

AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA MEYER IRCCS

Determina del Dirigente n. 224 del 27-06-2024

Proposta n. 657 del 2024

Oggetto: AUTORIZZAZIONE ALLA CONDUZIONE DELLO STUDIO CLINICO NON-PROFIT DENOMINATO “PROTOCOLLO MULTICENTRICO PROSPETTICO: STUDIO DEL PROFILO GENOMICO, TRASCRIPTOMICO, BIOLOGICO IN PAZIENTI AFFETTI DA NEUROBLASTOMA”, COD. PROT. PREME - APPROVAZIONE SCHEMA DI ACCORDO CON L'I.R.C.C.S. ISTITUTO GIANNINA GASLINI

Dirigente: FERRIGNO MARIANGELA

Struttura Dirigente: RESPONSABILE AFFARI GENERALI E SVILUPPO

AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA MEYER I.R.C.C.S.
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
Viale Pieraccini, 24 - 50139 FIRENZE
C.F. P.Iva 02175680483

DISPOSIZIONE DIRIGENZIALE

Oggetto	Studio clinico
Contenuto	AUTORIZZAZIONE ALLA CONDUZIONE DELLO STUDIO CLINICO NON-PROFIT DENOMINATO “PROTOCOLLO MULTICENTRICO PROSPETTICO: STUDIO DEL PROFILO GENOMICO, TRASCRIPTOMICO, BIOLOGICO IN PAZIENTI AFFETTI DA NEUROBLASTOMA”, COD. PROT. PREME - APPROVAZIONE SCHEMA DI ACCORDO CON L'I.R.C.C.S. ISTITUTO GIANNINA GASLINI

Area Tecnico Amm.va	AREA TECNICO AMMINISTRATIVA
Coord. Area Tecnico Amm.va	BINI CARLA
Struttura	AFFARI GENERALI E SVILUPPO
Dirigente Proponente	MARIANGELA FERRIGNO
Responsabile del procedimento	ALESSIO FABBIANO
Immediatamente Esecutiva	SI

Conti Economici			
Spesa prevista	Conto Economico	Codice Conto	Anno Bilancio

Estremi relativi ai principali documenti contenuti nel fascicolo		
Allegato	N° di pag.	Oggetto
1	19	Schema accordo



IL RESPONSABILE S.O.C. AFFARI GENERALI E SVILUPPO
(Dr.ssa Mariangela Ferrigno)

Richiamati:

- il Decreto Legislativo n. 502 del 30.12.1992 e successive modifiche ed integrazioni, recante “*Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell’art.1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421*”;
- il Decreto Legge n. 75 del 22 .06.2023, così come modificato dalla Legge n. 112 del 10.08.2023, recante “*Disposizioni urgenti in materia di organizzazione delle pubbliche amministrazioni, di agricoltura, di sport, di lavoro e per l’organizzazione del Giubileo della Chiesa cattolica per l’anno 2025*” ed in particolare l’art. 8-bis, contenente “*Disposizioni in materia di dirigenza sanitaria, amministrativa, professionale e tecnica del Servizio sanitario nazionale*”;
- la Legge Regionale Toscana n. 40 del 24.02.2005 e successive modifiche ed integrazioni, di “*Disciplina del Servizio Sanitario Regionale*”;
- la Legge Regionale Toscana n. 12 del 16.03.2023 e successive modifiche ed integrazioni “*Disposizioni in materia di istituti di ricovero e cura a carattere scientifico pubblici. Modifiche alla l.r. 40/2005*” con la quale si è proceduto alla disciplina degli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico di diritto pubblico ed in particolare l’art. 13 con il quale sono state dettate le “*Disposizioni transitorie per il passaggio da Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer ad Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS...*”;

Dato atto che:

- con deliberazione del Direttore Generale n. 443 del 23.09.2022 l’A.O.U. Meyer ha disposto la presa d’atto del Decreto del Ministero della Salute del 02.08.2022, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 200 del 27.08.2022, con cui l’Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer è stata riconosciuta Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (I.R.C.C.S.), per la disciplina di pediatria;
- con deliberazione del Direttore Generale n. 286 del 09.05.2024 è stato adottato ai sensi dell’art. 50 novies comma 3 della L.R.T. 40/2005 e s.m.i., a seguito dei pareri favorevoli della Giunta Regionale e del Ministero della Salute, il Regolamento di organizzazione e funzionamento dell’A.O.U. Meyer I.R.C.C.S.;
- con deliberazione del Direttore Generale n. 296 del 10.05.2024 è stato approvato il nuovo assetto organizzativo dell’A.O.U. Meyer I.R.C.C.S. e che il nuovo organigramma avrà decorrenza dal 01 luglio 2024;

Dato atto altresì che nelle more della decorrenza del nuovo organigramma, continuano ad applicarsi le seguenti disposizioni organizzative:

- deliberazione del Direttore Generale n. 55 del 01.02.2021 con cui sono stati assunti i primi provvedimenti attuativi in relazione alla conferma/riassetto delle strutture complesse e semplici dotate di autonomia ed al conferimento dei relativi incarichi di direzione;
- deliberazione del Direttore Generale n. 56 del 01.02.2021 con cui sono state assunte determinazioni attuative del nuovo Atto aziendale in relazione alla conferma/riassetto delle strutture Dipartimentali e/o a valenza dipartimentale, delle Aree Funzionali Omogenee, dell’Area Servizi dell’Ospedale, dell’Area dei Diritti del Bambino, dell’Area Tecnico Amministrativa ed al conferimento di relativi incarichi di direzione;



- deliberazione del Direttore Generale n. 92 del 15.02.2021 con cui si è provveduto ad assumere ulteriori disposizioni attuative relative all'organizzazione dell'A.O.U. Meyer in ordine alle Strutture semplici Intrasoc, Unità Professionali, Uffici e Incarichi professionali;

Richiamata la deliberazione del Direttore Generale n. 470 dell'8.11.2017, successivamente integrata con la deliberazione n. 211 del 30.04.2020, con il quale si è provveduto, a seguito delle azioni di sistematizzazione dell'organizzazione aziendale, alla declaratoria delle attività attribuite e/o delegate dal Direttore Generale ai singoli Responsabili delle Strutture Organizzative dello Staff della Direzione Generale, dello Staff della Direzione Amministrativa e dell'Area Tecnico Amministrativa, anche ai fini dell'adozione degli atti gestionali;

Dato atto che il Responsabile della S.O.C. Affari Generali e Sviluppo, Dr.ssa Mariangela Ferrigno, con riferimento alla presente procedura, attesta la regolarità amministrativa e la legittimità dell'atto;

Considerata la richiesta da parte dell'I.R.C.C.S. Istituto Giannina Gaslini, in qualità di promotore, per la conduzione dello studio clinico non-profit denominato "Protocollo multicentrico prospettico: studio del profilo genomico, trascrittomico, biologico in pazienti affetti da neuroblastoma", codice prot. PREME, che sarà eseguito presso il Centro di Eccellenza di Oncologia ed Ematologia Pediatrica di questa Azienda sotto la responsabilità della Dott.ssa Annalisa Tondo;

Atteso che per la conduzione del suddetto studio si rende necessario stipulare un apposito Accordo con il promotore per disciplinarne i termini e le condizioni;

Preso atto che il Comitato Etico Regione Toscana - Pediatrico, nella seduta telematica del 11.06.2024, ha esaminato e approvato, con parere favorevole a condizione, il protocollo relativo allo studio in oggetto;

Verificato che dal presente atto non derivano oneri economici a carico dell'AOU Meyer IRCCS;

Visto il parere favorevole espresso dal Direttore Generale allo svolgimento dello studio in questione;

Ritenuto, pertanto, di prendere atto del parere favorevole a condizione espresso dal Comitato Etico Territoriale Regione Toscana – Pediatrico e del successivo scioglimento delle riserve di cui al parere condizionato, di autorizzare lo studio in oggetto e di approvare lo schema di Accordo da stipulare con l'I.R.C.C.S. Istituto Giannina Gaslini per la disciplina delle condizioni normative ed operative dello studio medesimo, secondo lo schema che, quale allegato N. 1 al presente atto, ne forma parte integrante e sostanziale;

Considerato che il Responsabile del Procedimento, individuato ai sensi della Legge n. 241/1990 nella persona del Dr. Alessio Fabbiano sottoscrivendo l'atto attesta che lo stesso, a seguito dell'istruttoria effettuata, nella forma e nella sostanza è legittimo;

DISPONE

Per quanto esposto in narrativa che espressamente si richiama,

1. Di prendere atto del parere favorevole a condizione all'esecuzione dello studio in oggetto espresso dal Comitato Etico Regione Toscana- Pediatrico nella seduta del 11.06.2024 e del successivo scioglimento delle riserve di cui al parere condizionato.



2. Di autorizzare lo svolgimento dello studio di cui al punto precedente presso il Centro di Eccellenza di Oncologia ed Ematologia Pediatrica.
3. Di approvare lo schema di Accordo per la conduzione dello studio da stipulare con l'I.R.C.C.S. Istituto Giannina Gaslini che, allegato N. 1 al presente atto, ne forma parte integrante e sostanziale.
4. Di dare atto che la Dott.ssa Annalisa Tondo risulta essere la Responsabile dello studio di cui trattasi.
5. Di precisare che dal presente atto non derivano oneri economici a carico dell'AOU Meyer IRCCS.
6. Di trasmettere il presente atto al Collegio Sindacale ai sensi dell'art. 42, comma 2, della L.R.T. n. 40/2005 contemporaneamente all'inoltro all'albo di pubblicità degli atti di questa A.O.U. Meyer I.R.C.C.S.

IL RESPONSABILE S.O.C. AFFARI GENERALI E SVILUPPO
(Dr.ssa Mariangela Ferrigno)

ACCORDO DI TRASFERIMENTO DI MATERIALE BIOLOGICO E DI DATI ASSOCIATI
TRA

Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS, con sede legale in Viale Gaetano Pieraccini 24, 50139 Firenze, C.F./P.IVA 02175680483, nella persona del Responsabile della S.O.C. Affari Generali e Sviluppo Dott.ssa Mariangela Ferrigno, delegato alla firma del presente atto dal Direttore Generale con deliberazione n. 470 del 8 novembre 2017 e domiciliato per la carica presso la sede dell’Azienda stessa (di seguito **“Fornitore”** o **“AOU Meyer IRCCS”**)

E

I.R.C.C.S. Istituto Giannina Gaslini, con sede legali in Via Gerolamo Gaslini 5, 16147 Genova, C.F. e P.IVA 00577500101, rappresentato dal Direttore Generale Dott. Renato Botti, munito di idonei poteri di firma del presente contratto (di seguito **“Destinatario”** o **“IGG”**)

Il Destinatario e il Fornitore sono di seguito indicati anche, individualmente, come la **“Parte**, congiuntamente, come le **“Parti”**.

PREMESSO

A) che il Destinatario è il promotore dello studio denominato *“Protocollo multicentrico prospettico: studio del profilo genomico, trascrittomico, biologico in pazienti affetti da neuroblastoma”* (di seguito **“Studio”**), codice prot. PREME, uno studio osservazionale prospettico multicentrico, finalizzato a: (i) caratterizzazione genomica di campioni biotipici di neuroblastoma per evidenziare mutazioni/alterazioni genetiche; (ii) l’applicazione di una medicina di precisione ovvero una proposta terapeutica mirata e correlata alle mutazioni/alterazioni genetiche evidenziate dall’analisi; (iii) creare una rete di esperti in medicina di precisione che mettano a punto un insieme di modelli preclinici per la valutazione di nuovi farmaci anti-tumorali personalizzati (come meglio specificato nell’Allegato 1 *“Sinossi dello Studio”*), approvato dal Comitato Etico Regionale della Liguria in data 15/03/2022;

B) che lo Studio è inteso a creare un database centralizzato e di collaborazione tramite PREME su Piattaforma RedCap (il **“Database”**) in cui conservare le informazioni clinico-biologiche relative al paziente e alla sua malattia. I dati clinici saranno poi analizzati e correlati alle analisi genetiche previste dallo studio al fine di evidenziare eventuali terapie target in pazienti affetti da neuroblastoma;

C) Lo Studio è spontaneo e che il responsabile scientifico dello stesso è la Dott.ssa Loredana Amoroso (il **“Responsabile scientifico”**), in servizio presso la U.O.C. Oncologia;

D) che il Fornitore intende cooperare con il Destinatario nell’ambito dello Studio e per le finalità dello stesso provvedendo a spedire il materiale biologico specificato nell’Allegato 2 (**“Materiale originale”**) e dei dati personali associati (di seguito **“Dati”**) come descritti nell’Allegato 3 (*“Trattamento dei dati personali nello Studio”*);

E) che il Database è costituito da un principale set di Dati per l'analisi, tra differenti set di Dati raccolti da diversi partners dello Studio. Il Database è ospitato presso il Server dell'Istituto Giannina Gaslini, l'accesso ai dati è permesso esclusivamente attraverso credenziali personali del Responsabile Scientifico e dello study coordinator. In qualità di amministratore del Database, il Destinatario assicura la sicurezza, l'integrità e la disponibilità del servizio e dei Dati in ottemperanza alla normativa dell'UE sulla protezione e la gestione dei Dati, incluso il Regolamento Generale sulla Protezione dei Dati (Regolamento UE 2016/679 – “**GDPR**”) e il D.Lgs.30 giugno 2003, n. 196 come modificato dal il D.Lgs.10 agosto 2018, n. 101 e s.m.i. (“**Codice della Privacy**”);

F) che il Materiale originale e i Dati associati del Fornitore saranno forniti al Destinatario dalla U.O.C. Oncologia in qualità di centro sperimentale del Fornitore nell'ambito dello Studio (il “**Centro sperimentale**”) tramite il proprio sperimentatore principale Dott.ssa Loredana Amoroso (lo “**Sperimentatore principale**”);

G) le Parti concordano che i Dati saranno trattati e utilizzati nel rispetto della normativa applicabile al trattamento di dati personali e alla conduzione di studi clinici, nonché secondo i termini e le condizioni del protocollo di studio e del presente Accordo di Trasferimento Dati (l’“**Accordo**”). I Dati riguardano la tipologia e le specifiche del trattamento illustrati nella tabella dell'Allegato 2.

H) che la responsabilità dell'uso del Materiale originale e dei Dati per le finalità dello Studio deve essere ricondotta al Responsabile Scientifico;

I) le Premesse e gli allegati formano parte integrante e sostanziale del presente Accordo.

Tutto ciò premesso, le Parti accettano i seguenti termini e le seguenti condizioni:

1. DEFINIZIONI

1.1 “*Materiale originale*” si intende tutto il materiale biologico fornito dal Fornitore al Destinatario, come meglio descritto nell'Allegato 2 del presente Accordo.

1.2 “*Progenie*” consiste nel materiale discendente non modificato rispetto al Materiale originale, come ad esempio cellule da cellule o organismo da organismo o vettore da vettore.

1.3 “*Derivati non modificati*” sono sostanze create dal Destinatario che costituiscono una subunità funzionale non modificata o un prodotto derivante dal Materiale originale, ad esempio sottoclone di linee cellulari non modificate, sottoinsiemi purificati o frazionati del Materiale originale, proteine espresse da DNA/RNA.

1.4 “*Modifiche*” sono sostanze create dal Destinatario che contengono e/o incorporano il Materiale originale, ad esempio prodotti di ricombinazione omologa, prodotti di scambio di cassette, prodotti di trasmissione di linea germinale, incroci, nuove varietà, fusioni di cellule, prodotti di subclonazione, ecc.

1.5 “*Materiale*” si intende (a seconda dei casi) Materiale originale, Progenie, Derivati non modificati inclusi nelle Modifiche.

1.6 “*Scambio legittimo*” è il trasferimento del Materiale originale all'interno dello stesso ente o gruppo di ricerca (inclusi partners di differenti istituti che collaborano ad un progetto definito).

1.7 *“Scopi commerciali”* si intende la vendita, locazione, licenza, cessione o altro trasferimento di materiale ad un soggetto che svolge attività economica con scopo di lucro. L'utilizzo per scopi commerciali è anche quello di qualunque soggetto, compreso il Destinatario, per effettuare ricerca su commissione, comprese la selezione di librerie di composti, per conto di una organizzazione senza scopo di lucro, per produrre o fabbricare i prodotti da vendere, o per svolgere attività di ricerca che si traducono nella vendita, nella locazione, nella licenza, nel trasferimento del materiale ad una organizzazione a scopo di lucro.

1.8 Gli *“Scopi non commerciali”* consistono in attività di ricerca, insegnamento o altra attività svolta dal Destinatario senza legami diretti con le attività commerciali quali la vendita, la locazione, la licenza, la cessione o altro trasferimento di materiale ad un soggetto che svolge attività economica con scopo di lucro.

1.9 *“Informazioni”* includono, senza limitazione, qualsiasi informazione scientifica, tecnica o commerciale, trasmessa al Destinatario da parte del Fornitore nell'ambito del presente Accordo e in relazione al Materiale originale.

1.10 *“Dati”* sono le informazioni sanitarie e non sanitarie correlate al Materiale e inviate unitamente a questo al Destinatario da parte del Fornitore nell'ambito dello Studio.

2. OGGETTO

2.1 Il Fornitore fornirà al Destinatario il Materiale originale e i Dati necessari alla realizzazione dello Studio alle condizioni definite nel presente Accordo.

3. USO DEL MATERIALE

3.1 Il Destinatario accetta di ricevere il Materiale originale dal Fornitore e di applicare al Materiale le disposizioni che seguono in questo Accordo. Il Destinatario si obbliga a pagare le somme di cui al successivo articolo 17 e di prendere in consegna il Materiale originale di cui all'Allegato 2 per le attività attinenti allo Studio e di trattare i Dati associati al Materiale originale di cui all'Allegato 3.

3.2 Il Destinatario deve utilizzare il Materiale in conformità alle leggi e ai regolamenti, alle linee guida e alle raccomandazioni degli organismi internazionali e nazionali applicabili a tale Materiale. In particolare, il Materiale deve essere utilizzato nell'effettivo rispetto delle norme etiche, tenendo conto delle procedure di controllo e delle linee guida etiche adottate dai suddetti organismi internazionali e nazionali. Il Materiale, che è di natura sperimentale, non deve essere utilizzato sull'uomo. Inoltre, il Materiale non deve essere utilizzato sugli animali a meno che - ove applicabile - tale uso sia esplicitamente approvato da un comitato etico o dalla normativa sul trattamento degli animali da laboratorio.

3.3 Il Destinatario dichiara che all'interno dei propri laboratori (i) l'accesso al Materiale deve essere limitato al solo personale qualificato e in grado di gestire in sicurezza tale Materiale e (ii) che il Destinatario adotta tutte le misure necessarie, tenendo conto delle caratteristiche specifiche del Materiale, di prendere le opportune precauzioni per ridurre al minimo qualsiasi rischio di danno a persone e cose e per proteggerlo dai furti o uso improprio.

3.4 Il Materiale deve essere utilizzato esclusivamente per le attività descritte nell'Allegato 1. Dopo la conclusione di queste attività il Materiale sarà conservato presso UOSD Terapie Sperimentali in Oncologia per 25 anni a partire dalla conclusione dello studio.

3.5 Il Materiale non potrà essere trasferito a terzi senza il preventivo consenso scritto del Fornitore. Allo scopo di fugare qualsiasi dubbio, non potrà essere rifiutato senza motivo il consenso per lo scambio legittimo e per il trasferimento ad un soggetto terzo che agisce nell'ambito dello Studio e per le finalità dello stesso senza perseguire alcuno scopo di lucro.

3.6 Il Destinatario avrà il diritto di richiedere al Fornitore di estendere lo scopo e le attività previste dall'Allegato 1, in conformità con le procedure di legge. Il Fornitore non negherà l'autorizzazione in modo irragionevole.

3.7 Il Fornitore fornirà il Materiale in forma pseudonimizzata in modo tale che il Destinatario non possa in alcun modo risalire all'identità dei soggetti da cui il Materiale è stato prelevato. È responsabilità del Fornitore garantire tale regime di pseudonimizzazione.

4. TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI

4.1 I Dati acquisiti secondo le modalità descritte nell'Allegato 2 e conservati in forma pseudonimizzata dal Destinatario, unitamente a tutta la documentazione dello Studio, per un periodo di 25 anni. Il Centro sperimentale sarà responsabile della conservazione del codice di ciascun paziente associato ai Dati immessi nel Database.

4.2 Il Destinatario non avrà accesso ad informazioni o dati identificabili che devono essere mantenute in sicurezza e codificate dal Fornitore in ottemperanza alla normativa vigente sulla protezione e il trattamento dei dati personali. Il Centro sperimentale deve mantenere in modo sicuro una lista dei codici corrispondenti a ciascun paziente. Tale lista è ad esclusivo uso interno del Centro sperimentale e non deve mai essere inviata al Destinatario o ai partner dello Studio.

4.3 I Dati saranno trattati ed utilizzati solo nell'ambito e per le finalità dello Studio descritto nell'Allegato 1 e mai per altri scopi. Per qualsiasi ulteriore utilizzo rispetto alle finalità per le quali i Dati sono stati acquisiti, il Destinatario dovrà richiedere esplicito consenso scritto al Fornitore. I Dati non saranno distribuiti, trasferiti o venduti da parte del Destinatario o del suo personale a terzi per qualsiasi scopo senza previo consenso scritto del Fornitore e comunque nel rispetto della normativa applicabile in materia di studi clinici senza scopo di lucro e di protezione dei dati personali.

4.4 I Dati del Fornitore forniti al Destinatario saranno inseriti nel Database. I Dati devono rimanere di proprietà esclusiva del Fornitore. I Dati sono gestiti dal Destinatario che deve trattare i Dati in via riservata e non deve distribuirli a terze parti, fatto salvo che al Destinatario può essere consentito di trasferire estratti di set di Dati ai partner dello Studio per l'esecuzione di attività di analisi e/o elaborazione dei Dati nell'ambito dello Studio e previo consenso del Fornitore a cui appartengono i Dati.

4.5 Il Fornitore non deve essere ritenuto responsabile di eventuali danni o pretese di risarcimento di una terza parte in relazione all'utilizzo dei Dati da parte del Destinatario. Salvo i casi di colpa o dolo del Fornitore, il Destinatario si impegna a mantenere indenne il Fornitore riguardo a tali danni o pretese di risarcimento.

5. RUOLO DELLE PARTI

5.1 Ciascuna Parte, nell'attività dedotta nel presente Accordo ed in ottemperanza alle norme previste dal Regolamento (UE) 2016/679 e dal Codice della Privacy, si qualifica come autonoma titolare del trattamento ai sensi dell'art. 4 paragrafo 7 del GDPR e si impegna a favorire l'alimentazione nel Database dei dati pseudonimizzati dei propri pazienti attraverso modalità consone, così come stabilite dalla normativa vigente in materia di trattamento di Dati personali e in ottemperanza al presente Accordo.

5.2 Il Fornitore nomina il Destinatario Responsabile del trattamento dei Dati per l'esclusivo fine della conduzione dello Studio e il Destinatario si impegna a rispettare gli obblighi meglio specificati all'art. 4 sopra.

6. OBBLIGHI DEL RESPONSABILE DEL TRATTAMENTO

6.1 In qualità di Responsabile del trattamento, il Destinatario dovrà trattare i Dati esclusivamente per la finalità della conduzione dello Studio e, in particolare, non gli è permesso di trasferire i Dati a terzi senza il preventivo consenso scritto del Fornitore.

6.2 di seguito riportate e come previste dalla normativa vigente in materia di trattamento dei dati personali. Se il Destinatario ritiene che tali istruzioni violino la normativa in materia di sicurezza personale dei dati deve immediatamente comunicarlo al Fornitore.

6.3 Copie e duplicati dei Dati non verranno prodotti dal Destinatario senza che il Fornitore ne sia debitamente messo a conoscenza

6.4 Il Destinatario dovrà altresì garantire il rispetto degli obblighi di confidenzialità relativi ai Dati processati.

6.5 Il Destinatario garantisce che il proprio personale autorizzato a trattare i Dati: (i) sia vincolato ad obblighi di confidenzialità non meno stringenti di quelli di cui al presente Accordo; (ii) sia stato debitamente istruito in materia di protezione dei dati personali.

6.6 Il Destinatario deve adottare misure tecniche e organizzative adeguate al fine di garantire un'appropriate protezione dei Dati allo scopo di garantire la sicurezza del trattamento. A questo fine il Destinatario deve:

- garantire la riservatezza, l'integrità, la disponibilità e la resilienza del sistema e dei servizi utilizzati per il trattamento;
- garantire la capacità di ripristinare tempestivamente la disponibilità e l'accesso ai Dati nell'eventualità di un incidente fisico o tecnico; e
- mantenere una procedura per testare, verificare e valutare regolarmente l'efficacia delle misure tecniche ed organizzative al fine di garantire la sicurezza del trattamento.

Nel garantire un'adeguata protezione dei Dati, devono in particolare essere tenuti in considerazione lo stato dell'arte della tecnologia, i costi di attuazione, nonché la natura, l'oggetto, il contesto e le finalità del trattamento e il rischio di probabilità e gravità per i diritti e le libertà delle persone fisiche.

6.7 Inoltre, il Destinatario si impegna ad applicare le seguenti misure minime concernenti la sicurezza dei dati personali:

- a) impedire l'accesso di persone non autorizzate ai sistemi di trattamento dei Dati (controllo fisico dell'accesso);
- b) impedire l'utilizzo non autorizzato dei sistemi di trattamento dei Dati (controllo logico dell'accesso);
- c) garantire che le persone legittimate a utilizzare il sistema di trattamento dei Dati abbiano accesso solo ai dati personali di loro competenza, nel rispetto dei loro diritti di accesso, e che, nel corso del trattamento o dell'utilizzo e dopo la conservazione, i Dati non possano essere letti, copiati, modificati o cancellati senza autorizzazione (controllo dell'accesso ai Dati);
- d) garantire che i Dati non possano essere letti, copiati, modificati o cancellati senza autorizzazione durante la trasmissione elettronica, il trasporto o la memorizzazione su supporti di memorizzazione e che i destinatari di qualsiasi trasferimento dei Dati mediante impianti di trasmissione degli stessi possano essere identificati e verificati (controllo del trasferimento dei Dati, compresa la crittografia);
- e) garantire la creazione di una procedura di controllo per documentare se e da chi i Dati sono stati inseriti, modificati o rimossi dai sistemi di trattamento dei Dati;
- f) garantire che i Dati siano trattati esclusivamente secondo le istruzioni del titolare del trattamento (controllo delle istruzioni);
- g) garantire che i Dati siano protetti contro la distruzione accidentale o la perdita e garantire il back-up e la continuità (controllo della disponibilità).

6.8 Le Parti sono consapevoli che se un paziente decide di ritirare totalmente o parzialmente il suo consenso al trattamento dei dati personali, il Fornitore informerà il Destinatario di tale richiesta e i Dati relativi dovranno essere immediatamente anonimizzati dal Destinatario come su indicazione del Provider. Nel caso in cui il Fornitore chieda al Destinatario di distruggere i Dati, il Destinatario invierà al Fornitore la notifica scritta dell'avvenuta cancellazione.

7. PROTEZIONE DEI DIRITTI DEI SOGGETTI INTERESSATI

7.1 Il Destinatario deve assistere il Fornitore adottando misure tecniche e organizzative adeguate al fine di soddisfare l'obbligo del Fornitore di dare seguito alle richieste di esercizio dei diritti dell'interessato. In particolare, il Destinatario deve supportare il Fornitore nel soddisfare le richieste degli interessati di cancellazione di dati personali, di accesso, di rettifica, di portabilità, di limitazione del trattamento e di opposizione. Inoltre, il Destinatario si impegna a distruggere/restituire il Materiale originale nel caso di richiesta da parte degli interessati.

7.2 Se un interessato contatta direttamente il Destinatario per esercitare i suoi diritti sui propri dati personali, il Destinatario inoltrerà la richiesta al Fornitore senza ritardo.

8. VIOLAZIONE DEI DATI PERSONALI E OBBLIGHI DI INFORMAZIONE

8.1 Se il Destinatario viene a conoscenza di una violazione dei Dati associati al Materiale originale, dovrà informarne il Fornitore entro 24 (ventiquattro) ore dalla avvenuta conoscenza al seguendo indirizzo email: privacy.dpo@meyer.it. Il Destinatario dovrà altresì documentare le circostanze della violazione e trasmettere al Fornitore ogni relativa documentazione.

8.2 Dopo essersi consultato con il Fornitore, il Destinatario deve immediatamente adottare le misure necessarie per mettere in sicurezza i Dati e per minimizzare ogni possibile conseguenza avversa per gli interessati, informando l'autorità di controllo competente, se del caso.

8.3 Il Destinatario deve altresì informare il Fornitore senza ritardo di ogni controllo e di ogni azione intrapresa dall'autorità di controllo, nella misura in cui tale controllo e azione riguardino l'ambito e l'applicazione del presente Accordo.

9. OBBLIGHI DEL FORNITORE

9.1 Il Fornitore si impegna a:

- garantire, prima e durante il trattamento, di aver adempiuto a tutte gli obblighi previsti dalla normativa in materia di protezione dei dati;
- controllare il trattamento, tramite anche ispezioni e controlli sull'attività del Destinatario;
- acquisire, per ogni singolo conferimento di dati clinici e genetici, l'espresso consenso del paziente al trattamento dei relativi dati personali per finalità di ricerca scientifica, previa un'adeguata ed esaustiva informativa ferma solo la facoltà di quest'ultimo di revocare il consenso al trattamento dei suoi dati personali, e si impegna a manlevare e tenere indenne il Destinatario da qualsiasi rivendicazione e/o pretesa del paziente derivante dai diritti da questi vantati sui suoi dati personali, ovvero su eventuali invenzioni e/o scoperte e/o segreti industriali conseguiti nell'ambito dello Studio.
- a manlevare e tenere indenne il Destinatario da qualsiasi azione e/o pretesa del paziente che mette a disposizione i propri dati personali per le finalità dello Studio e/o di qualsiasi altro terzo, ivi comprese le Autorità competenti in materia, riconducibile o comunque ricollegata ad un eventuale trattamento non autorizzato dei dati personali.

10. CONTROLLI DA PARTE DEL FORNITORE

10.1 Il Fornitore può effettuare controlli e ispezioni sull'adempimento degli obblighi previsti dal presente Accordo e, in particolare, sull'applicazione delle misure tecniche e organizzative della conservazione del Materiale e dei Dati associati.

10.2 A tal fine, il Destinatario può essere obbligato a garantire al Fornitore l'accesso durante l'orario lavorativo ai locali dove il Materiale e i Dati associati sono fisicamente o elettronicamente trattati.

10.3 Il Fornitore deve coordinare i controlli con il Destinatario in modo da limitare l'impatto sull'ordinaria attività del Destinatario.

11. RESPONSABILE DELLA PROTEZIONE DEI DATI

11.1 Le Parti comunicano il nome e i contatti del Responsabile della protezione dei dati, se nominato ai sensi dell'art. 37 del GDPR in materia di protezione dei dati personali, come nel seguito.

- per il Fornitore: Avv. Luigi Rufo, email: privacy.dpo@meyer.it
- per il Destinatario: Isabella Lucati, DPO, dpo@gaslini.org

12. AMBITO TERRITORIALE DEL TRATTAMENTO

12.1 Durante il trattamento dei dati per conto del Fornitore, il Destinatario o l'eventuale altro Responsabile sono autorizzati a trattare i Dati all'interno del territorio italiano o dell'Unione Europea.

12.2 Il trattamento al di fuori del territorio dell'Unione Europea può avvenire esclusivamente in quei paesi che secondo la Commissione Europea offrono garanzie adeguate di sicurezza nel trattamento dei dati personali o, in ogni caso, secondo una delle modalità consentite dalla legge vigente e in particolare nel rispetto delle appropriate garanzie. In particolare il trattamento al di fuori del territorio dell'Unione Europea è ammesso solo se il paese all'interno del quale avviene il trattamento ha un livello di protezione adeguato secondo la Commissione Europea (ai sensi dell'art. 45 GDPR); qualora non vi sia un'apposita dichiarazione della Commissione Europea il Responsabile si impegna a trattare i dati personali nel rispetto delle appropriate garanzie di cui all'art. 46 del GDPR, ad esempio tramite la sottoscrizione delle clausole tipo di protezione dei dati (*Standard Contractual Clauses*) approvate dalla Commissione Europea ovvero sulla base di una delle deroghe previste dall'art. 49, quali ad esempio il consenso degli Interessati. Il Fornitore avrà il diritto di ricevere e trattenere la copia dell'accordo debitamente sottoscritto.

13. OBBLIGHI DI RISERVATEZZA

13.1 Ogni documento, dato, informazione relativi allo Studio divulgati da una Parte all'altra ("**Informazioni Riservate**"), saranno conservati in maniera confidenziale e non saranno divulgati a persone diverse dai dipendenti delle Parti che lavorano sotto il loro controllo e supervisione.

13.2 Gli obblighi di non divulgazione e di uso limitato delle Informazioni Riservate diventeranno effettivi alla data di rilascio e si conserveranno per un periodo di 5 (cinque) anni dalla cessazione del presente Accordo, per qualsiasi motivo intervenuta. Tali obblighi non si applicano a quelle informazioni che:

- i) sono di pubblico dominio o lo sono diventate, senza alcuna violazione del presente Accordo;
- ii) erano già in possesso delle Parti che le ha ricevute al momento della divulgazione, come dimostrabile da evidenze scritte;
- iii) sono state ricevute da una terza parte non soggetta a obbligo di riservatezza;
- iv) la Parte che le ha fornite ha espressamente autorizzato a divulgarle;
- v) sono state sviluppate in modo indipendente dal personale della Parte che le ha ricevute, non coinvolto nello Studio e senza utilizzare tali informazioni;
- vi) devono essere divulgate per legge o per provvedimento dell'Autorità competente o di un tribunale di competente giurisdizione.

13.3 Al termine dello Studio o in qualsiasi momento su richiesta della Parte che fornisce le Informazioni Riservate, la Parte ricevente si impegna a restituire o distruggere - a seconda della volontà della Parte fornitrice- le Informazioni Riservate e a cessarne il relativo utilizzo.

14. PROPRIETA' INTELLETTUALE

14.1Le Parti riconoscono reciprocamente che resteranno titolari dei diritti di proprietà industriale e intellettuale relativi alle proprie pregresse conoscenze (*background knowledge*) e alle proprie conoscenze sviluppate o ottenute nel corso della Sperimentazione, ma a prescindere e indipendentemente dalla sua conduzione e dai suoi obiettivi (*sideground knowledge*).

14.2 Il Fornitore avrà i diritti di accesso ai risultati ottenuti dal Destinatario utilizzando il Materiale e i Dati dello Studio.

14.3 Il Fornitore rimane proprietario del Materiale originale e dei Dati associati. I risultati ottenuti con l'uso del Materiale originale e dei Dati associati nell'ambito dello Studio sono di proprietà del Destinatario. Su richiesta del Fornitore, il Destinatario concede al Fornitore una licenza gratuita per utilizzare i risultati a scopo di ricerca non commerciale e per l'attività didattica.

14.4Le Parti concordano che la proprietà intellettuale generata nel corso delle attività dello Studio e derivante dal Materiale originale e/o delle Modifiche e dai Dati forniti dal Fornitore deve essere individuata e definita in specifici accordi sulla proprietà intellettuale tra le Parti e, se del caso, altri partner dello Studio.

14.5Se la ricerca condotta nell'ambito dello Studio dal Destinatario mediante l'uso del Materiale e/o delle Modifiche e dei Dati associati genera una qualsiasi invenzione che può essere soggetta a tutela brevettuale (di seguito "**Invenzione**"), il Destinatario deve prontamente notificare al Fornitore per iscritto la descrizione dell'Invenzione. Le Parti negozieranno in buona fede i diritti di proprietà intellettuale relativi all'Invenzione, in proporzione al loro contributo inventivo e al contributo del Materiale originale e dei Dati stessi, come determinato dalla normativa in vigore in materia di proprietà intellettuale. Qualsiasi licenza dell'Invenzione contenente contributi congiunti delle Parti sarà negoziata in buona fede tra il Fornitore e il Destinatario. Il Destinatario prenderà debitamente in considerazione il Fornitore come co-licenziatario se l'invenzione è concessa in licenza per scopi commerciali ai sensi della normativa vigente.

14.6Qualora il Destinatario depositi un brevetto riguardante una Invenzione che includa anche il Materiale e/o le Modifiche e i Dati associati, il Destinatario concederà al Fornitore una licenza su tale brevetto, gratuita, non esclusiva, per la propria attività interna di ricerca e di insegnamento e che permetta al Fornitore medesimo di continuare a distribuire il Materiale originale a terzi.

14.7Previa richiesta del Fornitore, il Destinatario accetta di fornire al Fornitore medesimo una ragionevole quantità di documenti pubblicati realizzati direttamente dal Destinatario a seguito dell'attività di ricerca svolta utilizzando il Materiale e i Dati nell'ambito dello Studio. Tali documenti dovranno servire per l'uso interno del Fornitore, per la di ricerca non commerciale e

per l'attività didattica. La fornitura di detti materiali dovrà avvenire a titolo gratuito. Potranno essere addebitati soltanto ragionevoli costi di imballaggio e consegna, a carico del Fornitore

14.8 Resta inteso che qualsiasi utilizzo dei risultati ottenuti con il Materiale originale o i Dati associati del Fornitore per scopi commerciali deve essere disciplinato ai sensi della normativa vigente in materia di studi clinici senza scopo di lucro, ai sensi del Decreto del Ministero della Salute del 30 novembre 2021.

14.9 Eccetto per quanto previsto in questo Accordo non sono attribuiti al Destinatario altri diritti di proprietà intellettuale o altri diritti di privativa che spettano al Fornitore, neppure a titolo di licenza.

15. GARANZIE

15.1 Con riguardo al Materiale, il Fornitore non fa alcuna dichiarazione e non offre garanzie di alcun tipo, né espresse né implicite, riguardo alla commerciabilità o all'idoneità per uso specifico ovvero che l'utilizzo del Materiale non violerà alcun brevetto, diritto d'autore, marchio commerciale o altri diritti proprietari.

15.2 Salvo nei casi proibiti dalla legge, il Destinatario si assume la responsabilità di pretese per danni contro di esso da parte di terze parti che possano derivare dall'utilizzo, dalla conservazione o dalla distruzione del Materiale, ad eccezione in cui, e nella misura consentita dalla legge, il Fornitore deve essere responsabile nei confronti del Destinatario allorquando il danno è cagionato da colpa grave o dolo del Fornitore

16. PUBBLICAZIONI

16.1 Le pubblicazioni e ogni altro mezzo di diffusione delle attività e dei risultati ottenute tramite l'utilizzo del Materiale e dei Dati dovranno avvenire in conformità a quanto previsto dal protocollo dello Studio e in ogni caso nel rispetto degli obblighi di riservatezza.

16.2 Fermo restando quanto sopra, le pubblicazioni e la documentazione scientifica concernente i lavori, gli studi e i risultati, devono esplicitare i nomi dei soggetti che vi hanno partecipato, con le rispettive affiliazioni nonché il Fornitore quale fonte dei Dati.

16.3 Resta inteso che la pubblicazione o diffusione dei Dati e risultati generati nell'ambito dello Studio potrà avvenire esclusivamente in forma anonima, escludendo così ogni possibilità di identificazione dei pazienti.

16.4 I responsabili scientifici del Destinatario informeranno in via confidenziale i responsabili scientifici del Fornitore dei risultati dello Studio relativi al Materiale e ai Dati mediante comunicazione personale o fornendo al Fornitore copie dei manoscritti che descrivono i risultati della ricerca svolta nell'ambito dello Studio almeno quarantacinque (45) giorni prima del momento in cui i manoscritti sono presentati per la pubblicazione e/o la presentazione orale.

16.5 Il Fornitore si riserva il diritto illimitato di far cancellare dalla pubblicazione e/o presentazione proposta tutte le Informazioni Riservate che possono essere contenute nella stessa, in buona fede,

senza alterare il valore scientifico della pubblicazione o di far rimandare la pubblicazione/presentazione di sessanta (60) giorni per consentire la protezione del brevetto.

17. Imballaggio e consegna

17.1 Il Destinatario si impegna a pagare i costi di spedizione del Materiale originale ed eventuali tasse applicabili ai sensi di legge.

17.2 Il Fornitore spedisce il Materiale originale in conformità alle normative di sicurezza in vigore, al seguente indirizzo del Destinatario:

U.O.S.D. Laboratorio Terapie Sperimentali in Oncologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Via Gerolamo Gaslini, Genova.

17.3 Dopo la consegna al vettore, la perdita o la distruzione del Materiale originale non ricade sotto la responsabilità del Fornitore. Il Destinatario è responsabile di assicurarsi tutti i permessi necessari per ricevere il suo ordine.

18. DURATA

18.1 Il presente Accordo produrrà effetti a decorrere dall'ultima data sottoscrizione tra le Parti e rimarrà in vigore sino all'effettiva conclusione dello Studio, così come previsto nell'Allegato 1, salvo eventuali intese diverse tra le Parti.

18.2 Alla sua scadenza, è escluso qualsiasi rinnovo e/o proroga tacita salvo che le Parti non stipolino un nuovo accordo di rinnovo o di proroga.

19. RISOLUZIONE E RECESSO

19.1 Ciascuna Parte si riserva il diritto di risolvere l'Accordo qualora l'altra Parte commetta una violazione delle obbligazioni qui previste e non ponga rimedio entro 15 (quindici) giorni dal ricevimento della contestazione scritta di tale violazione, da inviarsi a mezzo raccomandata A.R. o P.E.C., o entro il periodo di tempo più lungo eventualmente assegnato nella contestazione.

19.2 Ciascuna Parte si riserva, altresì, il diritto di recedere dall'Accordo in ogni momento per giustificati motivi mediante preavviso di 30 (trenta) giorni da comunicare all'altra Parte con lettera raccomandata A.R. o tramite P.E.C. In ogni caso, la parte recedente dovrà onorare gli impegni presi sino alla data di efficacia del recesso.

19.3 Nel caso il Fornitore decida di ritirarsi dallo Studio e negare il proprio consenso all'uso del Materiale originale e dei Dati associati, esso deve avere la facoltà di recedere da questo Accordo, previa comunicazione scritta al Destinatario il quale quindi distruggerà o riconsegnerà e non utilizzerà ulteriormente il Materiale originale e i Dati associati forniti dal Fornitore, restando inteso che questi ultimi devono essere cancellati dal Database e non devono essere usati per future attività legate allo Studio.

19.4 Fatto salvo quanto precede, resta inteso tra le Parti che l'uso pregresso ovvero l'uso in corso del Materiale originale e dei Dati associati al momento della comunicazione di risoluzione o di

recesso non deve precludere le attività collegate all'uso pregresso o in corso che includano l'utilizzo del Materiale originale e dei Dati associati oggetto della richiesta di distruzione del Materiale originale e cancellazione dei Dati associati dal Database. Il Materiale originale e i Dati associati già utilizzati od elaborati nell'ambito dello Studio prima della comunicazione di risoluzione o di recesso non potranno pertanto costituire oggetto di contestazione da parte Fornitore.

20. MODIFICHE ED EMENDAMENTI

20.1 Il presente Accordo sostituisce eventuali accordi o intese precedenti relativi all'oggetto del presente atto e non può essere modificato o sostituito se non con altro atto firmato dai legali rappresentanti o loro delegati di entrambe le Parti.

21. RESPONSABILI DELL'ACCORDO

21.1 Il Destinatario indica quale proprio referente e responsabile del presente Accordo la Dott.ssa Loredana Amoroso. Il Fornitore indica quale proprio referente e responsabile del presente Accordo la Dott.ssa Annalisa Tondo.

22. ANTI-CORRUZIONE

22.1 Le Parti si impegnano a rispettare la normativa anticorruzione applicabile in Italia e dichiarano di aver adottato tutti gli atti previsti dalla normativa vigente in materia di prevenzione della corruzione.

22.2 Le Parti si impegnano reciprocamente a informare immediatamente l'altra Parte circa ogni eventuale violazione del presente articolo di cui venga a conoscenza e a rendere disponibili tutti i dati informativi e la documentazione per ogni opportuna verifica.

22.3 Le Parti possono divulgare per qualsiasi scopo legittimo, nei limiti della normativa sul trattamento dei dati, i termini del presente Contratto o di qualsiasi suo emendamento.

22.4 La violazione di quanto previsto da questo articolo costituisce grave inadempimento del presente Accordo ai sensi e per gli effetti di cui all'art. 1456 Codice Civile, risultando pregiudicato il rapporto di fiducia tra le Parti.

23. LEGGE REGOLATRICE E FORO COMPETENTE

23.1 Il presente Accordo è regolato in ogni sua parte dalla legge italiana.

23.2 Le Parti si impegnano a risolvere amichevolmente tra loro eventuali controversie derivanti dal presente Accordo. Ogni eventuale controversia nascente da o comunque connessa con quanto previsto nel presente Accordo, comprese quelle relative alla sua validità, interpretazione, esecuzione e risoluzione, sarà devoluta alla competenza esclusiva del Foro di esecuzione del presente Accordo.

24. SOTTOSCRIZIONE E ONERI FISCALI

24.1 Il presente Accordo viene sottoscritto con firma digitale ai sensi della normativa vigente.

24.2Le imposte e tasse inerenti e conseguenti alla stipula del presente Accordo, ivi comprese l'imposta di bollo sull'originale informatico a carico di **IGG** e l'imposta di registro devono essere versate, nel rispetto della normativa applicabile.

*** **

Letto, approvato e firmato digitalmente

Per IGG

Per AOU Meyer IRCCS

Genova,

[●], Data: _____

Nome: Dr. Renato Botti
Qualifica: Direttore Generale

Nome: Dott.ssa Mariangela Ferrigno
Qualifica: Responsabile S.O.C. Affari Generali e Sviluppo

Per presa visione e accettazione

Lo Sperimentatore Principale
Dott.ssa Loredana Amoroso

ALLEGATO 1
Sinossi dello Studio

SINOSSI DELLO STUDIO

Titolo	Protocollo multicentrico prospettico: studio del profilo genomico, trascrittomico, biologico in pazienti affetti da neuroblastoma
Versione e Data	1.0 del 02.02.2022
Acronimo Protocollo	PREME (PeRsonalizEd Medicine)
EudraCTnumber	2022-000558-27
Gruppi Partecipanti	Centri AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica)
Investigatore Principale	Amoroso Loredana
Centro Coordinatore Responsabile	Ponzoni Mirco
Disegno	<p>Studio spontaneo, multicentrico, prospettico, no profit.</p> <p>Per i pazienti che acconsentiranno a partecipare allo studio verrà richiesto un campione di sangue periferico, un campione tumorale a fresco (mediante biopsia) e/o di midollo osseo.</p> <p>Potranno partecipare tutti i pazienti affetti da neuroblastoma alla diagnosi, in recidiva o con malattia refrattaria, diagnosticata e considerata tale dal medico referente in base alla pratica clinica nazionale e dal Centro partecipante allo studio.</p> <p>I pazienti arruolati verranno segnalati e registrati mediante segnalazione cartacea, inviata via email, al Centro Coordinatore che assegnerà un codice identificativo per ciascun paziente.</p> <p>Al momento della segnalazione verranno raccolti i dati clinici e terapeutici mediante CRF cartacea.</p> <p>Il materiale biologico (sangue periferico, midollo osseo e/o biopsia tumorale) dovrà essere centralizzato presso Laboratorio di Terapie Sperimentali in Oncologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini di Genova secondo le modalità descritte nel protocollo, e verrà processato e analizzato come da protocollo.</p> <p>La prima analisi svolta presso il Ceinge di Napoli verrà comunicata al Centro Coordinatore dal Laboratorio Ceinge, a cui seguirà una riunione multidisciplinare (MolecularTumor Board, MTB) cui farà seguito la stesura di un report per ciascun paziente. Tale report conterrà i risultati di Whole ExomeSequencing (WES) o di Cancer Gene Panel (CGP) relativi all'analisi effettuata sul DNA del paziente e le proposte</p>

	<p>terapeutiche derivate da eventuali mutazioni geniche osservate. Questo documento verrà inviato al centro partecipante responsabile del paziente specifico.</p> <p>Per i pazienti che acconsentiranno, con firma di apposito consenso informato, il materiale biologico potrà essere utilizzato inoltre per: i) studio dell'RNA tumorale (RNAseq, CIBIO, Trento); ii) immunofenotipizzazione, generazione di modelli tumorali in vitro (linee cellulari primarie e sferoidi) ed in vivo, in modelli murini (PDX, PatientDerivedXenograft e CPDX, Cell PatientDerivedXenograft) (Centro Coordinatore) e in Zebrafish (San Martino-IST, Genova e/o Città della Speranza, Padova); iii) sviluppo di Organoidi e studio del microambiente tumorale (Centro Coordinatore e OPBG, Roma).</p>
Obiettivi dello studio	<p>L'obiettivo principale dello studio è la caratterizzazione genomica di campioni biotici di neuroblastoma. Verrà effettuato il sequenziamento mediante WES o CGP per evidenziare mutazioni/alterazioni genetiche, presenti nel tumore del singolo paziente, che potrebbero essere bersagli di specifici farmaci.</p> <p>L'obiettivo secondario dello studio è l'applicazione di una medicina di precisione ovvero una proposta terapeutica mirata e correlata alle mutazioni/alterazioni genetiche evidenziate dall'analisi.</p> <p>Obiettivo generale è quello di creare una rete di esperti in medicina di precisione che mettano a punto un insieme di modelli preclinici per la valutazione di nuovi farmaci anti-tumorali personalizzati.</p>
Dimensione del campione	<p>Lo studio prevede l'arruolamento di tutti i pazienti affetti da neuroblastoma alla diagnosi, refrattari o in recidiva, afferenti ai centri AIEOP.</p> <p>Verranno arruolati circa 150-200 pazienti, in 3 anni</p>
Popolazione in studio	Tutti i casi di neuroblastoma alla diagnosi, refrattari o in recidiva, afferenti ai centri AIEOP
Durata dello studio	La durata dello studio è stimata in 5 anni
Criteri di inclusione	<p>Tutti i pazienti affetti da neuroblastoma diagnosticato nei Centri AIEOP Assenso/Consenso Informato Firmato da parte del soggetto interessato e/o dai genitori o tutori legali</p> <p>Età 0 - ≤ 31 anni</p>

	<p>Aspettativa di vita > 3 mesi</p> <p>Campione tumorale a fresco, e/o midollo osseo e sangue periferico</p>
Criteri di esclusione	<p>Assenza di Assenso/Consenso Informato Firmato da parte del soggetto interessato e/o dai genitori o tutori legali</p> <p>Aspettativa di vita < 3 mesi</p>
Procedure dello studio	<p>Al momento dell'arruolamento il paziente verrà segnalato al Centro Coordinatore e da questo registrato mediante un codice identificativo per assicurarne l'anonimato.</p> <p>I campioni biologici dovranno essere centralizzati presso il Centro Coordinatore entro 24-48 ore dal prelievo tramite corriere dedicato, con scheda di registrazione allegata e consenso informato correttamente compilato.</p> <p>Entro 7 giorni dalla ricezione dei campioni biologici il Centro Coordinatore notificherà al Centro Partecipante la qualità dei campioni inviati e la loro idoneità per eseguire le analisi previste dallo studio.</p> <p>Entro 4-6 settimane i risultati delle analisi genetiche verranno comunicate al Centro Coordinatore dal Laboratorio Ceinge, a cui seguirà una riunione multidisciplinare (MolecularTumor Board, MTB) a cui farà seguito la stesura di un report per ciascun paziente. Tale report conterrà i risultati dell'analisi effettuata.</p>

ALLEGATO 2

Materiale biologico e scheda tecnica di utilizzo del Materiale

Il materiale biologico utilizzato è:

- sangue periferico (2 ml in EDTA a 4°C)
- midollo osseo (almeno 2 ml /cresta: almeno 4 ml totale, in EDTA, a 4°C)
- **e/o** materiale tumorale proveniente da agobiopsia o escissione tumorale

Il materiale proveniente da agobiopsia o escissione tumorale deve essere tenuto obbligatoriamente **sterile**, e obbligatoriamente inviato **a fresco** se la spedizione viene effettuata immediatamente dopo la chirurgia e se l'arrivo presso il Centro Coordinatore è previsto entro 24 ore. Il campione deve essere conservato e spedito a 4°C, in terreno di coltura (RPMI o altro), in criotubi sterili da 1,5 mL o in tubi sterili da 15 mL (in base alla dimensione del campione). Volume di terreno di coltura da aggiungere: 1 mL nei criotubi, 14 mL nei tubi sterili da 15 mL.

Nel caso non fosse possibile l'invio del campione a fresco entro 24 ore dalla biopsia, il tessuto dovrà essere **congelato** in una soluzione congelante contenente 90% di Faetal bovine/calf serum (FBS/FCS) e 10% di DMSO, in criotubi sterili da 1,5 mL o in tubi sterili da 15 mL (in base alla dimensione del campione). Volume di soluzione congelante da aggiungere: 1 mL nei criotubi, 14 mL nelle provette sterili da 15 mL. Mantenere il criotubo o il tubo contenenti la soluzione congelante e il materiale biologico al loro interno, in posizione verticale fino al congelamento (in modo che il materiale non si congeli senza il liquido congelante, in caso di errata disposizione orizzontale). La successiva spedizione dovrà avvenire in ghiaccio secco.

Nota: in mancanza di siero e/o DMSO, il Centro Partecipante potrà accordarsi con il Centro Coordinatore affinché gli venga inviato il necessario per la corretta conservazione del campione. Il materiale biologico centralizzato (sangue periferico, midollo osseo e campione tumorale) presso il Centro Coordinatore verrà sottoposto a:

- valutazione istologica
- immunofenotipizzazione
- estrazione dal sangue midollare di DNA e RNA, previo arricchimento della componente neoplastica mediante l'utilizzo di biglie immuno-magnetiche anti-GD2 o anti-B7-H3
- sviluppo di modelli tumorali in vitro e in vivo (PDX e CPDX)
- analisi WES (o CGP) su DNA estratto

- analisi RNAseq su RNA estratto
- sviluppo di modelli tumorali in vivo (Zebrafish)
- sviluppo di Organoidi e studio del microambiente tumorale
- Analisi bioinformatica dei dati e preparazione del report.

ALLEGATO 3

Trattamento dei dati personali nello Studio

Oggetto del trattamento	Studio denominato “Protocollo multicentrico prospettico: studio del profilo genomico, trascrittomico, biologico in pazienti affetti da neuroblastoma”
Durata del trattamento	25 anni
Metodo di trattamento	Pseudonimizzazione
Scopo del trattamento	Ricerca clinica
Tipologia di dati personali trattati	Dati clinici e molecolari: <ul style="list-style-type: none">- Variabili demografiche- trattamenti ricevuti- alterazioni molecolari- target terapeutico- follow-up
Categoria di soggetti a cui appartengono i dati personali	Pazienti affetti da neuroblastoma
Metodo di conservazione e gestione dei Dati e misure di sicurezza	I dati dello studio saranno raccolti ed archiviati in una <u>banca dati elettronica anonimizzata</u> , gestita da IGG che avrà la responsabilità dell’informazione archiviata in accordo alle procedure della piattaforma RedCap e GCP.
Destinatario dei dati	I.R.C.C.S Istituto Giannina Gaslini
Fornitore dei dati	AOU Meyer IRCCS