



ISTITUTO PER LO STUDIO
E LA PREVENZIONE ONCOLOGICA

DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE

(Nominato con D.P.G.R.T. n. 233 del 13/12/2010)

N° 21 del 26.03.2013

Oggetto: Progetto "Valutazione comparativa delle performance di due sistemi di raccolta del test immunochimico per la ricerca del sangue occulto fecale nell'ambito del programma di screening di Firenze" finanziato dalla Ditta Eiken Chemical Co. Ltd. Approvazione dello schema di convenzione, recepimento del finanziamento ed approvazione del piano economico finanziario.	
Struttura	S.C. Prevenzione Secondaria Screening
Proponente	Contabilità e Controllo di Gestione
	Coordinatore Amministrativo
Proposta n.	Responsabile del procedimento
	Estensore
	Monica Di Stasio

IMMEDIATAMENTE ESEGUIBILE



Conto Economico n. 3A010302

Eseguibile a norma di Legge dal 26 MAR. 2013

Pubblicato a norma di Legge il 26 MAR. 2013

Inviato al Collegio Sindacale il 26 MAR. 2013

L'anno 2013, il giorno 26 del mese di marzo
Il sottoscritto prof. Gianni Amunni, nella sua qualità di

DIRETTORE GENERALE

di questo Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, con sede in Via Cosimo Il Vecchio 2 – 50139 Firenze, in forza del Decreto del Presidente della Giunta Regionale Toscana n. 233 del 13/12/2010.

visto il D. Lgs.vo 30/12/1992 n. 502 e sue successive modifiche ed integrazioni e la L. R. Toscana n. 40 del 24/02/2005 di disciplina del Servizio Sanitario Regionale e successive modificazioni ed integrazioni;

vista la legge regionale 4 febbraio 2008, n. 3, ai sensi della quale è stato istituito l'ISPO – Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica - "ente del servizio sanitario regionale, dotato di personalità giuridica pubblica e di autonomia organizzativa, amministrativa e contabile" (art.1), il quale ai sensi dell'art.19, comma 1 della citata legge subentra nelle attività già esercitate dal CSPO " a far data dal 1 luglio 2008" così come modificata dalla Legge R.T. n. 32/12;

vista la delibera del Direttore Generale n. 4 del 12.01.2012 con la quale è stato approvato il regolamento dei progetti finalizzati;

premesse che:

- La Ditta Eiken Chemical Co. Ltd., con sede a Tokio (Giappone), nell'ambito delle sue attività di ricerca, è interessata alla realizzazione di uno studio dal titolo "*Valutazione comparativa delle performance di due sistemi di raccolta del test immunochimico per la ricerca del sangue occulto fecale nell'ambito del programma di screening di Firenze*";
- L'Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica è da anni impegnato nella realizzazione dei programmi di screening per la prevenzione e la diagnosi precoce del carcinoma colo rettale mediante la determinazione del sangue occulto fecale (FOBT) nella città di Firenze e provincia;
- la Ditta Eiken Chemical Co. Ltd., ha individuato in ISPO le professionalità e le competenze necessarie per la realizzazione dello studio di cui sopra;
- per regolare i rapporti tra la Ditta Eiken Chemical Co. Ltd. ed ISPO, relativamente allo svolgimento da parte di ISPO delle attività connesse alla realizzazione del progetto sopra citato, è stato predisposto un atto convenzionale su accordo delle parti;
- Il protocollo del progetto oggetto della convenzione è stato sottoposto al giudizio del Comitato Etico dell'Azienda Sanitaria di Firenze ed ha ricevuto l'approvazione con prot. n. 0038212/67 del 7 giugno 2012.

visto il testo della convenzione - in lingua italiana ed inglese - concordato con la Ditta Eiken Chemical Co. Ltd. allegato alla presente sotto lettera "A" quale parte integrale e sostanziale, nella quale viene stabilito che:

- Referente e Responsabile del progetto per ISPO è la Dr.ssa Grazia Grazzini, Medico Dirigente in servizio presso la SC Prevenzione Secondaria Screening dell'ISPO;
- Oggetto della convenzione è lo svolgimento da parte di ISPO delle attività descritte nell'allegato 1 che forma parte integrante e sostanziale della convenzione medesima;
- Per lo svolgimento di dette attività la Ditta Eiken Chemical Co. Ltd. corrisponderà ad ISPO l'importo complessivo di Euro 58.750,00 (cinquantottomilasettecentocinquanta/00), oltre IVA se dovuta, in due tranches: la prima pari ad Euro 35.250,00 (trentacinquemiladuecentocinquanta/00), oltre IVA se dovuta, al momento della stipula della convenzione; la seconda pari ad Euro 23.500,00 (ventitremilacinquecento/00), oltre IVA se dovuta, al termine del progetto previa presentazione da parte di ISPO di una relazione scritta sui risultati del progetto;
- La somma sopra indicata è comprensiva delle spese relative della polizza assicurativa, il cui importo è pari ad € 20.000,00 così come risulta da preventivo fornito dalla Lloyd's del 13.03.2013, che ISPO si incarica di accendere per conto di Eiken;
- La convenzione terminerà il 31.03.2014 a partire dalla data di sottoscrizione della convenzione.

Visti la relazione progettuale presentata dalla Dr.ssa Grazia Grazzini, allegato alla presente sotto lettera "B" quale parte integrante e sostanziale e ed il relativo piano economico finanziario, allegato alla presente sotto lettera "C" quale parte integrante e sostanziale;

ritenuto opportuno di approvare lo schema di convenzione recependo il finanziamento pari a Euro 58.750,00 (cinquantottomilasettecentocinquanta/00) oltre IVA se dovuta;

ritenuto di dichiarare il presente atto immediatamente eseguibile per consentire in tempi brevi la sottoscrizione della convenzione e l'avvio del progetto in parola;

vista la delibera del Direttore Generale n. 5 del 14.07.2008 con la quale è stato approvato il regolamento dell'ISPO;

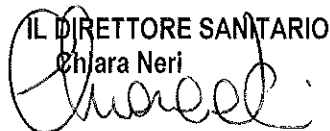
con il visto di conformità giuridico amministrativa del Coordinatore Amministrativo;

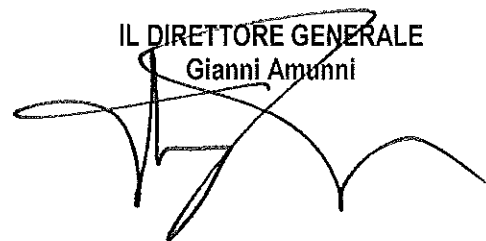
con il parere favorevole del Direttore Sanitario

DELIBERA

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

1. di approvare lo schema di convenzione per il progetto *"Valutazione comparativa delle performance di due sistemi di raccolta del test immunochimico per la ricerca del sangue occulto fecale nell'ambito del programma di screening di Firenze"* allegato alla presente sotto lettera "A" quale parte integrale e sostanziale, finanziato dalla Ditta Eiken Chemical Co. Ltd. Di Tokio (Giappone) autorizzandone al contempo la stipula e di recepire il relativo finanziamento di Euro 58.750,00 (cinquantottomilasettecentocinquanta/00), oltre IVA se dovuta;
2. di prendere atto ed approvare la relazione progettuale e il relativo piano economico finanziario, redatti dalla Dr.ssa Grazia Grazzini, Responsabile del Progetto per ISPO, documenti allegati rispettivamente sotto le lettere "B" e "C" quali parti integranti e sostanziali;
3. di prendere atto che ISPO, per l'effettuazione delle attività connesse al progetto, riceverà dalla Ditta Eiken Chemical Co. Ltd. Di Tokio (Giappone) la somma complessiva di Euro 58.750,00 (cinquantottomilasettecentocinquanta/00), oltre IVA se dovuta, a valere dei ricavi registrati nel bilancio d'esercizio dell'Istituto per il periodo di competenza relativo, aut. n. 81/13, cdc 686, conto economico 3A010302 "contributi da soggetti privati";
4. di dichiarare il presente atto immediatamente eseguibile ai sensi della normativa vigente;
5. di trasmettere il presente atto all'albo di pubblicità degli atti di questo Istituto ed al Collegio Sindacale.

IL DIRETTORE SANITARIO
Chiara Neri


IL DIRETTORE GENERALE
Gianni Amunni


Elenco degli allegati

Allegato A	Schema di convenzione tra Ditta Eiken Chemical e ISPO	pag. 11
Allegato B	relazione progettuale del Responsabile del progetto	pag. 02
Allegato C	piano economico finanziario	pag. 01

Strutture aziendali da partecipare:

S.C. Prevenzione Secondaria Screening ISPO;
S.S. Contabilità e Controllo di Gestione ISPO;
Gestione Contabile Progetti ISPO;
Supporto Amministrativo Attività Scientifica e di Ricerca ISPO;
Dipartimento Amministrazione e Finanza ASF.

CONVENZIONE

per il progetto "Valutazione comparativa delle performance di due sistemi di raccolta del test immunochimico OC Sensor (Eiken Chemical CO Ltd, Tokio, Giappone) per la ricerca del sangue occulto fecale nell'ambito del programma di screening di Firenze";

Premesso che:

- E' intenzione della Ditta Eiken Chemical Co. Ltd. (in seguito denominata Eiken), con sede a 4-19-9, Taito, Taito-ku, Tokio, Giappone e con sede europea a Strawinskyiaan 817, 1077, Amsterdam, Olanda, attivare un progetto di ricerca dal titolo "Valutazione comparativa delle performance di due sistemi di raccolta del test immunochimico OC Sensor (Eiken Chemical Co Ltd., Tokio, Giappone) per la ricerca del sangue occulto fecale nell'ambito del programma di screening di Firenze" con l'Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologia (in seguito denominato ISPO);
- ISPO è da anni impegnato nella realizzazione dei programmi di screening per la prevenzione e la diagnosi precoce del carcinoma coloretale mediante la determinazione del sangue occulto fecale (FOBT) nella città di Firenze e provincia;
- Eiken ha individuato in ISPO le professionalità e le competenze necessarie per realizzare il progetto di ricerca di cui sopra;
- la Dr.ssa Grazia Grazzini Dirigente Medico della SC Prevenzione Secondaria Screening ed il Dr. Massimo Confortini Responsabile della S.C. Citopatologia, Citologia Analitica e Biomolecolare si dichiarano disponibili ad effettuare il progetto di ricerca assicurando di possedere le competenze, le attrezzature ed il personale necessario per l'esecuzione dello stesso;
- con delibera del Direttore Generale di ISPO n°del è stato disposto di attivare apposito atto convenzionale con Eiken regolante i rapporti fra le parti per lo svolgimento delle attività oggetto della presente convenzione.

Visto

Il parere favorevole del Comitato Etico della ASL di Firenze (Prog. 575/2012/ALTRO)

Tutto ciò premesso,

Tra

L'Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, in seguito denominato ISPO, con sede legale in Via Cosimo il Vecchio, 2 - 50139 Firenze, C.F. 94158910482 e P. IVA n. 05872050488, rappresentata dal Prof. Gianni Amunni, nato a San Giovanni Valdarno (AR) il 06/08/1954 nella sua qualità di Direttore Generale domiciliato per la carica presso la sede legale di cui sopra,

e

CONVENTION

for the study "Comparative evaluation of two collection systems for the faecal immunochemical test OC Sensor (Eiken Chemical CO Ltd -Tokyo, Japan) in the Florence colorectal cancer screening program"

Considering that:

- Eiken Chemical Co., Ltd. (hereinafter referred to as Eiken), located at 4-19-9, Taito, Taito-ku, Tokyo, Japan, and which has an Europe Office, located at Strawinskyiaan 817, 1077 Amsterdam, the Netherlands is interested to entrust to the Cancer Prevention and Research Institute (hereinafter referred to as ISPO) a research activity entitled "Comparative evaluation of two collection systems for faecal immunochemical test OC Sensor (Eiken Chemical Co Ltd, Tokyo, Japan) in the Florence colorectal cancer screening program";
- ISPO has a long-lasting experience in the implementation of screening programs for early detection of colorectal cancer based on fecal occult blood testing (FOBT) in the district of Florence;
- the Eiken has identified in ISPO the professional skills necessary to conduct the study;
- Dr. Grazia Grazzini Medical Doctor of Screening Unit of ISPO and Dr. Massimo Confortini Head of the Laboratory of Analytical and Biomolecular Cytology of ISPO are able to carry out this study, ensuring that they have the expertise, equipment and an adequate work group for the study's execution;
- by resolution of General Manager No. of was decided to apply an express agreement with Eiken regulating the relationship between both the parts for carrying out the activities covered by this Convention.

Having

the positive advice by Ethics Committee of the Local Health Unit of Florence (Prog. 575/2012/ALTRO)

Considering the above mentioned premises

Between

The Cancer Prevention and Research Institute, hereinafter referred to as ISPO, with registered offices in Via Cosimo il Vecchio, 2 - 50139 Florence, CF 94158910482 and P. VAT no. 05872050488, represented by Prof. Gianni Amunni, born in San Giovanni Valdarno (AR) on 06/08/1954, in his capacity as General Manager domiciled at the registered office above cited,

and

Eiken Chemical Co. Ltd., di seguito denominato Eiken, con sede legale in 4-19-9, Taito, Taito-ku, Tokio 110-8408, Japan, Partita IVA NL850626614B01, in persona del suo Legale Rappresentante Wellkang Tech Consulting located in Suite B, 29 Harley Street, London, United Kingdom.

Eiken Chemical Co. Ltd., hereinafter referred to as Eiken, located at 4-19-9 Taito, Taito-ku, Tokio 110-8408, Japan, VAT no. NL850626614B01, represented by its legal representative Wellkang Tech Consulting located in Suite B, 29 Harley Street, London, United Kingdom.

SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE

IT IS HEREBY AGREED AS FOLLOWS

Art. 1 - Premesse

Article 1 - Premises

Le premesse di cui sopra, gli atti e documenti richiamati nelle medesime premesse e nella restante parte del presente atto, ancorché non materialmente allegati, costituiscono parte integrante e sostanziale della presente convenzione.

The above mentioned premises, the acts and documents cited in the same premises and in the other parts of this Act, even though not physically attached, form an integral and essential part of this Convention.

Art. 2 - Oggetto della convenzione

Article 2 – Convention's object

Oggetto della presente convenzione è lo svolgimento, da parte di ISPO, delle attività previste nell'allegato 1 che forma parte integrante della presente convenzione.

The purpose of this convention is described in the Annex 1, that form an integral part of this convention.

Referente e Responsabile del progetto per ISPO è la Dr.ssa Grazia Grazzini, Dirigente Medico presso la S.C. Prevenzione secondaria dell'ISPO.

Dr. Grazia Grazzini of Secondary Prevention Screening Unit of ISPO will be the scientific Coordinator of the evaluation on behalf of ISPO

Referente e Responsabile del progetto per Eiken è il Dr. Wataru Ikezaki di Eiken.

Dr. Wataru Ikezaki of Eiken will be the scientific Coordinator of the evaluation on behalf of Eiken

Art. 3 - Entrata in vigore e durata

Article 3 - Entry into force – Term

L'inizio del progetto di ricerca decorre dalla data di sottoscrizione di questa convenzione e terminerà il 31.03.2014. Nel caso in cui le condizioni climatiche ambientali siano conformi a quelle necessarie per la valutazione in oggetto, il reclutamento dei soggetti potrà essere iniziato nel mese di giugno 2013 per un totale di 7.000 soggetti, come da protocollo dello studio (allegato 1). Entro marzo 2014 saranno forniti i risultati della valutazione oggetto delle presente convenzione. Qualora il progetto di ricerca non venisse concluso entro la summenzionata data, le parti potranno, previo accordo scritto, prorogare la durata della presente convenzione per il tempo necessario per consentire la conclusione del progetto.

The ISPO will perform the research activity within a period of two years from the date of signature of this Convention and in any case not later than March 31, 2014.

If ambient temperatures will be adequate with the purposes of the study, from June 2013 to September 2013 7,000 participants will be enrolled in the study, according to the study protocol (Annex 1). By March 2014 the ISPO will provide the results of the evaluation object of the present Convention. If the study will not be completed before the above quoted date, the parts will be able to extend the duration of this Convention in order to allow for its completion, by means of a written agreement.

Art. 4 - Modalità di svolgimento

Article 4 – Program of the research activity

Le modalità di svolgimento del progetto sono dettagliatamente descritte nell'Allegato 1 che forma parte integrante della presente convenzione e potrà essere modificato per iscritto di comune accordo dalle parti contraenti a richiesta di una di esse. Il progetto dovrà essere condotto in conformità alla normativa vigente. Eventuali modifiche della presente convenzione potranno essere effettuate, previo accordo tra le parti contraenti.

The program of the study is detailed in Annex 1 to this Convention and may be modified by mutual agreement between the contracting parties on request of one of them. The evaluation should be conducted in accordance with local regulations. Any amendments to this Convention may be made, by agreement between the parties.

Art. 5 - Materiale per l'esecuzione della valutazione e proprietà dei risultati

Article 5 - Consumables for the study execution and ownership of results

Eiken si impegna a fornire tutto il materiale necessario per l'esecuzione del progetto.

In particolare si impegna a fornire:

- 3.000 provette con tampone standard;
- 10.100 provette con tampone oggetto di valutazione e relativi reattivi per 7.000 determinazioni.

Resta inteso che tutti i protocolli e le informazioni ed i materiali forniti da Eiken e qualsiasi prodotto da essi derivante sono e resteranno di sua esclusiva proprietà; pertanto, l'ISPO ed il personale interessato al progetto, si obbligano, con la sottoscrizione della presente convenzione:

- a non rivendicare alcun diritto, di brevetto o equivalente, circa il loro uso o la loro produzione;
- ad utilizzarli esclusivamente per la valutazione in esame e a fini di ricerca e non commerciali;
- a non cederli a terzi;

Resta altresì inteso che ISPO avrà la piena ed esclusiva proprietà dei risultati scientifici derivanti dallo svolgimento del progetto di ricerca come descritto anche nell'articolo 8.

Art. 6 – Copertura assicurativa

Eiken, allo scopo di garantire la tutela dei soggetti coinvolti nella sperimentazione da qualunque danno direttamente o indirettamente derivato dalla sperimentazione, provvede alla copertura assicurativa. A tal fine si impegna a corrispondere ad ISPO, al momento della firma della presente convenzione, l'importo di Euro 20.000,00 necessario ad ISPO per la stipula – per conto di Eiken – di apposita polizza assicurativa. ISPO incassato l'importo di Euro 20.000,00 provvederà all'attivazione della polizza assicurativa e ne trasmetterà copia a Eiken.

Art. 7 - Corrispettivo e pagamento

L'ammontare dell'importo complessivo che Eiken si impegna a corrispondere a ISPO per l'esecuzione del progetto di ricerca, è fissato in Euro 58.750,00 (cinquantottomilasettecentocinquanta/00).

La somma indicata è comprensiva delle spese relative della polizza assicurativa (pari ad € 20.000,00) che ISPO si incarica di accendere per conto di Eiken, così come indicato all'art. 6, e di ogni e qualsiasi spesa sostenuta da ISPO per l'espletamento del progetto ad eccezione di quanto specificato nell'art. 5.

La ditta Eiken verserà ad ISPO la somma di cui sopra con le seguenti modalità:

- il 60 % della somma complessiva, pari a Euro 35.250,00, al momento della stipula della convenzione;
- il saldo, pari a Euro 23. 500,00, sarà corrisposto al termine del progetto previa consegna da parte di ISPO di una relazione scritta sui risultati del progetto debitamente sottoscritta, che sarà di piena ed esclusiva proprietà di Eiken.

Il pagamento delle fatture da parte della ditta Eiken avverrà entro 30 giorni dal loro ricevimento.

The Eiken is committed to provide the necessary consumables for carrying out the evaluation.

In particular, the Eiken is committed to supply:

- 3,000 tubes with the standard buffer
- 10,100 tubes with the new buffer
- reagents for 7,000 determinations

Let it be understood that all the protocols and the information and materials provided by Eiken and any products derived from them are and will remain its exclusive property, so the ISPO and the staff that make the evaluation, undertake, with the signing of this Convention:

- not to claim any right, patent, or equivalent, about their use or their production;
- to use them only for the present evaluation and for research and not commercial purposes;
- not giving it to others;

Let it be also understood that ISPO will have full and exclusive ownership of the scientific evaluation's results as described in Article 8.

Article 6 – Insurance policy

The Eiken will pay costs for insurance policy, in order to guarantee the protection for subjects recruited in the study from any damage directly or indirectly derived from the evaluation. For this purpose, the Eiken undertakes to pay to ISPO, at the time of signing this agreement, the amount of Euro 20,000.00 for the signing by ISPO - on behalf of the Eiken - special insurance policy. After having received the amount of Euro 20,000.00 from the Eiken, ISPO will activate the insurance policy and will forward it to the Eiken.

Art. 7 - Corresponding amount and payment modalities

The total and comprehensive corresponding amount that Eiken agrees to pay for the execution of the evaluation is set at 58,750 Euros.

This amount is inclusive of expenses (20,000 euro) for the insurance policy that ISPO will take out on behalf of the Eiken and of any expenses incurred by ISPO for the completion of the evaluation, so that nothing else may be required under any title to the Eiken.

The Eiken will pay the amount above cited with the following modalities:

- 60% of the sum (equal to Euro 35,250.00) at the inception of the Convention;
- the balance (equal to Euro 23, 500.00) will be paid at the end of the evaluation and after receipt of the a duly signed report about the results of the study

Payments of bills will be made within 30 days from the receipt of each invoice.

Art. 8 - Confidenzialità e pubblicazioni

I risultati del progetto di proprietà dell'ISPO, saranno diffusi e pubblicati previa visione e intesa con Eiken. Nel caso in cui tale accordo non sia raggiunto entro 30 (trenta) giorni dal ricevimento della relazione finale, ISPO rimane titolare del diritto di pubblicazione dei risultati su rivista internazionale con revisione indipendente (peer review).

Article 8 - Confidentiality and publications

Scientific results of the study are properties of ISPO and will be widespread and published in agreement with the Eiken. In the event that such agreement is not reached within 30 (thirty) days from the final report's reception, the ISPO has the right to publish the study in an international journal with peer review.

Art. 9 - Modalità di risoluzione

La presente convenzione potrà essere revocata o disdettata da una delle parti, nel caso in cui si verificano gravi inadempimenti nelle modalità di realizzazione della collaborazione, con preavviso di almeno due mesi, da comunicarsi per mezzo di lettera raccomandata con ricevuta di ritorno. In tal caso sono fatte salve le spese già sostenute e gli impegni assunti alla data di comunicazione del recesso.

Article 9 – Right of withdrawal

This Convention may be revoked or cancelled by either part, in case of serious failures in the implementation of the research activity, by means of a 60 days written notice. In such a case the costs already incurred and commitments made are excluded at the date of the withdrawal communication.

Art. 10 - Trattamento dati e privacy

ISPO si impegna ad ottemperare ad ogni prescrizione del D.Lgs. n. 196/2003 in materia di trattamento dei dati personali ivi inclusa l'adozione di ogni più opportuna misura di sicurezza al fine di prevenire i rischi di distruzione o perdita, anche accidentale, dei dati personali, di accesso non autorizzato o di trattamento non consentito o non conforme all'oggetto della presente convenzione.

Article 10 - Obligations under Law 196/03

The ISPO agrees to comply with any requirement of the Decree. N. 196/2003 concerning personal data processing including the use of the most appropriate security measures to prevent the risk of destruction or loss, even accidental, of personal data, or unauthorized access or not allowed processing of personal data.

Art. 11 - Norme di rinvio

Per quanto non espressamente previsto nella presente convenzione, si applicano le norme vigenti in materia.

Article 11 – Referral rules

For each argument not expressly described in this convention, existing laws will be applied

Art. 12 - Spese di registrazione

Il presente atto è soggetto 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.

Article 12 - Tax burden

This Act is subject to registration only in case of use in accordance with articles 5, 6, 39, 40 of Presidential Decree ranked 131 of 26.4.1986. Each part will be charged by the respective tax stamps.

Art. 13- Controversie

In caso di controversia nell'interpretazione o esecuzione del presente contratto, la questione verrà in prima istanza definita in via amichevole. Qualora ciò non fosse possibile, qualsiasi divergenza sull'interpretazione o sull'esecuzione della presente convenzione sarà devoluta all'Autorità giudiziaria ordinaria – Foro competente Firenze – con esclusione della competenza arbitrale.

Article 13 - Exclusive court

In the event of a dispute in the interpretation or execution of this contract, in the first instance the matter will be friendly defined. If it will be not possible, any disagreement on the interpretation or implementation of this Convention will be referred to the ordinary court – Jurisdiction of Florence - with the exception of the arbitral jurisdiction.

Firenze,

Per l'ISPO
Il Direttore Generale
Prof. Gianni Amunni

Per Eiken Chemical Co. Ltd
Vice President & Executive Officer
General Manager, Sales Division
Morifumi Wada

Florence,

For ISPO
General Manager
Prof. Gianni Amunni

For Eiken Chemical Co. Ltd
Vice President & Executive Officer
General Manager, Sales Division
Morifumi Wada

Allegato 1

Valutazione comparativa delle performance di due sistemi di raccolta del test immunochimico OC Sensor (Eiken Chemical Co Ltd) per la ricerca del sangue occulto fecale nell'ambito del programma di screening di Firenze

G. Grazzini, M. Confortini, G. Castiglione, B. Mallardi, A. Munnia, M. Pallante, T. Rubeca, L. Ventura e M. Zappa

1. Introduzione

Il test del sangue occulto fecale (FOBT) si è dimostrato efficace nel ridurre la mortalità per cancro del colon-retto. Dal 2000, nel programma di screening di Firenze è stato adottato quale test di screening un test di agglutinazione al lattice (LAT) utilizzato su un solo prelievo fecale e con una soglia di positività posta a 100 ng di emoglobina (Hb)/ml di soluzione.

Recentemente, due studi (1, 2) hanno evidenziato una perdita di stabilità dei campioni fecali dovuta alla degradazione dell'emoglobina (Hb). Nel primo studio, è stato rilevato un più alto tasso di risultati falsi negativi correlato al tempo intercorso tra il prelievo e la processazione dei campioni fecali in laboratorio; il secondo ha fornito i risultati di una analisi retrospettiva di un grande numero di campioni fecali effettuati nel programma di screening di Firenze in un periodo di 8 anni. Lo studio ha evidenziato significative variazioni stagionali dei tassi di positività in rapporto presumibilmente all'esposizione ad elevate temperature ambientali dei campioni fecali.

Per questi motivi, la Ditta Eiken ha recentemente introdotto un nuovo sistema di raccolta per OC Sensor con una soluzione tampone migliorata. Questo nuovo

Annex 1

Comparative evaluation of two collection systems of the faecal immunochemical test OC Sensor (Eiken Chemical CO Ltd, Tokyo, Japan) in the Florence colorectal cancer screening program.

G. Grazzini, M. Confortini, G. Castiglione, B. Mallardi, A. Munnia, M. Pallante, T. Rubeca, L. Ventura and M. Zappa

1. Introduction

Faecal occult blood testing (FOBT)-based screening has been proven effective in reducing mortality from colorectal cancer.

Since 2000, in the screening program of Florence, a latex agglutination test (LAT) has been adopted as 1-day testing using a positivity threshold of 100 ng of haemoglobin (Hb)/ml of sample solution.

Recently degradation of haemoglobin (Hb) in faecal samples has been assessed by two studies (1, 2); in the first one, a higher rate of false negative results was related to a delayed return of faecal samples whereas a retrospective analysis of a large number of faecal samples in the Florence screening program revealed a seasonal variations of positivity rates due to high ambient temperature exposure of faecal samples.

For these reasons, the manufacturer Eiken has recently introduced a new collection system for OC Sensor with an improved buffer solution.

This new system should be more stable than the previous one and less liable to be influenced by external physical factors.

The new system will be introduced in the Italian market in the next future.

sistema dovrebbe essere più stabile di quello precedente e meno suscettibile di essere influenzato da fattori esterni fisici. Il nuovo sistema sarà introdotto sul mercato italiano prossimamente.

Scopo di questo studio è quello di confrontare le prestazioni del nuovo sistema di raccolta con quelle del sistema di raccolta standard attualmente utilizzato nel nostro programma di screening.

2. Popolazione e metodi

Le caratteristiche principali dei programmi di screening basati sul test del sangue occulto fecale sono già state descritte altrove (3).

In breve, il protocollo dello screening del cancro del colon-retto è rivolto a tutti i residenti di ambo i sessi, di età compresa tra 50-70 che sono invitati per posta ogni 2 anni per eseguire un FOBT immunochimico su un solo campione, senza alcuna restrizione dietetica. Ai soggetti risultati negativi viene spedito un esito per via postale con il consiglio di ripetizione biennale. Ai non rispondenti al primo invito viene inviato un sollecito di solito entro 6 mesi.

I soggetti con esito positivo al test di primo livello sono contattati e viene loro consigliato di effettuare una colonscopia completa, da effettuarsi presso i servizi endoscopici di riferimento del programma. In caso di mancato completamento coloscopico, viene eseguito un RX a doppio contrasto od un colonografia TC. I soggetti che risultano affetti da neoplasia ricevono un trattamento endoscopico o se necessario chirurgico e successivamente arruolati in un programma di follow-up. Una serie di indicatori di qualità viene normalmente raccolta per controllare le performance di screening (3).

Aim of this study is to compare performance of the new collection system with those of standard collection system currently used in our screening programme.

2. Population and study design

The main characteristics of Italian screening programs have already been described elsewhere (3).

Briefly, colorectal cancer screening protocol addresses all residents aged 50-70 who are invited by mail every 2 years to perform a single immunochemical FOBT, without any dietary restriction. Negative FOBT results are mailed back with a recommendation for biennial rescreening.

Non-respondents to the first invitation receive a reminder usually within 6 months.

Subjects who tested positive are referred for a complete colonoscopy. In the case of an incomplete colonoscopy, a double-contrast X-ray or a TC colonography is then performed. Subjects with screen-detected neoplasms are referred for surgical or endoscopic treatment, and thereafter enrolled in a follow-up programme.

A set of quality indicators is routinely monitored to control screening performance (3).

In order to recruiting subjects in the study, a special protocol will be implemented within the Florence screening programme.

Recruitment of study population will be performed in

Per il reclutamento dei soggetti nello studio, sarà attuato un protocollo speciale nell'ambito del programma di screening di Firenze.

Il reclutamento della popolazione in studio verrà effettuata in periodo estivo, al fine di verificare le prestazioni comparative dei due sistemi di raccolta esposti ad alte temperature ambientali.

I soggetti che hanno risposto ad un precedente round di screening riceveranno una lettera di invito dedicata, che li invita a partecipare allo screening e spiega gli obiettivi dello studio. Un consenso informato sarà richiesto a tutti i soggetti che accettano di partecipare allo studio. I partecipanti riceveranno per posta due provette per la raccolta di feci da un singolo movimento intestinale, secondo le istruzioni scritte fornite con l'invio postale. Ai soggetti reclutati verrà chiesto di registrare la data del campione fecale su un apposito modulo di accettazione spedito per posta, insieme alle provette.

Le persone che non accetteranno di partecipare allo studio potranno comunque partecipare allo screening di routine, restituendo un singolo campione (anche nel caso in cui la raccolta del campione venga eseguita dall'utente con il nuovo sistema di raccolta).

Le provette saranno contrassegnate in modo da identificare i due campioni. Ai partecipanti sarà raccomandato di restituire i prelievi fecali il più presto possibile per evitare la degradazione dell'emoglobina e di conservare i campioni in un frigorifero domestico, se non possono riconsegnarli immediatamente.

I campioni riconsegnati saranno raccolti e conservati a 4° C fino alla processazione del test, di solito entro una settimana dopo la raccolta.

La comparazione sarà effettuata sul test normalmente

summer period, in order to test comparative performance of the two collection systems exposed to high ambient temperatures.

Subjects who have attended a previous round will receive a invitation letter, which invites them to screening and explains the aims of the study.

An informed consent will be required to all attending subjects who accept to participate in the study. Attendees will receive by mail two test tubes for collecting faeces from a single bowel movement, according to written instructions provided by mail. People will be asked to register the date of samplings on the acceptance form provided by post.

People who refuse to participate in the study can benefit from routine screening, by returning a single sample (even this sample will be performed with the new collection system). Tubes will be marked in order to identify samplings performed with the standard or with the new collection system.

Participants will be instructed to return tests as soon as possible to avoid degradation of Hb in samples and to store them in a domestic refrigerator if they could not be returned immediately.

After return, samples will be collected and stored at 4°C until test development, usually within a week after collection.

Latex agglutination test assay (OC-Sensor, Eiken Chemical Co Ltd, Tokyo, Japan, distributed by Medical System, Genoa, Italy) will be employed.

It is a quantitative assessment of human Hb that is obtained through an antigen-antibody agglutination reaction using human anti-Hb polyclonal antibodies adsorbed on polystyrene particles.

Agglutination is measured as a 660-nm absorbency

utilizzato nello screening (test di agglutinazione al lattice OC-Sensor di Eiken Chemical Co Ltd, Tokyo, Giappone, distribuito da Medical System, Genova, Italia). Il test si basa su una reazione antigene-anticorpo di agglutinazione, che utilizza anticorpi policlonali anti-Hb adsorbiti su particelle di polistirene. L'agglutinazione viene misurata come aumento dell'assorbanza a 660-nm, proporzionale al contenuto in Hb dei campioni testati. Il test OC-Sensor sarà analizzato per mezzo del sistema dedicato OC-Sensor Diana (Eiken Chemical Co Ltd, Tokyo, Giappone), fornita dal distributore.

I soggetti che risulteranno avere una concentrazione in Hb superiore a 99 ng/ml in almeno uno dei due campioni verranno richiamati ed avviati agli approfondimenti colonscopici.

3. Procedure per la riservatezza dei dati ed il trattamento dei campioni biologici

Lo studio sarà condotto nel rispetto delle procedure di tutela della privacy che sono adottate nell'ambito del programma di screening, a norma del D.Lgs. n. 196/2003 in materia di trattamento dei dati personali.

Infatti, i soggetti reclutati per partecipare allo studio riceveranno per posta una lettera di invito personale, corredata delle due provette oggetto della valutazione comparativa. Le provette sono identificate mediante codice a barre stampato su etichette che verranno apposte sulle provette stesse.

Al soggetto partecipante sarà chiesto di riconsegnare i due campioni dopo averli inseriti nell'apposita busta di plastica. L'utente dovrà anche compilare e riconsegnare con la stessa modalità il modulo di accettazione (recante il consenso al trattamento dei dati) ed il modulo

increase, proportional to Hb content in tested samples.

The OC-Hemodia assay will be developed by means of the OC-Sensor Diana instruments (Eiken Chemical Co Ltd, Tokyo, Japan), supplied by the distributor.

Subjects with an Hb concentration higher than 99 ng/ml in at least one sample will be recalled for colonoscopy assessment.

3. Procedures for the confidentiality of data and biological samples processing

The study will be conducted in accordance with the procedures for privacy protection adopted in the Florence screening programme, pursuant to the Legislative Decree no. N. 196/2003 concerning the processing of personal data. In fact, the subjects recruited in the study will receive by mail a personal invitation letter, together with the two tubes under investigation .

The tubes will be identified by bar codes printed on labels to be affixed to the tubes themselves. Participant will be asked to return the two samples after placing them in the plastic bag.

Subjects will also asked to fill out and return the acceptance form (containing the consent to the data processing) and the consent form.

di consenso informato allo studio.

I due campioni fecali ed il modulo di accettazione/consenso informato (stampato fronte retro) saranno confezionati dal soggetto partecipante in una busta che dovrà essere sigillata, priva di qualsiasi riferimento all'identità del soggetto.

La riconsegna dei campioni da parte degli utenti avverrà con le stesse modalità utilizzate nel programma di screening, presso i distretti sanitari della ASL 10, dove sono collocati appositi contenitori refrigerati.

Gli autisti della ASL, come di consueto, provvederanno al trasporto almeno trisettimanale dei campioni al laboratorio ISPO.

Presso il laboratorio ISPO, i campioni fecali dopo la processazione analitica saranno smaltiti come "rifiuti speciali".

4. Stima campionaria ed analisi statistica

Reclutando 7000 soggetti sarà possibile mettere in evidenza come statisticamente significativo una differenza relativa dei tassi di positività di almeno il 15% (dal 4% al 4,6%).

Saranno quindi comparati i tassi di positività al test di screening. Verrà inoltre determinata la concentrazione media in Hb per ciascun sistema di raccolta. Il confronto fra le medie di concentrazione di HB sarà effettuato in analisi univariata attraverso t-test e in analisi multivariata (aggiustata per età e sesso e altre covariate) tramite modelli generalizzati lineari (GLM). Tale concentrazione, per ciascuna tipologia di test sarà correlata alla temperatura ambientale giornaliera ed al tempo (in giorni) intercorso tra il prelievo fecale fatto dall'utente e l'analisi del campione in laboratorio tramite

The two faecal samples and the acceptance/consent form (printed double-sided) will be packed by the participant in an envelope which shall be sealed, without any reference to the identity of the subject.

Samples returning from users will occur according the same modalities currently used in the Florence screening programme, where special refrigerated containers are placed at local health districts.

Drivers of the Local Health Unit of Florence, as usual, will ensure the transport of faecal samples to the ISPO laboratory at least three times in the week.

At the ISPO laboratory, faecal samples after analytical processing will be eliminated as "special waste".

4. Sample size and statistical analysis

In order to assess a relative difference in positivity rates of at least 15% (from 4% to 4.6%) with an 80% of statistical power, 7,000 subjects should be recruited. Comparative evaluation of positivity rates will be carried out. Mean Hb concentration for each collection system will be also measured and related to ambient temperature and temporal delay from samplings. In detail, a comparison between mean HB concentrations of the two tests will be carried out by means an univariate (t-test) and multivariate analysis (adjusted for age and sex and other covariates) using generalized linear models (GLM). Furthermore, for each type of test, Hb concentration of faecal stools will be correlated to the daily ambient temperature and to the time (in days) occurred between sampling by the

modelli di correlazione. Infine le due tipologie di test saranno confrontate utilizzando modelli logistici (con variabile di risposta essere positivo/non essere positivo) aggiustati per età, sesso, tempo intercorso dal prelievo, temperatura media del giorno del prelievo. Tutta l'analisi statistica sarà condotta in STATA (versione 11.0)

subject and analysis in the laboratory. Finally, the two types of test will be compared using logistic models (considering the variable" to be positive/to be not positive") adjusted for age, sex, time elapsed from the sampling and the average ambient temperature of the day of collection. All statistical analysis will be conducted using STATA (version 11.0)

5. Bibliografia

1. Grazzini G, Ventura L, Zappa M, Ciatto S, Confortini M, Rapi S, et al. Influence of seasonal variations in ambient temperatures on performance of immunochemical faecal occult blood test for colorectal cancer screening: observational study from Florence district. *Gut* 2010;59:1511-5.
2. van Rossum LG, van Rijn AF, van Oijen MG, et al. False negative fecal occult blood tests due to delayed sample return in colorectal cancer screening. *Int J Cancer* 2009;125:746-50.
3. Grazzini G, Castiglione C, Ciabattoni C, et al. Colorectal cancer screening programme by faecal occult blood test in Tuscany: first round results. *Eur J Cancer Prev* 2004;13:19-26.
1. Grazzini G, Ventura L, Zappa M, Ciatto S, Confortini M, Rapi S, et al. Influence of seasonal variations in ambient temperatures on performance of immunochemical faecal occult blood test for colorectal cancer screening: observational study from Florence district. *Gut* 2010;59:1511-5.
2. van Rossum LG, van Rijn AF, van Oijen MG, et al. False negative fecal occult blood tests due to delayed sample return in colorectal cancer screening. *Int J Cancer* 2009;125:746-50.
3. Grazzini G, Castiglione C, Ciabattoni C, et al. Colorectal cancer screening programme by faecal occult blood test in Tuscany: first round results. *Eur J Cancer Prev* 2004;13:19-26.

5. References



ISTITUTO PER LO STUDIO
E LA PREVENZIONE ONCOLOGICA



Al Direttore Generale ISPO
Al Direttore Sanitario ISPO

Oggetto: Relazione progettuale dello studio "Valutazione comparativa delle performance di due sistemi di raccolta del test immunochimico per la ricerca del sangue occulto fecale nell'ambito del programma di screening di Firenze"

Il test del sangue occulto fecale (FOBT) si è dimostrato efficace nel ridurre la mortalità per cancro del colon-retto. Dal 2000, nel programma di screening di Firenze è stato adottato quale test di screening un test di agglutinazione al lattice (LAT) utilizzato su un solo prelievo fecale e con una soglia di positività posta a 100 ng di emoglobina (Hb)/ml di soluzione. Recentemente, due studi (1, 2) hanno evidenziato una perdita di stabilità dei campioni fecali dovuta alla degradazione dell'emoglobina (Hb). Nel primo studio, è stato rilevato un più alto tasso di risultati falsi negativi correlato al tempo intercorso tra il prelievo e la processazione dei campioni fecali in laboratorio;

Il secondo studio, condotto dai ricercatori dell'Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica (ISPO) di Firenze ha fornito i risultati di una analisi retrospettiva di un grande numero di campioni fecali effettuati nel programma di screening di Firenze in un periodo di 8 anni. Lo studio ha evidenziato significative variazioni stagionali dei tassi di positività in rapporto presumibilmente all'esposizione ad elevate temperature ambientali dei campioni fecali.

Per questi motivi, la Ditta Eiken ha recentemente introdotto un nuovo sistema di raccolta per OC Sensor con una soluzione tampone migliorata. Questo nuovo sistema dovrebbe essere più stabile di quello precedente e meno suscettibile di essere influenzato da fattori esterni fisici. Il nuovo sistema sarà introdotto sul mercato italiano prossimamente.

La Ditta Eiken ha chiesto in data 7 maggio 2012 che presso ISPO venga effettuata una valutazione comparativa del nuovo sistema di raccolta rispetto a quello attualmente in uso. Il gruppo dei ricercatori di ISPO (Responsabile del progetto Dr.ssa Grazia Grazzini) ha elaborato quindi una proposta di studio comparativo da effettuarsi entro il 31 marzo 2014.

Lo studio è stato sottoposto a parere da parte del Comitato Etico della ASL 10 che in data 7 giugno 2012 ha espresso parere favorevole all'effettuazione della sperimentazione.

Nella convenzione è previsto che la Ditta Eiken fornirà ad ISPO tutto il materiale necessario per

l'esecuzione del progetto, in particolare:

- 3.000 provette con tampone standard, necessari a coprire la perdita di provette dello screening di routine dovuta alla spedizione postale;
- 10.100 provette con tampone oggetto di valutazione e relativi reattivi per 7.000 determinazioni che serviranno a garantire il secondo campionamento oggetto dello studio.

I costi necessari per lo svolgimento del progetto sono coperti interamente dal finanziamento e sono rappresentati da:

- attivazione di una polizza con l' Assicurazione Lloyd's per la copertura assicurativa dei soggetti reclutati nel progetto per un importo pari ad € 20.000,00;
- attivazione di un contratto per un laureato in scienze biologiche per un periodo di 8 mesi per un importo pari ad € 17.000,00 per lo svolgimento di una attività di data manager, data entry e di una attività dedicata di tipo laboratoristico finalizzata alla processazione di campioni fecali in doppio;
- quota parte dell'impegno del Responsabile del progetto pari ad € 1.000,00.
- spese postali per un importo pari ad € 13.875,00 per la spedizione degli inviti corredati delle provette e dei solleciti;
- rimborsi per missioni per un importo pari ad € 1.000,00 per partecipazione a convegni scientifici per presentazione dei risultati del progetto (es. GISCoR Roma ottobre 2013)

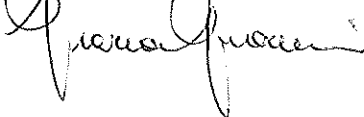
La quota di spese generali è pari ad € 5.875,00.

Cordiali saluti

Firenze, 20/3/13

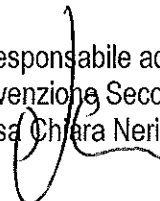
Il Responsabile del Progetto

Dr. ssa Grazia Grazzini



Il Responsabile ad interim
SC Prevenzione Secondaria Screening

Dr. ssa Chiara Neri



Visto

Il Referente Scientifico

Dr. Eugenio Paci





ISTITUTO PER LO STUDIO
E LA PREVENZIONE ONCOLOGICA



**PIANO ECONOMICO-FINANZIARIO
PROGETTI FINALIZZATI**

Struttura organizzativa proponente: S.C. Prevenzione Secondaria Screening
Responsabile del progetto: Dr.ssa Grazia Grazzini
Titolo del progetto: "Valutazione comparativa delle performance di due sistemi di raccolta del test immunochimica per la ricerca del sangue occulto fecale nell'ambito del programma di screening di Firenze"
Ente finanziatore: Ditta Eiken Chemical Co. Ltd. Tokio, Giappone
Importo finanziamento: € 58.750,00 (IVA non dovuta)
Delibera numero:
Codice Autorizzazione: 81/13
Centro di Costo: 686
Data inizio progetto: data sottoscrizione convenzione
Data conclusione progetto: 31 marzo 2014
Modalità di pagamento: € 35.250,00 alla stipula della convenzione; € 23.500,00 al termine del progetto accompagnata da relazione sui risultati del progetto.

	2013/14	Totale	VOCE DI CORRISPONDEnte EROGATORE	SPESA ENTE
Beni di consumo:				
- cancelleria ed altri beni economici (es. stampati, mouse, ...)				
- farmaci				
- presidi (es. guanti, sonde, ...)				
- diagnostici (es. reagenti di laboratorio, test HPV, ...)				
- acquisto libri e riviste (anche su supporto informatico; riviste on line)				
- altro (specificare)				
Beni di tipo strumentale:				
- attrezzature sanitarie				
- attrezzature informatiche e altro non sanitario (es. computer, stampanti, ... importi > 516,00 euro; per importi < 516,00 euro riferirsi a beni di consumo)				
Beni immateriali:				
- software, opere di ingegno, brevetti				
Servizi:	13.875,00	13.875,00		
- Acquisto prestazioni sanitarie (es. prestazioni di laboratorio)				
- Acquisto prestazioni non sanitarie (es. servizio elabor. dati)				
- Spese per pubblicazioni				
- Spese per organizzazione convegni e congressi (es. cene, coffee break, ...)				
- Spese postali	13.875,00			
- Spese telefoniche				
Trasferimenti/ finanziamenti ad altri enti				
Personale	18.000,00	18.000,00		
- collaborazioni, consulenze ed incarichi professionali	17.000,00			
- personale dipendente	1.000,00			
Rimborsi	1.000,00	1.000,00		
- missioni/rimborsi spese collaborazioni, consulenze ed incarichi professionali				
- missioni/rimborsi spese dipendenti, tempo determinato				
- missioni/rimborso spese tempo indeterminato (incluso Pt)				
Altro (Spese assicurative)	20.000,00	20.000,00		
Spese generali di gestione (overheads)	5.875,00	5.875,00		
Totale	58.750,00	58.750,00		

Firma Responsabile del progetto

Firma Resp. Struttura Org.

data: 2013/13