



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*)

Soggetta 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 (*seimilioniquattrocentomila/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 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 apparecchiature/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 a 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).

Obiettivi del Programma di Ricerca

Obiettivi 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".

Obiettivi 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)					
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). 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 "throughput" 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 obiettivo 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>					
Ente attuatore/Enti attuatori				N.	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.)					
Nominativo	Ruggero De Maria Marchiano				
IRCCS di appartenenza	Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli				
Codice fiscale IRCCS	13109681000	Tipo soggetto: Pubblico/Privato	Privato		
Sede Legale	Roma, Largo Francesco Vito n. 1				
Rappresentante legale	Giovanni Raimondi	Codice fiscale	RMNGNN58M16D284D		
Posizione presso IRCCS	Ricercatore, Vice Direttore Scientifico				
Posizione Contrattuale	Dirigente Medico con incarico di programma				
Tipo Contratto	Contratto a tempo indeterminato				
Telefono	+390630154425 (Presidenza) +39 06 3015 6099 (Grant Office)	Indirizzo PEC	fondazionegemelli@pec.it (Presidenza) grantoffice.gemelli@pec.it (Grant Office)	Fax	+39 06 3015 8603 (Grant Office FPG)
Telefono C.S.P.	+39 0649906076 +39 06 3015 4914	Indirizzo mail C.S.P.	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).	
Indicatore/i di risultato	i) costo del pannello e tempi di esecuzione per ottenere i dati; ii) numero di casi inseriti nel database.
OBIETTIVI SPECIFICI	
1. Selezione dei tipi di tumore da includere nello studio. Saranno inclusi tre tipi di tumore: <ul style="list-style-type: none"> - <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%. 	
Indicatore/i di risultato	Numero di pazienti con tumore dell'ovaio, della mammella (TNBC) e del colon-retto arruolati nello studio (>3500)
2. Set-up di un pannello per l'analisi NGS di mutazioni CPG nelle popolazioni di pazienti selezionate. 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.	
Indicatore/i di risultato	Costo del pannello (<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 <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 - variant calling, variant filtering; callset refinement</i> - annotazione, valutazione, generazione report finale).	
Indicatore/i di risultato	Tempo di esecuzione del test mutazionale (<7-10 giorni)
4. Creazione di una rete nazionale per l'esecuzione dei test mutazionali. 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.	
Indicatore/i di risultato	Numero degli IRCCS che partecipano al test mutazionale (>16)
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 ' <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>	
Indicatore/i di risultato	Identificazione di nuovi markers di rischio e nuovi target terapeutici
<p>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</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>	
Indicatore/i di risultato	Numero di pazienti con tumore dell'ovaio, della mammella (TNBC) e del colon-retto inseriti nel database (>3500)
<p>7. Condivisione di linee guida nazionali e studi clinici per la gestione delle persone con mutazioni ereditarie di CPG (medicina preventiva).</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>	
Indicatore/i di risultato	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				
<i>importi in euro</i>				
Costo complessivo:	6.400.000	Durata prevista (anni)	3	
<i>Finanziamento Ministero della salute</i>	<i>6.400.000</i>	<i>% Finanziamento ministeriale</i>	<i>100%</i>	
<i>Eventuali altre fonti di finanziamento</i>		<i>% Altre fonti di finanziamento</i>		
Finanziamento complessivo	6.400.000	% Finanziamento complessivo	100%	
Piano economico complessivo				
<i>importi in euro</i>				
Voci economiche	Quantità	Unità di misura (UM) (²)	Costo previsionale	% su Totale costo previsionale
1.a Spese di Coordinamento ^{(1) (3)}			120.000	2%
1.b Personale di ricerca ⁽³⁾	58,75	FTE	1.645.000	26%
2. Attrezzature (Acquisto, Leasing, Noleggio) ⁽⁴⁾			1.475.000	23%
3. Materiali di consumo connessi allo svolgimento della ricerca (supplies) ⁽⁴⁾			2.300.000	36%
4. Elaborazione Dati (IT Services and Data Base) ⁽⁴⁾			540.000	8%
5. Spese generali (Overheads) ⁽⁵⁾			320.000	5%
<i>Totale UM CP⁽²⁾</i>				
<i>Totale UM PZ⁽²⁾</i>				
<i>Totale UM ND⁽²⁾</i>				
Totale			6.400.000	100%
⁽¹⁾ Spese di Coordinamento riferite allo svolgimento delle procedure di evidenza pubblica ⁽²⁾ Unità di misura: GG= giornate; CP: a corpo; PZ: pezzi/unità definite; ND=non definita ⁽³⁾ % non superiore al 30% ⁽⁴⁾ % non inferiore al 70% ⁽⁵⁾ % non superiore al 5%				
Piano delle spese complessive per annualità				
<i>importi in euro</i>				
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	
⁽¹⁾ 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 elaborazioni 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
Totale importo in euro		120.000	1.645.000	1.475.000	2.300.000	540.000	320.000	6.400.000

- 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

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 www.alleanzacontroilcancro.it