



DETERMINAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE

n. 189 DG del -5 GIU 2020

OGGETTO

**AUTORIZZAZIONE ALL'ESECUZIONE DELLO STUDIO
OSSERVAZIONALE SENZA FARMACO APPROVATO DAL
COMITATO ETICO DELLA FONDAZIONE NELLA SEDUTA
TELEMATICA DEL 14 APRILE 2020 (PROT. INT N. 56/20) E
APPROVAZIONE DEL CORRELATO ACCORDO DI
TRASFERIMENTO DI MATERIALE CON HUMANITAS
MIRASOLE S.P.A. (MI)**

Attestazione di legittimità e regolarità dell'istruttoria

Il dirigente della struttura semplice
Trasferimento Tecnologico (TTO)
f.to dott. Antonio Cannarozzo

In base alle attestazioni rese dal dirigente competente all'adozione del provvedimento e alle verifiche contabili svolte:

- si provvede alle registrazioni contabili.
- ✓ il provvedimento non comporta registrazioni contabili, né impegni finanziari futuri.

Il direttore della struttura complessa
Risorse Economiche e Finanziarie e Libera Professione
firmato dott.ssa Elena Teresa Tropiano

CON I PARERI FAVOREVOLI DEL

Direttore Scientifico	Direttore Amministrativo	Direttore Sanitario
dott. Giovanni Apolone	dott. Andrea Frignani	dott. Oliviero Rinaldi

L'atto si compone di 17 pagine di cui 13 pagine di allegati
parte integrante
Atti n. 1.6.05 - 204/2020
/kp

FONDAZIONE IRCCS
Istituto Nazionale Tumori
VERCOL

s.c. Affari Generali e Legali
- Il Direttore:



IL DIRETTORE GENERALE

su proposta del Responsabile del procedimento della s.s. Trasferimento Tecnologico (TTO) che, a seguito di istruttoria, attesta:

premessato che

- nella seduta telematica del 14 aprile 2020, il Comitato Etico della Fondazione ha rilasciato parere favorevole –attribuendo il numero INT 56/20- allo svolgimento dello studio osservazionale senza farmaco dal titolo “Sviluppo di un nuovo strumento diagnostico basato sulla presenza dei macrofagi associati al tumore per affinare la prognosi di pazienti sottoposti a resezione epatica per metastasi epatiche da tumore colo-rettale: uno studio prospettico multicentrico”, redatto in pieno accordo alle normative europee di “Good Clinical Practise” (recepite dal Decreto Ministero Sanità 15 luglio 1997), da svolgersi sotto la responsabilità scientifica del dott. Carlo Ferruccio Alvise Sposito, Dirigente medico presso la s.c. Chirurgia generale indirizzo oncologico 1 (EGP), diretta dal prof. Vincenzo Mazzaferro, in collaborazione con la s.c. Anatomia Patologica 2 della Fondazione;
- lo studio di cui trattasi promosso da Humanitas Mirasole S.p.A. si propone di valutare le caratteristiche immuno-fenotipiche e istologiche di macrofagi peritumorali nei pazienti affetti da neoplasie epatiche da adenocarcinoma colo-rettale sottoposti a resezione epatiche, su un numero totale di 100 pazienti, per una durata di circa 3 anni;
- lo studio di cui trattasi prevede altresì l’invio di campioni di tessuto tumorale (inclusioni in paraffina) al Laboratorio di Chirurgia Epatobiliare e Generale del Promotore, per l’effettuazione dell’analisi morfometrica e per quella statistica della rilevanza delle variabili analizzate, sotto la responsabilità scientifica del dott. Matteo Donadon;
- al termine del progetto il materiale biologico sarà reso disponibile e restituito alla Fondazione entro 2 mesi dalla conclusione delle analisi previste dal presente studio;

vista la documentazione necessaria alla formalizzazione dell’accordo contrattuale, pervenuta dal Comitato Etico della Fondazione in data 30 aprile 2020 e depositata in atti al relativo fascicolo;

preso atto che, come riportato nel piano di spesa predisposto dal dott. Sposito e pervenuto alla s.s. Trasferimento Tecnologico (TTO) in data 18 marzo 2020, non si prevede alcun onere diretto a carico della Fondazione in quanto non è indicato alcun impegno extraroutinario da parte del personale della Fondazione né sono indicati esami strumentali al di fuori della prassi ambulatoriale alla quale sono già sottoposti i pazienti affetti dalla patologia in argomento;

dato atto

- che, in conformità alle disposizioni di cui alla Circolare Ministero della Salute nonché al Decreto Regione Lombardia n. 11960/2004 relative agli “Studi osservazionali”, non è richiesta alcuna copertura assicurativa specifica, essendo gli atti medici in essi contemplati già compresi nella copertura assicurativa che la Fondazione ha stipulato con la Amtrust International Underwriters Dac Ag.



- Amtrust Insurance Agency Italy Srl (polizza n. IITOMM1900022) per la responsabilità civile verso terzi (morte, lesioni personali e danneggiamenti a cose) derivante alla Fondazione nella sua qualità di sperimentatore, autorizzato a norma di legge, a svolgere attività di sperimentazione;
- che, tale copertura è efficace per richieste di risarcimento superiori ad € 100.000,00 mentre per richieste di risarcimento inferiori all'importo indicato, la Fondazione provvede direttamente in regime di autogestione;

considerato che la realizzazione di attività di assistenza e ricerca sanitaria e la stipulazione dei correlati atti contrattuali rientrano nella missione e nelle finalità della Fondazione, in conformità alle disposizioni degli artt. 2 e 3 dello Statuto, approvato con deliberazione del Consiglio di Amministrazione n. 12F del 20 febbraio 2012;

ritenuto pertanto di autorizzare lo svolgimento dello studio osservazionale senza farmaco in argomento e di approvare il correlato Accordo di Trasferimento di Materiale con Humanitas Mirasole S.p.A., precedentemente concordato con la s.s. Trasferimento Tecnologico (TTO), pervenuto in data 19 maggio 2020 e reso sottoscritto digitalmente dallo Sperimentatore Principale in pari data;

considerato altresì che nulla osta alla pubblicazione del presente provvedimento in versione integrale all'Albo Pretorio della Fondazione, per 15 giorni consecutivi, ai sensi dell'art. 32 della L. n. 69/2009 e della L.R. n. 33/2009;

dato atto dell'attestazione di regolarità dell'istruttoria sia sotto il profilo tecnico che di legittimità, nonché delle disposizioni finanziarie e contabili;

richiamata la determinazione del Direttore Generale n. 311DG del 29 settembre 2017, avente ad oggetto "Disposizioni a carattere gestionale del Direttore Generale";

visti i pareri favorevoli dei Direttori Scientifico, Amministrativo e Sanitario della Fondazione resi per quanto di competenza,

D E T E R M I N A

- 1- di autorizzare l'esecuzione dello studio osservazionale senza farmaco dal titolo "Sviluppo di un nuovo strumento diagnostico basato sulla presenza dei macrofagi associati al tumore per affinare la prognosi di pazienti sottoposti a resezione epatica per metastasi epatiche da tumore colo-rettale: uno studio prospettico multicentrico", secondo il protocollo INT n. 56/19, da svolgersi sotto la responsabilità scientifica del dott. Carlo Ferruccio Alvisè Sposito, Dirigente medico presso la s.c. Pediatria Oncologica della Fondazione;
- 2- di approvare il correlato Accordo di Trasferimento di Materiale con Humanitas Mirasole S.p.A., con sede in Rozzano (MI), Via A. Manzoni n. 56 (Promotore), nel testo allegato al presente provvedimento, di cui forma parte integrante e sostanziale;



- 3- di individuare lo Sperimentatore Principale quale Direttore dell'Esecuzione del Contratto nonché quale persona autorizzata al trattamento dei dati oggetto degli studio osservazionale in argomento;
- 4- di disporre la pubblicazione del presente provvedimento all'Albo Pretorio della Fondazione, per 15 giorni consecutivi, ai sensi dell'art. 32 della L. n. 69/2009 e della L.R. n. 33/2009.

IL DIRETTORE GENERALE -

dot. Stefano Manfredi



ACCORDO DI TRASFERIMENTO DI MATERIALE

TRA

La **Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori**, con sede in Milano, Via Venezian 1, 20133 rappresentato dal Direttore Generale, dott. Stefano Manfredi (di seguito nominata "TRASMITTENTE" e/o "Parte");

e

HUMANITAS MIRASOLE S.P.A., con sede in Rozzano, Via A. Manzoni n. 56 C.F. 10125410158 e PARTITA IVA GRUPPO 10982360967 rappresentato da Dr. Francesco Colotta in qualità di Direttore Generale della Ricerca (di seguito il "RICEVENTE e/o "Promotore").

collettivamente denominate le "Parti".

1. *Premesse e allegati*

Le premesse e gli allegati costituiscono parte essenziale e integrante del presente Accordo

2. *Definizioni*

Ai fini del presente Accordo, si adottano le seguenti definizioni.

Accordo: indica il presente Accordo e i relativi allegati.

Scopi commerciali: la vendita, locazione, licenza o altra cessione del Materiale o delle Modifiche a un'organizzazione a scopo di lucro. Gli Scopi commerciali includono anche l'utilizzo del Materiale o delle Modifiche da parte di qualsiasi ente, ivi compreso il RICEVENTE, per effettuare ricerca su commissione, fare screening di librerie di composti, produrre o fabbricare prodotti da vendere, ovvero per svolgere attività di ricerca che si traducono nella vendita, nella locazione, nella licenza, o nel trasferimento del Materiale o delle Modifiche a un'organizzazione a scopo di lucro. Tuttavia, la ricerca accademica sponsorizzata a livello industriale non rientra di per sé nell'utilizzo del Materiale o delle Modifiche per Scopi commerciali, salvo qualora sia soddisfatta una delle succitate condizioni della presente definizione.

Informazioni riservate: indicano tutte le informazioni proprietarie, riservate e altre informazioni non pubbliche, il know-how e i dati relativi al Materiale che il TRASMITTENTE comunica al RICEVENTE in qualsiasi forma, ivi comprese quelle orali, scritte e leggibili elettronicamente, fermo restando che tra le "Informazioni riservate" non rientrano eventuali informazioni (i) che erano legalmente note o in possesso del RICEVENTE al momento della divulgazione al medesimo da parte del TRASMITTENTE (ii) che erano,



HUMANITAS

RESEARCH HOSPITAL

o sono diventate, legalmente di pubblico dominio senza che tale evento sia imputabile al RICEVENTE; (iii) che sono state divulgate al RICEVENTE da terzi in via non confidenziale e senza violare alcun obbligo contrattuale, confidenziale o fiduciario, né qualsiasi legge, ovvero (iv) che devono essere divulgate nell'ambito di qualsiasi procedimento giudiziario o amministrativo. Il RICEVENTE dovrà informare il TRASMITTENTE entro dieci (10) giorni lavorativi dal verificarsi di una qualsiasi dell'eventualità di cui ai punti (i) - (iv) *supra*.

“Regolamento generale sulla protezione dei dati, altresì detto GDPR”: indica il Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché dalle correlate disposizioni legislative e amministrative nazionali vigenti, con le loro eventuali successive modifiche e/o integrazioni (Regolamento generale sulla protezione dei dati).

Modifiche: sostanze create dal RICEVENTE che contengono/incorporano il Materiale.

Materiale: il Materiale trasferito, come meglio specificato nell'Allegato A, fornito al RICEVENTE dal TRASMITTENTE secondo i termini e le condizioni stabilite nel presente Accordo

Ricerca: la ricerca condotta dal RICEVENTE sulla base del Materiale come specificato nell'Allegato B.

SI CONVIENE QUANTO SEGUE

3. Oggetto dell'Accordo

3.1 Nell'ambito di uno studio osservazionale dal titolo “Sviluppo di un nuovo strumento diagnostico basato sulla presenza dei macrofagi associati al tumore per affinare la prognosi di pazienti sottoposti a resezione epatica per metastasi epatiche da tumore colo-rettale: uno studio prospettico multicentrico” (lo “Studio”), promosso dall'IRCCS Humanitas Mirasole S.p.A. (“Coordinatore”) è prevista la raccolta e l'analisi di campioni di tumore (il “MATERIALE”).

3.2 Per l'esecuzione del sopracitato Studio come descritto nell'Allegato A, il RICEVENTE ha richiesto al TRASMITTENTE e, in particolare, al Dr. Carlo Sposito (di seguito nominato “RICERCATORE TRASMITTENTE”) Dirigente Medico presso la s.c. Chirurgia generale indirizzo oncologico 1 (EGP) della Fondazione, Principal Investigator dello studio osservazionale, l'invio del MATERIALE, come indicato nell'allegata “Scheda tecnica del materiale”, sub Allegato B.



HUMANITAS

RESEARCH HOSPITAL

3.3 Il trasferimento non comporta il trasferimento al RICEVENTE della titolarità o di qualsiasi diritto di proprietà sul Materiale. Il TRASMITTENTE, pertanto, rimarrà libero di utilizzare il Materiale per i propri scopi o per consentire a terzi di utilizzarlo.

4. *Obblighi delle Parti*

4.1 Il RICEVENTE si impegna a:

(i) tenere informato il TRASMITTENTE in via confidenziale e regolarmente dei risultati ottenuti nel corso della Ricerca idonei alla pubblicazione, al rilascio di brevetto o all'uso industriale, intendendo con ciò qualsiasi invenzione, idea, metodo, procedura industriale, informazione o altro elemento di conoscenza concepito, attuato e sviluppato dal Ricevente ai sensi del presente Accordo. Il RICEVENTE si impegna inoltre ad astenersi da qualsiasi azione che possa compromettere la brevettabilità dei suddetti risultati;

(ii) utilizzare il Materiale esclusivamente ai fini della Ricerca in conformità alle leggi, ai regolamenti, alle linee guida e ai principi etici applicabili al Materiale nel paese e nelle località in cui la Ricerca sarà condotta;

(iii) utilizzare e a conservare il Materiale conformemente alle disposizioni di legge e regolamentari applicabili, segnatamente le normative in materia di protezione dei dati personali e al segreto professionale del personale medico. In particolare, il RICEVENTE assicura di essersi procurato le necessarie Autorizzazioni e/o pareri e/o consenso informato dei pazienti e di aver adottato le opportune misure per lo stoccaggio e l'utilizzo del Materiale interessato per lo svolgimento della Ricerca;

(iv) a non fornire e a non trasferire il Materiale a terzi senza il preventivo consenso scritto del TRASMITTENTE, né a utilizzarlo per Scopi commerciali;

(v) a non utilizzare il Materiale su esseri umani, in sperimentazioni cliniche o per scopi diagnostici che coinvolgono esseri umani;

(vi) a utilizzare il Materiale esclusivamente all'interno dei propri laboratori;

(vii) a utilizzare il Materiale esclusivamente per finalità di ricerca, limitatamente alla Ricerca descritta nell'allegato B;

(viii) a comunicare al TRASMITTENTE tutti i risultati, derivanti in tutto o in parte dall'utilizzo del Materiale da parte del RICEVENTE, entro trenta (30) giorni prima della presentazione per la pubblicazione in conformità al successivo punto 10. Il TRASMITTENTE si riserva il diritto di far citare gli inventori del Materiale tra gli autori di qualsiasi manoscritto presentato per la pubblicazione che si basi (in tutto o in parte) sull'uso del Materiale.

- 4.2** Le spese documentate connesse alla fornitura del Materiale sono a carico del RICEVENTE.
- 4.3** Il TRASMITTENTE riconosce di essere autorizzato a trasferire il Materiale al RICEVENTE, in particolare ai fini della Ricerca, e che il Materiale è stato raccolto in conformità alle leggi e alle disposizioni normative vigenti, nello specifico in ottemperanza al GDPR. Il TRASMITTENTE comunicherà al RICEVENTE tutte le informazioni a sua disposizione relative alla conservazione e all'utilizzo del Materiale.
- 4.5** Il TRASMITTENTE non è in alcun modo tenuto a fornire al RICEVENTE alcuna garanzia di idoneità del Materiale a conseguire uno specifico scopo di ricerca, né in relazione all'esistenza di eventuali diritti di proprietà intellettuale in capo a terzi sul Materiale.
- 4.6** Il RICEVENTE si impegna a condividere con il TRASMITTENTE tutte le informazioni, i dati e/o le conoscenze acquisite nel corso della Ricerca che siano considerate Informazioni riservate di proprietà del TRASMITTENTE

5. Risultati dell'utilizzo del Materiale

- 5.1** Il TRASMITTENTE conserva la proprietà di qualsiasi Materiale contenuto o incorporato nelle Modifiche. Nel caso in cui le Modifiche siano il frutto della collaborazione tra il TRASMITTENTE e il RICEVENTE, la comproprietà sarà negoziata tra le Parti e formalizzata con successivi e separati accordi contrattuali.
- 5.2** Se la Ricerca condotta ai sensi del presente Accordo dà luogo a un'invenzione relativa al Materiale o relativa alla Ricerca che sia stata concepita esclusivamente dal RICEVENTE ("Invenzione unica"), ovvero dal RICEVENTE congiuntamente ai dipendenti, rappresentanti o consulenti del TRASMITTENTE ("Invenzione congiunta"), il RICEVENTE dovrà prontamente comunicare l'Invenzione unica o congiunta al rispettivo Responsabile Brevetti, comunicandogli il ruolo svolto dal Fornitore nel fornire il Materiale e/o il supporto e, se del caso, del ruolo congiunto prestato dal Fornitore in tali attività inventive.

Il Ricevente fornirà inoltre tempestivamente al TRASMITTENTE una copia riservata di tale divulgazione ai fini della valutazione interna delle ricerche da parte del TRASMITTENTE stesso.

- 5.3** Il RICEVENTE si impegna a non utilizzare i risultati della Ricerca di cui al punto 4.1 per Scopi commerciali senza previa autorizzazione scritta del TRASMITTENTE
- 5.4** Il RICEVENTE prende atto che il Materiale può essere oggetto di una domanda di brevetto. Fatto salvo quanto previsto nel presente Accordo, non sono concesse licenze esplicite o implicite né altri diritti al

HUMANITAS

RESEARCH HOSPITAL

RICEVENTE in virtù di brevetti, domande di brevetto, segreti commerciali o altri diritti di proprietà in capo al TRASMITTENTE, incluse eventuali forme modificate del Materiale realizzate dal TRASMITTENTE. In particolare, non sono previste licenze esplicite o implicite o altri diritti sull'utilizzo del Materiale, o dei relativi brevetti del TRASMITTENTE per Scopi commerciali.

5.5 Il RICEVENTE prende atto che il MATERIALE è pseudoanonimizzato e fornito di un codice di riferimento univoco, che consente la tracciabilità dello stesso. Il RICEVENTE, pertanto, si impegna a rispettare le istruzioni e le procedure operative adottate dal TRASMITTENTE connesse alla tracciabilità, nonché alla sicurezza e alla restituzione del MATERIALE di cui all'allegata "Scheda tecnica del materiale".

6. Responsabilità delle Parti

6.1 La Ricerca sarà condotta sotto l'esclusiva responsabilità del RICEVENTE. Il Materiale deve essere utilizzato e trattato con cautela e prudenza in qualsiasi attività sperimentale, dal momento che non tutte le caratteristiche del Materiale sono necessariamente note.

6.2 Il RICEVENTE risponderà di eventuali danni causati a terzi derivanti dall'uso, dall'immagazzinamento, dallo stoccaggio e dallo smaltimento del Materiale e, in ogni caso, da qualsiasi evento che si verifichi in seguito alla consegna del Materiale al RICEVENTE.

6.3 Il TRASMITTENTE non sarà in alcun modo ritenuto responsabile delle conseguenze della Ricerca. Il RICEVENTE è tenuto, in qualsiasi momento per l'intera durata dell'Accordo e anche successivamente, a manlevare e a tenere totalmente indenne il TRASMITTENTE da qualsiasi rivendicazione, azione, richiesta o causa legale a seguito di danni eventualmente avviata da terzi in relazione alla Ricerca e all'utilizzo, allo stoccaggio o allo smaltimento del Materiale da parte del RICEVENTE.

7. Durata e risoluzione dell'Accordo

7.1 Le Parti convengono che il presente Accordo avrà una durata di 3 anni dalla data di efficacia quivi indicata.

7.2 Il presente Accordo può essere risolto prima del termine di cui al punto 7.1 qualora si verifichi uno dei seguenti eventi:

- (i) per mutuo consenso delle Parti;
- (ii) a seguito di un inadempimento del presente Accordo.

7.3 Ciascuna Parte può recedere dall'Accordo fornendo un preavviso scritto di 30 (trenta) giorni da notificarsi alla controparte a mezzo raccomandata con ricevuta di ritorno.

HUMANITAS

RESEARCH HOSPITAL

7.4 Nel caso in cui si verifichi uno degli eventi di cui al punto 7.2, ovvero alla scadenza dell'Accordo ai sensi del punto 7.1, ovvero a seguito del recesso di una delle Parti in conformità al punto 7.3, il RICEVENTE cesserà immediatamente di utilizzare il Materiale e le Modifiche e, in conformità alle istruzioni che gli saranno impartite per iscritto dal TRASMITTENTE, provvederà a restituire o a distruggere il Materiale e le Modifiche ancora in suo possesso

8. Comunicazioni

Qualsiasi comunicazione richiesta o consentita ai sensi del presente Accordo dovrà pervenire alla Parte interessata all'indirizzo sopra indicato ovvero ad altro indirizzo eventualmente indicato dalla Parte interessata per iscritto. Tale comunicazione si riterrà trasmessa all'atto (a) della consegna, se effettuata di persona, (b) tre (3) giorni dopo la data in cui tale comunicazione sia stata fornita da un corriere espresso con servizio di recapito in 24 ore, (c) dieci (10) giorni lavorativi dopo la data di invio a mezzo posta certificata o raccomandata, con busta preaffrancata, ovvero alla data in cui tale comunicazione sia stata trasmessa per posta elettronica, purché la Parte che fornisca tale comunicazione confermi prontamente il ricevimento di tale trasmissione alla controparte.

Se al RICEVENTE, per questioni contrattuali: Dr. Francesco Colotta

Se al RICEVENTE, per questioni scientifiche: Dr. Matteo Donadon

Se al TRASMITTENTE, per questioni contrattuali: Segreteria.TTO@istitutotumori.mi.it

Se al TRASMITTENTE per questioni scientifiche: Dr. Carlo Sposito (Principal Investigator)

9. Informazioni riservate

9.1 Fatta eccezione per il completamento della Ricerca, e per le finalità di pubblicazione di cui al seguente punto 10, ovvero come altrimenti autorizzato dal TRASMITTENTE per tutta la durata dell'Accordo e per un periodo di cinque (5) anni successivi, il RICEVENTE dovrà astenersi dall'utilizzare, modificare, alterare, diffondere, divulgare, tenere conferenze su, pubblicare, copiare, riprodurre, sintetizzare o registrare, direttamente o indirettamente, le Informazioni riservate.

9.2 Le Informazioni riservate non potranno essere distribuite, divulgate o rilasciate a soggetti diversi dagli amministratori, dai dirigenti, dai dipendenti e dai Collaboratori di ricerca del RICEVENTE che necessitino dell'accesso a tali informazioni ai fini dello svolgimento della Ricerca ai sensi del presente Accordo.

9.3 Le Informazioni riservate saranno contenute in un supporto scritto e dovranno essere chiaramente indicate o contrassegnate come riservate; ogni eventuale divulgazione di Informazioni riservate dovrà essere

Humanitas Mirasole s.p.a.
Società soggetta
a direzione e coordinamento
di Humanitas s.p.a.

Sede legale e operativa:
IRCCS
Istituto Clinico Humanitas
Tel. 02.8224.1

Via Manzoni 56
20089 Rozzano (MI)
Capitale sociale
€ 13.840.000 i.v.

P. IVA e C.F. 10125410158
Iscr. Tribunale Milano
10125410158 (già 310153)-7785-3
R.E.A. Milano 1352145

Sistema Sanitario  Regione
Lombardia



HUMANITAS

RESEARCH HOSPITAL

specificatamente indicata come tale per iscritto. La mancata indicazione o l'omesso contrassegno di tali informazioni quali Informazioni riservate non esime dall'obbligo di trattarle in via riservata ai sensi del presente Accordo nel caso in cui chiunque, ragionevolmente, in base alla natura delle Informazioni e alle circostanze della loro divulgazione, concluderebbe che si tratti di Informazioni riservate, di proprietà privata del TRASMITTENTE ai sensi del presente Accordo

10. Pubblicazioni

Il Ricevente potrà liberamente pubblicare e diffondere i risultati delle proprie indagini condotte ai sensi del presente contratto e proporrà la paternità e i contenuti (ivi comprese le conclusioni scientifiche e i pareri professionali) degli stessi. Il Ricevente dovrà inoltre citare tutti i contributi al Programma di ricerca e ai risultati a cura degli scienziati del Fornitore e provvedere al riconoscimento della co-paternità secondo le consuetudini scientifiche. Il Ricevente dovrà far pervenire al Fornitore una copia di ogni Pubblicazione nel più breve tempo possibile, e, in ogni caso, almeno trenta (30) giorni prima della più prossima tra le seguenti date: l'eventuale (i) presentazione a una rivista, a un editore o a un incontro ovvero (ii) la data proposta per la divulgazione al pubblico (es. in occasione di presentazioni). Qualsiasi Pubblicazione resa nota oralmente dovrà essere riportata in forma scritta (ad esempio, mediante la redazione di un riassunto ragionevolmente dettagliato o di un abstract di una proposta di presentazione) e fatta pervenire al Fornitore entro questo termine. **"Pubblicazione"**: qualsiasi divulgazione pubblica ad opera del Ricevente (incluso il Personale di Ricerca) dei risultati della Ricerca e/o di qualsiasi dato della Ricerca, comprendente, a titolo meramente esemplificativo, qualsiasi articolo, manoscritto, dato, testo, diagramma, poster, grafico, diapositiva o immagine relativa ai risultati della Ricerca. Il Fornitore può commentare e chiedere al Ricevente di cancellare dalla sua Pubblicazione qualsiasi riferimento alle Informazioni riservate, a condizione, tuttavia, che il Fornitore non possa rimuovere da tale Pubblicazione o presentazione (a) i dati e/o i risultati della Ricerca del Ricevente, e (b) eventuali informazioni di base non riservate sul Materiale o sulle relative proprietà e funzioni che siano ragionevolmente necessarie per preservare l'esattezza e la completezza della Pubblicazione. Il Ricevente menzionerà il Fornitore per il suo contributo al Materiale nelle proprie Pubblicazioni.

11. Cessione dell'Accordo

11.1 Il RICEVENTE non ha il diritto di cedere o di subappaltare l'adempimento degli obblighi a suo carico derivanti dal presente Accordo senza il consenso scritto del TRASMITTENTE

11.2 Il TRASMITTENTE può cedere in qualsiasi momento i suoi diritti e i suoi obblighi derivanti dall'Accordo a terzi senza il consenso del RICEVENTE.

HUMANITAS

RESEARCH HOSPITAL

12. Esaustività del Contratto

Il presente Accordo costituisce l'intero accordo tra il TRASMITTENTE e il RICEVENTE in merito all'oggetto del presente Accordo e sostituisce qualsiasi altro Contratto e intesa in essere tra il TRASMITTENTE e il RICEVENTE, sia verbale che scritta, in relazione all'oggetto del presente Accordo. Qualsiasi modifica del presente Accordo sarà considerata efficace solo se effettuata in forma scritta e se firmata dalle Parti del Accordo; ogni eventuale rinuncia concessa sarà considerata efficace solo se effettuata per iscritto e se controfirmata dalla Parte contro cui è stato chiesto di opporre detta rinuncia

13. Legge applicabile

L'Accordo è redatto in conformità alla legge italiana e sarà disciplinato e interpretato secondo la stessa.

14. Foro competente

Per ogni controversia tra le Parti derivante dal presente Accordo o relativa allo stesso sarà competente in via esclusiva il Tribunale di Milano.

15. Oneri fiscali

15.1 Il presente Accordo viene sottoscritto con firma digitale ai sensi dell'art. 24 del D. Lgs. 82/2005, giusta la previsione di cui all'art. 15, comma 2bis della Legge n. 241/1990, come aggiunto dall'art. 6, D.L. 18/10/2012, n. 179, convertito in Legge 17/12/2012 n. 22.

Le imposte e tasse inerenti e conseguenti alla stipula del presente Accordo, ivi comprese l'imposta di bollo sull'originale informatico di cui all'art. 2 della Tabella Allegato A – tariffa parte I del DPR n. 642/1972 e l'imposta di registro devono essere versate, nel rispetto della normativa applicabile.

Letto, approvato e sottoscritto.

Per il TRASMITTENTE

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori

IL DIRETTORE GENERALE

dott. Stefano Manfredi

(Firma digitale)

Per il RICEVENTE

Humanitas Mirasole S.p.A.

Dr. Luciano Ravera

Humanitas Mirasole s.p.a.
Società soggetta
a direzione e coordinamento
di Humanitas s.p.a.

Sede legale e operativa:
IRCCS
Istituto Clinico Humanitas
Tel. 02.8224.1

Via Manzoni 56
20089 Rozzano (MI)
Capitale sociale
€ 13.840.000 i.v.

P. IVA e C.F. 10125410158
Iscr. Tribunale Milano
10125410158 (già 310153)-7785-3
R.E.A. Milano 1352145

Sistema Sanitario  Regione
Lombardia

Amministratore Delegato

Firma Digitale

Firme dei ricercatori

RICERCATORE TRASMITTENTE

Dr. Carlo Sposito

(s.c. Chirurgia Generale indirizzo Oncologico 1 (epato-gastro-pancreatico))

Firma digitale

Dichiarazione del RICERCATORE RICEVENTE: in qualità di RICERCATORE RICEVENTE, il sottoscritto dichiara di aver letto ed accettato le condizioni del presente Accordo ed accettare di attenersi ad esse nel ricevimento del MATERIALE.

RICERCATORE RICEVENTE

Letto e approvato

In fede: _____

Nome: Dr. Matteo Donadon

Firma digitale

Allegato A: descrizione della Ricerca

Il trasferimento di materiale dal TRASMITTENTE a Humanitas si rende necessario per completare un lavoro di analisi della rilevanza clinica della morfologia dei macrofagi nelle metastasi da colon-retto umane. L'analisi, effettuata su una casistica di 101 pazienti di Humanitas, deve essere validata mediante stessa procedura di valutazione dell'area dei macrofagi in una coorte di pazienti di un'Istituzione esterna, appunto il TRASMITTENTE

Il TRASMITTENTE fornirà i vetrini e il database dei dati clinici, Humanitas marcherà i vetrini, effettuerà l'analisi morfometrica e svolgerà l'analisi statistica della rilevanza delle variabili analizzate.

SCOPO DELLA RICERCA

Sviluppo di un nuovo strumento diagnostico basato sulla presenza dei macrofagi associati al tumore per affinare la prognosi di pazienti sottoposti a resezione epatica per metastasi epatiche da tumore colo-rettale

Razionale

Il cancro del colon-retto rappresenta una delle cause di mortalità maggiori nel mondo. La maggior parte dei pazienti sviluppa metastasi epatiche da cancro al colon-retto (CLM), e per questo tipo di pazienti, l'epatectomia, congiuntamente con il trattamento chemioterapico, può risultare efficace. Ciò nonostante, nell'era della medicina di precisione vi è un bisogno urgente di marker prognostici che vadano a coprire la grande eterogeneità di questi pazienti. I macrofagi associati al tumore (TAM), spianano la strada all'invasione e intra-invasione tissutale, fornendo un microambiente adatto alla formazione e allo sviluppo delle metastasi. La quantificazione delle popolazioni immunitarie nei tumori, ha fornito nuovi indicatori prognostici riguardanti la progressione del cancro, e la quantificazione dei TAM potrebbe spiegare l'eterogeneità dei pazienti affetti da CLM. In questo studio, noi esamineremo lo sviluppo di un nuovo strumento diagnostico basato proprio sui macrofagi associati al tumore, con lo scopo di definire il ruolo di questi macrofagi nei pazienti affetti da metastasi da cancro al colon-retto. Aprendo così nuovi scenari clinici sia per la diagnostica sia per la terapia e la prognosi, portando al miglioramento e alla rifinitura del risultato terapeutico, puntando a una prospettiva di medicina personalizzata.

Metodologia

Lo studio riguarda l'analisi immuno-fenotipica e istologica dei TAM nei pazienti affetti da CLM sottoposti a resezione epatica.

Obiettivi

Obiettivo 1. Fenotipizzazione approfondita dei TAM isolati dal tessuto peri-tumorale di pazienti affetti da cancro al colon-retto con lo scopo di acquisire conoscenze specifiche sull'eterogeneità delle sottopopolazioni.

Obiettivo 2. Caratterizzazione del profilo metabolico dei TAM e correlazione con la loro funzione immunologica, per identificare potenziali nuovi markers immuno-metabolici associati ai macrofagi nei pazienti affetti da cancro al colon-retto.

Obiettivo 3. Validazione dell'importanza prognostica e predittiva dei markers correlati ai TAMs identificati precedentemente.

Disegno sperimentale:

Paziente affetti da CLM sottoposti a intervento di resezione epatica presso il Centro Promotore, l'UO di Chirurgia Epatobiliare e Generale di Humanitas University, Humanitas Clinical and Research Center – IRCCS, Rozzano, Milano, e presso i centri satelliti aderenti lo studio tra cui l'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano

Età: ≥ 18 . Nessun limite superiore. Etnia: nessuna limitazione. Sesso: maschi e femmine. Dimensione del campione: non è previsto un calcolo formale a priori del campione di pazienti oggetto di studio.

....
.....
.....

Istruzioni e Procedure:

Lo studio si focalizza sulle metastasi epatiche da colon-retto. E' stato sottoposto un lavoro scientifico su tale patologia oncologia alla rivista Journal of Experimental Medicine focalizzato sull'analisi dei "tumor-associated macrophages", di cui abbiamo scoperto ed analizzato alcuni aspetti originali nel tessuto peritumorale che sembrano avere un importante impatto prognostico. La rivista scientifica in questione ha richiesto come requisito imprescindibile una revisione maggiore che implica l'analisi di una serie esterna di pazienti su cui validare la nostra osservazione. Vi è necessità di analizzare circa 100 casi di metastasi da colon-retto in Centro altro dal nostro; di tali pazienti è necessario disporre di dati clinici e di follow-up, e di materiale biologico archiviato in anatomia patologica.

.....

Bibliografia

1. Siegel R, et al. CA Cancer J Clin. 2013
2. Cucchetti A, et al. Ann Surg Oncol. 2015
3. Kanas GP, et al. Clin Epidemiol. 2012
4. Mantovani A, et al. Nat Rev Clin Oncol. 2017
5. Laghi L, et al. Lancet Oncol. 2009
6. Donadon M, et al. J Gastrointest Surg. 2017
7. Malesci A, et al. Oncoimmunology. 2017
8. Colegio OR, et al., Nature. 2014
9. Penny HL, et al. Oncoimmunology. 2016
10. Wenes M, et al. Cell Metab. 2016
11. Donadon M, et al. SGO 2017
12. Donadon M, et al. Dig Surg. 2017
13. Torzilli G, et al. J Am Coll Surg. 2005
14. Donadon M, et al. Minerva Chir. 2007
15. Torzilli G, et al. Surgery. 2009
16. Torzilli G, et al. Liver Cancer. 2016
17. Torzilli G, et al. HPB (Oxford). 2017
18. Seglen PO. Methods Cell Biol 1976
19. Cambiaghi A, et al. Sci Rep. 2018
20. Ricciardiello F, et al. Cell Death Dis. 2018
21. Brunelli L, et al. Sci Rep. 2016 1.



Allegato B: Scheda tecnica del materiale (a cura del TRASMITTENTE):

Materiale richiesto

Vetrini di sezioni paraffinate di metastasi epatiche da tumore del colon-retto (corrispondente a circa 100 pazienti, probabilmente 2 vetrini a paziente), con relativo database contenente dati di sopravvivenza dei pazienti.

Consegna

CONSEGNA A CARICO DEL RICEVENTE

Istruzioni e le procedure operative adottate dal TRASMITTENTE connesse alla tracciabilità, nonché alla sicurezza e alla restituzione del MATERIALE di cui all'allegata "Scheda tecnica del materiale"

Allegato B: Scheda tecnica del materiale

Ricercatore Ricevente:

Dr. Matteo Donadon, U.O. Chirurgia Epatobiliare e Generale
Humanitas University, Humanitas Clinical and Research Center IRCCS
Via Manzoni 56, 20089, Rozzano, Milano
E-mail; matteo.donadon@hunimed.eu

Ricercatore Trasmittente:

Dott. Carlo Spósito, s.c. Chirurgia generale indirizzo oncologico 1 (EGP)
Co- Ricercatore Dott. Andrea Vingiani, Dipartimento di Anatomia Patologica e Medicina di Laboratorio
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori
via Giacomo Venezian, 1 20133 Milano
E-mail: andrea.vingiani@istitutotumori.mi.it

Materiale

Il materiale è composto da 105 (centocinque) inclusioni in paraffina, che verranno raccolte presso Il TRASMITTENTE e centralizzate presso il RICEVENTE.
Tutti campioni saranno debitamente pseudoanonimizzati.

Istruzioni e procedure

Il RICEVENTE provvederà al trasferimento del Materiale Biologico in ottemperanza alla legislazione vigente in tema di trasporto degli stessi.

Presso il TRASMITTENTE i campioni saranno debitamente anonimizzati e contrassegnati tramite il Codice assegnato per il Progetto e da un codice di riferimento univoco, noto solo al responsabile del laboratorio e ai suoi diretti collaboratori, che ne consenta la tracciabilità.

La possibilità di risalire all'origine del campione si attua solo per il tempo necessario agli scopi della raccolta o al successivo trattamento o in caso di risultati scientifici di utilità per il paziente o sulla base della sua espressa richiesta al termine del Progetto.

Al termine del Progetto il Materiale Biologico sarà reso disponibile e spedito al TRASMITTENTE entro 2 mesi dalla conclusione delle analisi previste dal presente studio.

Consegna

L'organizzazione delle spedizioni del Materiale Biologico e le relative sono a carico dell'ente RICEVENTE

Humanitas Mirasole s.p.a.
Società soggetta
a direzione e coordinamento
di Humanitas s.p.a.

Sede legale e operativa:
IRCCS
Istituto Clinico Humanitas
Tel. 02.8224.1

Via Manzoni 56
20089 Rozzano (MI)
Capitale sociale
€ 13.840.000

P. IVA e C.F. 10125410158
Iscr. Tribunale Milano
10125410158 (gia 316153) 77853
R.E.A. Milano 1352145

Sistema Sanitario  Regione
Lombardia



HUMANITAS

RESEARCH HOSPITAL

Humanitas Mirasole s.p.a.
Società soggetta
a direzione e coordinamento
di Humanitas s.p.a.

Sede legale e operativa:
IRCCS
Istituto Clinico Humanitas
Tel. 02.8224.1

Via Manzoni 56
20089 Rozzano (MI)
Capitale sociale
€ 13.840.000 i.v.

P. IVA e C.F. 10125410158
Iscr. Tribunale Milano
10125410158 (già 3101531-77853)
R.E.A. Milano 1352145



s.c. Affari Generali e Legali
Il Direttore:

