



DI - 3575405 - 20/03/2017

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori - Milano

SR: TTO

<i>s.s. Trasferimento Tecnologico (TTO)</i>	
<i>Atti n. 1.6.05 - 106/2017</i>	<i>da citare nella risposta</i>

Via e-mail

Egr. Sig.
dott. Giovanni Apolone
Direttore Scientifico

Gent. Sig.ra
dott.ssa Silvia Sansone
Direttore s.c. Provveditorato

Gent. Sig.ra
ing. Roberta Pavesi
Direttore s.c. Ingegneria Clinica

e p.c.

Egr. Sig.
dott. Giacomo Boscagli
Direttore s.c. Risorse Economiche e Finanziarie e
Libera Professione

Spett.le
s.c. Risorse Umane e Relazioni sindacali

Oggetto: approvazione del progetto di ricerca dal titolo "Sviluppo di una piattaforma genomico-computazionale avanzata per la Medicina Personalizzata condivisa tra gli IRCCS afferenti ad Alleanza Contro il Cancro" finanziato dal Ministero della Salute nell'ambito del "Bando Conto Capitale 2014-15" - Codice CUP B52F15000330001

Si comunica che, con l'allegato decreto presidenziale 15 marzo 2017 n. 24DP, il Presidente ha approvato il progetto di ricerca in oggetto.

Si segnala che, in conformità al disposto dell'art. 3 della soprarichiamata convenzione, al fine di ricevere il finanziamento delle apparecchiature, la Fondazione dovrà formulare apposita richiesta al Ministero della Salute, dichiarando che l'importo richiesto corrisponde alla spesa rimasta a carico della Fondazione per l'acquisto delle apparecchiature, corredandola delle copie delle fatture emesse dai fornitori nonché del prospetto riepilogativo redatto sul modello ministeriale e di una dichiarazione del Legale Rappresentante della Fondazione di avvenuta installazione e collaudo.

La s.s. Trasferimento Tecnologico (TTO) rimane a disposizione per eventuali ulteriori informazioni in merito agli aspetti contrattuali del progetto, mentre per le informazioni di carattere contabile/fiscale è a disposizione la s.c. Risorse Economiche e Finanziarie e Libera Professione.

Con i migliori saluti

IL RESPONSABILE AD INTERIM

(dott. Antonio Cannarozzo)

Antonio Cannarozzo

All.: c.s.

tel. 02/2390.3313 fax 02/2390.31.32

Pratica trattata da: Silvia Taverna

\\sharefile2srv\TTO\taverna.silvia\Corrispondenza interna\Succ. Inc\AC2017\106-2017\CONTO CAPITALE 2014-15 dott. Apolone.docx



IL PRESIDENTE

DECRETO del 15 MAR 2017 n. 24DP

OGGETTO

APPROVAZIONE DEL PROGETTO DI RICERCA FINANZIATO DAL MINISTERO DELLA SALUTE NELL'AMBITO DEL "BANDO CONTO CAPITALE 2014-2015"

Attestazione di legittimità e regolarità dell'istruttoria

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

In base alle attestazioni rese dal dirigente della struttura e alle verifiche contabili svolte:

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

Il dirigente della struttura complessa
Risorse Economiche e Finanziarie e Libera Professione
(dott. Giacomo Boscagli)

Il Direttore Amministrativo
(dott.ssa Antonietta Ferrigno)

Il Direttore Generale
(dott. Luigi Cajazzo)

Il Direttore Scientifico
(dott. Giovanni Apolone)

L'atto si compone di 23 (ventitre) pagine di cui 20
(venti) pagine di allegati parte integrante
atti n. 1.6.05 - 106/2017
/st

FONDAZIONE IRCCS
Istituto Nazionale Tumori
VERCOL

s.c. Affari Generali e Legali
IL DIRETTORE



IL PRESIDENTE

richiamati

- i Decreti del Ministero dell'Economia e delle Finanze nn. 41804 e 79644, registrati alla Corte dei Conti rispettivamente in data 4 luglio 2014 e in data 26 novembre 2014, con il quale è stato assegnato per l'anno 2014 l'importo pari ad € 17.928.185,00 (diciassettemilioninovecentoventottomilacentoottantacinque/00), a disposizione del Ministero della Salute, quale "Somma da assegnare agli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico per l'acquisto di apparecchiature e strumenti finalizzati all'attività di ricerca";
- il Decreto del Ministero dell'Economia e delle Finanze n. 34255, registrato alla Corte dei Conti in data 3 luglio 2015, con il quale è stato assegnato per l'anno 2015 l'importo pari ad € 13.910.130,00 (tredicimilioninovecentodiecimilacentotrenta/00), a disposizione del Ministero della Salute, quale "Somma da assegnare agli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico per l'acquisto di apparecchiature e strumenti finalizzati all'attività di ricerca";
- il D.D. 22 dicembre 2015, registrato alla Corte dei Conti il 15 gennaio 2016, con il quale i fondi in conto capitale dell'anno 2014 e 2015 sono stati ripartiti tra gli IRCCS secondo quanto determinato dal Comitato di Valutazione istituito presso la Direzione Generale della ricerca scientifica e tecnologica del Ministero della Salute, incaricato di esaminare i progetti di ricerca presentati dagli stessi IRCCS;

atteso che tra i progetti approvati dal Ministero della Salute è compreso anche il Progetto dal titolo "Sviluppo di una piattaforma genomico-computazionale avanzata per la Medicina Personalizzata condivisa tra gli IRCCS afferenti ad Alleanza Contro il Cancro", presentato dalla Rete di IRCCS denominata Alleanza contro il Cancro, al quale partecipa la Fondazione sotto la responsabilità scientifica del dott. Giovanni Apolone, Direttore Scientifico;

visti

- il testo di convenzione, trasmesso dal Ministero della Salute e pervenuto alla s.s. Trasferimento Tecnologico (TTO) in data 25 luglio 2016, con la quale viene regolamentato il trasferimento della quota di finanziamento spettante alla Fondazione;
- la nota 3 novembre 2016 con la quale il Ministero della Salute ha comunicato che la sopracitata convenzione è stata registrata dall'Ufficio centrale di bilancio, come da e-mail 1 marzo 2017 della Direzione Scientifica, depositata in atti;

preso atto che la quota di finanziamento destinata a sovvenzionare l'acquisto di apparecchiature e strumenti necessari allo svolgimento del sopracitato progetto di ricerca, pari ad € 494.846,00 (quattrocentonovantaquattromilaottocentoquarantasei/00), è così suddiviso:

- € 396.500,00 (trecentonovantaseimilacinquecento/00), quale quota di finanziamento assegnato alla Fondazione dal Ministero della Salute;
- € 23.346,00 (ventitremilatrecentoquarantasei/00), quale importo relativo ai costi di manutenzione dell'apparecchiatura, la cui copertura finanziaria sarà iscritta nei bilanci degli esercizi di competenza a partire dal 2018 quale costo di



- “manutenzione ordinaria delle attrezzature sanitarie”, come da e-mail 25 luglio 2016 della s.c. Ingegneria Clinica, depositata in atti;
- € 75.000,00 (settantacinquemila/00), quale cofinanziamento per il personale strutturato, come da e-mail 25 agosto 2016 della Direzione Scientifica, depositata in atti;

ritenuto, da parte del Dirigente della struttura semplice Trasferimento Tecnologico (TTO), di concerto con il Dirigente della struttura complessa Risorse Economiche e Finanziarie e Libera Professione, che l'introito derivante dal presente provvedimento, quantificato in € 396.500,00 (trecentonovantaseimilacinquecento/00), sia da registrare sul conto di bilancio n. 20101020 “Contributi in c/capitale da Ministero della Sanità vincolati (ricerca)”, codice CUP B52F15000330001;

considerato che l'attività di ricerca sopracitata rientra nella missione e nelle finalità della Fondazione, in conformità alle disposizioni degli artt. 2 e 3 dello Statuto della Fondazione, approvato con Deliberazione del Consiglio di Amministrazione n. 12F del 20 febbraio 2012;

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

dato atto che il Dirigente della struttura semplice Trasferimento Tecnologico (TTO) attesta la regolarità dell'istruttoria e del presente provvedimento, sia sotto il profilo tecnico che di legittimità nonché delle disposizioni finanziarie e contabili;

DECRETA

- 1-di approvare il progetto di ricerca dal titolo “Sviluppo di una piattaforma genomico-computazionale avanzata per la Medicina Personalizzata condivisa tra gli IRCCS afferenti ad Alleanza Contro il Cancro nell'ambito del bando “Conto Capitale 2014-2015”, finanziato dal Ministero della Salute nonché di prendere atto della relativa convenzione, allegata al presente provvedimento di cui forma parte integrante e sostanziale;
- 2- di comunicare il presente provvedimento al Consiglio di Amministrazione;
- 3- di disporre la pubblicazione del presente provvedimento all'Albo Pretorio della Fondazione, per 15 giorni consecutivi, ai sensi dell'art. 32 della L. n. 69/2009 e della L.R. n. 33/2009 nel testo vigente.

Il Presidente
Enzo Lucchini

s.c. Affari Generali e Legali
IL DIRETTORE



Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA RICERCA E DELL'INNOVAZIONE IN SANITÀ

Convenzione per il finanziamento di apparecchiature e strumenti per la ricerca sanitaria in **Conto capitale 2014-2015** per la creazione di una piattaforma congiunta denominata: "Sviluppo di una piattaforma genomico-computazionale avanzata per la Medicina Personalizzata condivisa tra gli IRCCS afferenti ad Alleanza Contro il Cancro (ACC)".

IRCCS partecipante: ISTITUTO NAZIONALE TUMORI MILANO

Finanziamento: euro 396.500,00= (fondi 2015)

Convenzione n. 16/2015 – categoria proposta "B"

VISTI gli articoli 12, comma 2, e 12 bis del d.lgs. 30 dicembre 1992, n.502, e successive modifiche ed integrazioni;

VISTI i decreti del Ministro dell'economia e delle finanze n. 41804, registrato alla Corte dei Conti il 4 luglio 2014 con n.2126, e n. 79644, registrato alla Corte dei Conti il 26 novembre 2014 con n.3579, con i quali sono state effettuate variazioni di bilancio sui capitoli del Ministero della salute, per l'anno 2014, ed è stato assegnato, tra l'altro, sul capitolo 7211, p.g. 1, l'importo complessivo di euro 17.928.185,00= quale "Somme da assegnare agli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico per l'acquisto di apparecchiature e strumenti finalizzati alle attività di ricerca";

VISTO il decreto del Ministro dell'economia e delle finanze n. 34255, registrato alla Corte dei Conti il 3 luglio 2015 con n.2026, con il quale sono state apportate variazioni di bilancio sui capitoli del Ministero della salute, per l'anno 2015, ed è stato assegnato, tra l'altro, sul capitolo 7211, p.g. 1, l'importo di euro 13.910.130,00= quale "Somme da assegnare agli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico per l'acquisto di apparecchiature e strumenti finalizzati alle attività di ricerca";

VISTO il verbale del Comitato tecnico sanitario (CTS) in data 17 settembre 2015 con il quale è stato approvato il testo del bando in conto capitale 2015 (fondi 2014 e 2015) presentato dal competente Ufficio della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità;

VISTA la nota prot. 3423 in data 22 settembre 2015 della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità, con la quale sono state indicate agli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico le modalità per accedere ai finanziamenti in conto capitale, finalizzati all'acquisto di apparecchiature e strumenti per la ricerca sanitaria, a valere sulle risorse disponibili del citato capitolo 7211, p.g.1, stanziati negli esercizi finanziari 2014 e 2015 per complessivi euro 31.838.315,00=;

VISTE le proposte di finanziamento presentate dagli IRCCS per i progetti di categoria B di cui alla citata nota del 22 settembre 2015, riguardanti l'acquisto o il rinnovo di una singola apparecchiatura o di un insieme di apparecchiature presentato da una rete tematica per la creazione di una piattaforma congiunta;

VISTO il D.D. 29 ottobre 2015 con il quale è stato istituito presso la Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità un Comitato di valutazione incaricato di esaminare e valutare le richieste presentate dagli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, con le modalità indicate nella nota citata del 22 settembre 2015, al fine di accedere agli stanziamenti in conto capitale disponibili sul capitolo di spesa 7211, p.g.1, del Ministero della salute, relativi agli anni 2014 e 2015, destinati all'acquisto di apparecchiature per la ricerca degli IRCCS;

VISTO il verbale del Comitato tecnico sanitario in data 11 novembre 2015 con il quale, tra l'altro, è stato approvato l'elenco dei progetti finanziabili, formulato dal predetto Comitato di valutazione nella riunione del 3 novembre 2015;

VISTO il D.D. 22 dicembre 2015, registrato alla Corte dei Conti il 15 gennaio 2016 con n.89, con il quale i fondi in conto capitale dell'anno 2014 e 2015, di cui al capitolo 7211, p.g.1, destinati al finanziamento dei progetti presentati dagli IRCCS per l'acquisto di apparecchiature e strumenti, sono stati ripartiti tra i medesimi Istituti, distinti per anno di provenienza dei fondi e per bando, ed è stata autorizzata la spesa della somma complessiva di euro 31.838.315,00=;

CONSIDERATO che è stato assegnato all'Istituto ISTITUTO NAZIONALE TUMORI MILANO l'importo di euro 396.500,00= per la creazione della piattaforma congiunta denominata: "Sviluppo di una piattaforma genomico-computazionale avanzata per la Medicina Personalizzata condivisa tra gli IRCCS afferenti ad Alleanza Contro il Cancro (ACC)";

RITENUTO di stipulare con ciascun IRCCS partecipante alla realizzazione della suddetta piattaforma, un'apposita convenzione per disciplinare le modalità di impiego del finanziamento assegnato;

PRESO ATTO che l'Istituto ISTITUTO NAZIONALE TUMORI MILANO è in possesso dell'atto di conferma del riconoscimento del carattere scientifico in corso di validità

tra il Ministero della salute, nella persona della dr.ssa Giselda Scalera, dirigente della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità e l'IRCCS ISTITUTO NAZIONALE TUMORI MILANO, partecipante alla realizzazione della predetta piattaforma congiunta, nella persona di Enzo Lucchini, legale rappresentante,

si conviene quanto segue:

ARTICOLO 1

La presente convenzione regola l'assegnazione da parte del Ministero della salute - Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità - (d'ora in poi denominato Ministero) all'IRCCS ISTITUTO NAZIONALE TUMORI MILANO (d'ora in poi denominato Istituto) aderente alla piattaforma congiunta di cui all'allegato mod. HTA parte 2 (parte integrante della presente convenzione) denominata "Sviluppo di una piattaforma genomico-computazionale avanzata per la Medicina Personalizzata condivisa tra gli IRCCS afferenti ad Alleanza Contro il Cancro (ACC)" (d'ora in poi denominata piattaforma) della somma di euro 396.500,00= (trecentonovantaseimilacinquecento/00) a carico dello stanziamento del capitolo 7211, p.g.1, dell'anno finanziario 2015, destinata a sovvenzionare l'acquisto di apparecchiature e strumenti indicati nell'allegato mod. HTA parte1, che costituisce parte integrante della presente convenzione.

ARTICOLO 2

Le apparecchiature acquistabili sono quelle indicate nel progetto allegato alla presente convenzione, mod. HTA parte 1.

Le apparecchiature acquistate sono di proprietà dell'Istituto con il vincolo di utilizzo congiunto per il funzionamento della piattaforma, secondo le modalità e per il tempo fissati nella presente convenzione.

ARTICOLO 3

Per il finanziamento delle apparecchiature l'Istituto dovrà formulare apposita istanza al Ministero dichiarando espressamente che l'importo richiesto corrisponde alla spesa rimasta effettivamente a carico dell'Istituto per l'acquisto delle apparecchiature medesime e corredandola delle copie delle fatture emesse dai fornitori, nonché del prospetto riepilogativo redatto sul modello ministeriale.

Dovrà, altresì, essere allegata, per le apparecchiature acquistate, la contestuale dichiarazione del legale rappresentante dell'Istituto o di un suo delegato dell'avvenuta installazione e collaudo.

ARTICOLO 4

Il Ministero provvederà all'erogazione della prima rata, pari all'80% della somma richiesta, sulla base della documentazione trasmessa e in relazione alla disponibilità di cassa dell'apposito capitolo di bilancio, e comunque entro il limite del contributo assegnato, indicato all'art.1. Eventuali ritardi nell'erogazione del finanziamento non comporteranno per il Ministero alcun obbligo di corresponsione di eventuali interessi passivi a qualsiasi titolo dovuti.

ARTICOLO 5

Le apparecchiature, acquistate con il contributo di cui sopra, dovranno riportare apposita etichetta ben visibile con la dicitura: "*Acquistato con i fondi del Ministero della salute*". L'ubicazione delle stesse dovrà essere comunicata al Ministero, così come ogni eventuale spostamento in altri siti.

Sono a carico dell'Istituto il collaudo, la manutenzione ordinaria e straordinaria nonché lo smaltimento delle apparecchiature, incluse tutte le relative spese.

Al fine di non produrre eccessivi oneri a carico del bilancio dello Stato per la gestione dei residui passivi perenti, nonché per tenere conto dell'obsolescenza, tutte le apparecchiature dovranno essere acquistate entro 36 mesi decorrenti dalla data in cui il Ministero comunicherà all'Istituto l'avvenuta registrazione, da parte dei competenti organi di controllo, dell'approvazione della presente convenzione; nei successivi 12 mesi dovrà essere eseguita l'installazione ed il collaudo. Eventuali deroghe a tale limite potranno essere richieste al Ministero qualora l'Istituto evidenziasse obiettive difficoltà intervenute nella procedura di acquisto.

L'Istituto con la firma della presente convenzione prende atto ed accetta che successivamente a tale termine di scadenza, naturale o prorogato, il finanziamento assegnato non verrà più erogato e le somme impegnate non potranno pertanto più essere reclamate.

ARTICOLO 6

Entro dodici mesi dalla data di messa in opera e funzionamento della piattaforma, il Ministero provvederà all'erogazione della restante quota del 20% del finanziamento richiesto. Tale erogazione è vincolata all'invio di una relazione valutativa contenente i risultati preliminari delle attività svolte, sottoscritta da tutti i partecipanti alla piattaforma su apposito modulo predisposto dal Ministero.

Nei tre anni successivi alla messa in opera della piattaforma, gli Istituti componenti dovranno essere in grado di dimostrare, in ogni momento, che le apparecchiature sono utilizzate per le attività inerenti il progetto di cui trattasi.

Trascorso il periodo triennale di vincolo, le apparecchiature resteranno nella piena disponibilità dell'Istituto, ma quest'ultimo non potrà cederle nei successivi cinque anni senza preventiva autorizzazione del Ministero.

ARTICOLO 7

Nel caso in cui l'Istituto non utilizzi le apparecchiature di cui alla presente convenzione per l'attuazione del progetto ovvero tali attrezzature non si trovino nei luoghi dichiarati, durante il periodo triennale indicato al precedente art.6, il Ministero avrà la facoltà di risolvere immediatamente la presente convenzione nei confronti dell'Istituto inadempiente con esclusione di qualsiasi pretesa da parte dell'Istituto medesimo. In tale ipotesi tale Istituto è obbligato alla restituzione delle somme eventualmente ricevute. Ove a ciò non provveda, il Ministero avrà facoltà di procedere a compensazione con altri finanziamenti assegnati per la ricerca sanitaria all'Istituto inadempiente.

Qualsiasi spostamento delle apparecchiature dalla prima sede di collocazione deve essere preventivamente comunicato al Ministero ed autorizzato dallo stesso.

ARTICOLO 8

La presente convenzione, vincolante per l'Istituto all'atto della sottoscrizione, sarà tale per il Ministero solo dopo la registrazione del decreto di approvazione da parte degli organi di controllo.

Le parti si impegnano all'osservanza, per quanto di rispettiva competenza, delle disposizioni inerenti la tracciabilità dei flussi finanziari contenute nell'art.3 legge 13 agosto 2010, n.136, e successive modifiche ed integrazioni. L'Istituto si impegna a comunicare al Ministero il Codice Unico di Progetto (CUP) entro dieci giorni dalla data di sottoscrizione della presente convenzione.

ARTICOLO 9

Tutte le comunicazioni inerenti la presente convenzione, compreso l'invio della documentazione prevista al precedente art.3, dovranno essere obbligatoriamente effettuate tramite il sistema informatico "Workflow della Ricerca". E' fatta salva, comunque, la facoltà del Ministero di richiedere la trasmissione in originale di documenti già inviati in formato elettronico.

Sottoscritto dalle parti con firma digitale, ai sensi dell'art. 21 del d. lgs. 7 marzo 2005, n.82.

Roma, (data della sottoscrizione come quella della firma digitale apposta per ultima)

PER IL MINISTERO DELLA SALUTE
Giselda Scalera

PER L'ISTITUTO
Enzo Lucchini





Ministero della Salute
Direzione Generale Ricerca e Innovazione in Sanità
CONTO CAPITALE 2015

Modulo HTA/Parte I
Richiesta di acquisto e/o rinnovo di
un'apparecchiatura o di un insieme di
apparecchiature funzionali

Richiedente:

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori (INT)

HTA0 Categoria di appartenenza per l'acquisto di strumenti/apparecchiature

HTA0.1 IRCCS SINGOLO



HTA0.2 IRCCS appartenenti RETE TEMATICA



Rete tematica di riferimento ed elenco IRCCS coinvolti

Alleanza Contro il Cancro (ACC)
Istituto Nazionale dei Tumori Regina Elena, Roma (IRE); Istituto Nazionale Tumori "Fondazione G. Pascale", Napoli (Pascale); Istituto Nazionale Tumori, Milano (INT); Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (CRO); Istituto Oncologico "Giovanni Paolo II", Bari (IOB); Azienda Ospedaliera Universitaria "San Martino" - IST, Genova (IST); Istituto Europeo di Oncologia, Milano (IEO); Istituto Nazionale Neurologico "Carlo Besta", Milano (Besta); Istituto Oncologico Veneto, Padova (IOV); Istituto Clinico Humanitas, Milano (Humanitas); Centro di Riferimento Oncologico di Basilicata, Rionero in Vulture (CROB); Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna (IOR); Istituto Dermatologico dell'Immacolata, Roma (IDI); Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori, Meldola (IRST); Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG); Istituto in tecnologie avanzate e modelli assistenziali in oncologia, Reggio Emilia

HTA0.3 IRCCS appartenenti struttura istituzionale COOPERATIVA C



Struttura cooperativa ed elenco IRCCS appartenenti

HTA1 IRCCS (singolo Istituto o Istituto rappresentante della Rete tematica o della struttura cooperativa)

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori (INT)

HTA2 Titolo progetto

Sviluppo di una piattaforma genomico-computazionale avanzata per la Medicina Personalizzata condivisa tra gli IRCCS afferenti ad Alleanza Contro il Cancro (ACC)

HTA3 Responsabile Scientifico progetto

HTA3.1 Nominativo: Giovanni Apolone

HTA3.2 Qualifica Istituzionale: Direttore Scientifico

HTA3.3 Dipartimento/IRCCS di afferenza:

Direzione Scientifica - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori

HTA3.4 Email: giovanni.apolone@istitutotumori.mi.it

HTA3.5 Tel. 02 23902300

HTA3.6 Fax 02 23903141

HTA4. Background del progetto (max 4000 caratteri)

La Medicina di Precisione (MP) è un approccio innovativo alla prevenzione e al trattamento delle malattie che considera le differenze individuali in geni, ambienti e stili di vita delle singole persone. Medici, sistemi sanitari, industria farmaceutica, pazienti e responsabili politici stanno realizzando che la MP trasformerà la pratica della medicina.

I progressi della MP hanno già portato a diversi nuovi trattamenti: ad es., pazienti con tumore al seno, polmone e colon-retto, così come quelli con melanomi, linfomi e leucemie, sono sottoposti di routine a test molecolari che permettono di selezionare i trattamenti più idonei a ridurre l'esposizione agli effetti nocivi. L'oncologia è la scelta ovvia per migliorare l'impatto a breve termine della MP. Una nuova comprensione dei meccanismi oncogenici ha infatti cominciato a influenzare la valutazione del rischio, le categorie diagnostiche e le strategie terapeutiche.

L'identificazione di biomarcatori è tra gli aspetti centrali della medicina personalizzata: i farmaci mirati più efficaci sono collegati a biomarcatori in grado di predire la risposta (ad es. la coppia Glivec/BCR-ABL nel trattamento della leucemia mieloide cronica o Crizotinib/traslocazioni di Alk nel cancro al polmone). Mentre i pazienti sono però ancora stratificati sulla base di un unico marcatore molecolare, la MP sta guidando la transizione verso una diagnostica su scala "omica" (genomica, epigenomica, proteomica, metabolomica, cell sorting, ecc.). I marcatori genomici stanno avendo il massimo impatto per la disponibilità, relativamente a basso costo, di tecnologie high-throughput per il sequenziamento del genoma.

È urgente fare delle scelte riguardo:

- 1) al tipo di dati genomici da generare. Dobbiamo decidere le strategie di sequenziamento (linea germinale vs. tessuti somatici) e le tecnologie (exomi interi vs. pannelli di geni) di routine, nonché gli standard, la quality assurance e le pipeline di analisi;
- 2) alla modalità di utilizzo delle informazioni. Ogni paziente richiede la raccolta di una quantità enorme di dati personalizzati (dati genomici ed epigenomici, ambiente, stile di vita, storia medica). Ogni singolo dato, ad es. una variante genomica, deve essere associato alle informazioni scientifiche disponibili e integrato con gli altri dati, al fine di raggiungere decisioni cliniche adatte a quel paziente. Ciò richiede: 1) assistenza computazionale per catalogare e interpretare tutti i dati (archivi big-data e strumenti analitici); 2) strumenti di supporto per decisioni computer-driven aggiornate opportunamente in tempo reale (procedure di supporto decisionale automatizzate); 3) validi approcci/regole per la gestione e l'analisi di grandi insiemi di dati per proteggere la privacy.
- 3) all'integrazione, in un singolo paziente e in tempo reale, delle informazioni derivate dalle attuali tecnologie genomiche disponibili con quello che emerge dalla ricerca genomica fondamentale.

Questo progetto propone la creazione di una piattaforma genomica computazionale per l'analisi, l'integrazione e l'interpretazione di dati genomici nella pratica clinica. Genereremo "dati-paziente" sia con tecnologie genomiche standard a basso costo (pannelli di geni), per garantire l'accesso immediato di tutti i pazienti a piani di prevenzione o trattamento personalizzati, sia con tecnologie genomiche avanzate (analisi a livello di singola cellula/molecola, analisi di mRNA, micro-RNA, geni ibridi di fusione e sequenziamento del DNA mediante Next Generation Sequencing ad alta sensibilità in campioni tissutali e biopsie liquide), per elaborare nuovi protocolli di stratificazione dei pazienti. La piattaforma includerà dati genomici, clinici (da cartelle cliniche elettroniche) ed epidemiologici individuali (da database del sistema sanitario) ed informazioni di gene-actionability derivate dalla letteratura.

CARATTERISTICHE TECNICHE DELLA/E APPARECCHIATURA/E RICHIESTA/E 7120

HTA5 Elenco apparecchiature per cui si richiede l'acquisto

Nome e modello apparecchiatura/e richiesta/e	Utilizzo dell'apparecchiatura/e(**)	Tipo richiesta (Prima richiesta, integrazione, sostituzione)	Costo complessivo stimato
Piattaforma analitica per acidi nucleici ad alta risoluzione senza necessità di modificazioni enzimatiche	Ricerca clinico-assistenziale	Prima richiesta	€268.400,00
PCR digitale "droplet"	Ricerca clinico-assistenziale	Prima richiesta	€128.100,00

****Utilizzo Apparecchiatura:** Ricerca di base, Ricerca clinico assistenziale, entrambe le precedenti

HTA6 Uso (descrizione dell'uso e delle applicazioni dell'apparecchiatura richiesta)

Le apparecchiature di preparazione di librerie, di sequenziamento e di analisi di RNA proposte nonché la nuova piattaforma di PCR digitale "droplet", che permette, grazie al partizionamento in nano-goccioline del campione prima della fase di amplificazione, di contare con precisione il numero di copie di acidi nucleici target all'interno del campione stesso, consentiranno ai vari IRCCS afferenti ad ACC di attuare studi retrospettivi o prospettici su diverse popolazioni di pazienti affetti da tumore, volti a validare l'utilità clinica dei profili genomici ottenibili mediante "next generation sequencing" (NGS) e analisi di RNA (con elevata sensibilità e senza amplificazione) nella stratificazione dei pazienti per rischio di tumore e/o sensibilità a farmaci. Nello specifico:

- i) analisi epidemiologica della frequenza di profili genomici tumorali nella popolazione;
- ii) correlazione dei profili genomici tumorali con la storia naturale della malattia, con disegni retrospettivi e prospettici;
- iii) valutazione dei parametri genomici come predittori di risposta al trattamento, sia dal punto di vista dell'efficacia che della tossicità;
- iv) rapido arruolamento in trial clinici con terapie mirate;
- v) valutazione del rischio di sviluppare varie forme di neoplasie in popolazioni selezionate di individui sani.

HTA7 Innovazione tecnologica : SI o NO

(Solo se SI riempire fino ad HTA7.4)

INNOVAZIONE E IMPATTO TECNOLOGICO RISPETTO ALLA DOTAZIONE DELLE APPARECCHIATURE NELL'IRCCS

HTA7.1 Impatto tecnologico (descrizione)

La piattaforma analitica per acidi nucleici ad alta risoluzione senza necessità di modificazioni enzimatiche propone un elevato carico innovativo, e rappresenta l'opportunità di utilizzare una metodologia di nuova concezione e di elevato interesse scientifico, considerando le seguenti particolarità:

- Assenza di step preparativi del campione
- Assenza di attività enzimatica durante il processo (con conseguente impatto nullo sulla possibilità di introdurre errori enzimatici)
- Presenza di controlli positivi, negativi e geni Housekeeping in ogni campione, così da permettere la più efficiente analisi del dato e di una elevata consistenza dei dati ottenuti
- Impegno minimo degli operatori (15 minuti totali per 12 campioni)
- Analisi del dato semplice che non prevede particolari skills bioinformatiche
- Possibilità di indagare nel medesimo tubino target di matrice differente (es. mRNA e Proteine, o mRNA e miRNA)
- Possibilità di utilizzo di una unica tecnologia di analisi e piattaforma strumentale per lo studio di DNA, RNA, miRNA e Proteine
- Elevata capacità di multiplexing (fino ad 800 target per singolo tubo)
- Modularità del sistema ed adattabilità sia alla diagnostica che alla ricerca.

La tecnologia è in grado di gestire in maniera unica analisi quali Studi di Gene expression (mRNA), Studi di Gene expression da Single Cell, Studi su miRNA, Pannelli misti comprendenti miRNA e mRNA, Studi su DNA riguardanti CNV, CHIP string, Test misto mRNA-mirna o anche mRNA - Proteine, test diagnostico Prosigna (PAM50).

Il sistema rappresenta quindi un tool in grado di completare il corredo tecnologico del laboratorio di biologia molecolare in ambito oncologico, fornendo una soluzione tecnologicamente avanzata, di semplice utilizzo e gestione del dato, dotata di elevata flessibilità in ambito applicativo e in grado di fornire vantaggi in ottica traslazionale.

PCR digitale "droplet". L'evoluzione di questa nuova piattaforma è legata all'iniziale partizionamento in nano-goccioline del campione prima della fase di PCR, per arrivare a contare con precisione il numero di copie di acidi nucleici target, sia di RNA che di DNA, all'interno del campione stesso. Tale evoluzione consente di eliminare gran parte delle limitazioni intrinseche alla PCR ed alla QPCR (PCR quantitativa), eliminando i problemi legati alla competizione all'interno delle reazioni, eliminando le variabili quantitative legate alla efficienza della reazione e riducendo l'effetto dell'inibizione nell'alterare i risultati. Il risultato è una tecnologia in grado di elevare notevolmente le potenzialità dell'analisi quantitativa di qualsiasi target genomico (DNA/RNA) anche in applicazioni limite quali analisi di mutazioni somatiche, raggiungendo e superando le sensibilità di altre tecnologie attualmente in uso.

HTA7.2 Criteri innovativi della/e apparecchiatura/e richiesta rispetto ad altre apparecchiature facenti o meno parte dell'IRCCS e aventi simile applicazione

Piattaforma analitica per acidi nucleici ad alta risoluzione senza necessità di modificazioni enzimatiche: la richiesta è motivata dall'opportunità di integrare l'approccio di caratterizzazione molecolare con NGS per la ricerca traslazionale attiva presso il Dipartimento di Patologia e a disposizione dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, nell'ambito delle sue linee strategiche di ricerca. Oltre al sequenziatore IonProton - che consente di analizzare in tempi rapidi molte centinaia di campioni tumorali - si ritiene opportuno ampliare l'offerta di caratterizzazione molecolare con l'introduzione di una tecnologia innovativa che permetta, tramite conta diretta digitale delle molecole di acidi nucleici, di eseguire una ricca serie di attività che possono trovare la loro collocazione in svariati ambiti della ricerca oncologica (neoplasie della mammella, tiroide, polmone, colon-retto, ovaio, prostata, rene, melanomi, sarcomi, linfomi, mesoteliomi e tumori pediatrici). In accordo con le linee strategiche di ricerca INT, tale tecnologia può trovare applicazione non solo nella caratterizzazione molecolare della patologia d'organo, sia a livello della componente cellulare somatica che delle sue interazioni micro-ambientali, ma anche nella soluzione di problemi specifici come la necessità di identificare marcatori molecolari in tempi rapidi, partendo da scarso materiale (quindi applicabile alle piccole biopsie e alle biopsie liquide) e con elevata capacità di processazione.

PCR digitale "droplet": di seguito le caratteristiche migliorative rispetto alle real-time presenti in istituto.

- Miglior precisione e sensibilità per l'individuazione e misurazione di mutazioni del DNA, anche rare o poco rappresentate (come nei fluidi biologici) e di copy number variation
 - Quantificazione assoluta delle copie di DNA/RNA, da qualunque tipo di campione, senza l'utilizzo di curve standard
 - Quantificazione e controllo di qualità di librerie NGS senza l'uso di curve standard
 - Validazione quantitativa dell'output dei dati NGS
 - Studi di espressione genica (adatto anche per misurazioni di piccole variazioni di livelli di mRNA e miRNA, e validazione di dati quantitativi da RNASeq)
 - Elevata produttività in formato piastra 96 pozzetti legata a riduzione del numero di replicati tecnici ed all'eliminazione degli standard quantitativi
 - Possibilità di caricare molti microgrammi del campione distribuendolo in una piastra intera da 96 pozzetti e analizzandolo come se fosse un unico pozzetto, aumentando notevolmente la sensibilità del sistema
- Vantaggi rispetto a strumenti analoghi
- Possibilità di caricare molti microgrammi del campione, distribuendolo in una piastra intera da 96 pozzetti e analizzandolo come se fosse un unico pozzetto aumentando notevolmente la sensibilità del sistema
 - Alto throughput (possibilità di processare fino a 96 campioni a corsa)
 - Completa automazione sia del processo di emulsione del campione (in piastra da 96 pozzetti), che di lettura dell'intera piastra
 - Tempi brevi: l'intero processo richiede al massimo circa 4 ore per una intera piastra da 96 pozzetti. La suddivisione delle fasi preparative, PCR ed analisi, consente di raggiungere una produttività di 3/4 piastre (con lettura overnight) intere/giorno, e quindi di analizzare fino a 384 dati reali/giorno
 - Presenza di saggi già validati sia per la ricerca di Mutation Detection (mutazioni somatiche dal database COSMIC), alterazione di copie genomiche (CNV) e per Gene expression.
 - Possibilità di usare saggi customizzati e compatibilità immediata con la maggiore parte delle applicazioni già disponibili in QPCR
 - Possibilità di usare intercalanti fluorescenti (oltre alla chimica Taqman)
 - Sono numerose le pubblicazioni recenti in campo oncologico apparse su riviste con alto Impact Factor che hanno utilizzato la PCR digitale "droplet".

HTA7.3 Sostituisce un'altra apparecchiatura (specificare modello, n.inventario)

NA

HTA7.4 Integra (specificare modello, n.inventario)

NA

HTA8 L'apparecchiatura proposta serve a migliorare il livello di sicurezza e salute negli ambienti di lavoro per cui è richiesta :SI o NO **HTA8.1 (Solo se SI descrivere in quale modo)****HTA9 L'apparecchiatura proposta serve a migliorare i servizi di assistenza e cura :**SI o NO **HTA9.1(Solo se SI descrivere in quale modo)**

Il nostro progetto ha un alto potenziale di migliorare la produttività delle diverse organizzazioni e le loro attuali strategie diagnostiche e terapeutiche di prevenzione. Infatti, il nostro progetto prevede la messa a punto di profili genomici e strumenti computazionali che possono essere utilizzati immediatamente dalle istituzioni partner nell'ambito della loro routine clinica. Rispetto alla Medicina di Precisione, due sono le attività già regolarmente eseguite all'interno della pratica clinica. La prima è l'identificazione di mutazioni, geni di fusioni, variazioni del numero di copie di geni (amplificazioni), profili di micro-RNA che permettono scelte terapeutiche o gestire meglio programmi di screening di neoplasie (ad esempio polmone). In oncologia, per esempio, ci sono già circa 50 nuovi farmaci mirati, per la maggior parte dei quali è richiesta una stratificazione genetica. Tale stratificazione oggi avviene per lo più mediante single-cell analysis. Questo approccio comporta spesso più tentativi, e produce, come risultato, una moltiplicazione dei costi e una ridotta probabilità di offrire ad ogni paziente le migliori opzioni di trattamento disponibili. L'analisi di pannelli di geni è quindi urgente, sia in termini organizzativi che di ottimizzazione dei vantaggi per il paziente.

Lo stesso vale per la seconda attività clinica di routine della Medicina di Precisione: l'identificazione del rischio di malattia. Rimanendo sempre nell'esempio dell'oncologia, l'identificazione clinica di potenziali tumori ereditari (che avviene principalmente attraverso le indagini anamnestiche dei medici genetisti) richiede l'analisi di geni multipli. Infatti è sempre più accettato che uno stesso tumore ereditario possa essere collegato a diverse varianti genetiche e che la stessa variante genetica possa essere associata a diversi tipi di tumore, anche se con una frequenza molto diversa da tumore a tumore. Pertanto, anche in questo caso, l'esecuzione di gene-panel analisi consente una razionalizzazione del servizio, una riduzione dei costi ed un aumento della probabilità di identificare i pazienti a rischio di malattia. Lo stesso vale per il rischio di sviluppare specifiche malattie neurodegenerative o cardiovascolari.

Nel medio termine, ci aspettiamo che la nostra piattaforma genomica-computazionale sarà utilizzata per guidare scelte di trattamento basate sul profilo genomico dei singoli pazienti (prescrizione computer-assisted) e funzionerà come un archivio centralizzato per l'assegnazione di clinical trials.

Il nostro progetto avrà potenzialmente un alto impatto sul sistema sanitario nazionale. I 16 IRCCS coinvolti sono tutti ospedali che esercitano un ruolo di leadership nella cura della salute e sono collegati con numerosi altri ospedali periferici. Insieme possono garantire: i) il coinvolgimento diretto di un grande bacino di pazienti regionali; ii) la rapida diffusione delle nuove tecnologie o approcci ad altri ospedali; iii) una gestione strutturata e controllata di questa diffusione. Il nostro progetto, infatti, propone di collegare il nostro database di mutazioni genomiche con i database clinici ed epidemiologici.

HTA10 L'apparecchiatura proposta serve a migliorare la capacità di ricerca traslazionale :SI o NO **HTA10.1 (Solo se SI descrivere in quale modo)**

Il nostro progetto offre molteplici opportunità di introdurre nuove metodologie e di trasferire i risultati della ricerca scientifica, dal momento che:

- i) Abbiamo in programma la messa a punto di un certo numero di pannelli di geni per lo screening, basato su Next Generation Sequencing (NGS), analisi di RNA, variazioni del numero di geni, profili di micro-RNA, anche a livello di singola cellula, di biopsie liquide e di scarso materiale diagnostico (piccole biopsie e citologia), sia di pazienti che di individui sani per, rispettivamente, la stratificazione dei pazienti per il trattamento con farmaci mirati e la stratificazione del rischio di malattia. Queste analisi basate su NGS e analisi di RNA, variazioni del numero di copie dei geni, profili di microRNA rappresentano, di per sé, nuovi strumenti diagnostici, prognostici e predittivi per le specifiche malattie previste nel nostro progetto. Più in generale, a prescindere dalle malattie specifiche, l'obiettivo del nostro progetto è quello di sviluppare un flusso di lavoro che consentirà alle istituzioni partner di acquisire le competenze scientifiche e tecnologiche che permetteranno loro di applicare questi approcci a diverse malattie per la Medicina di Precisione.
- ii) Questo flusso di lavoro comprenderà la progettazione, lo sviluppo, l'utilizzo e l'interpretazione dei dati per analisi genomiche personalizzate.
- iii) Abbiamo in programma la messa a punto di un database che combini i dati genomici con i dati clinici ed epidemiologici, nonché tutte le informazioni scientifiche disponibili, nello stesso paziente. Infatti, di per sé, questo database rappresenterà una nuova metodologia, progettata per assistere i medici nelle loro decisioni cliniche e migliorare le risorse per la ricerca clinica attraverso studi di correlazione genomico-clinici.
- iv) Il nostro progetto prevede un'ampia sezione dedicata alla messa a punto e la validazione di tecnologie genomiche avanzate, che saranno validate prima in sistemi modello e poi in campioni clinici. Questa sezione è strutturata in modo che la ricerca scientifica ed il suo trasferimento a contesti clinici si verifichino simultaneamente e si influenzino reciprocamente.

HTA11 Criteri di scelta dell'apparecchiatura proposta, elencane almeno tre, rispetto ad altre apparecchiature di simile entità e valenza in termini economici e di impatto innovativo specificando le apparecchiature di confronto :

HTA11.1 Criterio scelta 1

Economicità. Entrambe le tecnologie proposte rispettano criteri di economicità nei confronti di sistemi alternativi rispetto all'utilizzo dei reagenti di sequenziamento.

Piattaforma analitica per acidi nucleici ad alta risoluzione senza necessità di modificazioni enzimatiche: assenza di step enzimatici ed elevata capacità di multiplex, la tecnologia elimina la necessità di amplificazione delle molecole target eliminandone anche la variabilità introdotta, le problematiche connesse ad inibizione della reazione e alla qualità del campione, e il lavoro operatore richiesto per il set up. L'assenza di step che prevedano l'amplificazione delle molecole target garantisce quindi l'ottenimento di dati quantitativi e qualitativi migliori, una maggiore comparabilità dei risultati e riproducibilità. Il tutto unito alla semplicità e velocità di utilizzo e quindi all'elevata adattabilità al processo traslazionale e all'uso sia in ricerca che in diagnostica. La capacità di multiplex (fino ad 800 target per singolo tubo di reazione) permette di razionalizzare sia le risorse economiche, testando il numero maggiore di bersagli possibile in unica reazione, sia la quantità di campione necessaria per le analisi e quindi rendendo la metodica adatta anche all'utilizzo di bassa quantità di input.

PCR digitale "droplet": è l'unico strumento che permette di gestire un elevato numero di campioni, lavorando in piastre da 96 pozzetti.

HTA11.2 Criterio scelta 2

Piattaforma analitica per acidi nucleici ad alta risoluzione senza necessità di modificazioni enzimatiche: versatilità applicativa ed approccio multiomico. E' l'unica metodica che permette attualmente di studiare, evitando reazioni enzimatiche di amplificazione, all'interno dello stesso tubo di reazione mRNA e Proteine o miRNA e mRNA. La visione di un prossimo futuro sarà quella della 3D biology, ovvero di poter eseguire nella stessa reazione DNA, RNA e proteine con il vantaggio di avere una visione totale del pathway di interesse con il minimo input campione possibile. La piattaforma introduce inoltre in laboratorio una tecnologia in grado di supportare uno spettro pressochè completo di applicazioni nell'ambito della biologia molecolare e del counting molecolare. Risulta infatti essere una delle uniche piattaforme che condensano DNA, RNA, miRNA e Proteine in un'unica metodica.

PCR digitale "droplet": completa automazione, sia per la fase preparativa dell'emulsione che della fase di lettura dei campioni. Questo permette di essere indipendenti dal lavoro manuale di un operatore.

HTA11.3 Criterio 3

Piattaforma analitica per acidi nucleici ad alta risoluzione senza necessità di modificazioni enzimatiche, strumentazione adatta sia alla ricerca che alla diagnostica: la piattaforma risulta essere un ottimo tool sia nell'ambito della ricerca scientifica e traslazionale che nell'ambito della diagnostica. Le caratteristiche legate alla riproducibilità, sensibilità, specificità, semplicità d'uso e di analisi dei dati rende la piattaforma del tutto adatta all'uso diagnostico, come dimostrato dalla validazione FDA e CE-IVD del test Prosigna attualmente disponibile e dai numerosi lavori scientifici a riguardo. La metodica è riconosciuta come una delle più innovative nell'ambito della ricerca scientifica.

La PCR digitale "droplet", è l'unico strumento che permette di caricare su un'intera piastra microgrammi di acido nucleico di un singolo campione.

HTA12 Fase del processo Horizon 1

HTA12.1 Prima fase	Identificazione delle tecnologie emergenti o delle nuove applicazioni di quelle già esistenti nel panorama internazionale	<input checked="" type="checkbox"/>
HTA12.2 Seconda fase	Filtraggio e prioritarizzazione con selezione delle tecnologie identificate sulla base del loro possibile impatto sui sistemi sanitari	<input checked="" type="checkbox"/>
HTA12.3 Terza fase	Valutazione precoce delle tecnologie selezionate e produzione di report strutturati	<input checked="" type="checkbox"/>
HTA12.4 Quarta fase	Disseminazione a livello nazionale e internazionale dei risultati ottenuti	<input checked="" type="checkbox"/>
HTA12.5 Quinta fase	Monitoraggio nel tempo delle tecnologie valutate per aggiornare la valutazione, in termini sia di studi scientifici effettuati, sia di possibili evoluzioni della tecnologia	<input checked="" type="checkbox"/>

HTA13 Fase del processo Horizon 2

DIMENSIONI	DESCRIZIONE/EVIDENZE
Epidemiologia	E' prevista l'analisi di circa 3000 campioni di tumore per anno, comprendenti differenti tipi di tumore come: mammella, polmone, intestino, stomaco, pancreas, urotelio, melanomi, sarcomi, tumori pediatrici, tumori ematologici.
Efficacia e Sicurezza	Efficacia: miglioramento dei processi di analisi molecolare. Sicurezza: le tecnologie proposte non comportano rischi aggiuntivi per la sicurezza dell'operatore.
Modellizzazione	
Impatto Economico	La piattaforma analitica per acidi nucleici ad alta risoluzione senza necessità di modificazioni enzimatiche, prevede un abbattimento di costi e di tempi di analisi, grazie ad una quasi totale automatizzazione del processo, alla capacità di valutare contemporaneamente il livello di espressione di centinaia di geni (fino ad un massimo di 800), alla elevatissima riproducibilità inter-assay ed intra-assay ed alla semplicità di esecuzione. La PCR digitale "droplet" per le sue caratteristiche, prevede l'utilizzo di specifici materiali consumabili. Il costo a reazione di tali materiali è tuttavia ridotto (all'incirca 3€ a campione) e comparabile rispetto all'attuale costo di un dato mediante tecnologia QPCR. Tuttavia il vantaggio qualitativo è tale da superare le attuali tecnologie in uso in termini di costi/ benefici rispetto ai risultati.
Impatto organizzativo	Dal punto di vista organizzativo le apparecchiature richieste hanno un impatto modesto sull'organizzazione dei laboratori, sia in termini di spazio (ciascuna delle due apparecchiature occupa lo spazio approssimativo di un bancone di lavoro) che di flusso di lavoro (entrambe sono altamente automatizzate).
Aspetti sociali, etici e legali	La piattaforma analitica per acidi nucleici ad alta risoluzione senza necessità di modificazioni enzimatiche, permetterà di introdurre un nuovo livello di analisi del campione, ampliando ulteriormente i benefici della personalizzazione terapeutica. Mentre, per quanto riguarda la PCR digitale "droplet", non si evidenzia nulla di rilevante rispetto a quanto già considerato per altre analisi PCR e QPCR attualmente in uso presso INT. Eventuali nuove problematiche che potrebbero originare dalla sequenza di geni multipli saranno presentate per le loro implicazioni sociali, etiche e legali alle strutture di competenza dell'IRCCS (uffici legali, Comitato Etico, Ufficio Stampa).

HTA14 Dati bibliografici

Castaneda C., Nalley K., Mannion C., Bhattacharyya P., Blake P., Pecora A., Goy A., Suh KS. Clinical decision support systems for improving diagnostic accuracy and achieving precision medicine. *J Clin Bioinforma.* 5,4, 2015. doi: 10.1186/s13336-015-0019-3.

de Bono JS, Ashworth A. Translating cancer research into targeted therapeutics. *Nature.* 467:543-549, 2010

Jameson L and Longo DL. Sounding Board Precision Medicine — Personalized, Problematic, and Promising. *N Engl J Med* 372;23, 2015. doi: 10.1056/NEJMSb1503104

Manolio T., Abramowicz M, Al-Mulla F, Anderson W, Balling R, Berger AC, Bleyl S, Chakravarti A, Chantratita W, Chisholm RL, W Dissanayake VH, Dunn M, Dzau VJ, Han BG, Hubbard T, Kolbe A, Korf B, Kubo M, Lasko P, Leego E, Mahasirimongkol S, Majumdar PP, Matthijs G, McLeod HL, Metspalu A, Meulien P, Miyano S, Naparstek Y, O'Rourke PP, Patrinos GP, Rehm HL, Relling MV, Rennert G, Rodriguez LL, Roden DM, Shuldiner AR, Sinha S, Tan P, Ulfendahl M, Ward R, Williams MS, L Wong JE, Green ED, Ginsburg GS., Global implementation of genomic medicine: We are not alone. www.ScienceTranslationalMedicine.org, Vol 7 Issue 290 290ps13, 2015

Snyder A, M Snyder A, Makarov V, Merghoub T, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med.* 371:2189-2199, 2014

Ziegler A, Koch A, Krockenberger K. and Großhennig A. Personalized medicine using DNA biomarkers: a review. *Hum Genet.* 131,1627, 2012. doi: 10.1007/s00439-012-1188-9 PMID: PMC3432208

HTA15 Richieste finanziarie e costi**HTA15.1 Costo complessivo della/e apparecchiatura/e richiesta/e**

Nome apparecchiatura richiesta	Costo complessivo per l'Istituto o la Rete/la struttura cooperativa richiedente (specificare ciascun ente finanziatore)	Costo complessivo per il Ministero della Salute
Piattaforma analitica per acidi nucleici ad alta risoluzione senza necessità di modificazioni enzimatiche	€360.900,00	€268.400,00
PCR digitale "droplet"	€133.946,00	€128.100,00

HTA15.2 Costi di installazione e collaudo dell'apparecchiatura

Costo annuale per l'Istituto/la Rete/la struttura cooperativa richiedente	
---	--

HTA15.3 Costi di funzionamento dell'apparecchiatura

Costo annuale per l'Istituto/la Rete/la struttura cooperativa richiedente	
---	--

HTA15.4 Costi di mantenimento dell'apparecchiatura, qualora previsti

Costo annuale per l'istituto/la Rete/la struttura cooperativa richiedente	
---	--

HTA15.5 Costi di manutenzione dell'apparecchiatura

Costo annuale per l'istituto/la Rete/la struttura cooperativa richiedente	€23.346,00
---	------------

HTA15.6 Costi integrativi del personale predisposto all'utilizzo dell'apparecchiatura, qualora previsti

Costo annuale per l'istituto/la Rete/la struttura cooperativa richiedente	€75.000,00
---	------------



Ministero della Salute
Direzione Generale Ricerca e Innovazione in Sanità
CONTO CAPITALE 2015

Modulo HTA/Parte2
Richiesta di acquisto e/o rinnovo di
un'apparecchiatura o di un insieme di
apparecchiature funzionali

Richiedente:

ACC - Istituto Nazionale dei Tumori Regina Elena - IRE, Roma

HTA0 Categoria di appartenenza per l'acquisto di strumenti/apparecchiature

HTA0.2 IRCCS appartenenti RETE TEMATICA

Rete tematica di riferimento ed elenco IRCCS coinvolti

ACC
Istituto Nazionale dei Tumori Regina Elena, Roma (IRE); Istituto Nazionale Tumori "Fondazione G. Pascale", Napoli (Pascale); Istituto Nazionale Tumori, Milano (INT); Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (CRO); Istituto Oncologico "Giovanni Paolo II", Bari (IOB); Azienda Ospedaliera Universitaria "San Martino" - IST, Genova (IST); Istituto Europeo di Oncologia, Milano (IEO); Istituto Nazionale Neurologico "Carlo Besta", Milano (Besta); Istituto Oncologico Veneto, Padova (IOV); Istituto Clinico Humanitas, Milano (Humanitas); Centro di Riferimento Oncologico di Basilicata, Rionero in Valnera (CROB); Istituto Oncologico Rizzoli, Bologna (Rizzoli); Istituto Dermatologico dell'Immacolata, Roma (IDI); Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori, Meldola (IRST); Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma (OPBG); Istituto in tecnologie avanzate e modelli assistenziali in oncologia, Reggio Emilia.

HTA0.3 IRCCS appartenenti struttura istituzionale COOPERATIVA

Struttura cooperativa ed elenco IRCCS appartenenti

HTA1 IRCCS (singolo Istituto o Istituto rappresentante della Rete tematica o della struttura cooperativa)

ACC - Istituto Nazionale dei Tumori Regina Elena - IRE, Roma

HTA2 Titolo progetto

Sviluppo di una piattaforma genomico-computazionale avanzata per la Medicina Personalizzata condivisa tra gli IRCCS afferenti ad Alleanza Contro il Cancro (ACC)

HTA3 Responsabile Scientifico progetto

HTA3.1 Nominativo

HTA3.2 Qualifica Istituzionale:

HTA3.3 Dipartimento/IRCCS di afferenza:

HTA3.4 Email

HTA3.5 Tel.

HTA3.6 Fax

HTA4 Assessment e coerenza progettuale**HTA4.1 Motivazione della richiesta di acquisto della/e apparecchiatura/e in relazione alla proposta progettuale presentata**

La Medicina di Precisione è un approccio innovativo che parte dalle caratteristiche individuali (genoma, ambiente, stili di vita) per definire piani personalizzati di prevenzione e trattamento. Le prime applicazioni hanno ottenuto risultati straordinari in varie discipline, quali oncologia, malattie neurodegenerative e cardiovascolari. L'accesso dei pazienti a questa innovazione dipende dalla capacità di ottenere profili genomici individuali e collegare le informazioni genomiche a conoscenze scientifiche in rapida evoluzione. ACC ha elaborato un programma di ricerca che coinvolge tutti gli IRCCS affiliati e che ha come obiettivo la costruzione di una piattaforma che consenta: 1) il perfezionamento delle analisi genomiche personalizzate; 2) la costruzione di uno strumento computazionale per la conversione di dati individuali (epidemiologici, clinici e genomici) e dati provenienti dalla ricerca in decisioni cliniche personalizzate; 3) la formazione di una nuova generazione di bioinformatici per la gestione della Medicina di Precisione. Tale programma di Medicina di Precisione si basa primariamente sulla possibilità di sequenziare ampie frazioni di genoma (germinale o tumorale) nei pazienti affetti da tumore o in popolazioni selezionate di persone sane. Le apparecchiature richieste sono strumentali alla implementazione di questa parte del programma. Non è possibile utilizzare sequenziatori con tecnologia standard (per esempio con metodo Sanger) perché questi non sono in grado di analizzare frazioni sufficientemente larghe del genoma con tempi e risorse compatibili con le necessità cliniche.

HTA4.2 Descrizione delle caratteristiche della/e apparecchiatura/e in relazione agli obiettivi della proposta progettuale presentata

I sequenziatori di nuova generazione, cosiddetti "NGS" (Next Generation Sequencing), consentono di ottenere una lettura ad alta fedeltà di sequenze genomiche di grandezza variabile (da poche regioni a interi genomi), a costi e con tempi grandemente ridotti rispetto alle tecniche tradizionali. Questo ha reso il sequenziamento di ampie porzioni di genoma compatibile con le necessità attuali della pratica clinica. Le apparecchiature attualmente disponibili per la sequenza del DNA utilizzano tecnologie sostanzialmente diverse fra loro, fra cui due hanno guadagnato un ruolo preponderante: il sequencing-by-synthesis e la "ion semiconductor sequencing". Altre tecnologie, come quella basata su nanopori sono ancora ad uno stato altamente sperimentale, sebbene abbiano la potenzialità di sostituire le attuali tecnologie NGS nel medio-lungo termine.

HTA4.3 Motivazione della scelta della specifica apparecchiatura/e in termini di innovazione tecnologica per la ricerca (di base e/o clinico-assistenziale)

Esistono attualmente numerosi modelli di sequenziatori NGS, che differiscono soprattutto dal punto di vista del "throughput", ossia della quantità di campioni e di informazioni per campione che sono in grado di generare in ogni singola corsa. Le dimensioni ideali del throughput variano a seconda delle esigenze dei singoli centri: centri con alto volume di pazienti e/o con necessità di elevato rapporto di informazioni per campione (per esempio in caso di finalità primariamente di ricerca di base) beneficiano maggiormente di sequenziatori ad alto throughput, mentre centri a basso volume e/o con finalità primariamente diagnostiche beneficiano maggiormente di sequenziatori a basso throughput, che impiegano risorse più ridotte e mantengono efficiente l'impiego della macchina. Poiché ACC Genomics è concepito come un network di centri, ognuno con volume di campioni medio-basso, la macchina ideale è quella che consente di adattare il flusso di lavoro a progetti con varie dimensioni, data la disponibilità di "flow cells" di piccole o grandi dimensioni. Inoltre il sequenziatore NGS dovrebbe utilizzare una nuova chimica di sequenziamento con due fluorocromi invece di quattro, razionalizzando ulteriormente i costi. Per centri che già dispongono di un sequenziatore NGS e che sono destinati ad agire come centri di riferimento, ad alto volume e con l'intento di sperimentare ulteriori innovazioni nelle strategie di sequenziamento, è stato proposto l'acquisto di macchine a livello tecnologico ulteriormente avanzato. La tecnologia dei nanopori consente di ottenere informazioni qualitativamente e quantitativamente superiori, grazie alla capacità di leggere fedelmente segmenti di DNA estremamente lunghi (nell'ordine delle decine di migliaia di basi, contro le decine/centinaia delle attuali NGS).

HTA4.4 Descrizione dell'impatto innovativo della/e apparecchiatura/e in relazione agli obiettivi

del progetto

L'utilizzo dell'NGS consentirà l'implementazione di un programma di sequenziamento a medio throughput e con tempistiche compatibili con le necessità cliniche nei centri aderenti al progetto. Questo consentirà ad una larga coorte di pazienti con patologie oncologiche, in larga parte refrattari a terapie standard, di ottenere una caratterizzazione genomica dei tumori e di accelerare notevolmente l'accesso a terapie sperimentali specifiche per mutazioni individuali.

HTA4.5 Indicazione della coerenza tematica della richiesta di acquisto della/e apparecchiatura/e con la Rete tematica o la struttura "cooperativa" di IRCCS o enti di ricerca

Tipo di apparecchiatura richiesta	IRCCS e/o Enti di ricerca congiunti	Specificare la coerenza tematica
Sequenziatore NGS di seconda generazione	IOB, Bari; IST, Genova; IEO, Milano; Besta, Milano; IOV, Padova; CROB, Rionero in Vulture; IOR, Bologna; IRST, Meldola; OPBG, Roma; ASMN, Reggio Emilia	L'apparecchio consente il sequenziamento contemporaneo di numerose sequenze genomiche da un elevato numero di pazienti con un abbattimento sostanziale dei costi di analisi.
Preparatore di library	IOB, Bari; IST, Genova; IEO, Milano; Besta, Milano; IOV, Padova; CROB, Rionero in Vulture; IOR, Bologna; IRST, Meldola; ASMN, Reggio Emilia	L'apparecchio in oggetto consente la preparazione automatica delle libraries di DNA da sequenziare, riducendo i costi di direzione e la possibilità di errori da parte dell'operatore.
Piattaforma analitica per acidi nucleici ad alta risoluzione senza necessità di modificazioni enzimatiche	Pascale, Napoli; CRO, Aviano; IRE, Roma; INT, Milano	Questa piattaforma utilizza una metodica analitica priva di modificazioni enzimatiche e consente la possibilità di identificare variazioni del genoma come amplificazioni, delezioni o fusioni geniche peculiari della trasformazioni neoplastiche.
PCR digitale Droplet	INT, Milano	Le apparecchiature di preparazione di library, di sequenziamento e di analisi di RNA proposte nonché la nuova piattaforma di PCR digitale "droplet", che permette, grazie al partizionamento in nano-goccioline del campione prima della fase di amplificazione, di contare con precisione il numero di copie di acidi nucleici target all'interno del campione stesso, consentono ai vari IRCCS aderenti ad ACC di attuare studi retrospettivi o prospettici su diverse popolazioni di pazienti affetti da tumore, così a validare l'utilità clinica del profilo genomico attraverso "next generation sequencing" (NGS) e analisi di RNA (con elevata sensibilità e senza amplificazioni) nella stratificazione dei pazienti per rischio di tumore e/o sensibilità a farmaci.
Single Cell Analysis	Humanitas, Milano	La strumentazione richiesta consente di portare l'analisi delle caratteristiche genetiche del tumore mediante tecnologia NGS a livello di singola cellula, permettendo lo studio della eterogeneità delle cellule tumorali e dell'infiltrato immunitario. Anche dal punto di vista tecnologico, l'analisi di singola cellula e la tecnologia NGS si integrano in modo ottimale, in quanto è proprio la possibilità di analizzare il genoma e il trascrittoma mediante sequenziamento NGS che consente di caratterizzare l'eterogeneità dei tumori e di comprendere le implicazioni in termini di risposta alla terapia, di insorgenza di chemioresistenza e di identificazione di biomarcatori e target terapeutici.
Hardware e Software (Server per analisi computazionali, server di storage, software di analisi dati genomici) - Adeguamento e implementazione	Humanitas, Milano	La strumentazione richiesta consente di portare l'analisi delle caratteristiche genetiche del tumore mediante tecnologia NGS a livello di singola cellula, affrontando lo studio della eterogeneità delle cellule tumorali e dell'infiltrato immunitario. Anche dal punto di vista tecnologico, l'analisi di singola cellula e la tecnologia NGS si integrano in modo ottimale, in quanto è proprio la possibilità di analizzare il genoma e il trascrittoma mediante sequenziamento NGS che consente di caratterizzare l'eterogeneità dei tumori e di comprendere le implicazioni in termini di risposta alla terapia, di insorgenza di chemioresistenza e di identificazione di biomarcatori e target terapeutici.
Upgrading sistema NextSeq 500	IDI, Roma	L'apparecchiatura è coerente con lo sviluppo di ricerca traslazionale e di diagnostica molecolare avanzata nell'ambito di tumori di origine cutanea. L'upgrade del Next Seq 500 a 550 con un modulo per array consentirà di estendere le analisi molecolari a SNPs, CNV e cariotipo; mentre il BaseSpace OnSite permetterà una gestione dei dati bioinformatici on site.
Cell sorter	IDI, Roma	Il Sorter richiesto è necessario per l'isolamento e la purificazione di subpopolazioni cellulari tumorali con specifiche caratteristiche (immunofenotipiche, CNV ed altre) da sottoporre ad analisi NGS.

HTA6 Richieste finanziarie e costi

HTA6.1 Costo complessivo della/e apparecchiatura/e richiesta/e

Nome apparecchiatura richiesta	Costo complessivo per l'Istituto o la Rete/la struttura cooperativa richiedente (specificare ciascun ente finanziatore)	Costo complessivo per il Ministero della Salute
Sequenziatore NGS di seconda generazione	€2.964.654,00	€2.474.754,00
Preparatore di library	€752.176,00	€673.216,00
Piattaforma analitica per acidi nucleici ad alta risoluzione senza necessità di modificazioni enzimatiche	€1.575.900,00	€1.168.400,00
PCR digitale Droplet	€133.946,00	€128.100,00
Single Cell Analysis	€270.000,00	€200.000,00
Hardware e Software (Server per analisi computazionali, server di storage, software di analisi dati genomici) - Adeguamento e implementazione	€110.000,00	€100.000,00
Upgrading sistema NextSeq 500	€180.000,00	€130.000,00
Cell sorter	€230.000,00	€180.000,00

HTA6.2 Costi aggiuntivi totali previsti per ciascuna struttura/Ente di ricerca, e per gli altri settori, eventualmente coinvolti nell'uso dell'apparecchiatura richiesta in un sistema di Rete tematica o struttura "cooperativa"

IRCCS/Ente di ricerca richiedente	Costo annuale
Istituto Nazionale dei Tumori Regina Elena, Roma (IRE)	€105.000,00
Istituto Nazionale Tumori "Fondazione G. Pascale", Napoli (Pascale)	€105.000,00
Istituto Nazionale Tumori, Milano (INT)	€98.346,00
Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (CRO)	€105.000,00
Istituto Oncologico "Giovanni Paolo II", Bari (IOB)	€23.000,00
Azienda Ospedaliera Universitaria "San Martino" – IST, Genova (IST)	€30.000,00
Istituto Europeo di Oncologia, Milano (IEO)	€30.000,00
Istituto Nazionale Neurologico "Carlo Besta", Milano (Besta)	€145.000,00
Istituto Oncologico Veneto, Padova (IOV)	€110.000,00
Istituto Clinico Humanitas, Milano (Humanitas)	€80.000,00
Centro di Riferimento Oncologico di Basilicata, Rionero in Vulture (CROB)	€65.000,00
Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna (Rizzoli)	€66.400,00
Istituto Dermatopatico dell'Immacolata, Roma (IDI)	€100.000,00
Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori, Meldola (IRST)	€30.000,00
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma (OPBG)	€35.000,00
Istituto in tecnologie avanzate e modelli assistenziali in oncologia, Reggio Emilia	€34.460,00