la definizione del coinvolgimento delle VUS nel rischio di cancro (anamnesi propria e familiare dei <i>carriers</i>; co-segregazione con la malattia oncologica, associazione con particolari sottotipi tumorali, etc) e la loro utilità terapeutica (risposta ai trattamenti, sopravvivenza, eventuali reazioni avverse, etc). I dati raccolti verranno integrati con i risultati delle analisi funzionali e bioinformatiche e verranno sviluppati modelli statistici per l'accertamento delle VUS clinicamente rilevanti.</p>	
<b>Indicatore/i di risultato</b>	Identificazione di nuovi markers di rischio e nuovi target terapeutici
<p><b>6. Promozione di un database per l'interpretazione del significato clinico delle mutazioni di CPGs in tumori e di Trial Clinici per il trattamento di pazienti con mutazioni di CPGs</b></p> <p>L'interpretazione delle mutazioni di CPG nei tumori richiederà la definizione del livello di <i>actionability</i> per ciascuna di esse, relativamente al loro significato prognostico e predittivo della sensibilità o resistenza a specifici trattamenti. Tali informazioni saranno inserite nel <i>Database Actionability</i> in fase di allestimento da parte del WG ACC-Genomics. La disponibilità dell'informazione relativa ai CPG creerà inoltre una necessità di trattamenti specifici, perlopiù realizzabili nel contesto di Trial Clinici. L'obiettivo a breve termine è quello di disegnare Trial Clinici specifici per pazienti con tumore dell'ovaio e pazienti TNBC con mutazioni BRCA, e tumori del colon-retto con mutazioni ereditarie di CPG. Il disegno di tali Trial Clinici sarà effettuato dai <i>Working Group</i> (WG) di ACC.</p>	
<b>Indicatore/i di risultato</b>	Numero di pazienti con tumore dell'ovaio, della mammella (TNBC) e del colon-retto inseriti nel database (>3500)
<p><b>7. Condivisione di linee guida nazionali e studi clinici per la gestione delle persone con mutazioni ereditarie di CPG (medicina preventiva).</b></p> <p>In particolare: i) creazione e condivisione di un <i>database</i> per la valutazione del significato predittivo delle varie mutazioni CPG; ii) condivisione di linee guida per la gestione clinica delle mutazioni CPG, in termini di raccomandazioni e programmi di prevenzione; iii) Promozione di studi di coorte prospettici per la definizione del rischio cancro-associato nei soggetti sani portatori di mutazioni CPG (l'interpretazione a scopo clinico delle varianti CPG necessita di studi longitudinali che definiscano i rischi dei vari tipi di cancro, i rischi cumulativi, i fattori modificatori del rischio, genetici e non); iv) gestione delle problematiche etiche e legali connesse (consulenza genetica, consenso informato, <i>privacy</i>, <i>Incidental Findings</i>, etc).</p>	
<b>Indicatore/i di risultato</b>	Numero di studi di coorte prospettici associati al progetto.

Cronoprogramma obiettivi specifici/attività in trimestri									
Milestone a 12 e 24 mesi									
Obiettivo specifico n.	Attività	1	2	3	4	5	6	7	8
1. Selezione dei tipi di tumore da includere nello studio	Tumori dell'ovaio								
	Carcinomi della mammella								
	Tumori del colon-retto								
2. Set-up di un pannello per l'analisi NGS di mutazioni CPG nelle popolazioni di pazienti selezionate	Set-up di un pannello per l'analisi NGS di mutazioni CPG								
3. Definizione di protocolli di analisi per l'aumento del throughput e il contenimento dei tempi di esecuzione del test mutazionale	Automazione e standardizzazione delle fasi di estrazione dei campioni dai diversi preparati biologici								
	Automazione e standardizzazione della preparazione delle librerie con <i>liquid handling</i> dedicati								
	Automazione e standardizzazione delle fasi di controllo di qualità								
	Automazione del processo di acquisizione, analisi e interpretazione dei dati NGS								
4. Creazione di una rete nazionale per l'esecuzione dei test mutazionali.	Generazione di un protocollo standardizzato per l'analisi mutazionale dei CPGs								
	Generazione di un sistema stabile di controllo della qualità del test								
	Allestimento del test mutazionale presso ciascun IRCCS aderente ad ACC								
5. Sviluppo e validazione di protocolli per la definizione del significato clinico delle varianti alleliche dei CPGs	Raccolta e centralizzazione delle VUS dei CPGs								
	Raccolta delle informazioni utili per la definizione del coinvolgimento delle VUS nel rischio di cancro e della loro utilità terapeutica								
6. Promozione di un database per l'interpretazione del significato clinico delle mutazioni di CPGs in tumori e di Trial Clinici per il trattamento di pazienti con mutazioni di CPGs	Definizione del livello di <i>actionability</i> per ciascuna mutazione CPG								
	Inserimento nel <i>Database Actionability</i> delle informazioni ottenute								
7. Condivisione di linee guida nazionali e studi clinici per la gestione delle persone con mutazioni ereditarie di CPG	Creazione e condivisione di un <i>database</i> per la valutazione del significato predittivo delle varie mutazioni CPG								
	Condivisione di linee guida per la gestione clinica delle mutazioni CPG								
	Promozione di studi di coorte prospettici per la definizione del rischio cancro-associato nei								

	soggetti sani portatori di mutazioni CPG								
	Gestione delle problematiche etiche e legali								
Risultati ottenuti									

DATI ECONOMICI E FINANZIARI				
importi in euro				
Costo complessivo:	6.400.000	Durata prevista (anni)	3	
Finanziamento Ministero della salute	6.400.000	% Finanziamento ministeriale	100%	
Eventuali altre fonti di finanziamento		% Altre fonti di finanziamento		
Finanziamento complessivo	6.400.000	% Finanziamento complessivo	100%	
Piano economico complessivo				
importi in euro				
Voci economiche	Quantità	Unità di misura (UM) (2)	Costo previsionale	% su Totale costo previsionale
1.a Spese di Coordinamento <sup>(1) (3)</sup>			120.000	2%
1.b Personale di ricerca <sup>(3)</sup>	58,75	FTE	1.645.000	26%
2. Attrezzature (Acquisto, Leasing, Noleggio) <sup>(4)</sup>			1.475.000	23%
3. Materiali di consumo connessi allo svolgimento della ricerca (supplies) <sup>(4)</sup>			2.300.000	36%
4. Elaborazione Dati (IT Services and Data Base) <sup>(4)</sup>			540.000	8%
5. Spese generali (Overheads) <sup>(5)</sup>			320.000	5%
Totale UM CP <sup>(2)</sup>				
Totale UM PZ <sup>(2)</sup>				
Totale UM ND <sup>(2)</sup>				
Totale			6.400.000	100%
<sup>(1)</sup> Spese di Coordinamento riferite allo svolgimento delle procedure di evidenza pubblica <sup>(2)</sup> Unità di misura: GG= giornate; CP: a corpo; PZ: pezzi/unità definite; ND=non definita <sup>(3)</sup> % non superiore al 30% <sup>(4)</sup> % non inferiore al 70% <sup>(5)</sup> % non superiore al 5%				
Piano delle spese complessive per annualità				
importi in euro				
Anno	Finanziamento Ministero della salute	Altre fonti di finanziamento		Finanziamento totale
2019				
2020	3.116.667			3.116.667
2021	1.641.667			1.641.667
2022	1.641.667			1.641.667
2023				
2024				
2025				
Totale	6.400.000			6.400.000
Totale %	100,00	0,00		100,00
<sup>(1)</sup> Specificare in un prospetto allegato eventuale/i Ente/i cofinanziatore/i del progetto con l’indicazione delle relative quote di finanziamento				

Piano economico complessivo: descrizione utilizzo delle risorse per RETE/IRCCS								
Rete/IRCCS	CF e tipo di soggetto giuridico	1.a (Mesi/persona Expertise)	1.b (Mesi/persona Expertise )	2	3	4	5	Totale Importo in euro
RETE		esperto in gestione bandi evidenza pubblica per realizzazione attività previste nel progetto			Reagenti per genomica e analisi molecolare	Servizi e Tools per elaborazione e dati	Spese generali	3.280.000
Centro di Riferimento Oncologico	CF. 00623340932 Ente di diritto pubblico			Strumentazione per analisi genomiche				175.000
Istituto Nazionale Tumori Regina Elena	C.F. 02153140583 Istituto di diritto pubblico		24 mesi/un laureato esperto in tecnologie genomiche e analisi dati; 18 mesi/un laureato esperto in tecnologie genomiche e analisi dati;	Strumentazione per analisi genomiche				173.000
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	CF. 80018230153 Fondazione IRCCS di diritto pubblico		24 mesi/laureato esperto in tecnologie genomiche e analisi dati; 21 mesi/laureato esperto in tecnologie genomiche e analisi dati	Strumentazione per analisi genomiche				180.000
IRCSS San Martino Ist	CF: 02060250996 Personalità giuridica di diritto pubblico		36 mesi/laureato esperto in genetica clinica; 36mesi/ laureato esperto in tecnologie genomiche e analisi dati; 27 mesi laureato esperto in diagnosi molecolare	Strumentazione per analisi genomiche				306.000
Istituto Nazionale Tumori Fondazione Pascale	C.F. 02153140583 Personalità giuridica di diritto pubblico		33mesi/laureato esperto in tecnologie genomiche e analisi dati	Strumentazione per analisi genomiche				152.000
IRCSS Giovanni Paolo II	C.F: IT00727270720		27mesi/ laureato esperto in tecnologie	Strumentazione per analisi genomiche				138.000

	Ente di diritto pubblico		genomiche e analisi dati;					
IRCCS Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli	CF. 13109681000 Fondazione		36 mesi/laureato esperto in genetica clinica; 30 mesi/laureato esperto in diagnosi molecolare; 36 mesi/laureato esperto in tecnologie genomiche e analisi dati; 21 mesi/laureato esperto in tecnologie genomiche e analisi dati	Strumentazione per analisi genomiche				362.000
Azienda Unità Sanitaria Locale – IRCCS Reggio Emilia	CF. 01598570354 Ente Pubblico - Azienda Unità Sanitaria Locale		21 mesi/laureato esperto in tecnologie genomiche e analisi dati	Strumentazione per analisi genomiche				124.000
Istituto Oncologico Veneto – IRCCS	CF. 04074560287 Personalità giuridica di diritto pubblico			Strumentazione per analisi genomiche				175.000
IRCCS CROB	CF. 93002460769 Personalità giuridica di diritto pubblico		15 mesi/laureato esperto in tecnologie genomiche e analisi dati	Strumentazione per analisi genomiche				110.000
IRCCS Saverio De Bellis	CF. 00565330727 Personalità giuridica di diritto pubblico			Strumentazione per analisi genomiche				75.000
IRCCS Istituto Clinico Humanitas – Humanitas Cancer Center	C.F. 10125410158 Personalità giuridica di diritto privato		36 mesi/due laureati esperti in tecnologie genomiche e analisi dati	Strumentazione per analisi genomiche				243.000
IRCCS Ospedale San Raffaele	CF. 07636600962 Società di Capitali a Responsabilità Limitata		27 mesi/laureato esperto in tecnologie genomiche e analisi dati	Strumentazione per analisi genomiche				138.000
Istituto Europeo di Oncologia	CF: 08691440153 Società a responsabilità limitata		36 mesi/due laureati esperti in tecnologie genomiche e analisi dati; 21 mesi laureato esperto in genetica	Strumentazione per analisi genomiche				341.000

			clinica; 21 mesi/laureato esperto in diagnosi molecolare					
Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST) IRCCS	CF: 03154520401 Personalità giuridica di diritto privato in forma di Società a responsabilità limitata		24 mesi/laureato esperto in tecnologie genomiche e analisi dati; 21 mesi/laureato esperto in tecnologie genomiche e analisi dati	Strumentazione per analisi genomiche				180.000
Istituto di Candiolo, FPO – IRCCS	CF. 95596990010 Personalità giuridica di diritto privato		24 mesi/laureato esperto in tecnologie genomiche e analisi dati	Strumentazione per analisi genomiche				131.000
IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza	CF. 00138660717 Personalità giuridica di diritto privato		18 mesi/laureato esperto in tecnologie genomiche e analisi dati	Strumentazione per analisi genomiche				117.000
<b>Totale importo in euro</b>		<b>120.000</b>	<b>1.645.000</b>	<b>1.475.000</b>	<b>2.300.000</b>	<b>540.000</b>	<b>320.000</b>	<b>6.400.000</b>

- 1.a Spese di Coordinamento
- 1.b Personale di ricerca a Contratto
2. Attrezzature (Acquisto, Leasing, Noleggio)
3. Materiali di consumo connessi allo svolgimento della ricerca (supplies)
4. Elaborazione Dati (IT Services and Data Base)
5. Spese generali (Overheads)





Dott.ssa Giselda Scalera  
Direzione Generale della Ricerca  
E dell'Innovazione in Sanità  
Ufficio V Ministero Della Salute

Roma, 12 settembre 2019

Oggetto: Studio di fattibilità per la diagnosi genomica congiunta di rischio genetico e di sensibilità ai nuovi farmaci nelle neoplasie del seno, ovaio e colon (CCR-2017-23669077)

Si fa seguito alla lettera da noi inviata in data 6 agosto 2019, per comunicare che per il progetto di ricerca dal titolo “Studio di fattibilità per la diagnosi genomica congiunta di rischio genetico e di sensibilità ai nuovi farmaci nelle neoplasie del seno, ovaio e colon” finanziato con fondo “finanziamento degli investimenti e lo sviluppo infrastrutturale del Paese” (Legge n. 232/2016 art. 1 comma 140), causa difficoltà organizzative, forniremo la documentazione necessaria alla valutazione del Comitato Etico entro il mese di novembre.

Cordialmente,

Dott. Paolo De Paoli  
Direttore Generale  
Alleanza Contro il Cancro

Alleanza Contro il Cancro  
Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma  
Tel. +39 06.49906076/77  
E-Mail: [dirgen@alleanzacontroilcancro.it](mailto:dirgen@alleanzacontroilcancro.it) [www.alleanzacontroilcancro.it](http://www.alleanzacontroilcancro.it)



ALLEANZA  
CONTRO  
IL CANCRO

## PROTOCOLLO DI INTESA GENERALE “*PROGETTO GERSOM*”

**PROTOCOLLO DI INTESA PER LA REALIZZAZIONE DEL PROGETTO DI RICERCA FINANZIATO DAL MINISTERO DELLA SALUTE (FONDI 2017-20) - Legge 11 dicembre 2016, n. 232, art. 1 comma 140, lett. c) Ricerca-Fondo investimenti e sviluppo strutturale - DM 25/01/2018-capitolo 7212/01. Finanziamento euro 6.400.000**

Titolo: “*Studio di fattibilità per la diagnosi genomica congiunta di rischio genetico e di sensibilità ai nuovi farmaci nelle neoplasie del seno, ovaio e colon*”. CUP: E84I19002050001

### TRA

Alleanza Contro il Cancro (di seguito per brevità “**ACC**”), con sede a Roma, via Ribotta 5, CAP 00144, CF 97262520584, nella persona del legale rappresentante *pro tempore*, il Direttore Generale Dott. Paolo De Paoli, nato a Udine il 18/11/1955

### E

- 1) Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, con sede in via Franco Gallini, 2 - 33081 Aviano (PN), P. IVA / C.F. 00623340932, nella persona del legale rappresentante, Dott.ssa Francesca Tosolini;
- 2) Istituto Nazionale dei Tumori Regina Elena, con sede in via Elio Chianesi, 53 - 00144 Roma, C.F. 02153140583, nella persona del legale rappresentante *pro tempore*, Dr Francesco Ripa di Meana;
- 3) Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, con sede in via Giacomo Venezian, 1 - 20133 Milano, C.F. 80018230153, nella persona del Direttore Generale, Dott. Stefano Manfredi;
- 4) Ospedale Policlinico San Martino IRCCS, con sede in Largo Rosanna Benzi, 10 - 16132 Genova, C.F. 02060250996, nella persona del legale rappresentante *pro tempore*, Dr Giovanni Ucci;
- 5) Istituto Nazionale Tumori IRCCS “Fondazione G. Pascale”, con sede in via Mariano Semmola, 53 - 80131 Napoli, C.F. 00911350635, nella persona del legale rappresentante *pro tempore*, Dr Attilio A. M. Bianchi;
- 6) Istituto Tumori Giovanni Paolo II IRCCS, con sede in viale Orazio Flacco, 65 - 70124 Bari, C.F. 00727270720, nella persona del legale rappresentante *pro tempore*, Dr Vito Antonio Delvino;
- 7) IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, con sede in Largo F. Vito, 1 - 00168 Roma, C.F. 13109681000, nella persona del legale rappresentante *pro tempore*, Dott. Giovanni Raimondi;
- 8) Azienda Unità Sanitaria Locale - IRCCS Reggio Emilia, con sede in via Amendola, 2 - 42122 Reggio Emilia, C.F. 01598570354, nella persona del Dr. Domenico Merlo, delegato dal legale rappresentante *pro tempore*, Dr Fausto Nicolini;
- 9) Istituto Oncologico Veneto, con sede in via Via Gattamelata, 64 - 35128 Padova, C.F. 04074560287, nella persona del legale rappresentante *pro tempore*, Dr Giorgio Roberti;

- 10) IRCCS Centro di Riferimento Oncologico della Basilicata, con sede in Via Padre Pio, 1 - 85028 Rionero in Vulture (PZ), C.F. 93002460769, nella persona del legale rappresentante *pro tempore*, Dr.ssa Cristiana Mecca;
- 11) Ente Ospedaliero Specializzato In Gastroenterologia “Saverio de Bellis” - IRCCS, con sede in Via Turi, 27 - 70013 Castellana Grotte (BA), C.F. 00565330727, nella persona del legale rappresentante *pro tempore*, Dr Tommaso Antonio Stallone;
- 12) Istituto Clinico Humanitas - Humanitas Mirasole SpA, con sede in via Alessandro Manzoni, 56 - 20089 Rozzano (MI), P. IVA 10982360967 e C.F. 10125410158, nella persona del legale rappresentante *pro tempore*, Dr. Luciano Ravera;
- 13) IRCCS Ospedale San Raffaele S.R.L., con sede in via Olgettina, 60 - 20132 Milano, C.F. 07636600962, nella persona dell’Amministratore Delegato, Ing. Elena Angela Maria Bottinelli;
- 14) Istituto Europeo di Oncologia S.R.L., con sede in Via Filodrammatici, 10 - 20121 Milano, C.F. 08691440153, nella persona del legale rappresentante *pro tempore*, Ing. Mauro Melis;
- 15) Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori, IRST IRCCS, con sede in via Piero Maroncelli, 40 - 47014 Meldola (FC), C.F. 031545 20401, nella persona del legale rappresentante *pro tempore*, Dr. Giorgio Martelli;
- 16) Fondazione del Piemonte per l'Oncologia - IRCCS di Candiolo, con sede in Strada Provinciale 142, km 3.95 - 10060 Candiolo (TO), C.F. 95596990010, P.IVA 10202940010, rappresentata dal Dott. Antonino Sottile in qualità di Direttore Generale;
- 17) Fondazione di Religione e di Culto “Casa Sollievo della Sofferenza” Opera di San Pio da Pietrelcina, con sede in viale Cappuccini, 1 - 71013 San Giovanni Rotondo (FG), C.F. 00138660717, nella persona del legale rappresentante *pro tempore*, Dr Michele Giuliani.

di seguito collettivamente “**IRCCS**”.

Nel prosieguo ACC e gli IRCCS verranno denominati singolarmente come la “**Parte**” e congiuntamente come le “**Parti**”.

#### **PREMESSO CHE:**

- a) In data 23/10/2019, ACC ed il Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in sanità, hanno stipulato la Convenzione n. CCR-2017-23669077 (di seguito la “**Convenzione**”) avente ad oggetto il finanziamento del progetto di ricerca referenziato in epigrafe (di seguito, il “**Progetto di Ricerca**”) – sub **Allegato 1** del presente Protocollo di Intesa – ai sensi della Legge n.232/2016 articolo 1 comma 140 lettera c);
- b) In virtù della Convenzione, ACC è destinataria, in qualità di soggetto attuatore, di un finanziamento pubblico pari ad Euro 6.400.000,00 (seimilioniquattrocentomila/00) per la realizzazione del Progetto di Ricerca, che sarà, tra le altre cose, impiegato (i) per l’acquisto, anche a mezzo leasing, noleggio, dei relativi beni strumentali (di seguito la “**Strumentazione**”) richiesti dagli IRCCS, nonché (ii) per il reclutamento del personale di supporto esterno agli IRCCS aderenti al Progetto di Ricerca (di seguito il “**Personale**”);

- c) L'inizio delle attività di cui al Progetto di Ricerca è stata fissata da ACC per il 03/12/2019, come da comunicazione inviata da ACC al Ministero della Salute in data 03/12/2019 attraverso il sistema "Workflow" della ricerca;
- d) Gli IRCCS hanno prestato la propria disponibilità per la partecipazione al Progetto di Ricerca e, pertanto, potranno essere destinatari della Strumentazione, nelle forme e nei modi di seguito meglio specificati, nonché potranno beneficiare delle prestazioni professionali del Personale reclutato da ACC secondo le modalità previste dalla Convenzione e in base a quanto specificato nel Piano economico complessivo: "*descrizione dell'utilizzo delle risorse per RETE/IRCCS*", allegato alla Convenzione stessa nonché al presente Protocollo di Intesa (**Allegato 2**);
- e) La fornitura della Strumentazione e del Personale esterno formeranno oggetto di uno specifico accordo tra ACC ed i singoli IRCCS, da perfezionarsi prima della messa a disposizione della Strumentazione e del Personale.

#### **CONSIDERATO CHE**

- f) Il Progetto di Ricerca è stato condiviso e accettato da ciascun IRCCS aderente, nella versione trasmessa da ACC al Ministero della Salute in data 6/08/2019 attraverso il sistema "Workflow" della ricerca;
- g) Le disposizioni di cui al presente Protocollo di Intesa sono conformi a quanto indicato nella Convenzione e sono altresì coerenti con le finalità istituzionali perseguite dalle Parti;

#### **TUTTO CIO' PREMESSO E CONSIDERATO SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE**

##### **ART. 1 OGGETTO DEL PROTOCOLLO DI INTESA**

1.1 Oggetto del presente Protocollo di Intesa è la regolamentazione generale delle procedure operative per l'attuazione del Progetto di Ricerca, sotto il coordinamento scientifico del Prof. Ruggero De Maria Marchiano ed il coordinamento gestionale di ACC.

##### **ART. 2 DURATA**

2.1 La durata del Protocollo di Intesa è fissata in anni 3 (tre), a decorrere dal 03/12/2019, data di inizio del Progetto di Ricerca come da comunicazione inviata da ACC al Ministero della Salute. Il Protocollo di Intesa potrà essere prorogato da ACC per un periodo massimo di ulteriori 12 (dodici) mesi, previa comunicazione scritta da inviare agli IRCCS con 30 (trenta) giorni di preavviso. Resta sin d'ora inteso che gli IRCCS acconsentono alla proroga di cui al presente articolo e si impegnano a documentare l'estensione mediante modifica del presente Protocollo di Intesa. A fini di chiarezza, si precisa che l'estensione del Protocollo di Intesa è subordinata al verificarsi delle condizioni e degli adempimenti previsti dall'art. 13 della Convenzione tra ACC ed il Ministero della Salute.

##### **ART. 3 RESPONSABILI SCIENTIFICI E COMUNICAZIONI**

3.1 Per le finalità di cui al presente Protocollo di Intesa, le Parti designano quali responsabili scientifici delle attività di Progetto di Ricerca:

- per gli IRCCS: i Direttori Scientifici *pro tempore* menzionati nel Progetto di Ricerca, come individuati nell'**Allegato 3**;
- per ACC: il prof. Ruggero De Maria Marchiano.

I Direttori Scientifici delle Parti supervisionano e coordinano le procedure operative, svolgono verifiche di congruità e validano la rendicontazione sia scientifica sia economica delle attività svolte all'interno dell'IRCCS di appartenenza.

3.2 L'eventuale sostituzione dei Direttori Scientifici sopracitati dovrà essere comunicata per iscritto con un ragionevole preavviso ad ACC, che, a sua volta, provvederà, a notificare la sostituzione alle altre Parti.

3.3 Ogni comunicazione dovrà essere fatta per iscritto ed inviata agli indirizzi indicati in epigrafe.

#### **ART. 4 MODALITÀ DI EROGAZIONE DEL PERSONALE E DELLA STRUMENTAZIONE**

4.1 ACC, in qualità di Soggetto attuatore del Progetto di Ricerca, provvederà al reclutamento del Personale di supporto previsto nelle colonne 1a e 1b del Piano economico complessivo del Progetto di Ricerca tramite procedure selettive aperte, con modalità tali da garantire adeguata pubblicità dell'avviso di selezione, il più ampio accesso ai candidati, la trasparenza ed il rigore della procedura. Una volta completate le procedure di selezione, il Personale verrà messo a disposizione dell'IRCCS di riferimento, previo accordo da stipularsi per iscritto tra ACC ed il singolo IRCCS stesso. Tale accordo disciplinerà sia gli aspetti operativi delle attività svolte dal Personale presso gli IRCCS sia gli aspetti assicurativi, contributivi e previdenziali.

4.2 Per ciò che riguarda la Strumentazione, ACC provvederà all'avvio ed alla gestione delle procedure di gara necessarie ai fini dell'acquisto, noleggio o locazione finanziaria della stessa, come specificato nella colonna 2 del Piano economico complessivo. Resta inteso che saranno a carico del Soggetto attuatore, per la durata del Progetto di Ricerca, la manutenzione ordinaria e straordinaria nonché lo smaltimento delle attrezzature, salvo diversi accordi risultanti dalla possibile cessione della Strumentazione agli IRCCS al termine del Progetto di Ricerca o da diversa tipologia di contratti relativi alla cessione della Strumentazione che potranno essere stipulati tra ACC e gli IRCCS.

4.3 Una volta terminate le procedure di gara di cui al precedente paragrafo, ACC ed i singoli IRCCS stipuleranno appositi accordi aventi ad oggetto i termini dell'affidamento della Strumentazione, nonché le modalità di utilizzo congiunto, manutenzione ed etichettatura. Tali accordi stabiliranno inoltre le condizioni per l'eventuale cessione a titolo gratuito della Strumentazione al termine del Progetto di Ricerca, la regolamentazione della manutenzione, gestione e smaltimento della Strumentazione oltre il termine del Progetto di Ricerca.

4.4 I materiali di consumo e i reagenti necessari allo svolgimento del Progetto di Ricerca, come specificato nella colonna 3 del Piano economico complessivo, saranno resi disponibili ad ogni IRCCS partecipante, che ne faccia richiesta, in base al numero di pazienti reclutati dall'IRCCS stesso.

4.5 L'Allegato 2 – Piano economico complessivo – di cui al presente Protocollo di Intesa definisce la ripartizione di massima delle risorse finanziarie da impiegare per la realizzazione del Progetto di Ricerca, fermo che tale ripartizione non ha natura vincolante per ACC ed è parametrata in base al numero di pazienti reclutati dall'IRCCS stesso. Tale ripartizione diverrà definitiva solo all'atto della stipula degli accordi indicati nei paragrafi 4.1 e 4.3 che precedono (di seguito, “**Accordi Attuativi**”), ivi incluse le periodiche revisioni che le Parti effettueranno.

4.6 Il Ministero della Salute procederà all'erogazione del finanziamento pubblico di cui alla lettera b) delle premesse nei tempi e nei modi previsti dall'art. 8 della Convenzione.

#### **Art. 5 RELAZIONE SCIENTIFICA**

5.1 Su espressa richiesta del Ministero della Salute ACC trasmette annualmente la relazione dello stato di attuazione del Progetto di Ricerca, da predisporre su apposita modulistica ministeriale. Essa deve essere sottoscritta digitalmente dal legale rappresentante e dal coordinatore scientifico del Progetto di Ricerca. La predetta relazione deve contenere l'indicazione del luogo di collocazione delle apparecchiature, la descrizione

delle attività svolte dagli IRCCS che partecipano al Progetto di Ricerca e deve essere accompagnata da un documento che illustri lo stato di avanzamento dei lavori, inclusa la descrizione delle attività realizzate. Gli IRCCS si impegnano a prestare la massima collaborazione ai fini della stesura di detta relazione.

5.2 Allo stesso modo, gli IRCCS si impegnano a prestare la massima collaborazione ai fini della predisposizione e raccolta della seguente documentazione che ACC dovrà fornire al Ministero della Salute:

- Relazione finale della ricerca che documenti la coerenza delle attività svolte con il piano esecutivo e gli obiettivi raggiunti;
- Rendicontazione delle spese sostenute con i fondi ministeriali e l'inventario dei beni acquistati a valere sui fondi ministeriali.

5.3 Più in generale gli IRCCS si impegnano a fornire riscontro alle richieste di ACC nel più breve tempo possibile ed in maniera completa e puntuale.

## **ART. 6 RECESSO E RISOLUZIONE**

6.1 ACC potrà liberamente recedere con un preavviso di 30 (trenta) giorni dal presente Protocollo di Intesa, qualora il Ministero della Salute receda o risolva la Convezione sottoscritta ai fini del finanziamento del Progetto di Ricerca. Ogni IRCCS partecipante potrà liberamente recedere con un preavviso di 30 (trenta) giorni dal presente Protocollo di Intesa prima della sottoscrizione dei relativi Accordi Attuativi. Sono fatti salvi gli impegni assunti dalle Parti fino alla data di comunicazione del recesso.

6.2 Il presente Protocollo di Intesa potrà essere risolto da ACC ai sensi dell'art. 1454 del Codice Civile nei confronti del singolo IRCCS che abbia posto in essere un inadempimento di una o più delle obbligazioni da quest'ultimo assunte ai sensi del Protocollo di Intesa, ove l'inadempimento non sia rimediato nel termine di 15 (quindici) giorni dalla contestazione scritta effettuata da ACC. Allo stesso modo, in caso di inadempimento delle proprie obbligazioni posto in essere da ACC, i singoli IRCCS avranno facoltà di risolvere il presente Protocollo di Intesa ai sensi dell'art. 1454 del Codice Civile nei medesimi termini.

## **ART. 7 PROPRIETÀ DEGLI STUDI, DEI PRODOTTI E DELLE METODOLOGIE DI PROGETTO DI RICERCA**

7.1 Ciascuna Parte resterà unica titolare dei diritti di proprietà intellettuale e industriale relativamente alle (i) proprie conoscenze pregresse, ovvero quelle acquisite prima della sottoscrizione del presente Protocollo di Intesa; e (ii) alle proprie conoscenze parallele, ovvero quelle acquisite durante il periodo di validità del presente Protocollo di Intesa ma non oggetto della stessa.

7.2 La titolarità di tutte le informazioni, invenzioni, cognizioni, ancorché non brevettabili, nonché dei brevetti e di ogni altro diritto di privativa industriale o intellettuale risultanti dal progetto sarà condivisa tra le Parti in pari quota, salvo che si possa stabilire una diversa ripartizione della titolarità sulla base di una accertata diversità dell'importanza del contributo prestato da ciascuna Parte al conseguimento del risultato inventivo, fermo restando l'attribuzione in ogni caso della titolarità ad ACC, a prescindere dal contributo prestato, in qualità di soggetto attuatore.

7.3 Le Parti definiranno in un accordo successivo al presente Protocollo di Intesa le condizioni di esercizio della loro comproprietà e le modalità di protezione e ripartizione degli oneri e dei proventi derivanti dallo sfruttamento dei risultati del Progetto di Ricerca e le regole per la tutela e difesa dei diritti di proprietà industriale di titolarità congiunta, fermo restando che nessun brevetto sarà depositato direttamente e / o indirettamente in assenza di un accordo scritto specifico sottoscritto dai comproprietari.

7.4 Resta espressamente inteso tra le Parti che qualsiasi documento prodotto, ivi comprese le pubblicazioni scientifiche inerenti al Progetto di Ricerca, deve contenere l'indicazione del finanziamento ministeriale e deve

essere trasmesso in copia al Ministero a firma del legale rappresentante, includendo il nominativo degli autori che hanno contribuito al Progetto di Ricerca.

7.5 Le Parti si impegnano a fare ragionevoli sforzi al fine di effettuare congiuntamente eventuali pubblicazioni scientifiche purché tali pubblicazioni non compromettano la protezione dei diritti di proprietà industriale e intellettuale dei risultati del Progetto di Ricerca. A tale scopo, le Parti si impegnano ad informarsi reciprocamente almeno trenta (30) giorni prima della sottomissione del manoscritto o di altra forma di divulgazione.

7.6 Le Parti, altresì, convengono che il Ministero della salute possa dare direttamente diffusione, anche attraverso il proprio sito web, dell'estratto della proposta progettuale e dei risultati del Progetto di Ricerca, sia in forma completa sia sintetica, e delle pubblicazioni scientifiche da essa derivate.

## **ART. 8 APPROVAZIONE DEL COMITATO ETICO**

8.1 Le Parti espressamente concordano che la sottoscrizione degli Accordi Attuativi sarà condizionata alla previa approvazione degli stessi da parte del Comitato Etico di ciascun IRCCS, da comunicarsi per iscritto ad ACC entro 7 (sette) giorni dall'ottenimento. Allo stesso modo, l'informativa privacy per il trattamento dei dati dei soggetti interessati, i cui dati saranno analizzati nell'ambito del Progetto di Ricerca, e il relativo consenso informato dovranno essere approvati dal Comitato Etico di ciascun IRCCS.

## **ART. 9 NORME APPLICABILI ALLA RICERCA E AUTORIZZAZIONI ALLO SVOLGIMENTO DELLE ATTIVITÀ**

9.1 La ricerca dovrà essere condotta secondo le vigenti disposizioni in materia e nel più scrupoloso rispetto del protocollo, dei principi etici e deontologici che ispirano l'attività medica.

9.2 Nel caso in cui per lo svolgimento delle attività previste dal presente Protocollo di Intesa siano necessari autorizzazioni/pareri preventivi da parte del Comitato Etico competente o di altro organismo di sorveglianza o controllo, ciascuna Parte, per le attività di propria competenza, si farà carico di ottenere tali autorizzazioni, che saranno comunicate formalmente e per iscritto al Direttore Scientifico del Progetto di Ricerca. Le attività in questione potranno essere avviate unicamente dopo l'ottenimento di tali autorizzazioni/pareri.

## **ART. 10 RISERVATEZZA**

10.1 Le Parti si impegnano a mantenere la più assoluta confidenzialità e riservatezza per un periodo di cinque (5) anni, decorrente dal momento del ricevimento, su qualsiasi aspetto, di notizia ed informazione di cui venissero a conoscenza durante l'esecuzione del Progetto di Ricerca, nonché sul know-how, sui materiali, dispositivi, tecnologia e attrezzature apportate dalle Parti o messe a disposizione reciprocamente, nonché su qualsiasi “**Informazione Riservata**” (intendendosi per “informazioni riservate” tutte le informazioni, dati o conoscenze di natura tecnico-scientifica, commerciale o finanziaria, in qualsiasi forma espressi e/o su qualsiasi supporto memorizzati, che siano stati comunicati da una Parte all'altra nell'ambito del presente Protocollo di Intesa e in ragione di esso).

10.2 Le Parti si impegnano a non rivelare o comunicare in alcun modo a terzi per qualsivoglia scopo o ragione estranea alla realizzazione delle attività oggetto del presente Protocollo di Intesa qualsiasi Informazione Riservata reciprocamente trasmessa e ricevuta durante lo svolgimento del presente Protocollo di Intesa. Nel caso sia necessario comunicare a terzi qualsiasi Informazione Riservata ai fini della realizzazione delle attività oggetto del presente Protocollo di Intesa, questi ultimi saranno vincolati dagli stessi obblighi di confidenzialità previsti dal presente Protocollo di Intesa.

10.3 Le Informazioni Riservate potranno tuttavia essere divulgate ai dipendenti ed ai consulenti delle Parti che abbiano necessità di conoscerle purché siano vincolati dalle Parti agli stessi obblighi di riservatezza previsti dal presente Protocollo di Intesa, comunque rispondendone le Parti in caso di violazioni.

10.4 Nessuna delle Informazioni Riservate potrà essere utilizzata dalle Parti per scopi diversi da quelli previsti dal presente Protocollo di Intesa. Le Parti non potranno utilizzare, copiare, duplicare, riprodurre o registrare in qualsivoglia forma e con qualsiasi mezzo le Informazioni Riservate reciprocamente trasmesse, salvo che nella misura strettamente necessaria per consentire la realizzazione degli obiettivi oggetto del presente Protocollo di Intesa.

10.5 Le Parti si impegnano ad adottare tutte le cautele e le misure di sicurezza necessarie a proteggere le Informazioni Riservate e ad assicurare che non venga in alcun modo leso il carattere della loro riservatezza. Ciascuna Parte comunicherà tempestivamente per iscritto alle altre Parti ogni eventuale uso non autorizzato o divulgazione delle Informazioni Riservate di cui giunga a conoscenza e fornirà tutta la ragionevole assistenza per far cessare tale uso e/o divulgazione non autorizzati.

10.6 Le obbligazioni previste dal presente Protocollo di Intesa non si applicano alle Informazioni Riservate che:

- al momento della comunicazione siano già note alla Parte che le riceve, purché tale precedente conoscenza possa essere adeguatamente provata;
- al momento della comunicazione siano di pubblico dominio o che dopo la comunicazione, siano divenute di pubblico dominio per fatti diversi dall'inadempimento del presente Protocollo di Intesa;
- siano divulgate secondo quanto previsto da leggi, regolamenti o da ordini di autorità giudiziarie o amministrative o di altri Enti Pubblici;
- siano comunicate ad una delle Parti da terzi che diano prova di esserne in possesso legalmente e/o di poterne disporre senza violare i diritti delle Parti.

#### **ART. 11 PROTEZIONE DEI DATI**

11.1 Ciascuna Parte tratterà i Dati di Contatto delle altre Parti per la gestione del presente Protocollo di Intesa e che, ai fini del trattamento di tali dati, ciascuna Parte deve essere considerata quale titolare del trattamento dei Dati di Contatto. Il termine "*Dati di Contatto*" indica le informazioni personali relative ai dipendenti, amministratori, funzionari e altri rappresentanti di ciascuna Parte

11.2 Il trattamento dei dati di ciascuna Parte è realizzato nel rispetto del D. Lgs. 196/2003, così come modificato dal D. Lgs. 101/2018 ("**Codice Privacy**") recante le disposizioni per l'adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni del Reg. UE 679/2016 ("**GDPR**").

11.3 Qualora, in relazione alla realizzazione del Progetto di Ricerca, le Parti abbiano necessità di accedere a qualsivoglia dato personale che identifichi o si riferisca a persone fisiche, le stesse si impegnano a sottoscrivere qualsiasi atto o documento necessario alla regolamentazione della protezione di tali dati personali nonché a porre in essere qualsiasi altra misura richiesta dal GDPR e dal vigente Codice Privacy.

#### **ART. 12 LEGGE APPLICABILE E FORO COMPETENTE**

12.1 Il presente Protocollo di Intesa è regolato dalla legge italiana.

12.2 In caso di controversie tra le Parti circa l'interpretazione e/o l'esecuzione del presente Protocollo, le Parti si adopereranno per addivenire ad una amichevole risoluzione della stessa.

12.3 Per tutte le controversie derivanti dall'interpretazione ed esecuzione del presente Protocollo, non risolvibili mediante bonario componimento, sarà competente in via esclusiva il Foro di Roma con espressa esclusione di qualsiasi altro Foro, generale e facoltativo.

#### **ART. 13 ONERI FISCALI E FIRMA DIGITALE**



13.1 Sono a carico di ACC le imposte e tasse inerenti e conseguenti alla stipula del presente Protocollo di Intesa, ivi comprese l'imposta di bollo e l'imposta di registro. L'imposta di bollo è assolta in modo virtuale da ACC ai sensi del D.P.R. n. 642/1972.

13.2 Il presente Protocollo di Intesa è soggetto a registrazione solo in caso d'uso e a tassa fissa ai sensi del D.P.R. n.131 del 26.4.1986.

13.3 Il presente Protocollo di Intesa viene prodotto in un unico originale e viene sottoscritto con firma digitale ai sensi del Codice dell'Amministrazione Digitale (D. Lgs. 82/2005 e s.m.i.).

#### **ART. 14 – ANTICORRUZIONE**

14.1 Le Parti si impegnano a rispettare reciprocamente la normativa in materia di anticorruzione, di cui alla L. 190/2012 e al D. Lgs. 231/2001, e ad astenersi da qualsiasi comportamento che sia vietato dalle norme nazionali o da altre norme contro la corruzione applicabili.

#### **ART. 15 DISPOSIZIONI FINALI**

15.1 Il presente Protocollo di Intesa sostituisce qualsiasi precedente comunicazione, proposta e accordo e può essere modificato soltanto con il consenso di tutte le Parti e in forma scritta, da persone munite di poteri di rappresentanza in nome e per conto delle Parti stesse.

15.2 Il presente Protocollo di Intesa è frutto di una specifica negoziazione tra le Parti e, pertanto, gli articoli 1341 e 1342 del Codice Civile non troveranno applicazione.

*Letto, confermato e sottoscritto con firma digitale, ai sensi dell'art.21 del decreto legislativo 7 marzo 2005, n. 82 e s.m.i.*

*Roma, (data della sottoscrizione come quella dell'ultima firma digitale apposta)*

#### **Per Alleanza Contro il Cancro**

Dott. Paolo De Paoli  
Direttore Generale

#### **Per Centro di Riferimento Oncologico, Aviano**

Dr.ssa Francesca Tosolini

#### **Per Istituto Nazionale dei Tumori Regina Elena, Roma**

Dr. Francesco Ripa di Meana

#### **Per Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano**

Dr. Stefano Manfredi

#### **Per Ospedale Policlinico San Martino IRCCS, Genova**

Dr. Giovanni Ucci

#### **Per Istituto Nazionale Tumori IRCCS "Fondazione G. Pascale", Napoli**

Dr. Attilio A. M. Bianchi

#### **Per Istituto Tumori Giovanni Paolo II IRCCS, Bari**

Dr. Vito Antonio Delvino

**Per IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma**

Dr. Giovanni Raimondi

**Per Azienda Unità Sanitaria Locale - IRCCS Reggio Emilia**

Dr. Domenico Merlo, delegato dal Direttore Generale con Delibera n. 115 del 20 marzo 2019

**Per Istituto Oncologico Veneto, Padova**

Dr. Giorgio Roberti

**Per IRCCS Centro di Riferimento Oncologico della Basilicata, Rionero in Vulture**

Dr.ssa Cristiana Mecca

**Per Ente Ospedaliero Specializzato In Gastroenterologia “Saverio de Bellis” - IRCCS, Castellana Grotte**

Dr. Tommaso Antonio Stallone

**Per IRCCS Istituto Clinico Humanitas - Humanitas Mirasole SpA , Rozzano**

Dr. Luciano Ravera

**Per IRCCS Ospedale San Raffaele S.r.l., Milano**

Ing. Elena Angela Maria Bottinelli

**Per Istituto Europeo di Oncologia S.r.l., Milano**

Ing. Mauro Melis

**Per Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori, IRST IRCCS, Meldola**

Dr. Giorgio Martelli

**Per Fondazione del Piemonte per l'Oncologia, Candiolo**

Dr. Antonino Sottile

**Per Fondazione di Religione e di Culto “Casa Sollievo della Sofferenza” Opera di San Pio da Pietrelcina, San Giovanni Rotondo**

Dr. Michele Giuliani

## ALLEGATO 1

### Progetto di Ricerca

Fondo finanziamento degli investimenti e lo sviluppo infrastrutturale del Paese (Legge n. 232/2016 art. 1 comma 140)					
Dati generali					
Settore di intervento	Ricerca				
Ente/Rete IRCCS proponente	Alleanza Contro il Cancro				
Codice fiscale IRCCS	97262520584	Tipo soggetto: Pubblico/Privato		Privato	
Sede Legale	Via Giorgio Ribotta, 5, Roma				
Rappresentante legale	Paolo De Paoli		Codice fiscale	97262520584	
Telefono	06 4990 6076	Indirizzo PEC	alleanzacontroilcancro@pec.it	Fax	
Titolo progetto					
Studio di fattibilità per la diagnosi genomica congiunta di rischio genetico e di sensibilità ai nuovi farmaci nelle neoplasie del seno, ovaio e colon					
Durata progetto		Anni		3	
Abstract progetto					
<p>La nostra comprensione della suscettibilità ereditaria ai tumori è cresciuta notevolmente negli ultimi 30 anni con la progressiva identificazione di decine di geni (accertati o putativi) predisponenti ai tumori (<i>Cancer Predisposing Genes</i>; CPGs).</p> <p>L'identificazione di mutazioni ereditarie (germinali) a carico di CPGs nei pazienti con tumore ha consentito di studiare la presenza delle stesse nei loro familiari, e di programmare piani di sorveglianza diagnostica (per esempio, <i>imaging</i> diagnostica nel tumore della mammella o del colon) o di riduzione del rischio (per esempio, aspirina nel tumore del colon) negli individui con mutazioni ereditarie di CPGs.</p> <p>Esiste una sovrapposizione considerevole tra CPGs e geni mutati nei tumori. Inoltre, una frazione dei CPGs (al pari dei geni mutati somaticamente) è informativa per prognosi e stratificazione terapeutica (geni <i>actionable</i>, quei geni cioè su cui si può già agire con farmaci). Con il riconoscimento che la presenza di mutazioni di CPGs nei tumori ha importanti implicazioni relativamente al trattamento del tumore, alla sua prognosi e al trattamento di complicazioni non associate al tumore (per esempio disfunzioni renali in pazienti con mutazioni di alcuni CPGs), si introduce la necessità di nuove tecnologie per l'esecuzione dei test mutazionali (per esempio, la forte necessità di ridurre i tempi di esecuzione dei test e aumentare il <i>"throughput"</i> dei campioni al fine di assicurare un piano di trattamento tempestivo per tutti i pazienti). L'esecuzione di test mutazionali, che includano geni <i>actionable</i> e CPGs, permetterà di acquisire simultaneamente e alla diagnosi informazioni rilevanti sia per la stratificazione terapeutica che per la definizione del rischio genetico.</p>					

Questo Progetto di Ricerca ha come obbiettivo generale lo studio della fattibilità di un percorso diagnostico congiunto, al momento della diagnosi di tumore, per la identificazione dei geni <i>actionable</i> nel tumore (a scopi prognostici e di definizione della risposta alla terapia) e dei CPGs nella <i>germline</i> (a scopi di mappatura del rischio genetico di tumore).		
<b>Ente attuatore/Enti attuatori</b>	<b>N.</b>	17
IRCCS/Enti aderenti al progetto di Rete (Elenco allegato con indicazione del codice fiscale, tipo soggetto giuridico, quota costo progetto)		

Dati del Coordinatore scientifico del progetto (C.S.P.)					
<b>Nominativo</b>		Ruggero De Maria Marchiano			
<b>IRCCS di appartenenza</b>		Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli			
<b>Codice fiscale IRCCS</b>	13109681000	<b>Tipo soggetto: Pubblico/Privato</b>	Privato		
<b>Sede Legale</b>	Roma, Largo Francesco Vito n. 1				
<b>Rappresentante legale</b>	Giovanni Raimondi	<b>Codice fiscale</b>	RMNGNN58M16D284D		
<b>Posizione presso IRCCS</b>	Ricercatore, Vice Direttore Scientifico				
<b>Posizione Contrattuale</b>	Dirigente Medico con incarico di programma				
<b>Tipo Contratto</b>	Contratto a tempo indeterminato				
<b>Telefono</b>	+390630154425 (Presidenza) +39 06 3015 6099 (Grant Office)	<b>Indirizzo PEC</b>	<a href="mailto:fondazionegemelli@pec.it">fondazionegemelli@pec.it</a> (Presidenza) <a href="mailto:grantoffice.gemelli@pec.it">grantoffice.gemelli@pec.it</a> (Grant Office)	<b>Fax</b>	+39 06 3015 8603 (Grant Office FPG)
<b>Telefono C.S.P.</b>	+39 0649906076 +39 06 3015 4914	<b>Indirizzo mail C.S.P.</b>	presidenza@alleanzacontroilcancro.it ruggero.demariamarchiano@policlinicogemelli.it		

**Il progetto prevede l'autorizzazione del comitato etico?**

**X si** ☐ **no**

(Se **SI** specificare)

Titolo Progetto sottomesso al Comitato etico	
Comitato Etico di riferimento principale	
Data parere del Comitato Etico Principale	
Eventuale Comitato Etico Locale di riferimento	
Eventuale Data parere del Comitato Etico Locale di riferimento	
Parere Comitato Etico	
Progetto approvato senza modifiche	
Progetto approvato con modifiche	
Nominativo del responsabile che presenta il progetto al Comitato Etico	
Istituzione di appartenenza del responsabile che presenta il progetto al Comitato Etico	

**Allegare al presente modulo il parere del Comitato Etico.**

**Il progetto prevede fasi di sperimentazione su modelli animali?**    ☐ **si**                      ☒ **no X**

(Se **SI** specificare)

Titolo Progetto Autorizzato Sperimentazione Animale	
Nominativo del responsabile sperimentazione animale	
Ente responsabile sperimentazione animale	
Data Decreto autorizzazione sperimentazione. Animale	
Numero autorizzazione sperimentazione. animale	
Durata in mesi sperimentazione animale	
Tipo animali sperimentazione. animale	
Numero animali sperimentazione. Animale	
Ulteriori Enti finanziatori del progetto di sperimentazione animale	

**Allegare al presente modulo il decreto di autorizzazione alla sperimentazione animale**

**Nel caso in cui la denominazione del progetto sia diversa dal titolo del progetto da finanziare oppure il responsabile della sperimentazione animale non risulta elencato tra i ricercatori partecipanti al progetto da finanziare, si prega allegare autodichiarazione legale del responsabile del Benessere Animale attestante che l'autorizzazione presentata è valida per il progetto in questione.**

**Allegata autodichiarazione legale del responsabile del benessere animale sulla sperimentazione animale? (SI/NO)**

PIANO DI VALUTAZIONE		
OBIETTIVO GENERALE		
Questo Programma di Ricerca si pone come obbiettivo generale lo studio della fattibilità di un percorso diagnostico congiunto, al momento della diagnosi di tumore, per la identificazione dei geni <i>actionable</i> nel tumore (a scopi prognostici e di definizione della risposta alla terapia) e dei CPGs nella <i>germline</i> (a scopi di mappatura del rischio genetico di tumore). La fattibilità di questo progetto comporta due elementi principali: i) l'allestimento di un pannello di geni per analisi simultanea delle <i>varianti ereditarie</i> e delle <i>mutazioni somatiche</i> , a costi contenuti (<400€) ed eseguibile in tempi brevi (<1 settimana); ii) l'allestimento di un database di informazioni scientifiche che consenta la gestione clinica corretta delle informazioni derivanti dall'analisi genetica (sia per la scelta dei trattamenti che per la mappatura del rischio genetico).		
<i>Indicatore/i di risultato</i>	i)	costo del pannello e tempi di esecuzione per ottenere i dati;
	ii)	numero di casi inseriti nel database.
OBIETTIVI SPECIFICI		
<b>1. Selezione dei tipi di tumore da includere nello studio.</b> Saranno inclusi tre tipi di tumore: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Tumori dell'ovaio</i>, dove le mutazioni di BRCA1/2 sono implicate nel 10–15% di tutti i casi.</li> <li>- <i>Carcinomi della mammella tripli negativi (TNBC)</i>, in cui mutazioni di CPG sono presenti nel ~10% delle pazienti con TNBC non selezionate per storia familiare di tumori.</li> <li>- <i>Carcinomi della mammella in pazienti non selezionate con età ≤ 40 anni</i>, in cui le mutazioni di BRCA1/2 sono presenti nel ~18-20% dei casi.</li> <li>- <i>Tumori del colon-retto in pazienti con età ≤ 50 anni</i>, in cui le mutazioni ereditarie di CPG sono presenti nel ~16-18%.</li> </ul>		
<i>Indicatore/i di risultato</i>	Numero di pazienti con tumore dell'ovaio, della mammella (TNBC) e del colon-retto arruolati nello studio (>3500)	
<b>2. Set-up di un pannello per l'analisi NGS di mutazioni CPG nelle popolazioni di pazienti selezionate.</b>		

Tale pannello comprenderebbe circa 200-220 geni e avrebbe due caratteristiche rilevanti per questo studio: i) soddisfa sia le esigenze di stratificazione terapeutica ( <i>actionable genes</i> ) che di mappatura del rischio genetico dei tumori del Colon-retto, Ovaio e Mammella; ii) ha una dimensione genomica prevista compatibile con costi inferiori a 300-400 €a campione.	
<i>Indicatore/i di risultato</i>	Costo del pannello (<400 €a campione)
<b>3. Definizione di protocolli di analisi per l'aumento del throughput e il contenimento dei tempi di esecuzione del test mutazionale (entro una settimana)</b> Automazione e standardizzazione delle fasi di estrazione dei campioni dai diversi preparati biologici (sangue, tessuto congelato o paraffinato), della preparazione delle librerie con <i>liquid handling</i> dedicati e delle fasi di controllo di qualità ( <i>CE Capillary Electrophoresis devices</i> e Q-PCR). Automazione del processo di acquisizione, analisi e interpretazione dei dati NGS (Controllo di qualità sui dati grezzi; fase di pre-processamento - allineamento, ricalibrazione; <i>variant discovery</i> - <i>variant calling</i> , <i>variant filtering</i> ; <i>callset refinement</i> - annotazione, valutazione, generazione report finale).	
<i>Indicatore/i di risultato</i>	Tempo di esecuzione del test mutazionale (<7-10 giorni)
<b>4. Creazione di una rete nazionale per l'esecuzione dei test mutazionali.</b> I primi obiettivi sono: i) generazione di un protocollo standardizzato per l'analisi mutazionale dei CPGs (disegno dei pannelli, sequenza dei campioni e analisi dei dati); ii) generazione di un sistema stabile di controllo della qualità del test; iii) allestimento del test mutazionale presso ciascuno dei 21 IRCCS aderenti ad ACC, o altri laboratori diagnostici. Questa prima fase consentirà di creare gli HUB di una rete nazionale per lo <i>screening</i> genetico dei pazienti. Contemporaneamente, in collaborazione con il Ministero della Sanità e le Regioni interessate, tali HUB saranno collegati ad una serie di ospedali italiani periferici, al fine di creare un network nazionale per lo <i>screening</i> genetico della maggior parte dei pazienti Italiani.	
<i>Indicatore/i di risultato</i>	Numero degli IRCCS che partecipano al test mutazionale (>16)
<b>5. Sviluppo e validazione di protocolli per la definizione del significato clinico delle varianti alleliche dei CPGs</b> L'effetto funzionale di una quota rilevante, fino ad un terzo, delle varianti identificate nei CPGs risulta al momento ancora non definito. Di conseguenza l'utilità clinica di queste varianti, denominate ' <i>variants of unknown significance</i> ' (VUS), come <i>markers</i> di rischio e/o bersagli terapeutici, rimane imprecisata. Diversi test funzionali e modelli bioinformatici sono stati sviluppati allo scopo di definire il significato biologico e la relazione con il rischio di cancro delle VUS. Tuttavia, l'effettiva accuratezza di tali analisi necessita di una validazione dal punto di vista genetico-epidemiologico. A tale scopo, verrà predisposta la raccolta e centralizzazione delle VUS dei CPGs identificate dai centri aderenti, con particolare riferimento a quelle specifiche o prevalenti nella popolazione italiana. Verranno raccolte le informazioni utili per la definizione del coinvolgimento delle VUS nel rischio di cancro (anamnesi propria e familiare dei <i>carriers</i> ; co-segregazione con la malattia oncologica, associazione con particolari sottotipi tumorali, etc) e la loro utilità terapeutica (risposta ai trattamenti, sopravvivenza, eventuali reazioni avverse, etc). I dati raccolti verranno integrati con i risultati delle analisi funzionali e bioinformatiche e verranno sviluppati modelli statistici per l'accertamento delle VUS clinicamente rilevanti.	
<i>Indicatore/i di risultato</i>	Identificazione di nuovi markers di rischio e nuovi target terapeutici
<b>6. Promozione di un database per l'interpretazione del significato clinico delle mutazioni di CPGs in tumori e di Trial Clinici per il trattamento di pazienti con mutazioni di CPGs</b> L'interpretazione delle mutazioni di CPG nei tumori richiederà la definizione del livello di <i>actionability</i> per ciascuna di esse, relativamente al loro significato prognostico e predittivo della sensibilità o resistenza a specifici trattamenti. Tali informazioni saranno inserite nel <i>Database Actionability</i> in fase di allestimento da parte del WG ACC-Genomics. La disponibilità dell'informazione relativa ai CPG creerà inoltre una necessità di trattamenti specifici, perlopiù realizzabili nel contesto di Trial Clinici. L'obiettivo a breve termine è quello di disegnare Trial Clinici specifici per pazienti con tumore dell'ovaio e pazienti TNBC con mutazioni BRCA, e	

tumori del colon-retto con mutazioni ereditarie di CPG. Il disegno di tali Trial Clinici sarà effettuato dai <i>Working Group</i> (WG) di ACC.		
	<i>Indicatore/i di risultato</i>	Numero di pazienti con tumore dell'ovaio, della mammella (TNBC) e del colon-retto inseriti nel database (>3500)
<p><b>7. Condivisione di linee guida nazionali e studi clinici per la gestione delle persone con mutazioni ereditarie di CPG (medicina preventiva).</b></p> <p>In particolare: i) creazione e condivisione di un <i>database</i> per la valutazione del significato predittivo delle varie mutazioni CPG; ii) condivisione di linee guida per la gestione clinica delle mutazioni CPG, in termini di raccomandazioni e programmi di prevenzione; iii) Promozione di studi di coorte prospettici per la definizione del rischio cancro-associato nei soggetti sani portatori di mutazioni CPG (l'interpretazione a scopo clinico delle varianti CPG necessita di studi longitudinali che definiscano i rischi dei vari tipi di cancro, i rischi cumulativi, i fattori modificatori del rischio, genetici e non); iv) gestione delle problematiche etiche e legali connesse (consulenza genetica, consenso informato, <i>privacy</i>, <i>Incidental Findings</i>, etc).</p>		
	<i>Indicatore/i di risultato</i>	Numero di studi di coorte prospettici associati al progetto.

## ALLEGATO 2

### Piano economico complessivo: descrizione utilizzo delle risorse per RETE/IRCCS

Piano economico complessivo: descrizione utilizzo delle risorse per RETE/IRCCS								
Rete/IRCCS	CF e tipo di soggetto giuridico	1.a (Mesi/persona Expertise)	1.b (Mesi/persona Expertise )	2	3	4	5	Totale Importo in euro
RETE		esperto in gestione bandi evidenza pubblica per realizzazione attività previste nel progetto			Reagenti per genomica e analisi molecolare	Servizi e Tools per elaborazione dati	Spese generali	3.280.000
Centro di Riferimento Oncologico	CF. 00623340932 Ente di diritto pubblico			Strumentazione per analisi genomiche				175.000
Istituto Nazionale Tumori Regina Elena	C.F. 02153140583 Istituto di diritto pubblico		24 mesi/un laureato esperto in tecnologie genomiche e analisi dati; 18 mesi/un laureato esperto in tecnologie genomiche e analisi dati;	Strumentazione per analisi genomiche				173.000
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	CF. 80018230153 Fondazione IRCCS di diritto pubblico		24 mesi/laureato esperto in tecnologie genomiche e analisi dati; 21 mesi/laureato esperto in tecnologie genomiche e analisi dati	Strumentazione per analisi genomiche				180.000
IRCSS Ospedale Policlinico San Martino	CF: 02060250996 Personalità giuridica di diritto pubblico		36 mesi/laureato esperto in genetica clinica; 36mesi/ laureato esperto in tecnologie genomiche e analisi dati; 27 mesi laureato esperto in diagnosi molecolare	Strumentazione per analisi genomiche				306.000
Istituto Nazionale Tumori Fondazione Pascale	C.F. 00911350635 Personalità giuridica di diritto pubblico		33mesi/laureato esperto in tecnologie genomiche e analisi dati	Strumentazione per analisi genomiche				152.000



IRCSS Giovanni Paolo II	C.F: 00727270720 Ente di diritto pubblico		27mesi/ laureato esperto in tecnologie genomiche e analisi dati;	Strumentazione per analisi genomiche				138.000
IRCCS Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli	CF. 13109681000 Fondazione		36 mesi/laureato esperto in genetica clinica; 30 mesi/laureato esperto in diagnosi molecolare;36mesi/la ureato esperto in tecnologie genomiche e analisi dati; 21 mesi/laureato esperto in tecnologie genomiche e analisi dati	Strumentazione per analisi genomiche				362.000
Azienda Unità Sanitaria Locale – IRCCS Reggio Emilia	CF. 01598570354  Ente Pubblico - Azienda Unità Sanitaria Locale		21 mesi/laureato esperto in tecnologie genomiche e analisi dati	Strumentazione per analisi genomiche				124.000
Istituto Oncologico Veneto – IRCCS	CF. 04074560287  Personalità giuridica di diritto pubblico			Strumentazione per analisi genomiche				175.000
IRCCS CROB	CF. 93002460769  Personalità giuridica di diritto pubblico		15 mesi/laureato esperto in tecnologie genomiche e analisi dati	Strumentazione per analisi genomiche				110.000
IRCCS Saverio De Bellis	CF. 00565330727  Personalità giuridica di diritto pubblico			Strumentazione per analisi genomiche				75.000
IRCCS Istituto Clinico Humanitas – Humanitas Cancer Center	C.F. 10125410158  Personalità giuridica di diritto privato		36 mesi/ laureato esperto in tecnologie genomiche e analisi dati	Strumentazione per analisi genomiche				243.000

IRCCS Ospedale San Raffaele	CF. 07636600962  Società di Capitali a Responsabilità Limitata		27 mesi/laureato esperto in tecnologie genomiche e analisi dati	Strumentazione per analisi genomiche				138.000
Istituto Europeo di Oncologia	CF. 08691440153  Società a responsabilità limitata		36 mesi/due laureati esperti in tecnologie genomiche e analisi dati; 21 mesi laureato esperto in genetica clinica; 21 mesi/laureato esperto in diagnosi molecolare	Strumentazione per analisi genomiche				341.000
Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST) IRCCS	CF: 03154520401  Personalità giuridica di diritto privato in forma di Società a responsabilità limitata		24 mesi/laureato esperto in tecnologie genomiche e analisi dati; 21 mesi/laureato esperto in tecnologie genomiche e analisi dati	Strumentazione per analisi genomiche				180.000
Istituto di Candiolo, FPO – IRCCS	CF. 95596990010  Personalità giuridica di diritto privato		24 mesi/laureato esperto in tecnologie genomiche e analisi dati	Strumentazione per analisi genomiche				131.000
IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza	CF. 00138660717  Personalità giuridica di diritto privato		18 mesi/laureato esperto in tecnologie genomiche e analisi dati	Strumentazione per analisi genomiche				117.000
<b>Totale importo in euro</b>		<b>120.000</b>	<b>1.560.000</b>	<b>1.560.000</b>	<b>2.300.000</b>	<b>540.000</b>	<b>320.000</b>	<b>6.400.000</b>

- 1.a Spese di Coordinamento
- 1.b Personale di ricerca a Contratto
2. Attrezzature (Acquisto, Leasing, Noleggio)
3. Materiali di consumo connessi allo svolgimento della ricerca (supplies)
4. Elaborazione Dati (IT Services and Data Base)
5. Spese generali (Overheads)

Alleanza Contro il Cancro  
Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma  
Tel. +39 06.49906076/77

E-Mail: [dirgen@alleanzacontroilcancro.it](mailto:dirgen@alleanzacontroilcancro.it) [www.alleanzacontroilcancro.it](http://www.alleanzacontroilcancro.it)

### ALLEGATO 3

#### Lista dei Direttori Scientifici

<b>IRCCS</b>	<b>Direttori Scientifici</b>
<b>Centro di Riferimento Oncologico, Aviano</b>	Silvia Franceschi
<b>Istituto Nazionale dei Tumori Regina Elena, Roma</b>	Gennaro Ciliberto
<b>Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano</b>	Giovanni Apolone
<b>Ospedale Policlinico San Martino IRCCS, Genova</b>	Antonio Uccelli
<b>Istituto Nazionale Tumori IRCCS "Fondazione G. Pascale", Napoli</b>	Gerardo Botti
<b>Istituto Tumori Giovanni Paolo II IRCCS, Bari</b>	Angelo Paradiso
<b>IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma</b>	Giovanni Scambia
<b>Azienda Unità Sanitaria Locale - IRCCS Reggio Emilia</b>	Massimo Costantini
<b>Istituto Oncologico Veneto, Padova</b>	Giuseppe Opocher
<b>IRCCS Centro di Riferimento Oncologico della Basilicata, Rionero in Vulture</b>	Alessandro Sgambato
<b>Ente Ospedaliero Specializzato In Gastroenterologia "Saverio de Bellis" - IRCCS, Castellana Grotte</b>	Gianluigi Giannelli
<b>IRCCS Istituto Clinico Humanitas - Humanitas Mirasole SpA , Rozzano</b>	Alberto Mantovani
<b>IRCCS Ospedale San Raffaele S.r.l., Milano</b>	Gianvito Martino
<b>Istituto Europeo di Oncologia S.r.l., Milano</b>	Roberto Orecchia
<b>Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori, IRST IRCCS, Meldola</b>	Giovanni Martinelli
<b>Fondazione del Piemonte per l'Oncologia, Candiolo</b>	Anna Sapino
<b>Fondazione di Religione e di Culto "Casa Sollievo della Sofferenza" Opera di San Pio da Pietrelcina, San Giovanni Rotondo</b>	Angelo Luigi Vescovi

**“FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE”  
ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO  
Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI**

**Deliberazione N. 375 del 22/04/2020**

**PROPONENTE: S.C. COORDIN. AMM. DIREZIONE SCIENTIFICA - RICERCA E PROGETTI  
ETEROFINANZIATI**

**OGGETTO: PROGETTO DI RICERCA FINANZIATO DAL MINISTERO DELLA SALUTE (FONDI 2017-2020  
LEGGE 232/2016 ART.1 LETT.C) RICERCA – FONDO INVESTIMENTI E SVILUPPO  
INFRASTRUTTURALE) NELL’AMBITO DELLA RETE ALLEANZA CONTRO IL CANCRO –  
CUP E84I19002050001 FORMALIZZAZIONE STIPULA CONVENZIONE TRA A.C.C. SOGGETTO  
ATTUATORE E L’ISTITUTO QUALE PARTNER – RESPONSABILE SCIENTIFICO: PROF.  
GERARDO BOTTI – PRINCIPAL INVESTIGATORE DOTT. NICOLA NORMANNO -  
ACCETTAZIONE DEL FINANZIAMENTO CUP ISTITUTO H64I20000290001**

In pubblicazione dal 23/04/2020 e per il periodo prescritto dalla vigente normativa in materia (art.8 D.Lgs 14/2013, n.33 e smi)

**Atto immediatamente esecutivo**

**S.C. Affari Generali**

**Direttore**

***Elenco firmatari***

*Elisa Regina - S.C. Affari Generali*

*Vincenza Farinari - S.C. COORDIN. AMM. DIREZIONE SCIENTIFICA - RICERCA E PROGETTI ETEROFINANZIATI*

*Sergio Russo - Direttore Amministrativo*

*Gerardo Botti - Direttore Scientifico*

*Leonardo Miscio - Direttore Sanitario*

*Attilio Bianchi - Direttore Generale*