

**Azienda Ospedaliera Universitaria
Policlinico Paolo Giaccone
di Palermo**



Deliberazione n. 15

del. 13-01-2015

Oggetto: Stipula della convenzione tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Oncologia e la Società PPD Italy srl concernente lo svolgimento di una sperimentazione clinica dal titolo: "studio clinico multicentrico a braccio singolo, in aperto con Nivolumab (BMS-936558) in soggetti con melanoma in stadio III (non resecabile) confermato istologicamente o in stadio IV in progressione dopo un precedente trattamento contenente un anticorpo monoclonale anti-CTLA-4 - da svolgersi presso l'U.O.C. di Oncologia sotto la responsabilità del Prof. A. Russo.

<p>DIREZIONE GENERALE</p> <p>Il Responsabile dell'Ufficio Atti deliberativi e Collegio Sindacale Sig.ra G. Scalici</p> <p>Il Dirigente Amministrativo Rag. A. Di Gregorio</p>	<p>Area Gestione Economico - Finanziaria</p> <p>Autorizzazione spesa n.</p> <p>Del</p> <p>Conto di costo _____</p> <p>NULLA OSTA in quanto conforme alle norme di contabilità</p> <p>Il Responsabile dell'Area Gestione Economico - Finanziaria</p>
---	---

Ai sensi della Legge 15/68 e della Legge 241/90, recepita in Sicilia con la L.R. 10/91, il sottoscritto attesta la regolarità della procedura seguita e la legalità del presente atto, nonché l'esistenza della documentazione citata e la sua rispondenza ai contenuti esposti.

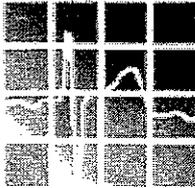
Il Dirigente Amministrativo : Rag. Antonino Di Gregorio

Il Direttore Generale

Dott. Renato Li Donni

nominato con Decreto del Presidente della Regione Siciliana n. 211/Serv. 1°/S.G. del 24.06.2014
Con l'intervento, per il parere prescritto dall'art.3 del D.L.vo n. 502/92, così come modificato dal D.L.vo n. 517/93 e dal D.L.vo 229/99

del Direttore Sanitario dott. Luigi Aprea
e del Direttore Amministrativo dott. Roberto Colletti
Svolge le funzioni di Segretario verbalizzante



**Azienda Ospedaliera Universitaria
Policlinico Paolo Giaccone
di Palermo**



Delibera n. 15 del 13-01-2015

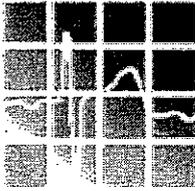
IL DIRETTORE GENERALE

- VISTO** Il Decreto Ministeriale del 12.06.2006 (pubblicato sulla GURI n. 194 del 22 agosto 2006) concernente i requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati Etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali;
- VISTA** La legge dell'08.11.2012 n. 189, e ss.mm.ii., la quale prevede che ciascuna delle regioni provveda, entro il 30 giugno 2013, a riorganizzare i Comitati Etici istituiti nel proprio territorio, attribuendo a ciascun Comitato una competenza territoriale di una o più province, in modo che sia rispettato il parametro di un comitato per ogni milione di abitanti;
- VISTA** La delibera n. 24 del 16.01.2014 e s.m.i. con la quale si è proceduto all'istituzione del Comitato Etico Palermo 1.
- VISTA** la nota del 18.11.2009 prot. n.3277, concernente" attività professionali a pagamento richieste da terzi all'Azienda";
- VISTO** Il parere favorevole rilasciato dal Comitato di Bioetica Palermo 1 nella seduta del 12.11.2014 relativamente allo svolgimento di uno studio clinico dal titolo: "studio clinico multicentrico a braccio singolo, in aperto con Nivolumab (BMS-936558) in soggetti con melanoma in stadio III (non resecabile) confermato istologicamente o in stadio IV in progressione dopo un precedente trattamento contenente un anticorpo monoclonale anti-CTLA-4 - da svolgersi presso l'U.O.C. di Oncologia sotto la responsabilità del Prof. A. Russo.

Per i motivi in premessa citati che qui si intendono ripetuti e trascritti

DELIBERA

Di approvare la richiesta di stipula della convenzione tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Oncologia e la Società PPD srl concernente lo svolgimento di una sperimentazione clinica dal titolo: "studio clinico multicentrico a braccio



**Azienda Ospedaliera Universitaria
Policlinico Paolo Giaccone
di Palermo**



singolo, in aperto con Nivolumab (BMS-936558) in soggetti con melanoma in stadio III (non resecabile) confermato istologicamente o in stadio IV in progressione dopo un precedente trattamento contenente un anticorpo monoclonale anti-CTLA-4 " - da svolgersi presso l'U.O.C. di Oncologia sotto la responsabilità del Prof. A. Russo.

Di prendere atto che il Prof. A. Russo, Sperimentatore Principale, ha dichiarato di destinare i proventi derivanti dallo Sponsor nel seguente modo:

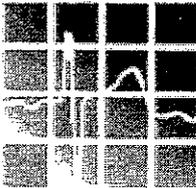
- Borse di Studio

Di prendere atto che dal compenso erogato dalla Società Farmaceutica verranno decurtate eventuali spese derivanti per l'esecuzione di indagini strumentali ed esami di laboratorio, quantificati dai Responsabili delle UU.OO. coinvolte nell'esecuzione dello studio.

Lo Sperimentatore Principale avrà cura di quantificare e contestualmente comunicare all'Area Gestione Economico-Finanziaria l'importo totale delle prestazioni effettuate ai fini, della sperimentazione.

Eventuali variazioni sulla modalità di ripartizione dei proventi da parte dello sperimentatore potranno essere effettuate previa autorizzazione della Direzione Strategica;

A tal fine, di procedere alla stipula del relativo atto convenzionale secondo lo schema allegato alla presente deliberazione unitamente al protocollo che ne fa parte integrante.



**Azienda Ospedaliera Universitaria
Policlinico Paolo Giaccone
di Palermo**



Il Direttore Amministrativo
Dott. Roberto Colletti

Il Direttore Sanitario
Dott. Luigi Aprea

Il Direttore Generale
Dott. Renato Li Donni

Segretario Verbalizzante

ESTREMI ESECUTIVITA'	PUBBLICAZIONE
<p>Delibera non soggetta al controllo ai sensi dell'art.8 della L.412 del 1991 è divenuta ESECUTIVA decorso il termine di cui alla L.R. n. 30/93 art.53 comma 6.</p> <p>Ufficio Atti Deliberativi Il Responsabile</p>	<p>Il sottoscritto dichiara che la presente deliberazione, copia conforme all'originale, è stata pubblicata all'Albo dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico, ai sensi e per gli effetti della L.R. n. 30/93 art.53 comma 2, a decorrere dal <u>13-01-2015</u> e fino al <u>11-02-2015</u></p> <p>Ufficio Atti Deliberativi</p>
<p>Delibera non soggetta al controllo ai sensi dell'art.8 della L.412 del 1991 è divenuta IMMEDIATAMENTE ESECUTIVA decorso il termine di cui alla L.R. n. 30/93 art.53 comma 7.</p>	<p>La presente Delibera è stata registrata nell'apposito registro del Collegio Sindacale</p> <p>Ufficio Atti Deliberativi</p>
<p>Delibera non soggetta al controllo ai sensi dell'art.28 comma 6 legge regionale 26 marzo 2002 n.2 è dichiarata IMMEDIATAMENTE ESECUTIVA ai sensi della L.R. n. 30/93 art.53 comma 7.</p>	

La presente deliberazione è composta da n.

pagine

NOTE:

**CONVENZIONE TRA l'Ente "Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico" E PPD Italy S.r.l.,
CONCERNENTE CONDIZIONI E MODALITÀ PER L'ESECUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE
CLINICA**

CODICE: CA209172

NOME DELLO STUDIO: Studio clinico multicentrico, a braccio singolo, in aperto, con Nivolumab (BMS-936558) in soggetti con melanoma in stadio III (non resecabile) confermato istologicamente o in stadio IV in progressione dopo un precedente trattamento contenente un anticorpo monoclonale anti-CTLA-4

PRESSO LA U.O.C. di Oncologia Medica

Premesso

- che con istanza in data 24 Settembre 2014 PPD Italy S.r.l. ha richiesto la pertinente autorizzazione ad effettuare la Sperimentazione clinica di Fase II.; dal titolo:
" Studio clinico multicentrico, a braccio singolo, in aperto, con Nivolumab (BMS-936558) in soggetti con melanoma in stadio III (non resecabile) confermato istologicamente o in stadio IV in progressione dopo un precedente trattamento contenente un anticorpo monoclonale anti-CTLA-4", Prot. CA209172 Codice EudraCT 2014-001286-28 (di seguito la "Sperimentazione/Studio")
- che il competente Comitato Etico dell' "Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico" ha espresso il proprio parere favorevole al rilascio dell'autorizzazione, in conformità al D.lgs n. 211 del 24 06 2003 e alle altre norme vigenti in materia, nella seduta del 12 Novembre 2014 con verbale n°11/2014 (Rubrica 816)
- che la Sperimentazione potrà essere avviata solo qualora l' Autorità Competente non abbia comunicato, entro i termini di legge, obiezioni motivate
- che la sperimentazione clinica sui pazienti nell'ambito di tutte le strutture dell' Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico potrà essere operata solo nel pieno rispetto della dignità dell'uomo e dei suoi diritti fondamentali così come dettato dal "Trattato di Helsinki" e successivi eventuali emendamenti, dalle norme di "Good Clinical Practice" (GCP) emanate dalla Comunità Europea (così come recepiti dal Governo Italiano ed in accordo con le Linee Guida emanate dagli stessi organismi), in attuazione di quanto prevede inoltre la Convenzione del Consiglio d'Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano nell'applicazione della biologia e della medicina fatta ad Oviedo il 4 aprile del 1997 e, infine, secondo i contenuti dei codici italiani di deontologia medica delle professioni sanitarie e dei Regolamenti vigenti in materia

TRA

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico (di seguito per brevità "**Azienda/Istituto**") Codice Fiscale 05841790826 e Partita IVA 05841790826, con sede in Palermo, Via Del Vespro 127, nella persona del Direttore Generale e Legale Rappresentante Dr. Renato Li Donni, come tale munito di idonei poteri

E

PPD Italy S.r.l., operante come PPD, con sede operativa Palazzo Verrocchio Centro Direzionale Milano Due, 20090 Segrate (Milano), Italia codice fiscale 02303270124, partita IVA No. 12349730155 ed iscrizione al Registro delle Imprese No. 87210/1998, qui rappresentata dal proprio procuratore speciale, dott. Sandro Carducci (di seguito, "**PPD/CRO**")

SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE

ART. 1 - Premesse

Le premesse e gli eventuali allegati costituiscano parte integrante del presente contratto. Bristol-Myers Squibb International Corporation avente sede legale in Chaussée de la Hulpe 185, 1170 Brussels, Belgio, in persona del legale rappresentante pro tempore, è una società operante nel campo farmaceutico (di seguito denominata "Sponsor"); Con procura in data 19 giugno 2014 lo Sponsor ha affidato a PPD, in qualità di Organizzazione di Ricerca a Contratto, ai sensi del DM 15 novembre 2011 e del paragrafo 5.2 delle Linee Guida sulla Buona Pratica Clinica di cui al D.M. 15 luglio 1997, l'incarico di svolgere i compiti e le funzioni ad essa assegnati in relazione alla Sperimentazione, tra cui, inter alia, la sottoscrizione del presente Contratto con l'Istituto, che identifica i termini e le condizioni applicabili nella conduzione della Sperimentazione.

ART. 2 - Referenti della Sperimentazione

L'Azienda nomina quale Responsabile della Sperimentazione richiamata in premessa, a seguito di formale accettazione, il Prof. Antonio Russo In servizio presso la U.O.C. di Oncologia Medica, in qualità di Sperimentatore Principale.

Il referente tecnico scientifico della Sperimentazione per conto del Promotore sarà Dr. Dalila Ouaret, (protocol manager BMS) la quale potrà nominare un responsabile di progetto ed avere contatti con i sanitari incaricati di programmare e di eseguire la Sperimentazione nel rispetto di quanto previsto dalla normativa richiamata in premessa. L'Azienda accetta le visite di monitoraggio che verranno eseguite presso la U.O.C. di Oncologia Medica da parte del personale del Promotore o di società terza incaricata dal Promotore, ai fine di verificare il corretto andamento della Sperimentazione.

L'Azienda altresì accetta le eventuali visite di audit che verranno eseguite presso la U.O.C. di Oncologia Medica, da parte del personale del Promotore o di società terza incaricata dal Promotore, ai fine di verificare il corretto andamento della Sperimentazione.

ART. 3 - Inizio Sperimentazione e numero pazienti

La Sperimentazione avrà inizio dopo l'ottenimento delle necessarie autorizzazioni ai sensi della normativa vigente e dei regolamenti interni.

Presso il centro sperimentale dell'Azienda saranno arruolati circa 6 (sei) pazienti entro marzo 2016 (data stimata). Il numero complessivo massimo, tra tutti i centri partecipanti nel mondo, sarà di n 300 pazienti.

Essendo una Sperimentazione multicentrica ad arruolamento competitivo, il numero di pazienti per centro può variare, in più o in meno, in funzione della capacità d'arruolamento di ciascuno.

Le Parti prendono atto che un eventuale aumento del numero di pazienti da arruolare presso il centro sperimentale dell'Azienda, dovrà essere preventivamente concordato tra lo Sperimentatore ed il Promotore. Lo Sperimentatore ha la responsabilità della notifica dell'ampliamento al Comitato Etico. Resta inteso che l'aumento della casistica, effettuato alle suddette condizioni, non richiede la stipula di un atto integrativo alla presente Convenzione; le condizioni economiche per paziente pattuite nella stessa si applicheranno a tutti i pazienti aggiuntivi.

Il Promotore comunicherà tempestivamente per iscritto allo Sperimentatore la data di chiusura degli arruolamenti, o per raggiungimento del numero di pazienti complessivamente richiesto a livello internazionale o per scadenza dei tempi previsti, e lo Sperimentatore sarà quindi tenuto a svolgere la Sperimentazione solo su quei pazienti già arruolati alla data di detta comunicazione.

Il Promotore non avrà alcuna responsabilità e non riconoscerà alcun compenso per i pazienti arruolati dallo Sperimentatore, su sua iniziativa, oltre il numero massimo concordato o in data successiva a quella della comunicazione di interruzione dell'arruolamento.

L'Azienda e lo Sperimentatore dovranno ottenere il consenso informato completo libero da parte di ciascun soggetto coinvolto, prima dell'arruolamento.

Il consenso Informato (e/o la documentazione richiesta ai fini di tutela della privacy) dovrà:

- i) contenere tutti gli elementi necessari a costituire valido consenso informato;

Contratto n. CLIN

ii) adeguatamente descrivere qualsiasi prevedibile rischio associato con la partecipazione alla Sperimentazione, incluso qualsiasi prevedibile rischio materiale associato al farmaco Sperimentale ed in linea con quanto previsto nella brochure dello Sperimentatore Principale e del documento relativo al consenso informato fornito dallo Sponsor;

iii) autorizzare l'accesso, la divulgazione ed il trasferimento allo Sponsor e terzi -nell'ambito ed ai fini della Sperimentazione - di qualsiasi informazione e/o dato identificabile del soggetto arruolato;

iv) autorizzare (o comunque consentire) la divulgazione ed il trasferimento allo Sponsor e ai suoi partners di ricerca di informazioni e/o dati key-coded relativi alla Sperimentazione nonché qualsiasi altra corrente e futura ricerca estranea alla Sperimentazione.

ART. 4 - Obbligazioni delle parti

4.1 Il Promotore si impegna:

a) a fornire a propria cura e spese, all'Azienda, tramite la Farmacia (ai sensi dell'art 20, c. 2, D.Lgs 211/03 e succ. modd.) i prodotti sperimentali (IMP e PeIMP come previsto dal protocollo e in accordo alla definizione del DM 21 dicembre 2007, ovvero, Nivolumab ("farmaco/prodotto") nelle quantità e modalità necessarie all'esecuzione della Sperimentazione, confezionati ed etichettati secondo quanto descritto dal Protocollo e dalla normativa applicabile. I farmaci debbono essere accompagnati da regolare documento di trasporto riportante descrizione dei prodotti, quantità, lotto di preparazione, data di scadenza, il riferimento del protocollo sperimentale, il reparto a cui sono destinati, il nome del responsabile della sperimentazione. La Farmacia dell'Azienda assicura l'idonea conservazione del farmaco da sperimentare adottando tutte le misure necessarie, fino alla distribuzione allo sperimentatore responsabile che dalla presa in carico ne risulterà consegnatario, Il consegnatario cura la tenuta di un apposito registro di carico e scarico costantemente aggiornato."

L'Azienda utilizzerà il prodotto sperimentale fornito dal Promotore solo ed esclusivamente ai fini della Sperimentazione, impegnandosi inoltre a restituire allo stesso i volumi residuali al termine della Sperimentazione stessa, con spesa a carico del Promotore.

La Farmacia dell'Azienda assicura l'idonea conservazione dei farmaci da sperimentare adottando tutte le necessarie misure.

Il Promotore provvedere altresì al ritiro del farmaco sperimentale non usato, parzialmente usato o scaduto durante lo svolgimento della Sperimentazione. Per l'esecuzione della Sperimentazione il Promotore si impegna inoltre a fornire gratuitamente le schede raccolta dati (se in forma cartacea) ed altro materiale eventualmente previsto dalla Sperimentazione o comunque necessario allo svolgimento della stessa.

- A copertura dei costi derivanti e/o generati dalla Sperimentazione, per ogni paziente eleggibile e valutabile incluso e trattato secondo il Protocollo e per il quale sarà consegnata la relativa CRF ("Case Report Form") completata e ritenuta valida dal Promotore, gli importi di cui all'Allegato A indicati, in base alle attività svolte (importi in euro, IVA esclusa).
- Il Promotore tramite PPD provvederà, comunque, a rimborsare all'Azienda tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche non previste nel Protocollo o successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dai compensi sopra elencati, qualora tali attività si rendano indispensabili a seguito di un'alterazione dello stato clinico del paziente causata dalla Sperimentazione stessa. Il rimborso sarà effettuato solo a condizione che tali attività e i relativi costi come da tariffario dell'Azienda siano stati tempestivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto al Promotore (fermo restando l'anonimato del paziente). Non vi sarà compenso, ad eccezione del contributo spese, per violazione dei criteri di inclusione e, comunque nel caso di non corretta e completa osservanza del Protocollo. Gli importi di cui al presente articolo, saranno corrisposti all'Azienda a fronte di emissione di regolare fattura da parte della stessa, sulla base di rendiconto presentato dal Promotore da inviare ai seguenti indirizzi.

Segreteria amministrativa Comitato Etico

Il budget di Studio riflette tutte le somme corrisposte anche a titolo di rimborso in base al presente contratto.

Il totale dei pagamenti (inclusi i beni e materiali forniti al centro) rappresenta il normale valore di mercato per servizi resi analoghi a quelli contemplati dal presente Contratto.

I pagamenti non sono in alcun modo legati all'esito dello Studio.

Lo Sponsor si riserva il diritto di ripetere i pagamenti non effettivamente dovuti in base al contratto.

Lo Sponsor potrà divulgare i termini del contratto, inclusi senza limitazione, il compenso totale (corrispettivi e rimborsi) pagabili o già pagati in base al contratto.

- 4.2 L'Azienda e lo Sperimentatore s'impegnano ad osservare tutte le istruzioni le direttive e le raccomandazioni precisate nel parere del Comitato Etico Lo Sperimentatore, inoltre, terrà informato il Promotore e il Comitato Etico sull'andamento della Sperimentazione e sarà tenuto a comunicare agli stessi l'eventuale verificarsi, nel corso della Sperimentazione, di eventi avversi o effetti collaterali gravi, direttamente o indirettamente correlabili alla somministrazione del farmaco in Sperimentazione. La documentazione inerente alla Sperimentazione che rimarrà in possesso dell'Azienda, dovrà essere conservata almeno per il periodo previsto dalla normativa vigente, (o per un periodo di tempo superiore qualora richiesto espressamente dal Promotore), il Promotore ha l'obbligo di comunicare all'Azienda il termine dell'obbligo della conservazione

ART. 5 - Responsabilità in ordine al trattamento di dati personali dei pazienti

Ai sensi e a tutti gli effetti del D lgs 196/2003 "Codice in materia di protezione dei dati personali", nonché della Deliberazione del Garante (Del. 52 del 24/7/08) l'Azienda e il Promotore sono, ciascuno per gli ambiti di propria competenza, Titolari autonomi delle operazioni di trattamento di dati correlate all'effettuazione della Sperimentazione oggetto della presente convenzione.

Responsabile del trattamento dei dati dei quali l'Azienda è Titolare è il Responsabile della Sperimentazione o Sperimentatore di cui al precedente art. 2.

Il Responsabile della Sperimentazione, prima di iniziare la Sperimentazione, deve acquisire dal paziente il prescritto documento di consenso informato scritto che dovrà essere prestato anche ai sensi e per gli effetti del D.L.gs 196/03. L'Azienda sarà responsabile della conservazione di tale documento.

ART. 6 - Dati personali delle Parti

Le Parti prendono atto che il Decreto Legge n. 201 del 6/12/2011 convertito con modificazioni, dalla Legge 22/12/2011 n. 214, all'art. 40, riformula le definizioni di "dato personale" e di "interessato" contenute nel Codice Privacy⁽⁴⁾ stabilendo che non sono dati personali quelli di "persone giuridiche, enti ed associazioni"¹⁻ e che questi ultimi non vanno considerati quali "interessati" ai fini dell'applicazione del Codice.

L'Ente e lo Sperimentatore accettano di fornire allo Sponsor tutte le informazioni relative a possibili conflitti od interessi finanziari con lo Sponsor sia durante lo Studio che per un anno dopo la conclusione dello stesso.

ART. 7 - Segretezza. - Politica di pubblicazione dei dati, Proprietà dei dati e dei Risultati

Salvo quanto disposto dal presente articolo 7, l'Azienda, anche ai sensi degli artt. 1.16 e 1.21 delle GCP recepite con DM 15.07 1997, s'impegna a mantenere segreti tutti i dati, le notizie e le informazioni fornite dal Promotore per l'esecuzione della Sperimentazione e a non rivelarle a chicchessia, se non previo consenso scritto del Promotore, Impegnandosi altresì a non usare le stesse ad altro scopo che esuli da quello inerente alla Sperimentazione, L'Azienda s'impegna altresì ad estendere tale obbligo agli sperimentatori e a qualunque altra persona che, per qualsiasi motivo, dovesse venire a conoscenza di tali dati, notizie e informazioni.

Contratto n. CLIN

Fermo restando quanto sopra, è autorizzata la divulgazione delle informazioni:

- ai componenti del Comitato Etico;
- alle Autorità Regolatorie;
- qualora le informazioni debbano essere rese pubbliche ai sensi di una disposizione normativa imperativa o per ordine di una pubblica autorità, purché l'Azienda ne dia tempestivamente comunicazione al Promotore.
- qualora le informazioni siano rese di dominio pubblico da parte del Promotore

Poiché il fine ultimo della SPERIMENTAZIONE è il miglioramento delle conoscenze sulla patologia, sul principio attivo sperimentale nonché sul rapporto rischio-beneficio per il paziente, le Parti concordano sulla necessità di garantire la più ampia diffusione e divulgazione dei risultati in modo coerente e responsabile,

Il Promotore, anche ai sensi della Circolare del Ministero Salute n. 6 del 2 settembre 2002, si obbliga a rendere pubblici i risultati della SPERIMENTAZIONE, in maniera tempestiva, non appena disponibili da parte di tutti i centri che hanno partecipato alla stessa e comunque non oltre 12 mesi dalla sua conclusione, utilizzando anche la sezione specifica dell'Osservazione Nazionale sulle Sperimentazioni.

Allo Sperimentatore, ai sensi dell'art 5 comma 3. e) del Decreto 12 maggio 2006, deve essere garantito il diritto alla diffusione e pubblicazione dei risultati e, nel rispetto delle disposizioni vigenti in tema di riservatezza dei dati sensibili e di tutela brevettale, non devono sussistere vincoli di diffusione e pubblicazione da parte del Promotore, diversi da quelli contenuti nel Protocollo accettato e sottoscritto dallo Sperimentatore. Poiché la Sperimentazione si svolge in numerosi centri a livello internazionale, secondo gli standard scientifici la pubblicazione dei risultati ottenuti presso il singolo Centro Sperimentale non può avvenire prima della prima pubblicazione multicentrica, affinché siano ricevuti, elaborati e analizzati tutti i dati di tutti i centri partecipanti. Se tale pubblicazione non avviene entro dodici (12) mesi dalla chiusura completa della Sperimentazione, lo Sperimentatore potrà presentare o pubblicare i risultati ottenuti presso l'Azienda, previo consenso del Promotore; il consenso non potrà essere negato senza ragionevoli motivi. A tal fine, prima di ogni pubblicazione o divulgazione dei risultati, lo Sperimentatore dovrà fornire al Promotore, entro 60 giorni dalla sottomissione della pubblicazione e/o della presentazione, una bozza della pubblicazione e/o presentazione (sia che si riferisca ad un intervento in sede congressuale, sia che riguardi articoli scritti).

Trattandosi di Sperimentazione multicentrica, la prima pubblicazione deve contenere i risultati raccolti nella loro totalità. Nel caso tale pubblicazione non avvenga entro 12 mesi dal termine della Sperimentazione, i singoli centri sono liberi di pubblicare i loro risultati, sempre secondo il procedimento evidenziato in precedenza.

L'Ente concorda che lo Sponsor sia libero di utilizzare, estrarre copia, ri-stampare, divulgare e tradurre, in tutto od in parte, qualsiasi pubblicazione relativa allo Studio o comunque collegata a questo contratto, inclusi (ma non limitati): articoli, abstract-riassunti, manoscritti, dati, testi, diagrammi, poster, classifiche, slides, immagini relative ai risultati dello Studio, fatto salvo il diritto dell'autore/i ad esserne riconosciuto tale.

Lo Sponsor si riserva il diritto di effettuare pubblicazioni relativamente allo Studio.

L'Ente e lo Sperimentatore Principale sono limitati nell'utilizzo e/o divulgazione dei dati dello Studio, salvo quanto necessario per lo svolgimento dello Stesso, per la pubblicazione dei risultati dello studio in accordo con le clausole sulla pubblicazione, per garantire la cura medica dei soggetti in Studio o per pubblicazioni e ricerche accademiche interne e non a scopo commerciale. L'Ente fornirà allo Sponsor informazione scritta di tali eventuali ricerche. L'utilizzo o divulgazione dei dati dello Studio per qualsivoglia altro fine richiede la preventiva approvazione scritta da parte dello Sponsor. Ogni divulgazione (inclusa la pubblicazione) da parte dell'Ente che contenga o comunque derivi dall'utilizzo di dati dello Studio sarà soggetta ai termini relativi alle pubblicazioni qui delineati.

Contratto n. CLIN

L'Ente e lo Sperimentatore sono diffidati dal raccogliere od utilizzare i campioni raccolti (es. di tessuto, sangue, siero ed urine) o dati relativi ai soggetti dello Studio mentre sono arruolati, salvo che ciò avvenga:

- a) Nel rispetto del Protocollo;
- b) Come necessario per garantire la salute e cura del paziente;
- c) Come diversamente espressamente consentito ai sensi del contratto;
- d) Con il consenso scritto da parte dello Sponsor.

Qualsivoglia utilizzo dei dati/campioni è soggetto a quanto stabilito nel contratto in merito a (a mero titolo esemplificativo e non esaustivo): pubblicazioni, proprietà intellettuale, proprietà dei dati e confidenzialità.

Non verranno divulgate informazioni confidenziali appartenenti allo Sponsor (inclusi i dati dello studio non-pubblici) ai media e/o ad altri enti che operino nel campo finanziario/di sicurezza. L'Ente accetta di non entrare nel merito o divulgare informazioni relative alla sicurezza dello Sponsor nel momento in cui venisse a conoscenza di informazioni relative allo Studio o comunque confidenziali dello Sponsor che non siano di pubblico dominio.

Il Promotore avrà un periodo di 45 giorni dal ricevimento del manoscritto finale proposto per rivederlo, e avrà il diritto, in questo lasso di tempo, di esigere un posticipo della pubblicazione o della divulgazione qualora a seguito della revisione del manoscritto finale rilevasse elementi tali da supportare un'iniziativa di tutela brevettale. La titolarità dei diritti sui risultati della Sperimentazione spetta in via esclusiva al Promotore che ne acquisisce tutti i relativi diritti di proprietà e sfruttamento economico con il pagamento di quanto previsto all'art 4.

Tutti i diritti di proprietà intellettuale a) generati durante la conduzione dello Studio e/o b) derivati dall'utilizzo dei dati dello Studio, dal/i farmaco/i o dalle informazioni confidenziali dello sponsor sono di proprietà esclusiva dello Sponsor. L'Ente potrà in essere tutte le azioni necessarie a render noto allo Sponsor prontamente ogni informazione necessaria a far valere e tutelare detti diritti. L'ente assegnerà direttamente e/o trasferirà detti diritti, titoli ed interessi inerenti e relativi a detta proprietà intellettuale allo Sponsor.

ART. 8 - Copertura assicurativa

Si dà atto che il Promotore, conformemente alle leggi vigenti, ha acceso idonea polizza assicurativa di responsabilità civile, a copertura della morte e di tutte le menomazioni temporanee e/o permanenti dello stato di salute del paziente coinvolto nella Sperimentazione o di qualunque altro danno alla persona risarcibile e riconducibile alla responsabilità civile di tutti i soggetti che partecipano alla Sperimentazione, il Promotore ha stipulato con la Compagnia Assicurativa BMS International Insurance Company Limited una Polizza di Assicurazione responsabilità civile Sperimentazioni cliniche in Italia n. 127-1-1400-2014-BEL-X (CA209-172).

Nel rispetto di quanto stabilito per legge, la suddetta copertura non si applica (ed anzi è il centro a dover manlevare lo Sponsor) nel caso in cui eventuali richieste di danni derivino/siano attribuibili da/a:

- i) colpa grave del centro o dolo, in azioni e/o omissioni;
- ii) Incapacità del centro a seguire il Protocollo ed i termini del Contratto;
- iii) procedure che siano svolte sul paziente come pratica standard per le sue condizioni cliniche (sia esami che somministrazioni di farmaci) e quindi non in relazione con il Protocollo; o
- iv) a- Volontario non rispetto delle indicazioni-istruzioni fornite da parte dei soggetti partecipanti allo Studio; b-azioni od omissioni dolose e illecite dei soggetti partecipanti allo Studio; c- colpa grave soggetti partecipanti allo Studio.

Nel rispetto di quanto stabilito per legge, è condizione di risarcibilità che:

- (a) lo Sponsor venga prontamente messo al corrente di qualsiasi richiesta risarcitoria;
- (b) Lo Sponsor abbia il diritto di difendersi direttamente e scegliere la linea difensiva; e
- (c) I danneggiati/pazienti cooperino a pieno con lo Sponsor

9.3 Lo Sponsor pagherà o rimborserà:

- a) i costi ragionevoli necessaria fornire la cura per una malattia/danno solo se:

Contratto n. CLIN

- b) tali costi non siano già coperti da una copertura assicurativa privata dei soggetti lesi o da una terza parte;
- c) ove tale danno/malattia sia causata direttamente dalla somministrazione del farmaco in studio, secondo Protocollo; e/o
- d) le procedure siano state effettuate correttamente come da Protocollo.

I suddetti pagamenti/rimborsi non sono dovuti nel caso in cui il danno derivi da:

- 1) Volontaria inosservanza da parte dei soggetti delle indicazioni loro fornite;
- 2) La normale progressione delle condizioni di salute/patologie dei pazienti;
- 3) Colpa grave o dolo da parte del centro anche omissivo;
- 4) L'incapacità del centro di attenersi scrupolosamente al Protocollo ed al contratto; o
- 5) L'effettuazione di cure standard/di routine ai soggetti (inclusi esami/procedure e somministrazione di farmaci) relativi allo stato di salute del soggetto indipendentemente dalla partecipazione allo Studio.

ART. 9 - Decorrenza del contratto

Le Parti convengono che la presente scrittura avrà validità a decorrere dalla data di ultima sottoscrizione della stessa, e rimarrà in vigore fino alla chiusura del Centro Sperimentale presso l'Azienda. Un'eventuale estensione della durata dello Studio dovrà essere approvata dal competente CE ma non necessiterà di modifica al contratto.

ART. 10 - Recesso - Interruzione anticipata

Ciascuna delle parti della presente convenzione si riserva il diritto in qualunque momento, con preavviso scritto di 30 giorni, di recedere dalla convenzione stessa. Tale preavviso verrà inoltrato tramite lettera raccomandata a/r ed avrà effetto dal momento del ricevimento dell'altra parte. Ciascuna delle parti della presente convenzione si riserva inoltre il diritto di interrompere immediatamente la Sperimentazione per gravi e documentate inadempienze dell'altra parte e in qualunque momento nel caso si abbia motivo, valido e documentabile, di ritenere che la prosecuzione della Sperimentazione possa rappresentare un rischio non accettabile per i pazienti coinvolti. In tale caso, lo Sperimentatore e/o l'Azienda porteranno a termine tutte le attività non ancora concluse, operando per garantire la massima tutela del paziente. Al verificarsi dell'interruzione anticipata della Sperimentazione, il Promotore corrisponderà all'Azienda i rimborsi spese e i compensi effettivamente maturati fino a quel momento.

ART. 11- Registrazione e bolli.

Il presente atto è soggetto a registrazione solo in caso di uso. Le spese di bollo sono a carico del Promotore.

ART. 12 - Foro competente e normativa applicabile.

La normativa applicabile alla presente convenzione è quella dello Stato Italiano. Per qualsiasi controversia derivante dall'applicazione ed interpretazione della presente convenzione, sarà competente in via esclusiva il Foro di Palermo con espressa esclusione di qualsiasi altro Foro, generale e facoltativo.

ART. 13 - Modifiche ed integrazioni

Eventuali modifiche alla presente Convenzione potranno essere effettuate, previo accordo fra le Parti, solo tramite stesura di apposite modifiche scritte.

Le Parti si danno reciprocamente atto che il contratto è stato negoziato in ogni sua parte e che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui agli artt. 1341 e 1342, cc.

ART 14 - Prevenzione Della Corruzione. Osservanza Delle Leggi ed Obblighi Delle Parti

Contratto n. CLIN

Il Promotore e l'Azienda concordano che le previsioni di cui al presente Contratto non costituiscono né possono costituire incentivo o corrispettivo per alcuna intenzione - passata, presente o futura - di prescrivere, gestire, consigliare, acquistare, pagare, rimborsare, autorizzare, approvare o fornire qualsiasi prodotto o servizio venduto o reso dal Promotore. L'Azienda riconosce che qualsiasi supporto e/o pagamento da parte del Promotore è e resterà indipendente da qualsiasi decisione dell'Azienda relativa alla scelta di medicinali da parte di medici e/o farmacisti che operano per e nell'Azienda.

Le Parti concordano che, non pagheranno né prometteranno di pagare e/o autorizzare il pagamento, direttamente o indirettamente, di qualunque importo, né daranno o prometteranno di dare o di autorizzare la donazione di oggetti di valore, a qualsiasi pubblico ufficiale, medico o persona associata ad un'organizzazione sanitaria, al fine di ottenere o mantenere un'attività commerciale o di assicurare un vantaggio improprio per il Promotore. L'Azienda dichiara e garantisce che rispetterà la normativa italiana applicabile in materia di anti-corruzione.

Letto, approvato e sottoscritto.

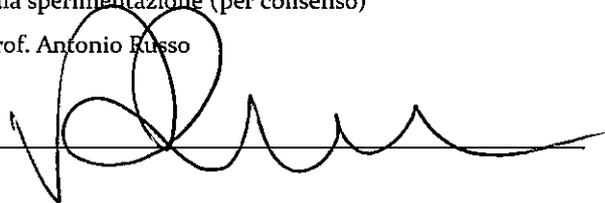
Segrate li, 04/12/2014

Palermo li, 13-01-2015

L'Ente "Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico"
Il Direttore Generale e Legale Rappresentante Dr. Renato Li Donni

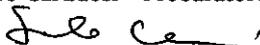
Il Responsabile della sperimentazione (per consenso)

Prof. Antonio Russo



PPD Italy S.r.l.

Dr. Sandro Carducci - Procuratore Speciale



**ALLEGATO A
PAGAMENTI**

Protocol No: CA209172

Contributo finanziario

a) PPD un corrisponderà Compenso massimo per paziente di Coorte 1 pari ad Euro 34.350,34+ IVA ed un Compenso massimo per paziente di Coorte 2 pari a d Euro 53.576,82 per ciascun caso completato e valutabile come definito di seguito e in base al dettaglio visite che segue. Le cifre non includono i corrispettivi per: "Follow Up - Ogni 4 settimane" e per "procedure ed esami" effettuati secondo Protocollo, che verranno rimborsati a parte previo invio di dettagliata fattura. Il 10% del totale per paziente sarà corrisposto per la Farmacia.

b) Un caso completato e valutabile viene definito come segue:

- tutte le procedure devono essere svolte secondo il Protocollo ed in conformità con le linee guida ICH-GCP
- il soggetto viene selezionato solo in base ai criteri di inclusione/esclusione
- tutti i dati sono documentati accuratamente, in modo completo.

c)Tutti i pagamenti saranno erogati pro rata. Per casi che non completano lo studio, il presente allegato concernente il pagamento sarà riesaminato in base al numero di visite effettuate.

d) I pagamenti verranno effettuati trimestralmente in base all'effettivo lavoro svolto (dopo verifica dei documenti originali e raccolta dei CRF da un responsabile del monitoraggio di PPD). Il saldo verrà versato successivamente alla risoluzione di tutti i quesiti.

I pagamenti verranno effettuati su:

Banca Nazionale del Lavoro S.p.A.,
Sede di Via Roma n. 297 - c/c
200017, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone", Palermo;
CIN: P; CAB: 04600; ABI: 01005;

e)Tutte le spese devono essere fatturate entro un mese dal completamento della Sperimentazione per consentirne il pagamento. L'Istituto si impegna a compilare e restituire il modulo PAF a conferma dei dati bancari allegato sub. B (se applicabile)

f)Il rapporto con qualunque soggetto terzo incaricato dall'Istituto dello svolgimento di compiti all'interno della Sperimentazione e che dovesse per questo motivo aver titolo a riceverne remunerazione, come indicato nel presente allegato, sarà gestito dall'Istituto, il quale si farà anche carico del pagamento senza richiedere ulteriori fondi a PPD..

g)Gli onorari per il Comitato Etico non sono inclusi nel rimborso per soggetto coinvolto nella Sperimentazione.

h)Qualora la Sperimentazione venisse interrotta prematuramente, qualsiasi pagamento effettuato dallo Sponsor che ecceda la somma effettivamente dovuta sarà prontamente restituito allo Sponsor stesso.

i) Screen Failures: L'Istituto verrà remunerato in caso di Screen Failures (come definiti in seguito). L'Istituto verrà rimborsato alla stesa cifra prevista nel budget per la Visita di screening, per ciascun Screen Failure.

Contratto n. CLIN

Ai fini del presente contratto si definisce screen failure un soggetto che appaia inizialmente idoneo in base ai criteri di inclusion pre-screening, abbia sottoscritto il modulo di consenso informato, complete la fase di pre-screening e/o la visita di screening ma che non venga poi randomizzato nello Studio. Il relativo pagamento potrà avvenire a seguito di ricezione di corretta e dettagliata fattura.

Unscheduled Visits: Una "Unscheduled Visits" indica una visita di un soggetto in Studio che non sia espressamente prevista dal protocollo, ma che sia resa necessaria per i fini dello Studio stesso. Verrà corrisposto un corrispettivo pari ad Euro 100,00 per ciascuna visita. Nel caso in cui una procedura medica necessaria non sia inclusa nel budget, l'Istituto dovrà ottenere il consenso scritto prima di effettuare la stessa. La cifra a copertura del rimborso per detta procedura non inclusa nel budget verrà stabilita al momento dell'ottenimento della relative approvazione.

Tabelle Budget

Screening	
Screening	654.90
V1	134.38

Coorte 1	
Ogni ciclo (ogni 2 settimane)	574.86
Ogni 2 cicli (ogni 4 settimane)	47.63

Coorte 2	
Ogni settimana	223.40
Ogni ciclo (ogni 2 settimane)	477.47
Ogni 2 cicli (ogni 4 settimane)	88.29

Follow-up	
FU-X01 (30 giorni +/-7 giorni)	444.58
FU-X02 (70-84 giorni dopo FUX01 +/-7 giorni)	444.58
PRO Follow-Up dopo X01, X02. Ogni 3 mesi.	77.04

Compenso massimo per paziente di Coorte 1	
Screening	789.28
Tattamento (fino a 24 mesi)	31,131.10
Follow Up (fino a 5 anni)	2,429.96
Totale (comprese le spese generali)	

✓

Compenso massimo per paziente di Coorte 2	
Screening	789.28
Trattamento (fino a 24 mesi)	50,357.58
Follow Up (fino a 5 anni)	2,429.96
Totale (comprese le spese generali)	

Visite soggette a fattura	Costo unitario
*Le cifre sono comprensive delle spese generali	
Follow Up - Ogni 4 settimane	

Procedure indicate in fattura	Costo unitario
*Le cifre sono comprensive delle spese generali	
RMN cranio	
TAC torace	
TAC pelvi	
TAC addome	
Esame obiettivo specifico	

Esami di laboratorio indicati in fattura	Costo unitario
*Le cifre sono comprensive delle spese generali	
Emocromo (CBC) con conta piastrinica e formula leucocitaria	
SMAC 19: 13+ esami chimici	
Quadro della funzione epatica	
Lattato deidrogenasi (LD, LDH)	
Tireotropina	
Antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg)	
Anticorpo del virus dell'epatite C (HCVAb)	
Test di gravidanza su urina e/o su siero, Qualitativo	

Tutte le voci di costo sono espresse in Euro, IVA esclusa.

L