

<b>DELIBERAZIONE N. 305 DEL 09/04/2024</b>	
<p><b>OGGETTO:</b> STIPULA ACCORDO DI COLLABORAZIONE SCIENTIFICA TRA IFO-IRE E FUJIREBIO EUROPE N.V. E ACCETTAZIONE CONTRIBUTO PARI A 10.000,00 EURO PER LA REALIZZAZIONE DELLO STUDIO: “EVALUATION OF PRECURSOR M+ METHYLATION ASSAY IN FORMALIN-FIXED PARAFFIN-EMBEDDED SAMPLES OF OROPHARYNGEAL CARCINOMA”, DA SVOLGERSI PRESSO LA UOC ANATOMIA PATOLOGICA, P.I. DOTT.SSA FRANCESCA ROLLO</p>	
<p>Esercizi/o e conto 2024 401030401</p> <p>Centri/o di costo 3050050</p> <p><b>- Importo presente Atto: € 10.000,00</b></p> <p><b>- Importo esercizio corrente: € 10.000,00</b></p> <p>Budget</p> <p><b>- Assegnato: € -</b></p> <p><b>- Utilizzato: € -</b></p> <p><b>- Residuo: € -</b></p> <p><b>Autorizzazione n°: -</b></p> <p>Servizio Risorse Economiche: <b>Giovanna Evangelista</b></p>	<p style="text-align: center;">STRUTTURA PROPONENTE</p> <p style="text-align: center;"><b>UOSD Servizio Amministrativo Ricerca</b></p> <p style="text-align: center;">Il Dirigente Responsabile</p> <p style="text-align: center;"><b>Ottavio Latini</b></p>  <p style="text-align: center;">Responsabile del Procedimento</p> <p style="text-align: center;"><b>Chiara Giuliani</b></p> <p style="text-align: center;">L'Estensore</p> <p style="text-align: center;"><b>Chiara Giuliani</b></p> <p style="text-align: center;">Proposta n° DL-250-2024</p>
<p><b>PARERE DEL DIRETTORE SANITARIO</b></p> <p>Positivo</p> <p>Data 08/04/2024</p> <p><b>IL DIRETTORE SANITARIO</b> <b>Ermete Gallo</b></p>	<p><b>PARERE DEL DIRETTORE AMMINISTRATIVO</b></p> <p>Positivo</p> <p>Data 08/04/2024</p> <p><b>IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO</b> <b>Laura Figorilli</b></p>
<p>Parere del Direttore Scientifico IRE <b>Gennaro Ciliberto</b> data 04/04/2024 Positivo</p> <p>Parere del Direttore Scientifico ISG ad interim <b>Gennaro Ciliberto</b> data 04/04/2024 Positivo</p>	
<p>La presente deliberazione si compone di n° 8 pagine e dei seguenti allegati che ne formano parte integrante e sostanziale:</p> <p>All. 1</p>	



*Il Dirigente della UOSD Servizio Amministrativo Ricerca*

- Visto il decreto legislativo del 30 dicembre 1992, n. 502 e successive modificazioni ed integrazioni;
- Visto il decreto legislativo 16 ottobre 2003, n. 288 e il decreto legislativo 23 dicembre 2022, n. 200 “Riordino della disciplina degli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico”;
- Vista la legge regionale 23 gennaio 2006, n. 2;
- Visto l’Atto Aziendale adottato con deliberazione n. 153 del 19 febbraio 2019 e approvato dalla Regione Lazio con DCA n. U00248 del 2 luglio 2019, modificato e integrato con deliberazioni n. 1254 del 02 dicembre 2020, n. 46 del 2 gennaio 2021 e n. 380 del 25 marzo 2021, approvate dalla Direzione Salute e Integrazione Sociosanitaria della Regione Lazio, con Determinazione n. G03488 del 30 marzo 2021;
- Vista la deliberazione IFO n. 1 del 2 gennaio 2024 di insediamento del Direttore Generale f.f. Dott.ssa Laura Figorilli;
- Viste le deliberazioni n. 212 del 16 marzo 2022 e n. 154 del 28 febbraio 2022 con le quali sono stati nominati rispettivamente la Dott.ssa Laura Figorilli quale Direttore Amministrativo ed il Dott. Ermete Gallo quale Direttore Sanitario degli Istituti Fisioterapici Ospitalieri;
- Visto il D.M. del Ministero della Salute del 8 maggio 2020 di conferma del riconoscimento del carattere scientifico dell’IRCCS di diritto pubblico a Istituti Fisioterapici Ospitalieri (IFO) relativamente alla disciplina di “oncologia” per l’Istituto Nazionale Tumori Regina Elena (IRE) e alla disciplina di “dermatologia” per l’Istituto San Gallicano (ISG);

il D.M. 30 novembre 2021 “Misure volte a facilitare e sostenere la realizzazione degli studi clinici di medicinali senza scopo di lucro e degli studi osservazionali e a disciplinare la cessione di dati e risultati di sperimentazioni senza scopo di lucro a fini registrativi, ai sensi dell'art. 1, comma 1, lettera c), del decreto legislativo 14 maggio 2019, n. 52”;

Premesso che l'art. 7 del decreto legislativo 16 ottobre 2003 n. 288, contempla le diverse tipologie di ricavi degli IRCCS;

che l'art. 8 del suddetto decreto, come da ultimo modificato dal D.lgs. 23 dicembre 2022, n. 200, prevede la possibilità per gli IRCCS di stipulare accordi e convenzioni, costituire e/o partecipare a consorzi e attuare misure di collegamento e sinergia con altre strutture di ricerca e assistenza sanitaria, pubbliche e private, nonché con le Università, per la realizzazione di comuni progetti di ricerca, in conformità all'art. 15 L. n. 241/1990;

che il Promotore dello Studio monocentrico osservazionale, retrospettivo, di natura biologica e non a scopo di lucro, dal titolo: “*EVALUATION OF PRECURSOR M+ METHYLATION ASSAY IN FORMALIN-FIXED PARAFFIN-EMBEDDED SAMPLES OF OROPHARYNGEAL CARCINOMA*” (di seguito “Studio”) è IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri-IFO - Istituto Nazionale Tumori Regina Elena (di seguito “IFO-IRE”), da svolgersi presso la UOC Anatomia Patologica-IRE, P.I. Dott.ssa Francesca Rollo, come specificato nel Protocollo dello Studio;

che lo Studio ha l'obiettivo di: valutare la metilazione dei geni FAM19A4 e miR124-2 utilizzando il saggio di metilazione PreCursor-M+ negli OPSCC HPV-correlati rispetto agli OPSCC HPV-negativi e nelle lesioni benigne della testa e del collo HPV-positive e HPV-negative (papillomi squamosi); correlare lo stato di metilazione di questi due geni con variabili demografiche/cliniche/comportamentali e dati di follow-up; valutare il potenziale valore aggiunto della metilazione di FAM19A4 e miR124-2 per migliorare la stratificazione del rischio dei pazienti, attualmente basata solo sulla valutazione del DNA di HPV e/o

dell'espressione della proteina cellulare p16ink4A (p16), come marcatore surrogato di infezioni virali trasformanti;

che lo Studio ha durata decorrente dal 25 ottobre 2023 al 31 dicembre 2024;

che il Comitato Etico Territoriale Lazio Area 5 ha valutato/preso atto dello Studio (N. Registro Comitato Etico IFO/51/23(2872) NOT retro) con Verbale n. 6 del 25 ottobre 2023;

che, richiedendo l'esecuzione dello Studio la disponibilità di risorse economiche, IFO-IRE ha inteso avvalersi del contributo da parte di aziende/soggetti terzi, disponibili a concorrere alla realizzazione dello stesso;

che, a tale fine, Fujirebio Europe N.V. (di seguito "Fujirebio"), che si occupa della progettazione, della produzione e della vendita di un'ampia gamma di prodotti medici da utilizzare principalmente nel campo della diagnostica in vitro, sulla base di accordi intercorsi tra le Parti e a seguito di adeguata valutazione ed analisi, in osservanza delle disposizioni vigenti in materia di dispositivi medico diagnostici in vitro, nonché delle proprie procedure interne che regolano l'erogazione dei supporti economici indirizzati a sostenere l'attività di studi clinici, ha ritenuto che lo Studio avesse un valore scientifico significativo di potenziale reciproco beneficio per entrambe le Parti e ha accordato l'erogazione di un contributo a favore di IFO-IRE pari a 10.000,00 euro (diecimila/00 euro) per la realizzazione dello Studio;

Acquisito      con nota prot. n. 1751 del 5 febbraio 2024, parere favorevole del Direttore Scientifico;

Considerato      che, alla luce di ciò le Parti hanno proceduto alla negoziazione di apposito accordo la cui efficacia decorre a partire dalla data di sottoscrizione dell'Accordo fino alla data di pubblicazione da parte di IFO-IRE del rapporto finale dello Studio;

che la proposta di Accordo per l'attuazione dello Studio sopracitato, è stata condivisa e accettata dalle Parti e ritenuta *privacy compliant*;

che l'erogazione del contributo avverrà alle condizioni stabilite dall'art. 5 dell'Accordo, nelle seguenti modalità:

- il 75%, pari a 7.500,00 euro (settemilacinquecento/00 euro) all'inizio del lavoro dello Studio;
- il 25%, pari a 2.500,00 euro (duemilacinquecento/00 euro) al completamento del lavoro dello Studio, previa consegna a Fujirebio della relazione finale;

Ritenuto opportuno procedere alla sottoscrizione dell'Accordo di collaborazione scientifica per la realizzazione dello Studio: "*EVALUATION OF PRECURSOR M+ METHYLATION ASSAY IN FORMALIN-FIXED PARAFFIN-EMBEDDED SAMPLES OF OROPHARYNGEAL CARCINOMA*", tra IFO-IRE e Fujirebio Europe N.V., da svolgersi presso la UOC Anatomia Patologico-IRE, P.I. Dott.ssa F. Rollo, che, allegato al presente atto, ne costituisce parte integrante e sostanziale (All. 1);

opportuno accettare il contributo pari a 10.000,00 euro (diecimila/00 euro) stanziato da Fujirebio Europe N.V. in favore della UOC Anatomia Patologica di IFO-IRE, per lo svolgimento dello Studio;

Attestato che il presente provvedimento, a seguito dell'istruttoria effettuata, nella forma e nella sostanza è totalmente legittimo e utile per il servizio pubblico, ai sensi dell'art. 1 della Legge 14 gennaio 1994, n. 20 e successive modifiche, nonché alla stregua dei criteri di economicità e di efficacia di cui all'art. 1, primo comma, della Legge del 7 agosto 1990, n. 241, come modificata dalla Legge 11 febbraio 2005, n. 15.

### **Propone**

Per i motivi di cui in narrativa che si intendono integralmente confermati, di:

- procedere alla sottoscrizione dell'Accordo di collaborazione scientifica per la realizzazione

dello Studio: “*EVALUATION OF PRECURSOR M+ METHYLATION ASSAY IN FORMALIN-FIXED PARAFFIN-EMBEDDED SAMPLES OF OROPHARYNGEAL CARCINOMA*”, tra IFO-IRE e Fujirebio Europe N.V., da svolgersi presso la UOC Anatomia Patologico-IRE, P.I. Dott.ssa F. Rollo, che, allegato al presente atto, ne costituisce parte integrante e sostanziale (All. 1);

- accettare il contributo pari a 10.000,00 euro (diecimila/00 euro) stanziato da Fujirebio Europe N.V. in favore della UOC Anatomia Patologica di IFO-IRE, per lo svolgimento dello Studio;
- dare mandato alla UOC Risorse Economiche di iscrivere al piano dei conti n. 401030401 e al C.d.c. 3050050 la somma di € 10.000,00.

La UOSD Servizio Amministrativo per la Ricerca curerà tutti gli adempimenti per l’esecuzione della presente deliberazione.

**Il Dirigente della UOSD Servizio Amministrativo Ricerca**

**Ottavio Latini**

**Il Direttore Generale f.f.**

- Visto il decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 e s.m.i.;
- Vista la legge regionale 23 gennaio 2006, n. 2;
- Visto l'Atto Aziendale adottato con deliberazione n. 153 del 19 febbraio 2019 ed approvato dalla Regione Lazio con DCA n. U00248 del 2 luglio 2019, modificato e integrato con deliberazioni n. 1254 del 02 dicembre 2020, n. 46 del 21 gennaio 2021 e n. 380 del 25 marzo 2021, approvate dalla Direzione Salute e Integrazione Socio-sanitaria della Regione Lazio, con Determinazione n. G03488 del 30 marzo 2021;
- Visto l'art. 3 comma 6 del D.lgs. 502/92 e successive modificazioni ed integrazioni, nonché l'art. 8 comma 7 della L.R. del Lazio n. 18/94.
- Vista la deliberazione IFO n. 1 del 2 gennaio 2024 di insediamento del Direttore Generale f.f. Dott.ssa Laura Figorilli;
- Preso atto che il Dirigente proponente il presente provvedimento, sottoscrivendolo, attesta che lo stesso a seguito dell'istruttoria effettuata, nella forma e nella sostanza è totalmente legittimo e utile per il servizio pubblico, ai sensi dell'art. 1 della legge 20/94 e s.m.i., nonché alla stregua dei criteri di economicità e di efficacia di cui all'art. 1, primo comma, della legge 241/90, come modificata dalla legge 15/2005.
- Visto il parere favorevole del Direttore Amministrativo e del Direttore Sanitario Aziendale; ritenuto di dover procedere;

**Delibera**

di approvare la proposta così formulata concernente *“STIPULA ACCORDO DI COLLABORAZIONE SCIENTIFICA TRA IFO-IRE E FUJIREBIO EUROPE N.V. E ACCETTAZIONE CONTRIBUTO PARI A 10.000,00 EURO PER LA REALIZZAZIONE DELLO STUDIO: “EVALUATION OF PRECURSOR M+ METHYLATION ASSAY IN FORMALIN-FIXED PARAFFIN-EMBEDDED SAMPLES OF OROPHARYNGEAL CARCINOMA”, DA SVOLGERSI PRESSO LA UOC ANATOMIA PATOLOGICA, P.I. DOTT.SSA FRANCESCA ROLLO”* e di renderla disposta.

**Il Direttore Generale f.f.**

**Dr.ssa Laura Figorilli**

Documento firmato digitalmente ai sensi del D.Lgs 82/2005 s.m.i. e norme collegate



**Accordo di collaborazione scientifica per la realizzazione dello Studio:**

***“EVALUATION OF PRECURSOR M+ METHYLATION ASSAY IN FORMALIN-FIXED PARAFFIN-EMBEDDED SAMPLES OF OROPHARYNGEAL CARCINOMA”***

(di seguito l'“Accordo”)

tra

IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri (IFO) – Istituto Nazionale Tumori Regina Elena (IRE), con sede legale in Roma, via Elio Chianesi 53, C.F. 02153140583 e P.IVA 01033011006, legalmente rappresentati dal Direttore Generale f.f. Dott.ssa Laura Figorilli (di seguito il “Promotore”)

e

Fujirebio Europe N.V., società belga, con sede legale in 9052 Zwijnaarde, Technologiepark 6, Belgio, iscritta al Registro delle Imprese del Belgio al n. 0427 550 660 (RPR Gent), rappresentata da Rikkert Maertens, Marketing Manager, (di seguito denominata "Fujirebio")

Il Promotore e Fujirebio sono altresì definiti singolarmente la “Parte” e congiuntamente le “Parti”

**PREMESSE**

- (i) Il Promotore dello Studio monocentrico osservazionale, retrospettivo, di natura biologica dal titolo: *“EVALUATION OF PRECURSOR M+ METHYLATION ASSAY IN FORMALIN-FIXED PARAFFIN-EMBEDDED SAMPLES OF OROPHARYNGEAL CARCINOMA”* (di seguito “Studio”) è IFO, che è soggetto giuridico pubblico e, in qualità di Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, ad indirizzo monospécialistico oncologico, è impegnato nell’assistenza, nella ricerca biomedica e nella formazione;
- (ii) IFO ai sensi dell’art. 1 del Decreto Legislativo 16 ottobre 2003, n. 288, come modificato dal D.lgs. 23 dicembre 2022, n. 200 di “Riordino della disciplina degli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico”, è ente del Servizio Sanitario Nazionale che, secondo standard di eccellenza, persegue finalità di ricerca, prevalentemente clinica e traslazionale, nel campo biomedico e in quello dell'organizzazione e gestione dei servizi sanitari ed effettua prestazioni di ricovero e cura di alta specialità o svolge altre attività aventi i caratteri di eccellenza di cui all'articolo 13, comma 3, lettera d);
- (iii) IFO, in conformità a quanto stabilito dall’ art. 8, comma 5 del citato Decreto Legislativo 2003/288, può stipulare accordi e convenzioni, costituire e/o partecipare a consorzi, società di persone o di capitali, con soggetti pubblici e privati di cui sia accertata la qualificazione e l’idoneità;
- (iv) L’attività di coordinamento scientifico dello Studio è affidata alla Dott.ssa Francesca Rollo ricercatore sanitario presso la U.O.C. Anatomia Patologica – IFO-IRE, Principal Investigator dello Studio.
- (v) Il Promotore di propria iniziativa e sotto la propria responsabilità intende condurre lo Studio, come specificato nel Protocollo (Allegato 1), per:

- 1) Valutare la metilazione dei geni FAM19A4 e miR124-2 utilizzando il saggio di metilazione PreCursor-M+ negli OPSCC HPV-correlati rispetto agli OPSCC HPV-negativi e nelle lesioni benigne della testa e del collo HPV-positive e HPV-negative (papillomi squamosi).
  - 2) Correlare lo stato di metilazione di questi due geni con variabili demografiche/cliniche/comportamentali e dati di follow-up.
  - 3) Valutare il potenziale valore aggiunto della metilazione di FAM19A4 e miR124-2 per migliorare la stratificazione del rischio dei pazienti, attualmente basata solo sulla valutazione del DNA di HPV e/o dell'espressione della proteina cellulare p16ink4A (p16), come marcatore surrogato di infezioni virali trasformanti;
- (vi) Il Comitato Etico Territoriale Lazio Area 5 ha valutato/preso atto dello Studio (N. Registro Comitato Etico IFO/51/23(2872) NOT retro) con Verbale n. 6 del 25 ottobre 2023;
  - (vii) Lo studio sarà condotto in accordo alla normativa vigente in materia di studi osservazionali;
  - (viii) Lo Studio, per quanto applicabile, è considerato essere non a scopo di lucro, coerentemente con quanto previsto nel Decreto del Ministro della Salute del 30 novembre 2021;
  - (ix) L'esecuzione dello Studio richiede la disponibilità di risorse economiche e, in considerazione di tale circostanza, il Promotore intende avvalersi del contributo da parte di aziende o soggetti terzi, disponibili a concorrere alla realizzazione dello Studio;
  - (x) Fujirebio si occupa della progettazione, della produzione e della vendita di un'ampia gamma di prodotti medici da utilizzare principalmente nel campo della diagnostica in vitro;
  - (xi) Pertanto, a tal fine, sulla base di accordi intercorsi tra le Parti, Fujirebio ha accordato l'erogazione di un contributo come descritto oltre (di seguito il "Contributo")
  - (xii) Fujirebio a seguito di adeguata valutazione ed analisi, in osservanza delle disposizioni vigenti in materia di dispositivi medico diagnostici in vitro, nonché delle proprie procedure interne che regolano l'erogazione dei supporti economici indirizzati a sostenere l'attività di studi clinici, ritiene che lo Studio abbia un valore scientifico significativo che possa essere di reciproco beneficio per entrambe le parti, che il Promotore possieda le competenze tecniche e scientifiche per gestire lo Studio, e, pertanto, ha deliberato di procedere all'erogazione del Contributo.

Tutto ciò premesso le Parti convengono quanto segue.

## **1. Premesse e definizioni**

1.1 Le premesse dell'Accordo e gli allegati costituiscono ad ogni effetto parte integrante, sostanziale e vincolante dell'Accordo stesso.

1.2 I termini definiti nell'Accordo sono utilizzati con lo specifico significato ad essi attribuito dall'Accordo stesso. I termini definiti al singolare si intendono anche al plurale ove il contesto lo richieda e viceversa.

## **2. Oggetto dell'Accordo**

In considerazione di quanto dichiarato al punto v delle premesse e facendo seguito agli accordi intercorsi tra le Parti, Fujirebio con la sottoscrizione dell'Accordo si impegna a erogare in favore del Promotore che accetta, il Contributo necessario ai fini dell'espletamento dello Studio che consiste precisamente in:

- (i) fornitura di n.3 kit di Precursor-M+ e reagenti correlati (di seguito "prodotti");
- (ii) messa a disposizione degli strumenti RT PCR MIC (Rif. ESAB4359659), Extractor MGI Tech (Rif. MGI9500000130) e Fluorimetro Qubit (Rif. ESTHQ33239C). Gli strumenti, tutti di piccole dimensioni, saranno installati presso il laboratorio e rimarranno per la durata dello Studio;
- (iii) il contributo economico di 10.000,00 euro (diecimila/00 euro) (al netto IVA ex DPR n. 633/1972) (vedi specifiche articolo 9).

### **3. Durata dello Studio**

Lo Studio ha durata annuale, decorrente dalla data di presa d'atto da parte del Comitato Etico, alla data del 31 dicembre 2024.

### **4. Fornitura dei prodotti, messa a disposizione degli strumenti, erogazione contributo economico**

4.1 Fujirebio si impegna a fornire gratuitamente i prodotti e a mettere a disposizione del Promotore gli strumenti per la durata e per le finalità dello Studio nelle giornate concordate dalle Parti.

4.2 Inoltre, al fine di consentire a Fujirebio di valutare la congruità delle quantità dei Prodotti e la tempistica fornitura degli stessi in conformità a quanto previsto dal Protocollo, il Promotore si impegna a comunicare a Fujirebio la pianificazione dei prodotti necessari per lo Studio

4.3 Il Promotore utilizzerà i Prodotti e gli Strumenti esclusivamente per le finalità dello Studio e non potrà farne alcun uso diverso.

4.4 Il Promotore inoltre sarà tenuto ad utilizzare i prodotti e gli strumenti e a far sì che gli stessi vengano utilizzati secondo le modalità di gestione e utilizzo di seguito indicate da Fujirebio nel rispetto della normativa di riferimento e della normativa vigente in materia di dispositivi medico diagnostici in vitro o per uso di ricerca.

In particolare, il Promotore si impegna affinché:

(i) I prodotti siano conservati in un'area chiusa e sicura in conformità ai requisiti di conservazione richiesti e secondo la normativa vigente

(ii) Gli strumenti siano utilizzati secondo quanto riportato nel manuale d'uso e secondo le istruzioni che saranno impartite

(iii) I prodotti utilizzati o eventuali forniture inutilizzate al termine dello Studio siano smaltiti correttamente nel rispetto della normativa vigente

4.5 Alla firma dell'Accordo e per tutta la durata dello Studio Fujirebio comunicherà al Promotore tutte le informazioni che potrebbero modificare o integrare i dati noti sui Prodotti e/o Strumenti a titolo esemplificativo schede tecniche di prodotto ecc.

4.6 Fermo restando quanto stabilito all'articolo 6.1, le forniture dei Prodotti successive alla prima saranno subordinate al ricevimento di un rapporto scritto con i risultati (di seguito il "Report") comprovante l'andamento dello Studio.

4.7 Resta espressamente inteso che Fujirebio si assume la responsabilità della fornitura dei Prodotti, messa a disposizione degli Strumenti ed erogazione di contributo economico. Fujirebio dovrà pertanto indennizzare e manlevare il Promotore da qualsiasi perdita diretta, danno, costo e spesa che potrebbe sostenere in relazione a eventuali reclami, procedimenti o indagini derivanti dalla fornitura dei Prodotti. In nessun caso ciascuna delle parti sarà responsabile dei danni conseguenti.

4.8 La fornitura dei prodotti nelle quantità indicate al precedente art 2, nonché la messa a disposizione degli strumenti e l'erogazione del contributo economico saranno conferiti a condizione che:

(i) Il Promotore ottenga e mantenga per tutta la durata dello Studio le autorizzazioni necessarie per la conduzione di quest'ultima da parte del Comitato Etico competente.

(ii) Non siano riscontrati problemi di sicurezza dei Prodotti e/o Strumenti forniti e/o messi a disposizione da Fujirebio che possano arrecare danno alla salute dei soggetti in qualunque modo coinvolti nello Studio.

4.9 Il Promotore si impegna a comunicare a Fujirebio i dettagli relativi ad eventuali altre società finanziatrici dello Studio e a mantenere confidenziali i dati relativi ai prodotti di Fujirebio secondo quanto meglio specificato all'articolo 11.

## **5. Condizioni di erogazione del contributo liberale**

5.1 Il Promotore dichiara a garantisce quanto segue:

- a. di essere l'esclusivo responsabile dello Studio
- b. di definire le procedure operative standard da utilizzare per la predisposizione e lo svolgimento dello Studio
- c. di essere responsabile del *data management* dello Studio, ivi inclusa la raccolta e l'analisi dei dati, la raccolta nel database clinico opportunamente validato e la conservazione di essi in conformità alla normativa vigente. Ai sensi delle leggi e dei regolamenti sulla privacy applicabili, e nella misura in cui questi sono applicabili ai fini del presente Contratto, l'Istituto sarà considerato il titolare del trattamento di tutti i dati personali risultanti. In nessun caso i dati personali saranno condivisi con Fujirebio, nemmeno su base pseudonimizzata. Fujirebio avrà accesso solo ai risultati aggregati degli studi e alle bozze delle pubblicazioni, ma in nessun caso a dati collegabili pazienti e/o a campioni individualizzati di materiale corporeo umano;
- d. di trasmettere a Fujirebio un rapporto scritto comprovante l'andamento dello Studio e dei risultati (di seguito il "Report") e un report finale a conclusione dello Studio, come di seguito dettagliato (lett. g);
- e. di, se applicabile, raccogliere registrare processare e riportare tutte le segnalazioni dei casi di eventuali incidenti, dandone opportuna e tempestiva comunicazione verificata ai Prodotti e/o alla Strumentazione utilizzata al fine dello Studio secondo la procedura di vigilanza di cui all'art.11 del D.L.gs n. 332/2000 ed in conformità altresì al Protocollo;
- f. di impegnarsi a non utilizzare il nome, lo stemma o il logo di Fujirebio nell'ambito di comunicati stampa o nella promozione dei prodotti o per altre finalità commerciali senza il previo consenso scritto di Fujirebio;
- g. Il contributo di 10.000,00 euro sarà erogato da parte di Fujirebio alle seguenti scadenze:
  - (i) il 75%, pari a 7.500,00 euro (settemilacinquecento/00 euro) all'inizio del lavoro dello Studio;
  - (ii) il 25%, pari a 2.500,00 euro (duemilacinquecento/00 euro) al completamento del lavoro dello Studio, previa consegna a Fujirebio della relazione finale
- h. Il pagamento dovrà essere effettuato su seguente conto corrente bancario, entro il termine di 30 giorni dalla data di ricezione della fattura da parte di Fujirebio:

Intestatario Conto: IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri (IFO)

Coordinate bancarie: IBAN: IT58J0200805316000400000886

5.2 Il Promotore dovrà emettere fattura a Fujirebio per gli importi di cui sopra fino al compimento di tutti i passaggi menzionati (in modo soddisfacente e su indicazioni precise fornite da Fujirebio. Fujirebio dovrà pagare l'importo indicato in fattura non più tardi di 60 (sessanta) giorni dal ricevimento da parte di Fujirebio della fattura. Gli importi di cui sopra sono indicati al netto dell'IVA.

Indirizzo per la fatturazione: FUJIREBIO EUROPE N.V., Technologiepark 6, B 9052 ZWIJNAARDE (GENT), Belgio - Partita IVA: BE 0427.550.660 - Fatturazione cross-europea (IVA: 0%)

## **6. Svolgimento dello Studio**

6.1 Il Promotore supporterà lo Studio in qualità di sponsor legale. L'attività di coordinamento scientifico è affidata alla Dott.ssa Rollo, ricercatore sanitario presso UOC Anatomia Patologica dell'IFO-IRE.

6.2 Il Promotore si impegna a rispettare le condizioni dell'Accordo e farà sì che il personale coinvolto nello svolgimento dello Studio rispetti i termini e le condizioni ivi contenute e pertanto ne sia pienamente a conoscenza e le accetti integralmente.

6.3 Lo Studio sarà svolto dal Promotore in osservanza a quanto segue:

- a. in conformità alle istruzioni per l'uso del kit e in conformità al Protocollo e a sue eventuali modifiche;
- b. solo a seguito dell'ottenimento delle dovute autorizzazioni ivi incluso, a titolo esemplificativo ma non limitativo, il parere unico del Comitato Etico;
- c. in conformità alla normativa vigente e in particolare in osservanza della Dichiarazione di Helsinki e delle disposizioni vigenti in ambito di studi clinici.
- d. nella misura in cui è applicabile e in ogni caso in caso di raccolta di campioni prospettici o di raccolta di campioni che comportano rischi aggiuntivi per il soggetto dello studio, l'Istituto e il Principal Investigator dichiarano e garantiscono che è stato o sarà ottenuto il consenso informato scritto del paziente da cui sono stati prelevati i campioni. In caso di campioni rimanenti o archiviati/retrospettivi, l'Istituto e il Principal Investigator dichiarano e garantiscono che sono state seguite le normative locali e i requisiti del comitato etico. L'Istituto e lo Sperimentatore garantiscono che a/ è stato ottenuto un adeguato consenso informato scritto direttamente dal soggetto/donatore al momento del prelievo originale del campione, oppure b/ è stata ottenuta l'approvazione del comitato etico (IRB), oppure c/ il soggetto/donatore non ha espresso obiezioni all'uso del campione per la ricerca medica (se previsto dalla normativa locale).

6.4 Le autorizzazioni dovranno fornire evidenza con chiarezza che lo Studio sarà condotto con il contributo di Fujirebio e resta inteso che l'efficacia dell'Accordo è soggetta alla condizione sospensiva del rilascio, da parte del Comitato Etico competente del parere unico. Pertanto, in mancanza del suddetto parere unico, l'Accordo non produrrà alcun effetto.

6.5 Il Promotore avrà diritto di effettuare modifiche al protocollo che dovessero rendersi necessarie ai fini della buona condotta dello Studio dandone prontamente comunicazione a Fujirebio e resta inteso che nessun cambiamento significativo potrà essere effettuato senza preventiva condivisione con Fujirebio e resta inteso che in presenza di un cambiamento significativo Fujirebio si riserva di valutare se interrompere l'erogazione del contributo.

6.6 Ai fini dell'Accordo per cambiamento significativo si intende qualsiasi modifica al protocollo che influenzi l'uso dei reagenti e che possa avere un impatto sull'etichettatura dei prodotti o che influisca sulla pianificazione dello Studio o che abbia impatti rilevanti in termini di safety del paziente.

## **7. Compliance**

7.1 Il Promotore e Fujirebio dichiarano e garantiscono che il pagamento del contributo:

- (i) non è subordinato o legato in alcun modo al passato presente e potenziale uso futuro dei prodotti o servizi di Fujirebio. Non è (e non deve essere inteso come) un incentivo per il Promotore, uno dei suoi membri o di terzi, a prescrivere o acquistare prodotti o servizi di Fujirebio.
- (ii) Non è diretto a, e non è autorizzato a, influenzare lo sviluppo o il risultato dello Studio di materiale, linee guida o parere che vengano realizzati in conformità all'Accordo.

7.2 Il Promotore garantisce che nel dare esecuzione al presente contratto osserverà tutte le leggi nazionali e internazionali applicabili, i regolamenti, i codici di condotta e le disposizioni amministrative, quali, a titolo esemplificativo e non esaustivo il D.Lgs. 231/2001, il D.Lgs. 165/2001 quelle per la lotta

contro il riciclaggio e contro la corruzione di funzionari pubblici (inclusi a titolo esemplificativo e non esaustivo lo US Foreign Corrupt Practices Act e lo UK Anti Bribery Act), il codice etico Assobiomedica e il MedTech Europe Code of Ethical Business practice (disponibili su [www.assobiomedica.it](http://www.assobiomedica.it) e [www.medtecheurope.org](http://www.medtecheurope.org)) e che non adotterà alcuna azione o commetterà alcuna omissione che possano esporre Fujirebio a sanzioni ai sensi di leggi, regolamenti o disposizioni amministrative in qualunque paese. La violazione a qualsiasi delle disposizioni di legge e delle norme di comportamento sopra previste anche se non ripetuta da parte del Promotore darà diritto a Fujirebio di dichiarare risolto il contratto a norma dell'art. 1456 cod. civ.7.2 Le Parti si impegnano a rispettare reciprocamente la normativa in materia di anticorruzione, di cui alla L. 190/2012 e al D.lgs. 231/2001, e ad astenersi da qualsiasi comportamento che sia vietato dalle norme nazionali o da altre norme contro la corruzione applicabili (di seguito collettivamente "Norme contro la corruzione").

7.3 Le Parti dichiarano di aver preso visione e di essere a conoscenza dei relativi contenuti e prescrizioni dei seguenti documenti:

- codice etico Assobiomedica e il MedTech Europe Code of Ethical Business practice (disponibili su [www.assobiomedica.it](http://www.assobiomedica.it) e [www.medtecheurope.org](http://www.medtecheurope.org))

- Piano triennale di prevenzione della corruzione e della trasparenza, adottato da IFO-IRE, disponibile sul sito istituzionale all'indirizzo: <https://www.ifo.it/amministrazione-trasparente/altri-contenuti-prevenzione-corruzione/>

7.4 Le Parti riconoscono ed accettano reciprocamente che il puntuale rispetto degli obblighi previsti al paragrafo precedente riveste carattere essenziale e che qualsiasi violazione delle disposizioni di cui al presente articolo autorizzerà le Parti adempienti a tali obblighi a risolvere unilateralmente il presente Accordo ai sensi dell'art. 1456 c.c.

7.5 Le Parti si impegnano all'osservanza, per quanto di rispettiva competenza, delle disposizioni inerenti alla tracciabilità dei flussi finanziari di cui all'art. 3 della Legge 13 agosto 2010, n. 136 e s.m.i.

## **8. Responsabilità e risarcimenti**

8.1 La stipula del presente Accordo è esclusivamente finalizzata a quanto previsto in oggetto ed esclude l'instaurazione di qualsivoglia rapporto di società, associazione, cointeressenza o corresponsabilità fra le Parti, di modo che nessuna di esse potrà mai essere ritenuta responsabile delle obbligazioni dell'altra, anche nei confronti dei terzi.

8.2 Il Promotore, si impegna a tenere indenne e manlevare Fujirebio da qualsiasi perdita, danno, costo e spesa eventualmente sostenuta in relazione a qualsiasi rivendicazione, procedimento o indagine derivante dallo Studio.

8.3 Le Parti si impegnano altresì a svolgere con diligenza del buon professionista, nel pieno rispetto del contratto e delle vigenti prescrizioni legislative, regolamentari e amministrative applicabili, le attività dell'Accordo.

## **9. Protezione dei dati personali**

9.1 Il Promotore si impegna a provvedere al trattamento dei dati personali relativi ai soggetti coinvolti nell'ambito dello Studio in conformità alla normativa vigente e in particolare a quanto disposto dal Regolamento (UE) n. 2016/679 (GDPR) e successive applicazioni.

9.2 Nell'ambito del presente Accordo non si effettuerà un trattamento di dati personali, anche alla luce di quanto stabilito all'articolo 5.1, lett. c) del presente Accordo.

9.3 Resta fermo che, qualora ai fini del presente Accordo, sia previsto un trattamento di dati personali, questo dovrà avvenire legittimamente, con correttezza e trasparenza nei confronti dell'interessato ai sensi dell'art. 5 GDPR e nei limiti delle finalità di cui al presente Accordo, nonché in forma pseudonimizzata e assicurando l'attuazione del principio di minimizzazione nell'utilizzo dei dati, ossia il trattamento esclusivamente di quelli adeguati, pertinenti e limitati a quanto necessario al raggiungimento delle finalità del presente Accordo, ai sensi dell'art. 6, lett. a), e la conservazione esclusivamente per il tempo necessario allo scopo.

9.4 Inoltre, qualora sia previsto un trattamento di dati personali, le Parti si impegnano ad adottare tutte le misure di sicurezza tecniche e organizzative adeguate ai sensi dell'art. 32 GDPR, garantendo, altresì, un livello di sicurezza, anche informatica, adeguato al rischio, tenuto conto della natura, dell'ambito di applicazione, del contesto e delle finalità del trattamento, nonché dei rischi aventi probabilità e gravità diverse per i diritti e le libertà delle persone fisiche.

9.5 Infine, qualora sia previsto un trattamento di dati personali, le Parti garantiscono che (se richiesto dalla legislazione applicabile in materia di protezione dei dati) stipuleranno un accordo di trattamento dei dati / condivisione dei dati / accordo di contitolarità prima che qualsiasi dato personale - anche in forma pseudonimizzata - venga condiviso e che tutte le persone che parteciperanno alle attività realizzate nell'ambito del presente Accordo saranno soggette all'obbligo di non divulgazione ed alla massima riservatezza in relazione ai dati personali e, più in generale, alle informazioni trattate.

Ai soli fini di cui ai commi 2, 3, 4 del presente articolo, le Parti designano sin da ora come proprio Data Protection Officer (D.P.O.), rispettivamente:

- Per il Promotore: Scudo Privacy S.r.l., nella persona del Dott. Carlo Villanacci, raggiungibile al seguente indirizzo E-mail: [dpo@scudoprivacysrl.com](mailto:dpo@scudoprivacysrl.com) ;

- Per Fujirebio Europe N.V.: [privacy@fujirebio.com](mailto:privacy@fujirebio.com) .

## **10. Proprietà dei dati dello Studio e pubblicazioni**

### *Proprietà dei dati dello Studio*

10.1 In conformità a quanto previsto dall' art. 1 secondo comma, lett. C del Decreto Ministeriale del 17 dicembre 2004, per quanto di applicazione, la proprietà dei dati del presente Studio, la loro esecuzione e i loro risultati saranno di esclusiva proprietà del Promotore, indipendentemente dalla piena e indiscussa titolarità di Fujirebio del prodotto e di tutti i diritti ad esso afferenti in conformità alla normativa vigente.

10.2 In considerazione delle finalità no profit dello Studio, il Promotore dichiara e garantisce fin ora che non utilizzerà i dati e i risultati dello Studio per finalità commerciali, né tantomeno procederà ad eventuali richieste di registrazione di brevetto, ma si limiterà alla pubblicazione e alla diffusione dei dati e dei risultati alla comunità scientifica.

10.3 Fatto salvo quanto previsto nel presente Contratto, a Fujirebio non viene fornita alcuna licenza esplicita o implicita o altro diritto in base a brevetti, domande di brevetto, segreti commerciali o altri diritti di proprietà del Promotore. Fujirebio riconosce che nulla nel presente documento creerà, o sarà interpretato in modo da creare, alcuna licenza per Fujirebio o alcun obbligo di stipulare qualsiasi altro accordo in merito.

10.4 Le 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 dello Studio, ma a prescindere e indipendentemente dalla sua conduzione e dai suoi obiettivi (sideground knowledge).

## Pubblicazione dei dati dello Studio

10.5 Il Promotore si impegna a diffondere alla comunità scientifica e a pubblicare i dati risultanti dallo Studio e accetta che qualsiasi proposta di pubblicazione o presentazione relativa allo Studio sarà sottoposta a Fujirebio per la revisione trenta (30) giorni prima della sua presentazione per la pubblicazione o presentazione, per consentire a Fujirebio di proteggere la sua proprietà intellettuale. Fujirebio farà tutto il possibile per rivedere la pubblicazione (la cui revisione sarà limitata alla protezione della sua proprietà intellettuale) non appena ricevuta la proposta di pubblicazione ed entro un massimo di dieci (10) giorni.

10.6 Il Promotore prende atto e riconosce di essere pienamente in linea con Fujirebio in relazione alla necessità ed opportunità di fornire la massima divulgazione dei contenuti dello Studio condividendo in tal modo quanto affermato dalla comunità scientifica nazionale e internazionale.

10.7 Il Promotore garantisce, altresì, che tutte le pubblicazioni avverranno nel rispetto delle disposizioni in materia di tutela della proprietà intellettuale ed industriale relative ai Prodotti in Studio di proprietà di Fujirebio oltre che nel rispetto di qualunque informazione confidenziale fornita da Fujirebio per la realizzazione dello Studio.

### **11. Obblighi di riservatezza**

Per tutta la durata dell'Accordo e per 10 (dieci) anni dopo il termine dello stesso per qualsivoglia ragione, le Parti si impegnano, anche per conto di tutte le persone coinvolte a diverso titolo nello Studio, a trattare in modo confidenziale, a non utilizzare per fini diversi da quelli oggetto del presente Accordo nonché a non divulgare a terzi, non autorizzati, i fatti, le conoscenze, le informazioni, i documenti, il know-how e altro materiale acquisito attraverso informazioni, dati e documenti di carattere confidenziale forniti dalle Parti o messe a disposizione reciprocamente ("Informazioni confidenziali"), anche quando non specificamente e visibilmente qualificati ed indipendentemente dall'apposizione sugli stessi della dicitura "confidenziali" o "riservati" o "segreti", fatto salvo un diverso accordo tra le Parti, ai sensi della Direttiva (UE) 2016/943 e degli artt. 98-99 del D.lgs. 30/2005 "Codice della Proprietà Industriale", da ultimo modificato con Legge 24 luglio 2023, n. 102. In caso la richiesta di divulgazione delle informazioni confidenziali provenga da organi dello stato o organi giurisdizionali, le Parti se ne daranno immediata notifica.

### **12. Durata**

12.1 Il presente Accordo avrà durata a partire dalla data di sottoscrizione dell'Accordo fino alla data di pubblicazione da parte del Promotore del rapporto finale dello Studio che sarà inviato a Fujirebio.

12.2 Eventuali proroghe dell'Accordo conseguenti a proroghe dello Studio dovranno essere concordate per iscritto tra le Parti come anche disciplinato dal successivo articolo 13.

12.3 Ciascuna delle Parti potrà recedere dal presente Accordo con preavviso di almeno trenta giorni. Tale preavviso dovrà essere notificato alla controparte a mezzo pec.

Per il Promotore: [dircire@cert.ifo.it](mailto:dircire@cert.ifo.it) ;

Per Fujirebio Europe N.V.: [Rikkert.Maertens@fujirebio.com](mailto:Rikkert.Maertens@fujirebio.com) (non è disponibile la posta elettronica certificata-PEC) e [Fujirebio@legalmail.it](mailto:Fujirebio@legalmail.it) .

12.4 In ogni caso di cessazione anticipata del presente Accordo diversa dall'inadempimento imputabile al Promotore, sarà dovuta da parte di Fujirebio il corrispettivo relativo alle attività fino ad allora svolte da parte del Promotore.

### **13. Modifiche dell'Accordo**



Salvo ove diversamente disposto, il presente Accordo non potrà essere modificato, variato o risolto se non in virtù di un Accordo scritto firmato dalle Parti.

#### **14. Cessione dell'Accordo**

Nessuna delle Parti potrà cedere o trasferire i propri diritti od obblighi previsti dal presente Accordo, direttamente o indirettamente, parzialmente o interamente, in assenza di un preventivo consenso scritto dall'altra parte.

#### **15. Comunicazioni**

Qualsiasi notifica o comunicazione richiesta o conseguita ai sensi del presente Accordo dovrà essere effettuata per iscritto e si considererà regolarmente e validamente effettuata mediante posta elettronica certificata-pec indicate al precedente articolo.

Tali comunicazioni dovranno essere inviate in ciascun caso ai seguenti indirizzi:

- a) Per Promotore  
Nome: Francesca Rollo  
E-mail: [francesca.rollo@ifo.it](mailto:francesca.rollo@ifo.it)
  
- b) Per Fujirebio HQ  
Nome: Rikkert Maertens  
E-mail: [rikkert.maertens@fujirebio.com](mailto:rikkert.maertens@fujirebio.com) (non è disponibile la posta elettronica certificata-PEC)
  
- c) Per Fujirebio Italia  
Nome: Corinna Orsini  
E-mail: [corinna.orsini@fujirebio.com](mailto:corinna.orsini@fujirebio.com)

#### **16. Legge applicabile e foro competente**

16.1 Tutte le previsioni di cui al presente Accordo saranno retti ed interpretati ai sensi delle leggi della Repubblica Italiana. Per quanto non espressamente previsto dal presente Accordo, si fa rinvio alle norme generali di legge.

16.2 Le Parti concordano di definire amichevolmente qualsiasi vertenza che possa nascere circa l'interpretazione e/o l'esecuzione del presente Accordo. In caso contrario il foro di Roma avrà competenza esclusiva.

#### **17. Oneri fiscali**

17.1 L'imposta di bollo sull'originale informatico è assolta in modo virtuale dal Promotore ai sensi dell'art. 15 del D.P.R. n. 642/1972, come da D.M. del Ministero dell'Economia e Finanze del 17 giugno 2014, n. Aut. 1551604 del 2004.

17.2 Il presente contratto è assoggettato a registrazione solo in caso d'uso. Le spese di registrazione sono a carico esclusivo della parte che la richiede.

#### **18. Disposizioni finali**

18.1 Il presente Accordo costituisce l'intero Accordo intercorrente tra le Parti con riferimento alla materia in oggetto e sostituisce ogni altro precedente contratto tra le Parti.

18.2 Qualora una o più delle clausole contenute nel presente contratto, o anche solo una parte di esse, sia o venga dichiarata invalida, illecita, illegittima o comunque inefficace tale circostanza non

pregiudicherà la validità, opponibilità o efficacia delle altre disposizioni ivi contenute. In tal caso le Parti si impegnano fin d'ora a sostituire secondo buona fede le clausole del contratto che dovessero risultare invalide e/o inefficaci con altre che, per quanto possibile, realizzino la stessa funzione.

18.3 Il presente Accordo è stato redatto in lingua italiana e inglese; in caso di incongruenza, prevarrà il testo italiano.

Letto, approvato e sottoscritto digitalmente dalle Parti ai sensi del D.lgs. 82/2005 s.m.i. e norme collegate.

Per il Promotore

Il Direttore Generale f.f.

Dott.ssa Laura Figorilli

Per Fujirebio

Il Direttore Marketing

Dr Rikkert Maertens

Allegati

1      Protocollo



**Scientific collaboration agreement for the realisation of the study:**

***'EVALUATION OF PRECURSOR M+ METHYLATION ASSAY IN FORMALIN-FIXED PARAFFIN-EMBEDDED SAMPLES OF OROPHARYNGEAL CARCINOMA'***

(hereinafter referred to as the 'Agreement')

between

IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri (IFO) - Istituto Nazionale Tumori Regina Elena (IRE), with registered office in Rome, via Elio Chianesi 53, C.F. 02153140583 and P.IVA 01033011006, legally represented by the f.f. General Manager Dr. Laura Figorilli (hereinafter the "Promoter")

e

Fujirebio Europe N.V., a Belgian company, with its registered office at 9052 Zwijnaarde, Technologiemark 6, Belgium, registered in the Belgian Commercial Register under No 0427 550 660 (RPR Gent), represented by Rikkert Maertens, Marketing Manager, (hereinafter referred to as 'Fujirebio')

The Promoter and Fujirebio are also referred to individually as the 'Party' and jointly as the 'Parties'.

**FOREWORD**

- (xiii) The Promoter of the single-centre, retrospective, observational study of a biological nature entitled: "*EVALUATION OF PRECURSOR M+ METHYLATION ASSAY IN FORMALIN-FIXED PARAFFIN-EMBEDDED SAMPLES OF OROPHARYNGEAL CARCINOMA*" (hereafter "Study") is IFO, which is a public legal entity and, as a Scientifically-oriented, single-specialty oncology Hospitalization and Treatment Institute, is engaged in care, biomedical research and training;
- (xiv) IFO pursuant to Article 1 of Legislative Decree no. 288 of 16 October 2003, as amended by Legislative Decree no. 200 of December 23, 2022, "Reorganisation of the discipline of the Institutes of Hospitalization and Treatment of Scientific Character", is a body of the National Health Service that, according to standards of excellence, pursues research purposes, mainly clinical and translational, in the biomedical field and in that of the organisation and management of health services and performs highly specialised hospitalisation and treatment services or carries out other activities having the characteristics of excellence referred to in Article 13, paragraph 3, letter d);
- (xv) IFO, in accordance with the provisions of Article 8, paragraph 5 of the aforementioned Legislative Decree 2003/288, may enter into agreements and conventions, establish and/or participate in consortia, partnerships or corporations, with public and private entities whose qualification and suitability is ascertained;

- (xvi) The scientific co-ordination of the Study is entrusted to Dr. Francesca Rollo, medical researcher at the U.O.C. Anatomia Patologica - IFO-IRE, Principal Investigator of the Study.
- (xvii) The Promoter on its own initiative and under its own responsibility intends to conduct the Study, as specified in the Protocol (Annex 1), to
  - 1) To assess the methylation of the FAM19A4 and miR124-2 genes using the PreCursor-M+ methylation assay in HPV-related OPSCCs versus HPV-negative OPSCCs and in HPV-positive and HPV-negative benign head and neck lesions (squamous papillomas).
  - 2) Correlate the methylation status of these two genes with demographic/clinical/behavioural variables and follow-up data.
  - 3) To assess the potential added value of FAM19A4 and miR124-2 methylation to improve risk stratification of patients, currently based only on HPV DNA and/or p16ink4A cellular protein (p16) expression, as a surrogate marker of transforming viral infections;
- (xviii) The Lazio Area 5 Territorial Ethics Committee evaluated/noted the Study (Ethics Committee Register No. IFO/51/23(2872) NOT back) by Minute No. 6 of 25 October 2023;
- (xix) The study will be conducted in accordance with current legislation on observational studies;
- (xx) The Study, as far as applicable, is considered to be non-profit making, consistent with the provisions of the Decree of the Minister of Health of 30 November 2021;
- (xxi) The execution of the Study requires the availability of economic resources and, in view of this circumstance, the Promoter intends to avail itself of contributions from companies or third parties, willing to contribute to the realisation of the Study;
- (xxii) Fujirebio designs, manufactures and sells a wide range of medical products for use mainly in the field of in vitro diagnostics;
- (xxiii) Therefore, to this end, on the basis of agreements between the Parties, Fujirebio granted a contribution as described below (hereinafter the 'Contribution')
- (xxiv) Fujirebio, following adequate evaluation and analysis, in compliance with the provisions in force concerning in vitro diagnostic medical devices, as well as with its own internal procedures governing the disbursement of financial support aimed at supporting the activity of clinical studies, considers that the Study has a significant scientific value that may be of mutual benefit to both parties, that the Promoter has the technical and scientific skills to manage the Study, and, therefore, has resolved to proceed with the disbursement of the Contribution.

That being said, the Parties agree as follows.

#### **4. Premises and Definitions**

1.1 The recitals of the Agreement and the annexes constitute to all intents and purposes an integral, substantial and binding part of the Agreement.

1.2 The terms defined in the Agreement shall be used with the specific meaning ascribed to them in the Agreement. Terms defined in the singular shall also be understood in the plural if the context so requires and vice versa.

#### **5. Subject of the Agreement**

In consideration of what is stated in point v of the introduction and following the agreements between the Parties, by signing the Agreement, Fujirebio undertakes to provide the Promoter, who accepts, with the Contribution necessary for the purposes of carrying out the Study, which consists precisely of

- (iv) supply of 3 Precursor-M+ kits and related reagents (hereinafter referred to as 'products');

- (v) Provision of the instruments RT PCR MIC (Ref. ESAB4359659), Extractor MGI Tech (Ref. MGI9500000130) and Fluorimeter Qubit (Ref. ESTHQ33239C). The instruments, all small in size, will be installed at the laboratory and will remain for the duration of the Study;
- (vi) the economic contribution of 10,000.00 euro (ten thousand/00 euro) (net of VAT pursuant to Presidential Decree no. 633/1972) (see specifications in Article 9).

#### **6. Study Duration**

The study has a duration of one year, starting from the date of acknowledgement by the Ethics Committee to 31 December 2024.

#### **4. Supply of products, provision of tools, financial contribution**

4.1 Fujirebio undertakes to provide the products free of charge and to make the tools available to the Promoter for the duration and purposes of the Study on the days agreed by the Parties.

4.2 Furthermore, in order to enable Fujirebio to assess the adequacy of the quantities of the Products and the timing of their supply in accordance with the provisions of the Protocol, the Promoter undertakes to communicate to Fujirebio the schedule of the products required for the Study

4.3 The Promoter shall use the Products and Tools exclusively for the purposes of the Study and shall not make any other use of them.

4.4 The Promoter shall also be obliged to use the products and instruments and to ensure that they are used in accordance with the management and use procedures set out below by Fujirebio in compliance with the relevant regulations and with the regulations in force concerning in vitro medical diagnostic devices or for research use.

In particular, the Promoter undertakes that

- (i) Products are stored in a closed and secure area in accordance with the required storage requirements and according to the regulations in force
- (ii) The instruments are used as described in the user manual and according to the instructions that will be given
- (iii) Used products or any unused supplies at the end of the study are disposed of properly in accordance with current legislation

4.5 Upon signature of the Agreement and throughout the duration of the Study Fujirebio shall communicate to the Promoter all information that may amend or supplement the known data on the Products and/or Tools by way of example product data sheets, etc.

4.6 Notwithstanding Clause 6.1, deliveries of Products subsequent to the first delivery shall be subject to the receipt of a written report with the results (hereinafter the "Report") proving the progress of the Study.

4.7 It is expressly understood that Fujirebio shall be responsible for the supply of the Products, the provision of the Tools and the provision of financial contribution. Fujirebio shall therefore indemnify and hold harmless the Promoter from any direct losses, damages, costs and expenses that it may incur in relation to any claims, proceedings or investigations arising from the supply of the Products. In no event shall either party be liable for any consequential damages.

4.8 The supply of the products in the quantities set forth in Article 2 above, as well as the provision of the tools and the disbursement of the financial contribution will be made on condition that

(i) The Promoter obtains and maintains throughout the duration of the Study the necessary authorisations to conduct the Study from the relevant Ethics Committee.

(ii) There are no safety problems with the Products and/or Tools supplied and/or made available by Fujirebio that could be harmful to the health of persons in any way involved in the Practice.

4.9 The Promoter undertakes to disclose to Fujirebio details of any other companies financing the Practice and to keep Fujirebio's product data confidential as detailed in Article 11.

## **5. Conditions for making the liberal contribution**

5.1 The Promoter hereby guarantees the following:

- i. to be solely responsible for the firm
- j. to define the standard operating procedures to be used for the preparation and conduct of the Study
- k. to be responsible for the data *management* of the Practice, including the collection and analysis of data, its collection in the appropriately validated clinical database and its storage in accordance with applicable laws and regulations. Pursuant to applicable privacy laws and regulations, and to the extent that these are applicable for the purposes of this Agreement, the Practice shall be considered the data controller of all resulting personal data. Under no circumstances will personal data be shared with Fujirebio, not even on a pseudonymised basis. Fujirebio will only have access to aggregated study results and draft publications, but under no circumstances to patient-related data and/or individualised samples of human body material;
- l. to provide Fujirebio with a written report evidencing the progress of the Study and the results (hereinafter referred to as the "Report") and a final report at the conclusion of the Study, as detailed below (letter g);
- m. to, if applicable, collect, record, process and report all reports of any incidents, giving appropriate and timely notice thereof to the Products and/or Instrumentation used for the purpose of the Study in accordance with the surveillance procedure set forth in Article 11 of Legislative Decree No. 332/2000 and also in accordance with the Protocol;
- n. to undertake not to use Fujirebio's name, coat of arms or logo in press releases or product promotion or for other commercial purposes without Fujirebio's prior written consent;
- o. The contribution of EUR 10,000.00 will be disbursed by Fujirebio on the following dates:
  - (iii) 75%, amounting to EUR 7,500.00 (seven thousand five hundred/00 euros) at the beginning of the firm's work;
  - (iv) 25% or EUR 2,500.00 (two thousand five hundred/00) upon completion of the work of the Study, subject to delivery of the final report to Fujirebio
- p. Payment shall be made to the following bank account within 30 days from the date of receipt of the invoice by Fujirebio:

Account holder: IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri (IFO)

Bank details: IBAN: IT58J0200805316000400000886

5.2 The Promoter shall invoice Fujirebio for the above amounts until the completion of all the steps mentioned above (to Fujirebio's satisfaction and on precise indications provided by Fujirebio. Fujirebio shall pay the invoiced amount no later than 60 (sixty) days after receipt by Fujirebio of the invoice. The above amounts are stated exclusive of VAT.

Invoicing address: FUJIREBIO EUROPE N.V., Technologiepark 6, B 9052 ZWIJNAARDE (GENT), Belgium - VAT number: BE 0427.550.660 - Cross-European invoicing (VAT: 0%)

## **6. Conduct of the Study**

6.1 The Promoter will support the Study as legal sponsor. The scientific coordination activity is entrusted to Dr. Rollo, medical researcher at UOC Anatomia Patologica of IFO-IRE.

6.2 The Promoter undertakes to comply with the terms and conditions of the Agreement and shall ensure that the personnel involved in the conduct of the Study comply with the terms and conditions contained therein and therefore are fully aware of them and accept them in full.

6.3 The Study shall be carried out by the Promoter in compliance with the following:

a. in accordance with the instructions for use of the kit and in accordance with the Protocol and any amendments thereto;

b. only after obtaining the necessary authorisations including, but not limited to, the single opinion of the Ethics Committee;

c. in accordance with current legislation and in particular in compliance with the Declaration of Helsinki and the provisions in force in the field of clinical trials.

d. to the extent applicable and in any case in the case of prospective specimen collection or specimen collection involving additional risks to the trial subject, the Institute and Principal Investigator declare and warrant that written informed consent has been or will be obtained from the patient from whom the specimens were taken. In the case of remaining or archived/retrospective samples, the Institute and Principal Investigator declare and warrant that local regulations and ethics committee requirements have been followed. The Institute and Principal Investigator warrant that a/ appropriate written informed consent was obtained directly from the subject/donor at the time of the original sample collection, or b/ ethics committee (IRB) approval was obtained, or c/ the subject/donor did not object to the use of the sample for medical research (if required by local regulations).

6.4 The authorisations shall provide clear evidence that the Study shall be conducted with the contribution of Fujirebio and it is understood that the effectiveness of the Agreement is subject to the condition precedent of the issuance by the competent Ethics Committee of the single opinion. Therefore, in the absence of said single opinion, the Agreement shall have no effect.

6.5 The Promoter shall have the right to make any changes to the protocol that may be necessary for the good conduct of the Practice by promptly notifying Fujirebio and it is understood that no significant change may be made without prior consultation with Fujirebio and it is understood that in the presence of a significant change Fujirebio reserves the right to consider whether to discontinue the grant.

6.6 For the purposes of the Agreement, a significant change is defined as any change to the protocol that affects the use of reagents and that may have an impact on the labelling of the products or that affects the planning of the Trial or that has significant impacts in terms of patient safety.

## **7. Compliance**

7.1 The Promoter and Fujirebio declare and guarantee that the payment of the contribution:

(iii) is not conditional upon or related in any way to the past present and potential future use of Fujirebio's products or services. It is not (and shall not be construed as) an inducement for the Promoter, any of its members or any third party, to prescribe or purchase Fujirebio's products or services.

(iv) It is not intended to, and is not authorised to, influence the development or outcome of the study of material, guidelines or advice to be given in accordance with the Agreement.

7.2 The Promoter warrants that in executing this contract it will comply with all applicable national and international laws, regulations, codes of conduct and administrative provisions, such as, but not limited

to, Legislative Decree 231/2001, Legislative Decree 165/2001, the US Foreign Corrupt Practices Act and the UK Anti Bribery Act, the US Anti Bribery Act, the US Anti Money Laundering Act and the UK Anti Bribery Act. 165/2001 those for the fight against money laundering and against the corruption of public officials (including but not limited to the US Foreign Corrupt Practices Act and the UK Anti Bribery Act), the Assobiomedica Code of Ethics and the MedTech Europe Code of Ethical Business practice (available at [www.assobiomedica.it](http://www.assobiomedica.it) and [www.medtecheurope.org](http://www.medtecheurope.org)) and that it will not take any action or commit any omission that may expose Fujirebio to sanctions under any law, regulation or administrative provision in any country. Breach of any of the above legal provisions and rules of conduct, even if not repeated by the Promoter, shall entitle Fujirebio to declare the contract terminated in accordance with article 1456 of the Italian civil code. 7.2 The Parties undertake to mutually comply with the anti-corruption regulations, as per Law 190/2012 and Legislative Decree 231/2001, and to refrain from any conduct that is prohibited by national or other applicable anti-corruption regulations (hereinafter collectively "Anti-Corruption Regulations").

7.3 The Parties declare that they have read and are aware of the contents and requirements of the following documents:

- Assobiomedica Code of Ethics and the MedTech Europe Code of Ethical Business Practice (available at [www.assobiomedica.it](http://www.assobiomedica.it) and [www.medtecheurope.org](http://www.medtecheurope.org))

- Three-year plan for the prevention of corruption and transparency, adopted by IFO-IRE, available on the institutional website at: <https://www.ifo.it/amministrazione-trasparente/altri-contenuti-prevenzione-corruzione/>

7.4 The Parties mutually acknowledge and accept that the punctual fulfilment of the obligations provided for in the preceding paragraph is essential and that any breach of the provisions of this Article shall entitle the Parties performing such obligations to terminate this Agreement unilaterally pursuant to Article 1456 of the Civil Code.

7.5 The Parties undertake to comply, to the extent of their respective competences, with the provisions concerning the traceability of financial flows pursuant to Article 3 of Law No. 136 of 13 August 2010, as amended and supplemented.

## **8. Liability and Compensation**

8.1 The entering into of this Agreement is solely for the purpose of the provisions hereof and excludes the establishment of any relationship of partnership, association, co-interest or co-responsibility between the Parties, so that neither of them shall ever be held liable for the obligations of the other, also towards third parties.

8.2 The Promoter agrees to indemnify and hold Fujirebio harmless from any and all losses, damages, costs and expenses that may be incurred in connection with any claim, proceeding or investigation arising out of the Study.

8.3 The Parties also undertake to perform the activities of the Agreement with the diligence of a good professional, in full compliance with the Agreement and the applicable legislative, regulatory and administrative provisions.

## **9. Protection of Personal Data**

9.1 The Promoter undertakes to provide for the processing of personal data relating to the persons involved in the Study in accordance with the legislation in force and in particular with the provisions of Regulation (EU) No. 2016/679 (GDPR) and subsequent applications.



9.2 Personal data shall not be processed within the scope of this Agreement.

9.3 It remains understood that, if for the purposes of this Agreement, any processing of personal data is envisaged, this shall be done lawfully, with fairness and transparency towards the data subject pursuant to Art. 5 GDPR and within the limits of the purposes of this Agreement, as well as in pseudonymised form and ensuring the implementation of the principle of minimisation in the use of data, i.e. the processing only of those data that are adequate, relevant and limited to what is necessary to achieve the purposes of this Agreement, pursuant to Article 6(a), and storage only for the time necessary for the purpose.

9.4 Furthermore, if the processing of personal data is envisaged, the Parties undertake to adopt all appropriate technical and organisational security measures pursuant to Article 32 GDPR, also guaranteeing a level of security, including IT security, appropriate to the risk, taking into account the nature, scope, context and purposes of the processing, as well as risks having different probability and severity for the rights and freedoms of natural persons.

9.5 Finally, in the event that any processing of personal data is envisaged, the Parties hereby guarantee that they shall (if required by the applicable data protection legislation) enter into a Data Processing Agreement / Data Sharing / Joint Controller Agreement before any personal data – even in pseudonymized form – is shared and that all persons participating in various capacities in the activities carried out within the framework of this Agreement shall be subject to the obligation of non-disclosure and strict confidentiality in relation to personal data and more generally to the information processed.

For the sole purposes of paragraphs 2, 3, 4 of this Article, the Parties hereby designate as their Data Protection Officer (D.P.O.), respectively:

- For the Promoter: Scudo Privacy S.r.l., in the person of Mr. Carlo Villanacci, who can be reached at the following e-mail address: [dpo@scudoprivacysrl.com](mailto:dpo@scudoprivacysrl.com) ;

- For Fujirebio Europe N.V.: [privacy@fujirebio.com](mailto:privacy@fujirebio.com) .

## **10. Ownership of study data and publications**

### *Ownership of Study Data*

10.1 Pursuant to the provisions of Article 1, second paragraph, letter C of the Ministerial Decree of 17 December 2004, to the extent applicable, the ownership of the data of this Study, their execution and their results shall be the exclusive property of the Promoter, irrespective of Fujirebio's full and undisputed ownership of the product and all rights pertaining thereto in accordance with the applicable law.

10.2 In consideration of the non-profit purposes of the Study, the Promoter hereby declares and warrants that it shall not use the data and results of the Study for commercial purposes, nor shall it proceed to any patent applications, but shall limit itself to the publication and dissemination of the data and results to the scientific community.

10.3 Except as provided in this Agreement, Fujirebio is not granted any express or implied licence or other right under any patents, patent applications, trade secrets or other proprietary rights of the Promoter. Fujirebio acknowledges that nothing herein shall create, or be construed to create, any licence for Fujirebio or any obligation to enter into any other agreement in respect thereof.

10.4 The Parties mutually acknowledge that they shall retain ownership of the industrial and intellectual property rights relating to their prior knowledge (background knowledge) and knowledge developed or obtained in the course of the Study, but irrespective of and independently of its conduct and objectives (sideground knowledge).

## Publication of Study Data

10.5 The Promoter agrees to disseminate to the scientific community and publish the data resulting from the Study and agrees that any proposal for publication or submission relating to the Study will be submitted to Fujirebio for review thirty (30) days prior to its submission for publication or submission to allow Fujirebio to protect its intellectual property. Fujirebio will use its best efforts to review the publication (which review will be limited to the protection of its intellectual property) as soon as it receives the proposal for publication and within a maximum of ten (10) days.

10.6 The Promoter acknowledges and recognises that it is fully in line with Fujirebio in relation to the need and opportunity to provide the widest possible dissemination of the contents of the Study, thus sharing the views of the national and international scientific community.

10.7 The Promoter also warrants that all publications shall be made in compliance with the provisions on the protection of intellectual and industrial property relating to the Study Products owned by Fujirebio as well as in compliance with any confidential information provided by Fujirebio for the purposes of the Study.

## 11. Confidentiality obligations

Throughout the duration of the Agreement and for 10 (ten) years after its termination for any reason whatsoever, the Parties undertake, also on behalf of all the persons involved in different capacities in the Firm, to treat as confidential, not to use for purposes other than those covered by this Agreement and not to disclose to unauthorised third parties the facts, knowledge, information, documents know-how and other material acquired through information, data and documents of a confidential nature provided by the Parties or made mutually available to each other ("Confidential Information"), even when not specifically and visibly qualified and regardless of whether they are marked "confidential" or "reserved" or "secret", unless otherwise agreed between the Parties, pursuant to Directive (EU) 2016/943 and Articles. 98-99 of Legislative Decree No. 30/2005 "Industrial Property Code", as last amended by Law No. 102 of 24 July 2023. In case the request for disclosure of the confidential information comes from state organs or judicial bodies, the Parties shall notify each other immediately.

## 12. Duration

12.1 This Agreement shall run from the date of signing of the Agreement until the date of publication by the Promoter of the final report of the Study, which shall be sent to Fujirebio.

12.2 Any extension of the Agreement resulting from extensions of the Study shall be agreed upon in writing between the Parties as also regulated in Article 13 below.

12.3 Either Party may terminate this Agreement by giving at least thirty days' notice. Such notice shall be notified to the other party by pec.

For the Promoter: [dirscire@cert.ifo.it](mailto:dirscire@cert.ifo.it) ;

For Fujirebio Europe N.V.: [Rikkert.Maertens@fujirebio.com](mailto:Rikkert.Maertens@fujirebio.com) (no certified electronic mail-PEC available) and [Fujirebio@legalmail.it](mailto:Fujirebio@legalmail.it) .

12.4 In any case of early termination of this Agreement other than a breach attributable to the Promoter, Fujirebio shall be liable to pay the remuneration for the activities carried out by the Promoter up to that time.

## 13. Amendments to the Agreement

Except as otherwise provided, this Agreement shall not be modified, amended or terminated except by a written Agreement signed by the Parties.

#### **14. Assignment of the Agreement**

Neither party shall assign or transfer its rights or obligations under this Agreement, directly or indirectly, in whole or in part, without the prior written consent of the other party.

#### **15. Communications**

Any notice or communication required or obtained under this Agreement shall be in writing and shall be deemed to have been duly and validly given by means of the certified electronic mail-PEC indicated in the preceding Article.

Such communications should be sent in each case to the following addresses:

- d) By Promoter  
Name: Francesca Rollo  
E-mail: francesca.rollo@ifp.it
  
- e) For Fujirebio HQ  
Name: Rikkert Maertens  
E-mail: rikkert.maertens@fujirebio.com (no certified electronic mail-PEC available)
  
- f) For Fujirebio Italy  
Name: Corinna Orsini  
E-mail: [corinna.orsini@fujirebio.com](mailto:corinna.orsini@fujirebio.com)

#### **16. Applicable Law and Jurisdiction**

16.1 All provisions of this Agreement shall be governed by and construed in accordance with the laws of the Italian Republic. For anything not expressly provided for in this Agreement, reference shall be made to the general rules of law.

16.2 The Parties agree to settle amicably any dispute that may arise concerning the interpretation and/or execution of this Agreement. Otherwise, the Court of Rome shall have exclusive jurisdiction.

#### **17. Tax charges**

17.1 The stamp duty on the computerised original is paid virtually by the Promoter pursuant to Article 15 of Presidential Decree No. 642/1972, as per Ministerial Decree of the Ministry of Economy and Finance of 17 June 2014, No. Aut. 1551604 of 2004.

17.2 This agreement is subject to registration only in case of use. The costs of registration shall be borne exclusively by the party requesting it.

#### **18. Final Provisions**

18.1 This Agreement constitutes the entire Agreement between the Parties with respect to the subject matter hereof and supersedes all prior agreements between the Parties.

18.2 Should one or more of the clauses contained in this agreement, or even only part of them, be or be declared invalid, illegal, illegitimate or in any case ineffective, this shall not affect the validity, enforceability or effectiveness of the other provisions contained herein. In this case the Parties undertake

as of now to replace in good faith the provisions of the contract that are invalid and/or ineffective with others that, as far as possible, fulfil the same function.

18.3 This Agreement has been drafted in English and Italian, in the event of any inconsistency, the Italian text will prevail.

Read, approved and digitally signed by the Parties pursuant to Legislative Decree No. 82/2005, as amended and supplemented.

For the Promoter

The Acting Director General

Dr Laura Figorilli

For Fujirebio

The Marketing Director

Dr Rikkert Maertens



Attachments

1 Protocol

**VALUTAZIONE DEL TEST DI METILAZIONE PRECURSOR-M+ IN CAMPIONI  
TISSUTALI DI CARCINOMA OROFARINGEO FISSATI IN FORMALINA E INCLUSI IN  
PARAFFINA**

**CENTRO PROPONENTE/SPONSOR dello studio (non-profit):**

**IFO-IRE Istituto Nazionale Tumori Regina Elena**

Via Elio Chianesi, 53 – 00144 ROMA

**Principal Investigator:**

Dr.ssa Francesca Rollo - UOC Anatomia Patologica IRE

Tel. 06.5266.5503

francesca.rollo@ifo.it

**Collaboratori interni IFO:**

Dr.ssa Maria Benevolo – UOC Anatomia Patologica, IRE

Dr.ssa Maria Gabriella Donà – UOSD Dermatologia MST, Ambientale, Tropicale e Immigrazione, ISG

Dr.ssa Eugenia Giuliani – UOSD Dermatologia MST, Ambientale, Tropicale e Immigrazione, ISG

Dr. Renato Covello – UOC Anatomia Patologica, IRE

Dr. Raul Pellini – UOC Otorinolaringoiatria e Chirurgia cervico-facciale, IRE

Dr.ssa Silvia Moretto – UOC Otorinolaringoiatria e Chirurgia cervico-facciale, IRE

**Elaborazione statistica e Monitoraggio e supporto studi clinici IFO**

Dr.ssa Irene Terrenato - tel. 06.5266.2339

Dr.ssa F. Falcioni Direzione Scientifica/MSSC IRE – tel. 06.5266.5353

## Background e Razionale

Il carcinoma squamoso dell'orofaringe (OPSCC) rappresenta una neoplasia rara con un'incidenza di circa 98.000 nuovi casi diagnosticati in tutto il mondo nel 2020 (1). Fattori di rischio coinvolti nell'insorgenza di questa neoplasia sono l'abitudine al fumo, il consumo di alcol e l'infezione da papillomavirus umano (HPV) ad alto rischio (2). Nel mondo la frazione di OPSCC HPV-associati è pari al 30% (3) e le sedi anatomiche principalmente coinvolte sono le tonsille e la base della lingua (4). I tumori HPV-relati mostrano una migliore prognosi e risposta al trattamento rispetto a quelli HPV negativi (5). Attualmente la valutazione di questi pazienti è basata sulla valutazione del DNA dell'HPV e/o dell'espressione della proteina cellulare p16ink4A (p16), come marcatore surrogato delle infezioni virali trasformanti. Tuttavia è stato riportato che il 20-27% dei pazienti con OPSCC HPV-relati può recidivare entro due-tre anni dalla diagnosi (6-7). Queste osservazioni indicano la necessità di migliorare la stratificazione dei pazienti affetti da tumore dell'orofaringe HPV-relato. La proliferazione cellulare indotta da HPV ad alto rischio e la trasformazione maligna sono accompagnati da una riprogrammazione epigenetica del DNA dei geni dell'ospite. In particolare, l'immortalizzazione indotta da HPV è associata ad un aumento progressivo della metilazione del promotore di alcuni geni tra cui FAM19A4 e miR124-2 (8). La metilazione di FAM19A4 è stata identificata come un promettente biomarcatore nel carcinoma cervicale. In uno studio retrospettivo è stato evidenziato che l'analisi della metilazione dei geni FAM19A4 e miR124-2 in campioni citologici e tissutali cervico-vaginali, consente di identificare con successo i carcinomi indipendentemente dall'istotipo e dai diversi tipi di HPV ad alto rischio (9). Inoltre, è stato dimostrato che lo stato di metilazione di questi geni può aiutare a distinguere le lesioni cervicali di alto grado con elevata probabilità di progressione da quelle regressive (10-11). Tuttavia, ad oggi, sono disponibili scarsi dati sui modelli di metilazione in OPSCC e non sono stati condotti studi su FAM19A4 e miR124-2 in OPSCC.

## Disegno dello studio

Studio retrospettivo di natura biologica disegnato al fine di valutare i livelli di metilazione dei geni FAM19A4 e miR124-2 in campioni tissutali, fissati in formalina ed inclusi in paraffina (FFPE), di pazienti con diagnosi primaria di OPSCC.

Lo stato di metilazione di questi geni sarà inoltre valutato in campioni FFPE riferiti a lesioni benigne della testa e del collo.

Infine, come controlli saranno analizzati campioni citologici orali raccolti da pazienti senza lesioni clinicamente evidenti del distretto anatomico della testa e del collo, nell'ambito del progetto Oral/Oropharyngeal HPV in Men At Risk (OHMAR), (Istituti Regina Elena e San Gallicano-Fondazione Bietti RS513/14 – *parere CE IFO CE/417/14*).

## Obiettivi dello studio

Si propone uno studio su una casistica retrospettiva di carcinomi squamosi dell'orofaringe, sia HPV relati che HPV negativi definiti in base alla simultanea valutazione del DNA di HPV e l'espressione della proteina p16.

### Obiettivo primario:

- Valutare lo stato di metilazione dei promotori dei geni FAM19A4 e miR124-2 al fine di determinare se ci sia una diversa proporzione di metilati nei tumori HPV-relati (HPV+) e rispetto a quelli HPV negativi (HPV-)

*Obiettivi secondari:*

- Associare lo stato di metilazione di questi due geni con variabili demografiche, cliniche, comportamentali dei pazienti con tumore dell'orofaringe.
- Valutare la sopravvivenza nei pazienti con tumore dell'orofaringe in relazione allo stato di metilazione dei geni in studio.
- Valutare lo stato di metilazione dei promotori dei geni FAM19A4 e miR124-2 in lesioni benigne della testa e del collo e in campioni orali di soggetti sani con e senza infezione da HPV confrontandolo con quello dei carcinomi.

**POPOLAZIONE IN STUDIO/MATERIALE BIOLOGICO**

Nel presente studio saranno utilizzati gli acidi nucleici estratti da campioni che fanno riferimento a tre diverse popolazioni:

1. Pazienti con diagnosi di carcinoma squamoso dell'orofaringe.
2. Pazienti con diagnosi di lesione benigna della regione testa collo.
3. Soggetti senza lesioni clinicamente evidenti della regione testa collo.

I campioni FFPE che fanno riferimento alle popolazioni 1 e 2 sono ottenuti nell'ambito delle procedure diagnostiche erogate dalla UOC Anatomia Patologica.

I campioni citologici che fanno riferimento alla popolazione 3 sono stati raccolti nell'ambito del progetto OHMAR (Istituti Regina Elena e San Gallicano-Fondazione Bietti RS513/14 - Prot. parere Comitato Etico IFO CE/417/14).

Tutti gli estratti di acidi nucleici dai campioni raccolti nel periodo sono conservati a -80°C presso la UOC Anatomia Patologica.

**Criteri di inclusione:**

Popolazione 1:

- Età  $\geq$  18 anni
- Diagnosi istologicamente confermata di carcinoma squamoso primitivo dell'orofaringe.
- Disponibilità dei dati molecolari riferiti alla presenza del DNA di HPV e all'espressione immunoistochimica di p16.
- Disponibilità di dati di follow-up di almeno 24 mesi

Popolazione 2:

- Età  $\geq$  18 anni
- Diagnosi istologicamente confermata di lesione benigna della regione testa collo
- Disponibilità dei dati molecolari riferiti alla presenza del DNA di HPV

Popolazione 3:

- Soggetti arruolati nell'ambito dello studio OHMAR che hanno rilasciato consenso all'utilizzo di materiale biologico raccolto per ricerche future
- Età  $\geq$  18 anni
- Assenza di lesioni clinicamente evidenti della regione testa collo dei quali è disponibile materiale biologico

Per tutte le popolazioni: disponibilità degli acidi nucleici estratti dai campioni oggetto dello studio.

**Criteri di esclusione:**

- Materiale residuo insufficiente per le determinazioni previste dallo studio.

## Materiali e metodi

La determinazione della metilazione dei geni FAM19A4 e miR124-2 sarà eseguita utilizzando il kit PreCursor-M+ (Fujirebio). Il DNA, già estratto dai campioni istologici e citologici sarà convertito con il bisolfito mediante il kit EZ DNA Methylation™ (ZYMO Research). Gli acidi nucleici, così modificati, saranno processati tramite una PCR multiplex real-time. Tale metodica permette la simultanea amplificazione e rivelazione dell'ipermetilazione del promotore dei geni oggetto dello studio attraverso l'uso di sonde fluorescenti. La PCR prevede inoltre l'amplificazione del gene della  $\beta$ -actina, utilizzato per la valutazione dello stato di metilazione e come indice della qualità del campione in esame.

### Raccolta dati

Per ogni paziente incluso nello studio saranno inoltre raccolte retrospettivamente (attraverso la documentazione già disponibile del paziente), le seguenti principali categorie di dati:

Popolazione 1, 2 e 3

- dati anagrafici/demografici (sesso, data/anno di nascita)
- dati clinici (genotipizzazione del DNA di HPV)
- dati ottenuti dalle analisi condotte per il presente progetto

Popolazione 1 e 2:

- dati istopatologici (diagnosi istologica, grading, classificazione TNM)

Popolazione 1:

- dati clinici (espressione della proteina p16)
- dati di follow-up/sopravvivenza
- dati comportamentali (abitudine al fumo)

I dati istopatologici e quelli relativi alla presenza di HPV, già prodotti a fini diagnostici e quindi già presenti nell'archivio della UOC Anatomia Patologica IRE, saranno raccolti e messi in relazione a informazioni demografiche, cliniche e comportamentali.

### Dimensione campionaria e analisi statistica

Utilizzeremo gli acidi nucleici estratti da campioni FFPE di pazienti operati in maniera consecutiva presso il nostro istituto nel periodo di riferimento previsto (e/o ottenuti, per quanto riguarda la Popolazione 3, nell'ambito dello studio OHMAR), archiviati presso l'Anatomia patologica del Regina Elena.

Il campione sarà composto da circa 70 pazienti con tumori HPV+ e HPV- in un rapporto 1:1.

Come controlli saranno inoltre valutati 10 lesioni benigne e 20 campioni citologici orali da individui clinicamente sani/senza lesioni clinicamente evidenti della regione testa collo.

Saranno utilizzare le più appropriate statistiche descrittive per la sintesi di tutte le informazioni raccolte. Le variabili categoriche saranno sintetizzate attraverso frequenze assolute e percentuali mentre quelle continue attraverso medie e relative deviazioni standard, o mediane e relativo range. I confronti tra i tumori HPV+ e HPV- saranno effettuati attraverso i test più idonei: chi quadrato di Pearson, o test esatto di Fisher, per le variabili categoriche e test di Mann-Whitney o T di Student per le variabili continue. Per condurre le analisi di sopravvivenza sarà utilizzato il modello di Kaplan-Meier. Eventuali differenza tra sottogruppi saranno valutate utilizzando il log-rank test. Un p-value



<0.05 sarà considerato statisticamente significativo. Tutte le analisi statistiche saranno condotte utilizzando il software SPSS v.29.0.

### **Durata prevista del progetto:**

Durata totale prevista studio: 12 mesi

Periodo di riferimento campioni:

Popolazione 1/carcinomi squamosi dell'orofaringe, di cui richiesti 24 mesi di follow-up/FU: gennaio 2012 a settembre 2022

Popolazione 2/lesioni benigne, di cui non è richiesto FU: gennaio 2012 a dicembre 2022

Popolazione 3/controlli: periodo studio OHMAR

### **Risultati/prodotti della ricerca**

Questo studio consentirà di produrre risultati innovativi sulla metilazione del promotore dei geni FAM19A4 e miR124-2 in OPSCC e di stabilirne l'eventuale correlazione con l'eziologia HPV-relata.

In particolare, i nostri risultati potrebbero aiutare a comprendere il ruolo della metilazione nella carcinogenesi in questo distretto anatomico e la sua correlazione con altri parametri. Inoltre, analizzando i dati di follow-up, lo studio potrà fornire dati preliminari circa l'eventuale significato prognostico della metilazione dei due geni cellulari analizzati.

### **ASPETTI ETICI E AMMINISTRATIVI**

La conduzione dello studio avverrà in accordo con i principi della Buona Pratica Clinica ("Good Clinical Practice"), nonché secondo quanto richiesto dalle autorità regolatorie e dalle principali normative europee e nazionali applicabili.

E' responsabilità del PI dello studio garantire che lo stesso sia condotto in accordo alla Dichiarazione di Helsinki, alle GCP, ed alla normativa vigente al riguardo, nonché il rispetto della normazione in tema di tutela della persona di cui si trattano i dati personali secondo il Regolamento UE 2016/679 e Codice Privacy domestico.

Prima di essere attivato, lo studio dovrà essere sottoposto al Comitato Etico di riferimento per opportuna presa d'atto/parere, nonché dell'eventuale autorizzazione amministrativa (se pertinente).

### **Emendamenti**

Nessun cambiamento al protocollo può essere effettuato senza averlo preventivamente sottoposto al Comitato di riferimento/competente per opportuna presa d'atto/parere.

### **Data Quality Assurance**

Il promotore è responsabile dell'implementazione e del mantenimento dei sistemi di controllo di qualità per garantire che lo studio sia condotto e che i dati siano generati, documentati (registrati) e riportati in conformità con il protocollo, con le GCP ed i requisiti normativi applicabili.

Il promotore potrà eseguire un monitoraggio per verificare la conduzione dello studio, compreso un monitoraggio dei dati clinici per verificare l'aderenza al protocollo di studio e la correttezza delle informazioni raccolte.

### **Consenso informato/Consenso al trattamento dei dati personali**

Trattandosi di uno studio retrospettivo, l'utilizzo e l'elaborazione dei dati per finalità di ricerca potrà avvenire anche in assenza di ottenimento del consenso per lo studio/per il trattamento dati sulla

base del Regolamento europeo 2016/679 (GDPR) e del D. lgs. n. 196/2003 (Codice Privacy) ss.mm.ii. (nonché dell'autorizzazione/prescrizione del Garante al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica.

### **Confidenzialità dei dati**

Il personale coinvolto nella conduzione del presente studio garantirà il rispetto della confidenzialità dei dati di tutti i pazienti inclusi/arruolati.

Saranno seguite le regole dettate dal Regolamento Europeo 2016/679, noto come GDPR (General Data Protection Regulation) e dal Codice Privacy e ss.mm.ii. per la protezione degli individui in relazione alla gestione dei dati personali.

Gli sperimentatori dovranno garantire che sia mantenuto il rispetto della riservatezza dei soggetti inclusi.

In accordo con quanto prescritto dalla legislazione italiana e dalle linee guida ICH/GCP, gli sperimentatori consentiranno a rappresentanti delle agenzie regolatorie e del Comitato Etico, del Promotore e/o agli addetti al monitoraggio opportunamente autorizzati, accesso diretto per la revisione della documentazione originale delle pazienti, per verificare il rispetto delle procedure e la veridicità dei dati.

### **Raccolta e gestione dati e campioni**

Il trattamento dei dati dovrà avvenire legittimamente, con correttezza e trasparenza nei confronti dell'interessato ai sensi dell'art. 5 GDPR.

Il Titolare del trattamento assicura l'attuazione del principio di minimizzazione nell'utilizzo dei dati, ossia saranno trattati esclusivamente quelli adeguati, pertinenti e limitati a quanto necessario al raggiungimento delle finalità del presente studio.

I dati saranno conservati per il tempo necessario allo scopo e/o per i casi di eventuale riuso di essi in progetti/studi/protocolli affini, simili e comunque non incompatibili con le ragioni della raccolta.

Il Titolare si impegna ad adottare tutte le misure di sicurezza tecniche e organizzative adeguate ai sensi dell'art. 32 GDPR e, nello specifico, saranno adottate tecniche di cifratura/codici identificativi o di pseudonimizzazione che non renderanno direttamente riconducibili i dati alle pazienti, permettendo di identificarle solo in caso di necessità.

Difatti, ad ogni paziente (e/o campione) sarà assegnato un codice identificativo le cui modalità saranno definite dal promotore/PI principale dello studio; solo il ricercatore responsabile dello studio presso il centro ed i suoi collaboratori, nonché il personale e/o addetti al monitoraggio/verifiche opportunamente autorizzati, saranno in grado di risalire all'identità dei soggetti arruolati/reclutati.

I dati ed i campioni saranno raccolti, conservati, trattati, inseriti nelle CRF/scheda raccolta dati da parte del personale autorizzato secondo le modalità e le tempistiche definite al riguardo, garantendone la qualità, l'integrità, la sicurezza, la disponibilità e la tracciabilità, sotto la responsabilità del PI locale, facendo in modo che venga sempre assicurato il rispetto e la conformità con quanto richiesto dalla normativa per il trattamento dei dati personali e/o da tutta la normativa di riferimento vigente.

L'accesso ai sistemi informatici ed ai locali ove essi sono custoditi/trattati sarà controllato mediante idonee misure di sicurezza e possibile solo al personale autorizzato ed opportunamente identificato.

Il Titolare garantisce, altresì, un livello di sicurezza, anche informatica, adeguato al rischio, tenuto conto della natura, dell'ambito di applicazione, del contesto e delle finalità del trattamento, nonché dei rischi aventi probabilità e gravità diverse per i diritti e le libertà delle persone fisiche.

Tutte le informazioni raccolte, così come i risultati delle analisi condotte, saranno trattate/trattati con la massima riservatezza.

Il Titolare adotterà opportune misure tecniche ed organizzative per garantire un livello adeguato di sicurezza dei dati trattati nell'ambito dello studio, nonché specifiche misure ed accorgimenti tecnici per incrementare lo stesso e per prevenire la diffusione dei dati personali o il loro utilizzo da parte di soggetti non autorizzati.

I dati, il materiale e la documentazione relativa allo studio saranno conservati da parte del centro di riferimento per un periodo di tempo necessario per conseguire le finalità dello studio e/o per finalità di ricerca scientifica (per quanto concerne i dati relativi ai pazienti arruolati), conformemente a quanto stabilito dalla normativa e dai regolamenti che disciplinano la materia, secondo modalità tali da garantirne comunque la riservatezza e la sicurezza delle informazioni contenute (non oltre 5 anni dalla conclusione dello studio o per un periodo più lungo, secondo quanto stabilito dalle leggi e/o dai regolamenti applicabili).

Il Titolare potrà conservare i dati illimitatamente ma unicamente previo processo di anonimizzazione che non consenta in alcun modo di rendere identificato o identificabile ogni paziente arruolato.

Infine al Titolare dei dati dello studio spetteranno tutti e ciascuno gli adempimenti nascenti dalla normazione europea ed italiana in tema di tutela dei dati personali, ivi inclusi i provvedimenti del Garante per la protezione dei dati personali.

### **Proprietà dei risultati derivanti dallo studio**

Il Promotore è proprietario esclusivo di tutti i dati e le informazioni derivanti dallo studio, inclusi risultati, scoperte, know-how e simili.

### **Uso e pubblicazione risultati**

I risultati principali dello studio saranno pubblicati su riviste nazionali e/o internazionali e potranno essere presentati in convegni scientifici, studi statistici, pubblicazioni scientifiche, in tabelle e grafici, ecc. in forma aggregata, riferiti a gruppi di persone e mai a singoli individui.

### **Bibliografia**

1. Sung H, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 Feb 4. doi: 10.3322/caac.21660.
2. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 100B. A Review of Human Carcinogens: Biological Agents. Lyon: IARC; 2011.
3. de Martel C, et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health.* 2020 Feb;8(2):e180-e190. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7.
4. Boscolo-Rizzo P, et al. The prevalence of human papillomavirus in squamous cell carcinoma of unknown primary site metastatic to neck lymph nodes: a systematic review. *Clin Exp Metastasis.* 2015 Dec;32(8):835-45. doi: 10.1007/s10585-015-9744-z.
5. Sinha P, et al. Survival for HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma with surgical versus non-surgical treatment approach: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2018 Nov;86:121-131. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.09.018.
6. Huang SH, et al. Natural course of distant metastases following radiotherapy or chemoradiotherapy in HPV-related oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2013 Jan;49(1):79-85. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.07.015.
7. Anantharaman D, et al. Predictors of oropharyngeal cancer survival in Europe. *Oral Oncol.* 2018 Jun;81:89-94. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.04.016.

8. Schütze DM, et al. Longitudinal assessment of DNA methylation changes during HPVE6E7-induced immortalization of primary keratinocytes. *Epigenetics*. 2015;10(1):73-81. doi: 10.4161/15592294.2014.990787.
9. Vink FJ, et al. FAM19A4/miR124-2 methylation in invasive cervical cancer: A retrospective cross-sectional worldwide study. *Int J Cancer*. 2020 Aug 15;147(4):1215-1221. doi: 10.1002/ijc.32614.
10. Kremer WW, et al. Clinical Regression of High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia Is Associated with Absence of FAM19A4/miR124-2 DNA Methylation (CONCERVE Study). *J Clin Oncol*. 2022 Sep 10;40(26):3037-3046. doi: 10.1200/JCO.21.02433.
11. Vink FJ, et al. FAM19A4/miR124-2 Methylation Testing and Human Papillomavirus (HPV) 16/18 Genotyping in HPV-Positive Women Under the Age of 30 Years. *Clin Infect Dis*. 2023 Feb 8;76(3):e827-e834. doi: 10.1093/cid/ciac433.

**VALUTAZIONE DEL TEST DI METILAZIONE PRECURSOR-M+ IN CAMPIONI  
TISSUTALI DI CARCINOMA OROFARINGEO FISSATI IN FORMALINA E INCLUSI IN  
PARAFFINA**

**CENTRO PROPONENTE/SPONSOR dello studio (non-profit):**

**IFO-IRE Istituto Nazionale Tumori Regina Elena**

Via Elio Chianesi, 53 – 00144 ROMA

**Principal Investigator:**

Dr.ssa Francesca Rollo - UOC Anatomia Patologica IRE

Tel. 06.5266.5503

francesca.rollo@ifo.it

**Collaboratori interni IFO:**

Dr.ssa Maria Benevolo – UOC Anatomia Patologica, IRE

Dr.ssa Maria Gabriella Donà – UOSD Dermatologia MST, Ambientale, Tropicale e Immigrazione, ISG

Dr.ssa Eugenia Giuliani – UOSD Dermatologia MST, Ambientale, Tropicale e Immigrazione, ISG

Dr. Renato Covello – UOC Anatomia Patologica, IRE

Dr. Raul Pellini – UOC Otorinolaringoiatria e Chirurgia cervico-facciale, IRE

Dr.ssa Silvia Moretto – UOC Otorinolaringoiatria e Chirurgia cervico-facciale, IRE

**Elaborazione statistica e Monitoraggio e supporto studi clinici IFO**

Dr.ssa Irene Terrenato - tel. 06.5266.2339

Dr.ssa F. Falcioni Direzione Scientifica/MSSC IRE – tel. 06.5266.5353