



# ISPRO

Istituto per lo studio, la prevenzione  
e la rete oncologica

## DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE

(Nominato con D.P.G.R.T. n. 177 del 16/12/2016)

N° 197 del 15/07/2020

Oggetto: Progetto "Valutazione dell'accuratezza trasversale e longitudinale per lesioni CIN2+ della genotipizzazione dell'infezione da HPV mediante Test BD Onclarity HPV ASSAY in campioni cervico-vaginali", finanziato da Istituti Fisioterapici Ospitalieri - IFO Approvazione dello schema di convenzione, recepimento del finanziamento, approvazione della relazione progettuale e del piano economico finanziario.		
Struttura Proponente	S.C. Attività Tecnico Amministrative	Mario Piccoli Mazzini
	S.S. Programmazione e Gestione Risorse Economiche	Cristina Gheri
	Responsabile del procedimento	Manola Turci
	Estensore	Mario De Pascale
Allegati n. 3		

IMMEDIATAMENTE ESEGUIBILE

Conti Economici			
Spesa	Descrizione Conto	Codice Conto	Anno Bilancio

Eseguibile a norma di Legge dal 15 LUG. 2020

Pubblicato a norma di Legge il 15 LUG. 2020

Inviato al Collegio Sindacale il 15 LUG. 2020

**DIRETTORE GENERALE**

di questo Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica, con sede in Via Cosimo il Vecchio 2 - 50139 Firenze, in forza del Decreto del Presidente della Giunta Regionale Toscana n. 177 del 16/12/2016.

## Visti:

- il Decreto Legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 e successive modifiche ed integrazioni;
- la Legge Regionale Toscana 24 febbraio 2005, n. 40 di disciplina del Servizio Sanitario Regionale e successive modifiche ed integrazioni;
- la Legge Regionale Toscana 14 dicembre 2017, n. 74 che stabilisce che, a seguito dell'assorbimento delle funzioni dell'Istituto toscano tumori (ITT), l'Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica assume la denominazione di Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica (ISPRO);
- la Delibera DG n. 150 del 31.05.2018 di presa d'atto della DGRT n. 490 del 7 maggio 2018 e approvazione statuto e regolamento dell'ISPRO;
- la Delibera DG n. 11 del 13.01.2020 di modifica di organizzazione e organigramma dell'Istituto;
- la Delibera del Direttore Generale n. 4 del 12.01.2012 con la quale è stato approvato il regolamento dei progetti finalizzati.

## Premesso che:

- in data 02/08/2019 la Direzione di questo Istituto ha ricevuto formale proposta di collaborazione scientifica per la realizzazione di uno studio (titolo sintetico) "Valutazione dell'accuratezza trasversale e longitudinale per lesioni CIN2+.." da parte della dott.ssa Maria Benevolo di IRE – Istituto nazionale tumori Regina Elena, - protocollo in entrata n. 3233/2019;
- il promotore del suddetto studio Istituti Fisioterapici Ospedalieri IFO – di seguito "promotore" - ha individuato il Laboratorio Regionale di Prevenzione di ISPRO come partner, in particolare individuando nella Dot.ssa Simonetta Bisanzi il referente dello Studio per ISPRO;
- la Dot.ssa Simonetta Bisanzi in accordo con la Dott.ssa Francesca Carozzi direttore della S.C. Laboratorio Regionale Prevenzione Oncologica (LRPO) ha espresso volontà di partecipare allo studio, e pertanto accettare la proposta di IRE sopra menzionata e protocollata comunicandolo al competente ufficio di ISPRO per il supporto alla ricerca scientifica;
- a seguito di tali accordi gli uffici competenti di ISPRO hanno predisposto, di concerto con il promotore, uno schema di Convenzione per lo svolgimento dello studio in oggetto – di seguito "Convenzione".

**Visto** il testo dello schema di Convenzione tra ISPRO e IFO allegato alla presente con la lettera "A" quale parte integrante e sostanziale del presente atto nel quale viene stabilito che verranno forniti ad ISPRO a titolo gratuito e per la durata e le finalità dello studio:

- n. 16 kit BD Onclarity HPV, sufficienti per l'esecuzione di 2800 test HPV, e reagenti accessori e consumabili necessari;
- n. 1 piattaforma BD Viper™ LT System ;
- un contributo economico di €10.000,00.

**Vista** la relazione progettuale del responsabile dello studio per ISPRO Dott.ssa Simonetta Bisanzi, allegata al presente atto sotto lettera "B" quale parte integrante e sostanziale;

**Ritenuto** opportuno approvare il relativo piano economico finanziario dello studio, allegato alla presente sotto la lettera "C" quale parte integrante e sostanziale, e quindi recepire il finanziamento pari a €10.000,00 (diecimila/00)

**Dando Atto** che lo studio in questione viene effettuato su campioni biologici di un precedente studio intitolato "L'HPV come test primario di screening nella prevenzione del tumore cervicale: dal DNA all'mRNA? Un RCT double testing con follow up a lungo termine – NTCC2" è stato necessario sottomettere una proposta di emendamento dello stesso all'approvazione del Comitato Etico Area Vasta Centro;

**Acquisito** il parere del Comitato Etico in data 03/03/2020 (Rif. CEAVC Em. 2020-077) con esito: favorevole;

**Preso Atto** che lo studio sopra citato è una Sperimentazione Clinica che non necessita di assicurazione in quanto riguarda dati e campioni già raccolti e non prevede contatto diretto con le persone;

**Ritenuto** di dichiarare il presente atto immediatamente eseguibile per consentire in tempi brevi l'avvio delle attività progettuali oggetto dell'atto convenzionale;

**Vista** la delibera del Direttore Generale n. 292 del 24.12.2015 con la quale è stato approvato il regolamento dell'ISPO;

**Con** la sottoscrizione del Direttore Amministrativo e del Direttore Sanitario, ciascuno per quanto di competenza (ai sensi del D. Lgs. 502/92 e ss.mm. e ii.);

## **DELIBERA**

Per quanto esposto in narrativa, formante parte integrante e sostanziale del presente atto:

1. di approvare lo schema di convenzione per le attività inerenti la conduzione del progetto di ricerca dal titolo "valutazione dell'accuratezza trasversale e longitudinale per lesioni CIN2+ della genotipizzazione dell'infezione da HPV mediante test BD Onclarity HPV Assay in campioni cervico-vaginali" tra ISPRO e IFO – Istituti Fisioterapici Ospitalieri, allegata alla presente sotto lettera "A" quale parte integrante e sostanziale, autorizzandone la stipula e recependo contestualmente il relativo finanziamento;
2. di prendere atto che ISPRO, per l'effettuazione delle attività connesse al progetto di cui al punto 1 riceverà da IFO la somma di Euro 10.000,00 (diecimila/00) a valere dei ricavi registrati nel bilancio di esercizio dell'Istituto per il periodo di competenza relativo, conto economico 3A01020303 "contributi da ASL-AO-IRCCS, POLICL (EXTRA F.DO) VINCOLATI",
3. di aprire contestualmente la relativa autorizzazione di spesa autorizzazione di spesa n. 77/2020;
4. di dichiarare il presente atto ai sensi dell'art. 42 comma 4 della L.R.T. 40/2005 immediatamente eseguibile;
5. di trasmettere il presente atto al Collegio Sindacale ai sensi dell'art. 42, comma 2, della L.R. Toscana n. 40/2005 contemporaneamente all'inoltro all'albo di pubblicità degli atti di questo Istituto.

  
**IL DIRETTORE SANITARIO**  
Dr. Riccardo Poli

  
**IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO**  
Dr. Fabrizio Carraro

  
**IL DIRETTORE GENERALE**  
Prof. Gianni Amunni

## Elenco degli allegati

Allegato A Convenzione ISPRO – IFO Istituti Fisioterapici Ospitalieri	pagg. 13
Allegato B Relazione progettuale del Responsabile del progetto	pagg. 2
Allegato C Piano economico finanziario	pagg. 1

**STRUTTURE AZIENDALI DA PARTECIPARE:**

S.C. Laboratorio Regionale di Prevenzione Oncologica ISPRO;  
S.S. Programmazione e Gestione Risorse Economiche ISPRO;  
SC Attività Tecnico Amministrative ISPRO  
Settore Attività Supporto Ricerca ISPRO;  
S.O.C Gestione Risorse Umane Azienda USL Toscana Centro;  
S.O.C. Contabilità Generale e Piano di Investimenti Azienda USL Toscana Centro;

ALL "A" ALLA DELIBERA DGN 147 DEL  
15 LUG. 2020

**CONVENZIONE PER LE ATTIVITA' INERENTI LA CONDUZIONE DEL PROGETTO DI RICERCA DAL TITOLO "VALUTAZIONE DELL'ACCURATEZZA TRASVERSALE E LONGITUDINALE PER LESIONI CIN2+ DELLA GENOTIPIZZAZIONE DELL'INFEZIONE DA HPV MEDIANTE TEST BD ONCLARITY HPV ASSAY IN CAMPIONI CERVICO-VAGINALI",**

TRA

**Istituti Fisioterapici Ospitalieri**, con sede e domicilio fiscale in Roma, via Elio Chianesi n. 53, C.F. n. 02153140583e Partita IVA 01033011006, rappresentata dal Direttore Generale, Dott. Francesco Ripa di Meana, C.F. RPDFNC51E02H501B (di seguito denominato l'"Ente")

E

**ISPRO Istituto per lo Studio, la Prevenzione e la Rete Oncologica**, con sede legale in Firenze (Fi), via Cosimo il Vecchio n. 2, codice fiscale 94158910482, partita IVA 05872050488 rappresentata dal Direttore Generale prof Gianni Amunni, C.F. MNNGNN54M06H901M (di seguito denominato "la Parte Terza")

singolarmente anche definite come la "Parte" e congiuntamente come le "Parti"

**PREMESSO CHE**

L'Ente e Becton Dickinson (di seguito "BD") hanno sottoscritto un accordo di collaborazione scientifica (di seguito Accordo) per la realizzazione dello studio dal titolo "Valutazione dell'accuratezza trasversale e longitudinale per lesioni CIN2+ della genotipizzazione dell'infezione da HPV mediante test BD Onclarity HPV Assay in campioni cervico-vaginali" (di seguito "Studio") che si caratterizza come studio nested all'interno del progetto ministeriale NTCC2 (RF-2009-1536040), sotto la responsabilità scientifica della Dott.ssa Maria Benevolo;

L'Ente è promotore dello Studio e il coordinamento delle attività scientifiche è affidato alla Dott.ssa Maria Benevolo; l'Accordo regola in modo preciso e puntuale i diritti e gli obblighi tra Ente e BD, le modalità e le tempistiche di erogazione del finanziamento, dei prodotti e degli strumenti, le modalità e le tempistiche di produzione di report scientifici intermedi per la durata e le finalità dello Studio; quanto stabilito in tale Accordo è valido e regola anche il presente protocollo d'Intesa.

L'Ente, ai punti 2 e 5 dell'Accordo, dichiara che parte delle attività descritte nello Studio si svolgeranno presso la Parte terza, assumendo dalla stessa garanzie che è in possesso delle necessarie competenze e requisiti di adeguatezza richiesti dalla normativa di riferimento per lo svolgimento dello Studio,

La Parte Terza collaborerà con l'Ente, mettendo a disposizione le proprie risorse per la realizzazione del progetto; l'Ente riconoscerà alla Parte Terza un contributo economico in relazione alle attività effettivamente svolte;

la Parte Terza ha preso visione dell'Accordo;

La Parte Terza ha definito tempi, costi e modalità di attuazione delle attività scientifiche di pertinenza;

Lo Studio è stato sottoposto ed approvato dal Comitato Etico Centrale IRCCS Lazio, Sezione IRCCS IFO, Fondazione G.B. Bietti, come da protocollo n. 15253 del 19/12/2018.

## TUTTO CIO' PREMESSO

La presente convenzione è conclusa, ai sensi dell'art. 15 della legge 7 agosto 1990, n 241 e successive modificazioni ed integrazioni.

### ART. 1

Le premesse e gli allegati costituiscono parte integrante della presente convenzione, finalizzata alla realizzazione dello studio no profit "Valutazione dell'accuratezza trasversale e longitudinale per lesioni CIN2+ della genotipizzazione dell'infezione da HPV mediante test BD Onclarity HPV Assay in campioni cervico-vaginali".

### ART. 2

La presente convenzione sarà disciplinata e condotta, oltre che dalle disposizioni qui contenute, nel rispetto:

della dignità dell'uomo e dei suoi diritti fondamentali così come dettato dalla "Dichiarazione di Helsinki", dalle norme di "Good Clinical Practice" (GCP) emanate dalla Comunità Europea (così come recepiti dal Governo Italiano ed in accordo con le Linee Guida emanate dagli stessi organismi), in attuazione di quanto prevede inoltre la Convenzione del Consiglio d'Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano nell'applicazione della biologia e della medicina fatta ad Oviedo il 4/4/1997 e, infine, secondo i contenuti dei codici italiani di deontologia medica delle professioni sanitarie e dei Regolamenti vigenti in materia, nonché nel rispetto delle leggi vigenti in materia di prevenzione della corruzione.

### ART. 3

La Parte Terza si impegna a svolgere le attività scientifiche di propria pertinenza secondo le modalità, i contenuti e i costi delineati nel progetto (Allegato 1) e nel successivo art. 5.

La Parte Terza eseguirà le prestazioni di propria competenza in totale autonomia fiscale, gestionale ed operativa, con personale responsabilità in ordine alla perfetta esecuzione dei compiti a ciascuno affidati. La Parte Terza ha preso visione delle previsioni e le limitazioni dettate nell'Accordo tra BD e Ente.

### ART. 4

Le attività specifiche della convenzione avranno inizio dalla data di sottoscrizione della stessa e termineranno una volta che la Parte Terza avrà effettuato le analisi di genotipizzazione di HPV sul materiale biologico, avrà presentato il Report finale all'Ente e comunque non oltre 12 mesi dall'avvio della convenzione.

Eventuali proroghe o modifiche dovranno essere concordate per iscritto dalle Parti.

### ART. 5

La Parte Terza collaborerà con l'Ente effettuando le analisi di genotipizzazione di HPV sul materiale biologico dei campioni cervico-vaginali dello studio NTCC2 conservati nella banca biologica. A tal fine l'Ente provvederà a fornire alla Parte Terza:

- i. n. 16 kit sufficienti per l'esecuzione di 2.600 test HPV, e reagenti accessori e consumabili necessari (di seguito i "Prodotti");
- ii. € 10.000 destinati dall'Ente alla Parte Terza per l'analisi dei campioni;

- iii. BD, come da art. 2 dell'Accordo, metterà a disposizione della Parte terza n. 1 piattaforma per la genotipizzazione dei campioni da installarsi direttamente presso S.C. Laboratorio Regionale Prevenzione Oncologica – ISPRO, Firenze (di seguito “Strumento”) in comodato d’uso gratuito;

L’Ente provvederà a consegnare alla Parte Terza i Prodotti e a riconoscere il contributo economico spettante in relazione alle attività effettivamente svolte.

La Parte Terza si impegna ad utilizzare quanto fornito dall’Ente esclusivamente per le finalità del presente contratto e non potrà farne alcun uso diverso.

La Parte Terza si impegna a utilizzare lo Strumento installato direttamente da BD, e a far sì che venga utilizzato secondo la modalità di gestione e utilizzo indicate da BD, secondo quanto riportato nel manuale d’uso e secondo le istruzioni che saranno impartite direttamente da BD alla Parte Terza;

La Parte Terza terrà l’Ente totalmente manlevata e indenne per ogni e qualsiasi conseguenza derivante dal mancato possesso dei requisiti di adeguatezza richiesti dalla normativa di riferimento per lo svolgimento delle attività.

L’Ente, nel rispetto delle disposizioni relative alla tracciabilità dei flussi finanziari contenute nell’Art. 3 legge 13 agosto 2010 n. 136 e successive modifiche, provvederà a generare il CUP: da citare in tutte le spese imputabili al progetto.

#### **ART. 6**

La parte terza si obbliga in modo specifico:

- a) a svolgere l’attività di cui al precedente art. 5;
- b) a rispettare le direttive di massima emanate dall’Ente per l’attuazione del Progetto di ricerca, nelle fasi descritte nel protocollo allegato alla convenzione di cui sopra, e per permettere all’Ente di adempiere agli obblighi di rendicontazione e relazione;
- c) a mantenere il segreto, anche dopo la fine del presente accordo, sulle informazioni riservate di cui viene a conoscenza, sia che riguardino l’Ente, sia che riguardino i terzi;
- d) a comunicare all’Ente, nel più breve tempo possibile, tutti gli eventi che riguardino il presente contratto e in modo particolare quelli che possano compromettere l’esatta esecuzione dell’attività;
- e) a conservare la documentazione inerente l’attività per un periodo minimo di 10 anni successivi salva diversa indicazione dell’Ente.

Le obbligazioni di cui sopra non possono essere trasferite.

Le disposizioni di cui ai commi precedenti continuano ad applicarsi anche dopo il termine finale del presente contratto, in quanto ciò sia compatibile con il contenuto di dette obbligazioni.

#### **ART. 7**

Per lo svolgimento dell'attività di cui all'art.5, l'Ente si impegna ad erogare alla Parte Terza un contributo di Euro 10.000,00.

L'importo sarà corrisposto secondo le seguenti modalità:

- i. il 30% ad inizio attività;
- ii. il 30%, al completamento di circa 1500 campioni processati
- iii. il 40%, al completamento del lavoro e previa consegna della relazione finale.

Il contributo sarà erogato dietro presentazione di fattura elettronica comprensiva di IVA se dovuta, in cui sia riportato il codice CUP comunicato dall'Ente.

L'indirizzo e il codice unico ufficio per la fatturazione elettronica dell'Ente è:

Istituti Fisioterapici Ospitalieri - IFO,  
sede legale in Via Elio Chianesi, 53 – 00144 Roma  
C.F. 02153140583  
P.Iva: 01033011006  
Codice univoco ufficio: **UFWFGB**

#### **ART. 8**

L'Ente individua la Dr.ssa Maria Benevolo, UOC Anatomia Patologica, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, quale referente delle attività previste in convenzione.

La Parte Terza nomina la Dott.ssa Simonetta Bisanzi, Dirigente Biologo presso la S.C. Laboratorio Regionale Prevenzione Oncologica, quale responsabile dell'attività di cui all'art. 5 affidandogli il coordinamento di tutte le attività previste.

#### **ART. 9**

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 ed i loro risultati saranno di esclusiva proprietà dell'Ente. Tuttavia i dati provenienti dal presente studio saranno valutati insieme a quelli provenienti dallo studio NTCC2 (RF-2009-1536040) di cui è proprietario il Ministero della Salute.

In considerazione delle finalità *no profit* del progetto di ricerca, l'Ente e la Terza parte dichiarano e garantiscono sin d'ora che non utilizzeranno i dati e i risultati delle attività per finalità commerciali, né tantomeno procederanno ad eventuali richieste di registrazione di brevetto, ma si limiteranno alla pubblicazione e alla diffusione dei dati e dei risultati alla comunità scientifica.

#### **ART. 10**

Per tutta la durata della convenzione e per 10 (dieci) anni dopo il termine della stessa per qualsivoglia ragione, le Parti si impegnano a trattare in modo confidenziale, a non utilizzare per fini diversi da quelli oggetto della presente convenzione.

La divulgazione dei risultati conseguiti nell'ambito del presente contratto dovrà avvenire secondo quanto previsto dalla vigente normativa.

#### **ART. 11**

Le Parti si impegnano, ciascuno per quanto attiene al proprio ambito di competenza, a mantenere la riservatezza del trattamento dei dati personali e documenti dei quali abbiano conoscenza, possesso e detenzione e ad utilizzare tali informazioni riservate, esclusivamente ai fini della conduzione dello studio, in ottemperanza a quanto disposto dal Regolamento UE n. 2016/679 (DGPR) e s.m.i. I dati personali sono trattati, raccolti, conservati e trasmessi in maniera anonima ed i risultati della ricerca saranno diffusi in forma aggregata, ovvero secondo modalità che non rendano identificabili gli interessati neppure tramite dati identificativi indiretti anche nell'ambito di pubblicazioni.

#### **ART. 12**

Qualsiasi notifica o comunicazione richiesta o consentita ai sensi della presente Convenzione dovrà essere effettuata per iscritto e si considererà regolarmente e validamente effettuata nel caso di comunicazioni inviate tramite raccomandata A/R o PEC. Tali comunicazioni dovranno essere inviate in ciascun caso ai seguenti indirizzi:

Se indirizzate all'Ente, al seguente indirizzo:

Istituti Fisioterapici Ospitalieri  
Istituto Nazionale Tumori Regina Elena  
Via Elio Chianesi, 53  
00144 Roma  
Pec: [sar@cert.ifo.it](mailto:sar@cert.ifo.it)

Se indirizzate a ISPRO, al seguente indirizzo:

ISPRO – Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica  
Via Cosimo il Vecchio, 2  
50139 Firenze  
Pec: [ispro@postacert.toscana.it](mailto:ispro@postacert.toscana.it)

#### **ART. 13**

La Convenzione è retta, regolata ed interpretata sulla base delle leggi della Repubblica Italiana.

In caso di controversia relativa all'interpretazione e/o all'esecuzione della convenzione, ove le Parti non raggiungessero un comune accordo, il Foro competente sarà il Foro di Roma.

#### **ART.14**

La convenzione è retta a registrazione in caso d'uso ai sensi degli art. 5,6,39 e 40 del D.P.R. n. 131 del 26/04/1986 a cura ed onere della parte che ha interesse a farlo.

Le spese di bollo sono a carico di ciascuna delle Parti secondo quanto di competenza.

Roma,  
Istituti Fisioterapici Ospitalieri

---

(Dott. Francesco Ripa di Meana)  
Il Direttore Generale

Firenze,  
Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete  
oncologica

---

(Prof Gianni Amunni)  
Il Direttore Generale

# ALLEGATO 1

Valutazione della genotipizzazione dell'infezione da Papillomavirus (HPV) mediante test BD Onclarity HPV Assay in campioni cervico-vaginali HPV-DNA positivi

## **Valutazione dell'accuratezza trasversale e longitudinale per lesioni CIN2+ della genotipizzazione dell'infezione da HPV mediante test BD Onclarity HPV Assay in campioni cervico-vaginali**

### **CENTRO PROPONENTE:**

**IFO-IRE Istituto Nazionale Tumori Regina Elena**  
Via Elio Chianesi, 53 – 00144 ROMA

### **Responsabile Scientifico:**

**Dott.ssa Maria Benevolo**, UOC Anatomia Patologica, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena (IRE)

### **Altri centri partecipanti allo studio:**

1. *UOC Anatomia Patologica, IRE*  
**Dott.ssa Francesca Rollo**

2. *ISPRO Firenze*  
**Dott.sa Francesca Carozzi**

3. *CPO Torino*  
**Dott.ssa Elena Allia, Dott.ssa Anna Gillio Tos, Dott.ssa Laura De Marco**

4. *Divisione Clinical Genetics del National Cancer Institute (Rockville, Maryland, USA).*  
**Dr Mark Schiffman, Dr Nicolas Wentzensen**

### **Elaborazione statistica:**

**Dr Paolo Giorgi Rossi**  
Servizio di Epidemiologia, AUSL –IRCCS di Reggio Emilia

**VERSIONE n. 1 – 08/10/2018**

---

## **INTRODUZIONE**

Il test per l'individuazione del DNA dei ceppi di HPV ad alto rischio oncogenico si è dimostrato più efficace del pap test nel ridurre l'incidenza e la mortalità del cancro della cervice uterina (Ronco G, 2014). Attualmente è il test utilizzato come test primario nello screening cervicale, raccomandato dalle linee guida nazionali ed internazionali (Ronco G, 2012; Von Karsa L, 2015). Tuttavia, il test HPV-DNA è meno specifico del pap-test, e questo limite rende necessario l'uso di un test di triage per ridurre l'invio di donne in colposcopia e il rischio di sovra-diagnosi. Attualmente è raccomandata la citologia (Bergeron C, 2015), ma si stanno valutando altri biomarcatori, fra cui l'overespressione dell'mRNA di E6 ed E7 di HPV, l'overespressione della proteina p16 in associazione con ki67, e la tipizzazione virale. Le lesioni precancerose della cervice uterina sono altamente regressive, dunque è indispensabile valutare, oltre all'accuratezza, l'utilità clinica dei biomarcatori nell'individuare le lesioni persistenti e non quelle regressive. Lo studio NTCC2 (RF-2009-1536040) è un trial clinico randomizzato finanziato dal Ministero della Salute, e di cui è attualmente in corso l'analisi dei risultati ottenuti dalle analisi eseguite, il cui obiettivo principale studio è misurare l'accuratezza dei test HPV mRNA e p16 e il loro valore predittivo negativo prospettico nei successivi 5 anni (Giorgi Rossi P, 2017; Benevolo M, 2017).

Il progetto ha reclutato donne invitate attivamente per effettuare il test HPV-DNA come test di screening primario all'interno di 5 programmi di screening della cervice uterina organizzati in 5 regioni (Toscana, Piemonte, Veneto, Trentino Alto Adige, Umbria). Lo studio si è inserito nei programmi di screening che già utilizzavano HPV-DNA test con prelievo in fase liquida. Per le donne arruolate è stata conservata una parte del materiale cellulare in una banca biologica appositamente creata. Sui campioni HPV-DNA positivi oltre alla citologia, sono stati valutati i biomarcatori HPV mRNA (APTIMA, Hologic) e p16/Ki67 (Cintec PLUS, Roche). Le donne positive alla citologia (ASC-US+) sono state inviate a colposcopia, le donne con citologia negativa sono state randomizzate 1:1 a colposcopia immediata o a ripetizione dell'HPV-DNA (e mRNA e p16/ki-67) a 1anno. Lo studio ha reclutato 41.100 donne. La percentuale di positività complessiva all'HPV-DNA è stata del 7.7%. Attualmente è in corso il recupero e l'analisi dei dati ricavati dalla analisi eseguite.

La tipizzazione virale si inserisce in questo scenario implementando le informazioni ricavate dai risultati dello studio NTCC2, attraverso la definizione dei singoli genotipi

presenti nelle donne HPV-DNA positive. L'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC) ha confermato l'evidenza oncogena per 12 tipi di HPV (Bouvard V, 2009) ed è stato evidenziato che la forza di associazione cross-sectional è differente per diversi genotipi (Castle PE, 2016). Si stima che HPV16 sia responsabile di circa il 70% dei casi di cancro del collo dell'utero (De Sanjose S, 2010; Li N, 2011). I tipi di HPV 31, 33, 35 52, e 58 e 35 sono particolarmente associati con lesioni di alto grado (CIN2+) (Guan P, 2012). I genotipi 18 e 45 rappresentano invece il secondo ed il terzo tipo più comune nel carcinoma cervicale invasivo, in particolare negli adenocarcinomi (Tjalma WA, 2013). E' inoltre emerso che differenti genotipi hanno differente forza di associazione longitudinale per lo sviluppo di lesioni CIN2+ e cancro. Alcuni tipi infatti hanno una tendenza a progredire in cervicocarcinoma maggiore di altri (Rodriguez AC, 2010; Kjær SK, 2010; Smelov V, 2015; Del Mistro A, 2018).

### **Obiettivi specifici dello studio**

Questo studio si caratterizza come studio nested all'interno dello studio NTCC2 (RF-2009-1536040) e si propone di genotipizzare i campioni cervico-vaginali provenienti dalla biobanca dello studio NTCC2.

I dati ottenuti permetteranno di valutare l'accuratezza trasversale e longitudinale, in termini di sensibilità e specificità, della genotipizzazione come biomarker indipendente (restringendo la positività ai soli ceppi con maggiore probabilità di causare lesioni di alto grado), secondo il disegno dello studio NTCC2. Il disegno di NTCC2 permette di valutare l'accuratezza del test sia come test di triage nelle donne HPV-DNA positive, sia nella popolazione generale, grazie all'effettuazione del test in un campione di donne HPV-DNA negative.

Obiettivo secondario: valutare la persistenza delle infezioni tipo specifico a 1 anno.

### **Disegno dello studio**

La presente ricerca propone uno studio retrospettivo, nel quale saranno utilizzati campioni provenienti dalla biobanca dello studio NTCC2 (RF-2009-1536040), conservati a -20°C presso i laboratori di ISPRO e CPO (che hanno partecipato al suddetto progetto ministeriale) sui quali sono state già eseguite le analisi previste dal protocollo clinico di routine dello screening cervicale (test HPV-DNA ad alto rischio più eventuale pap test di triage) e le analisi specifiche previste dal protocollo dello studio NTCC2 (p16 e mRNA).

Questo studio non prevede un consenso informato specifico dal momento che saranno utilizzati campioni per i quali i pazienti hanno già autorizzato la conservazione e l'utilizzo del materiale biologico prelevato per effettuare test relativi alla prevenzione e alla cura delle neoplasie della cervice uterina, al momento del prelievo eseguito in ambito di screening, aderendo allo studio NTCC2, e che la genotipizzazione sui campioni conservati era prevista come possibile azione futura dal protocollo originario dello studio approvato dal CE del centro coordinatore (CPO Torino); i pazienti non saranno pertanto sottoposti ad alcun ulteriore prelievo di materiale biologico.

## **Materiali e metodi**

### **Campioni di studio**

Saranno inclusi nello studio i casi conservati nelle biobanche presenti presso CPO e ISPRO, e selezionati secondo i seguenti criteri di inclusione: 1. campioni risultati positivi alla caratterizzazione baseline per la presenza di HPV, ovvero campioni risultati negativi alla caratterizzazione baseline per la presenza di HPV, ovvero campioni di donne richiamate ad un anno per test HPV-DNA pos/pap test neg baseline, ovvero campioni di donne baseline HPV-DNA pos/pap test pos richiamate a 6-18 mesi dopo colposcopia negativa. 2. Aliquota di almeno 0.5 ml correttamente conservata a -20°C sufficiente per le analisi previste dalla presente ricerca.

### **Metodi**

Le analisi di genotipizzazione mediante kit BD Onclarity HPV Assay verranno eseguite presso i laboratori ISPRO e CPO secondo il protocollo specifico fornito dalla ditta produttrice e approvato EMA per la ricerca e tipizzazione di HPV nello screening. Il test consente di individuare singolarmente i seguenti genotipi: HPV16, HPV 18, HPV 45, HPV31, HPV51 e HPV52, e come pool i seguenti genotipi: HPV 33 e 58, HPV 35,39 e 68, HPV 56, 59 e 66. Il DNA estratto dai campioni che risulteranno positivi per uno dei 3 pool verranno poi tipizzati singolarmente mediante sequenziamento presso la divisione Clinical Genetics del National Cancer Institute (Rockville, Maryland, USA).

L'Istituto Regina Elena creerà e gestirà un database dedicato in cui saranno inseriti tutti i dati ricavati dallo studio, che si interfacerà con il database dello studio NTCC2 di cui è proprietario il Ministero della Salute, secondo le indicazioni e nel rispetto del regolamento europeo e della normativa vigente in relazione al trattamento e per la protezione dei dati

personali durante la sperimentazione. L'istituto Regina Elena quindi, insieme al Servizio di Epidemiologia, AUSL –IRCCS di Reggio Emilia, si incaricherà della pubblicazione dei risultati del presente studio unitamente ai dati dello studio NTCC2.

### **Dimensione del campione**

Saranno analizzati i campioni presenti nella biobanca NTCC2 e in particolare:

n= 3158 campioni risultati positivi alla caratterizzazione baseline per la presenza di HPV

n= 335 campioni risultati negativi alla caratterizzazione baseline per la presenza di HPV

n= 1515 campioni di donne richiamate ad un anno per test HPV pos/pap test neg baseline

n= 288 campioni di donne baseline HPVpos/pap test pos richiamate a 6-18 mesi dopo colposcopia negativa.

### **Potenza dello studio**

La dimensione campionaria dello studio NTCC2 è stata calcolata su quanto noto per l'mRNA e sono riportati qui sotto. La dimensione campionaria calcolata per l'mRNA, è applicabile anche per la valutazione di p16.

Per avere una precisione nella determinazione dell'incidenza cumulativa di lesioni di alto grado CIN2+ a 5 anni in donne HPV-DNA positive ed mRNA negative di +/- 0.5/1000, lo studio doveva reclutare 60.000 donne, sotto le seguenti ipotesi: incidenza cumulativa di 1/1000 in tutte le donne mRNA negative, il 50% delle donne mRNA negative che ha sviluppato una lesione nei successivi 5 anni erano HPV-DNA positive al momento del reclutamento; il 70% completa il follow-up. Questa dimensione del campione fornisce allo studio una potenza del 62% per rilevare come significativa ( $p < .05$ ) una regressione dell'80% dei CIN2+ con test HPV-DNA positivo e mRNA negativo, nel braccio di controllo (follow-up annuale) versus il braccio con invio diretto alla colposcopia, sotto le seguenti ipotesi: il 7% delle lesioni CIN2+ riscontrate nelle donne con test HPV-DNA positivo sono negative al test dell'mRNA e la detection rate con HPV-DNA è di almeno 6/1000.

I calcoli per la potenza dello studio sull'accuratezza della genotipizzazione, oggetto di questo progetto, sono basati sulla reale dimensione campionaria raggiunta (n= 41.100) e valgono per la tipizzazione HPV16-18 (positivo alla tipizzazione) verso altri tipi ad alto rischio o non tipizzabile (negativo alla tipizzazione). Ipotizzando un'incidenza cumulativa nelle donne HPV-DNA positive/tipizzazione negative a 5 anni di circa 5% (dati da Del

Mistro et al Int J Cancer 2018 indicano il 4.4% a 3 anni), con un campione di 3158 donne HPV-DNA positive avremo una precisione nella determinazione dell'incidenza cumulativa di lesioni CIN2+ a 5 anni in donne HPV-DNA positive e tipizzazione negative di +/- 0.8%.

Per la valutazione della specificità, il campione di 335 donne HPV-DNA negative al baseline permetterà una precisione di -0.7%/+1.9% nella stima di una positività alla genotipizzazione in questo gruppo dell'1%.

### **Analisi statistica**

Le analisi statistiche saranno eseguite presso la ASL Reggio Emilia dal Dr Paolo Giorgi Rossi che valuterà i dati provenienti da questo studio insieme a quelli provenienti dallo studio NTCC2 di cui è proprietario il Ministero della Salute, secondo le modalità previste dal protocollo operativo dello studio NTCC2.

I tipi virali saranno analizzati singolarmente e per gruppi predefiniti: 16; 16 e 18; 16, 18 e 45; 16, 18, 45, 31 e 33; 16, 18, 45, 31, 33, 52 e 58.

Inoltre saranno analizzate possibili aggregazioni di tipi virali definite su base empirica ordinando i tipi per valore predittivo positivo o per frazione attribuibile di CIN2+.

In breve si riportano le principali misure di esito e i confronti che verranno effettuati:

1. la sensibilità prospettica a 5 anni, sarà misurata come la somma di CIN2+ rilevate con il test HPV mRNA, con il test p16, o dai differenti tipi o aggregazioni di tipi virali durante l'intero periodo (5 anni) positivo diviso per il numero totale di CIN2+ trovate nello studio. Sarà opportuno che il test di chiusura del follow up sia il test HPV-DNA, in quanto il più sensibile fra i candidati per lo screening e dunque quello che consente di stimare con più precisione la prevalenza di lesioni.
2. la proporzione di CIN2+ HPV-DNA positive e mRNA o p16 negative o positive a singoli tipi virali, che regrediscono in un anno sarà misurato attraverso il confronto del tasso di rilevamento nei due bracci (invio diretto alla colposcopia e un anno di follow-up) nei casi mRNA o p16 negativi. Questa misura permetterà inoltre di aggiustare la sensibilità approssimata per sovra-diagnosi (vedi punto 1).
3. il confronto tra tasso di rilevamento nei due bracci (invio diretto in colposcopia vs un anno di follow up) in donne negative alla citologia darà la misura di quanto il triage citologico può ridurre la sovra-diagnosi in confronto con il DNA di HPV con immediato deferimento alla colposcopia.

4. Il risultato del test nelle donne HPV-DNA negative darà una stima della specificità, una volta escluso che si sia verificato un CIN2+ nel follow up nelle donne HPV-DNA negative/genotipizzazione positive.

5. Nelle donne ritestate a 12 mesi si valuterà la percentuale di persistenza tipo specifica.

Tutti i confronti saranno valutati in termini di rischio relativo e per ognuno verrà calcolato l'intervallo di confidenza al 95% con metodo della maximum likelihood estimation in modelli multivariati che tengano conto dell'effetto dell'età, del round di screening con HPV-DNA (primo o successivi) e del centro.

Saranno inoltre calcolate le prevalenze e le persistenze per singolo tipo virale con i relativi intervalli di confidenza al 95% calcolati secondo la distribuzione binomiale esatta. Per questa analisi in caso di infezioni multiple l'unità statistica sarà l'infezione e non la singola donna.

### **Prodotti della ricerca**

Questo studio permetterà di aggiungere ai dati dello studio NTCC2 la caratterizzazione del genotipo HPV dando quindi indicazioni di tipo epidemiologico nel panorama dello screening cervicale italiano e consentendo la valutazione del valore prognostico longitudinale dei singoli genotipi rispetto alla possibilità di insorgenza di lesioni di alto grado (CIN2+). Tali informazioni potranno essere utili alla definizione della migliore strategia di triage per le donne che risulteranno HPV-DNA positive nello screening.

### **Durata dello studio**

Periodo delle analisi: 12 mesi

### **Proprietà dei dati**

Il Promotore è proprietario di tutti i dati e le informazioni derivanti dal presente progetto. Tuttavia i dati provenienti dal presente studio saranno valutati insieme a quelli provenienti dallo studio NTCC2 di cui è proprietario il Ministero della Salute.

### **Bibliografia**

Benevolo M, Allia E, Gustinucci D, et al. New Technologies for Cervical Cancer Screening 2 (NTCC2) Working Group. Interobserver reproducibility of cytologic p16(INK4a) /Ki-67 dual immunostaining in human papillomavirus-positive women. *Cancer Cytopathol.* 2017 Mar;125(3):212-220. doi: 10.1002/cncy.21800.

- Bergeron C, Giorgi-Rossi P, Cas F, et al. 2015. Informed cytology for triaging HPV-positive women: substudy nested in the NTCC randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 107(2). pii: dju423. doi: 10.1093/jnci/dju423. Print 2015 Feb. PubMed PMID: 25568167; PubMed Central PMCID: PMC4339260.
- Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. 2009. A review of human carcinogens –Part B: biological agents. *Lancet Oncol*. 10:321-322.
- Castle PE, Aslam S, Behrens C. Cervical precancer and cancer risk by human papillomavirus status and cytologic interpretation: implications for risk management. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25:1595-9.
- de Sanjose S, Quint WGV, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010;11:1048-1056.
- Del Mistro A, Adcock R, Carozzi F, et al. New Technologies for Cervical Cancer Screening (NTCC) Working Group. Human papilloma virus genotyping for the cross-sectional and longitudinal probability of developing cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or more. *Int J Cancer*. 2018 143(2):333-342. doi: 10.1002/ijc.31326.
- Giorgi Rossi P, Bisanzi S, Allia E, et al. New Technologies for Cervical Cancer Screening 2 (NTCC2) Working Group.. Determinants of Viral Oncogene E6-E7 mRNA Overexpression in a Population-Based Large Sample of Women Infected by High-Risk Human Papillomavirus Types. *J Clin Microbiol*. 2017 Apr;55(4):1056-1065. doi: 10.1128/JCM.01794-16.
- Guan P, Howell-Jones R, Li N, et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer* 2012;131:2349-59.
- Kjær SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1478-88.
- Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, et al. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer* 2011;128:927-935.
- Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:315-324.
- Ronco G, Biggeri A, Confortini M, et al. 2012. Health Technology Assessment Report: HPV DNA based primary screening for cervical cancer precursors. *EpidemiolPrev* 36 (Suppl 1):e1–e72.
- Ronco G, Dillner J, Elfström KM, et al. International HPV screening working group. 2014. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European
- Smelov V, Elfstrom KM, Johansson ALV, et al. Long-term HPV type-specific risks of high-grade cervical intraepithelial lesions: a 14-year follow-up of a randomized primary HPV screening trial. *Int J Cancer* 2015;136:1171-1180.
- Tjalma WA, Fiander A, Reich O, et al. for the HERACLES/SCALE Study Group. Differences in human papillomavirus type distribution in high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Europe. *Int J Cancer* 2013;132:854-867.
- Von Karsa L, von Karsa L, Arbyn M, et al. 2015. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus research*1: 22-3.



ISPRO

Istituto per lo studio, la prevenzione  
e la rete oncologica

AUL "B" ALLA DELIBERA DG N. 197 DEL



Firenze, 06/07/2020  
Prot n. 2312

Al Direttore Generale ISPRO  
Al Direttore Sanitario ISPRO

**Oggetto:** Relazione progettuale progetto: *“Valutazione dell’accuratezza trasversale e longitudinale per lesioni CIN2+ della genotipizzazione dell’infezione da HPV mediante test BD Onclarity HPV Assay in campioni cervico-vaginali”*

Durata progetto: 12 mesi dalla data di sottoscrizione della convenzione

Responsabile Scientifico: Dott.ssa Simonetta Bisanzi

<b>Ente finanziatore</b>	IFO – Istituti Fisioterapici Ospitalieri, Roma
<b>Codice CUP</b>	F18D20000210005
<b>Aut di spesa</b>	77/2020

Il progetto in oggetto sarà finanziato ad ISPRO nell’ambito dell’Accordo di collaborazione scientifica tra BD Switzerland Srl e Istituti Fisioterapici Ospitalieri (IFO) di Roma, e si caratterizza come studio nested all’interno dello studio NTCC2 “L’HPV come test primario di screening nella prevenzione del tumore cervicale: dal DNA all’mRNA? Un RCT double testing con follow up a lungo termine” (RF-2009-1536040).

Il progetto ha come obiettivo la genotipizzazione HPV dei campioni cervico-vaginali provenienti dalla biobanca dello studio NTCC2. I dati ottenuti permetteranno di valutare l’accuratezza trasversale e longitudinale, in termini di sensibilità e specificità, della genotipizzazione come biomarker indipendente, secondo il disegno dello studio NTCC2. Il disegno di NTCC2 permette di valutare l’accuratezza del test sia come test di triage nelle donne HPV-DNA positive, sia nella popolazione generale, grazie all’effettuazione del test in un campione di donne HPV-DNA negative. Obiettivo secondario sarà valutare la persistenza delle infezioni tipo specifico a 1 anno.

Per il raggiungimento di tale obiettivo si prevedono le seguenti attività:

- Recupero dei campioni cervico-vaginali dello studio NTCC2 conservati nella banca biologica di ISPRO;
- Installazione e formazione su strumentazione Viper BD per l’esecuzione del test BD Onclarity HPV Assay;
- Analisi di genotipizzazione di HPV sul materiale biologico dei campioni dello studio NTCC2 su un totale di 2600 campioni;
- Registrazione risultati in database dedicato che si interfacerà con il database dello studio NTCC2;
- Recupero DNA dei campioni con tipizzazione parziale e invio alla divisione Clinical Genetics del National Cancer Institute (Rockville, Maryland, USA) per essere tipizzati singolarmente.

---

Insieme in Toscana per capire, evitare e curare il cancro.



# ISPRO

Istituto per lo studio, la prevenzione  
e la rete oncologica



Il progetto non necessita del parere del Comitato Etico in quanto non prevede un consenso informato specifico dal momento che saranno utilizzati campioni per i quali i pazienti hanno già autorizzato la conservazione e l'utilizzo del materiale biologico prelevato per effettuare test relativi alla prevenzione e alla cura delle neoplasie della cervice uterina, al momento del prelievo eseguito in ambito di screening, aderendo allo studio NTCC2, e che la genotipizzazione sui campioni conservati era prevista come possibile azione futura dal protocollo originario dello studio; i pazienti non saranno pertanto sottoposti ad alcun ulteriore prelievo di materiale biologico.

Abbiamo ritenuto tuttavia opportuno richiedere l'approvazione dell'emendamento per queste nuove analisi relative allo studio NTCC2 al Comitato Etico Regionale per la Sperimentazione Clinica della Regione Toscana Sezione AREA VASTA CENTRO, che ha espresso parere favorevole in data 25/02/20 (Rif CEAVC Em. 2020-077).

Il finanziamento complessivo è pari a € 10.000,00 da destinare alla copertura dei seguenti costi:

- **spese di personale** €10.000,00 (attivazione incarico Libero Professionale per laureato in Scienze Biologiche)

La Direzione dell'Istituto ha autorizzato, in considerazione della esiguità del finanziamento, di non prevedere la quota del 10% per le spese generali.

La stima dell'impegno orario da parte del Responsabile del Progetto è di circa 20 ore/mese.

Altro personale dipendente coinvolto:

- Francesca Carozzi 4 ore/mese

Cordiali saluti,

Il Responsabile Scientifico  
Dott.ssa *Simonetta Bisanzi*

---

Insieme in Toscana per capire, evitare e curare il cancro.



**ISPRO**  
Istituto per lo studio, in prevenzione  
e la rete oncologica



**PIANO ECONOMICO-FINANZIARIO**

**PROGETTI FINALIZZATI**

S.O. proponente:	S.C. Laboratorio Regionale di Prevenzione
Responsabile del progetto:	Dr. Simonetta Bisanzì
Titolo del progetto:	Valutazione dell'accuratezza trasversale e longitudinale per lesioni CIN2+ della genotipizzazione dell'infezione da HPV mediante Test BD Onicarity HPV Assay in campioni Cervico-vaginali" resp. Dott.ssa Maria Benevolo IFO Roma
Importo finanziamento:	€ 10.000,00
Ente finanziatore:	IFO - Istituti Fisioterapici Ospitalieri
Data inizio progetto:	dalla data di sottoscrizione della convenzione
Data conclusione progetto:	12 mesi dall'avvio della convenzione
Delibera n.:	
CDC:	
Codice aut.:	77/2020
Modalità di pagamento:	30% pari a €3.000,00 a inizio attività 30% pari a €3.000,00 a completamento di circa 1500 campioni processati 40% pari a €4.000,00 a completamento dell'attività - relazione finale

**UTILIZZO DEL FINANZIAMENTO**

	2020	2021	Totale	VOCE DI SPESA CORRISPONDENTE ENTE EROGATORE
<b>Beni di consumo:</b>	0,00	0,00	0,00	
- cancelleria ed altri beni economici	0,00	0,00		
- tannaci, presidi, diagnostici, reagenti, ...	0,00	0,00		
- acquisto libri e riviste (anche su supporto informatico; riviste on line)	0,00	0,00		
- Altro (stampa poster, ...)	0,00	0,00		
<b>Servizi:</b>	0,00	0,00	0,00	
- Acquisto prestazioni sanitarie	0,00	0,00		
- Acquisto prestazioni non sanitarie	0,00	0,00		
- Spese per pubblicazioni	0,00	0,00		
- Spese per organizzazione convegni e congressi	0,00	0,00		
- Spese postali/corrieri	0,00	0,00		
- Spese telefoniche	0,00	0,00		
- Altro (specificare) integrazione Politiche di cessazione Al fumo				
Spese per realizzazione di sito e app web	0,00	0,00		
<b>Beni strumentali ed immateriali:</b>	0,00	0,00	0,00	
- attrezzature sanitarie	0,00	0,00		
- attrezzature informatiche e altro non sanitario	0,00	0,00		
- software, opere di ingegno, brevetti	0,00	0,00		
<b>Personale</b>	3.000,00	7.000,00	10.000,00	
- collaborazioni esterne	3.000,00	7.000,00		
- personale dipendente, tempo determinato	0,00	0,00		
- personale dipendente, tempo indeterminato	0,00	0,00		
- progetti incentrati	0,00	0,00		
<b>Trasferimenti, finanziamenti ad altri enti</b>			0,00	
<b>Rimborsi spese</b>				
<b>Polizza Assicurazione Responsabilità Civile</b>				
<b>Spese diverse di gestione (overheads)</b>	0,00	0,00	0,00	
<b>TOTALE (A)</b>	3.000,00	7.000,00	10.000,00	

**COSTI ALTRE RISORSE UTILIZZATE**

<b>Personale</b>	5.885,76	11.771,52		
<b>Beni di consumo</b>				
<b>Beni strumentali o immateriali</b>				
<b>Altro (specificare)</b>				
<b>TOTALE (B)</b>	5.885,76	11.771,52		
<b>COSTO COMPLESSIVO PER ISPO DEL PROGETTO (A+B)</b>				
<b>% copertura costi complessivi con finanziamento esterno <math>(A/(A+B))*100</math></b>	33,76	37,29		

data 07/06/20	Firma del Responsabile del progetto
	Firma del Direttore S.O.
Il Direttore Sanitario (per approvazione) Dott. Riccardo Poli	