



DETERMINAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE

n. 289 DG del 11 LUG 2019

OGGETTO

APPROVAZIONE DEL MATERIAL TRANSFER AGREEMENT CON BAYER AG, BERLINO, GERMANIA, PER L'INVIO ALLA FONDAZIONE DI QUANTITA' DI COMPOSTI AD USO TERAPEUTICO

Attestazione di legittimità e regolarità dell'istruttoria

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

In base alle attestazioni rese dal dirigente competente all'adozione del provvedimento e alle verifiche contabili svolte:

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

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

CON I PARERI FAVOREVOLI DEL

Direttore Scientifico	Direttore Amministrativo	Direttore Sanitario
dott. Giovanni Apolone	dott. Andrea Frignani	dott. Oliviero Rinaldi

L'atto si compone di 12 (dodici) pagine di cui 8 (otto)
pagine di allegati parte integrante
Atti n. 1.6.05.02 – 295/2006
/p.l.



IL DIRETTORE GENERALE

su proposta del Responsabile del procedimento della s.s. Trasferimento Tecnologico (TTO) che, a seguito di istruttoria, attesta:

richiamati

- il D. Lgs. n. 211/2003 in tema di *“Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico”*;
- il Decreto 7 settembre 2017 del Ministro della Salute in tema di *“Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica”* (uso c.d. compassionevole);

richiamate altresì la deliberazione 4 agosto 2004 n. 583 dell'Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori e la determinazione 23 agosto 2006 n. 52DG di questa Fondazione, con le quali sono state approvate successive convenzioni per la conduzione del protocollo di studio *“A Phase II, Open-label Study of PTK787/ZK222584 in the Treatment of Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs) Resistant to Imatinib Mesylate”* (Protocol no. CPTK787 A2401/300267, EudraCT number 2004-001605-10; Prot. INT 17/04), finanziato dall'allora Schering S.p.A., Via L. Mancinelli 11, Milano, sotto la responsabilità scientifica dell'allora Dirigente medico presso il Dipartimento di Medicina Oncologica dott. Paolo Giovanni Casali;

atteso che tutte le attività di Schering AG, Berlino, sono state nel frattempo acquisite dal gruppo Bayer AG, Berlino, Germania, come da notifica ufficiale *“Ad-hoc Report according to §15 WpHG”* 20 giugno 2006 recante ad oggetto *“Bayer takeover offer for Schering successful”*, trasmessa da Bayer stessa con e-mail 25 gennaio 2019;

rilevato che con nota 26 luglio 2018 indirizzata a Bayer, il prof. Paolo Giovanni Casali, Direttore della s.c. Oncologia medica 2 - Tumori mesenchimali dell'adulto e tumori rari della Fondazione, prendendo atto della cessata produzione da parte di Bayer del farmaco fornito nell'ambito dello studio:

- ha comunicato che un solo e unico paziente inserito nel sopracitato Prot. INT 17/04 ha continuato ad assumere il principio attivo del farmaco in diversa formulazione (PTK787) con favorevole rapporto rischio-beneficio;
- ha richiesto a Bayer il trasferimento alla Fondazione di una quantità del preparato ancora disponibile, ad uso terapeutico sul paziente in argomento;

preso atto:

- che con e-mail 22 novembre 2018, la s.c. Oncologia medica 2 - Tumori mesenchimali dell'adulto e tumori rari della Fondazione ha trasmesso il testo di Material Transfer Agreement proposto da Bayer AG, Berlino, Germania, per il trasferimento alla Fondazione di una quantità del preparato ancora disponibile, ad uso terapeutico sul paziente in argomento;
- della conclusione dello studio di cui al Prot. INT 17/04 a far data dal 20 febbraio 2019, come da nota 26 febbraio 2019 del prof. Paolo Giovanni Casali;
- che il Material Transfer Agreement prevede la trasmissione del preparato e dei correlati documenti, con data di validità del prodotto garantita fino a giugno 2020, previa corretta conservazione;



- che in caso di decisione clinica di ripresa di trattamento per futura progressione di malattia da parte della dott.ssa Elena Fumagalli -Dirigente Medico presso la s.c. Oncologia medica 2 - Tumori mesenchimali dell'adulto e tumori rari della Fondazione, individuata quale Recipient Scientist nell'ambito dell'accordo di cui trattasi- in accordo con il paziente, è previsto l'allestimento del preparato, quale galenico magistrale, a cura della s.s. Farmacia studi clinici e sperimentali della Fondazione, sotto la responsabilità scientifica della dott.ssa Gabriella Saibene;
- della copertura assicurativa istituzionale RCT in caso di sinistro;
- che il presente provvedimento non comporta oneri per la Fondazione;

vista l'e-mail 2 aprile 2019 con la quale la dott.ssa Elena Fumagalli, ha trasmesso la documentazione di riferimento, dichiarando che il consenso informato verrà predisposto successivamente, in caso di ripresa di trattamento;

visto il parere favorevole del Comitato Etico della Fondazione, espresso nella sopracitata seduta 26 febbraio 2019, trasmesso alla s.s. Trasferimento Tecnologico (TTO) in data 16 aprile 2019;

visto infine il testo di Material Transfer Agreement, precedentemente concordato con la s.s. Trasferimento Tecnologico (TTO), pervenuto in data 21 giugno 2019 debitamente sottoscritto da Bayer, sottoscritto successivamente dal Responsabile Scientifico della Fondazione in data 24 giugno 2019, allegato al presente provvedimento, di cui forma parte integrante e sostanziale;

considerato che l'accordo in narrativa consente al paziente oncologico in argomento di procedere ai trattamenti rivelatisi efficaci in caso di decisione clinica di ripresa di trattamento per futura progressione di malattia, rientrando così nella missione e nelle finalità della Fondazione, in conformità alle disposizioni degli artt. 2 e 3f) dello Statuto della Fondazione, approvato con Deliberazione del Consiglio di Amministrazione n. 12F del 20 febbraio 2012;

ritenuto pertanto di:

- sottoscrivere il Material Transfer Agreement al fine di ricevere il materiale sopracitato da Bayer AG ad uso terapeutico presso la Fondazione, sotto la responsabilità scientifica della dott.ssa Elena Fumagalli, Dirigente Medico presso la s.c. Oncologia medica 2 - Tumori mesenchimali dell'adulto e tumori rari della Fondazione;
- di autorizzare il Responsabile Scientifico a procedere al trattamento sul paziente sopracitato, previa comunicazione al Comitato Etico della Fondazione e trasmissione allo stesso del modulo di consenso informato;

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

dato atto dell'attestazione di regolarità dell'istruttoria sia sotto il profilo tecnico che di legittimità, nonché delle disposizioni finanziarie e contabili;

richiamata la determinazione del Direttore Generale n. 311DG del 29 settembre 2017, avente ad oggetto "Disposizioni a carattere gestionale del Direttore Generale";



visti i pareri favorevoli dei Direttori Scientifico, Amministrativo e Sanitario della Fondazione resi per quanto di competenza;

D E T E R M I N A

- 1- di approvare il Material Transfer Agreement, allegato al presente provvedimento di cui forma parte integrante e sostanziale, da stipularsi con Bayer AG, Müllerstraße 178, Berlino, Germania, per la trasmissione del preparato sopracitato ad uso terapeutico presso la Fondazione, sotto la responsabilità scientifica della dott.ssa Elena Fumagalli, Dirigente Medico presso la s.c. Oncologia medica 2 - Tumori mesenchimali dell'adulto e tumori rari della Fondazione;
- 2- di individuare la dott.ssa Elena Fumagalli quale Direttore dell'Esecuzione del Contratto presso la Fondazione, nonché Responsabile del trattamento dei dati oggetto dello studio in argomento;
- 3- di autorizzare il Responsabile Scientifico a procedere al trattamento in caso di decisione clinica di ripresa di trattamento per futura progressione di malattia, in accordo con il paziente, previa comunicazione al Comitato Etico della Fondazione e trasmissione allo stesso del modulo di consenso informato;
- 4- di disporre la pubblicazione del presente provvedimento all'Albo Pretorio della Fondazione, per 15 giorni consecutivi, ai sensi dell'art. 32 della L. n. 69/2009 e della L.R. n. 33/2009.

IL DIRETTORE GENERALE

Dott. Stefano Manfredi

MATERIAL TRANSFER AGREEMENT

BETWEEN

Bayer AG

Müllerstraße 178

13353 Berlin

Germany

(hereinafter called "BAYER")

AND

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Via Giacomo Venezian 1 - 20133 Milano, Italy (hereinafter called "CONTRACT PARTNER"), under the scientific responsibility of Dr. Elena Fumagalli of s.c. Oncologia medica 2 - Tumori mesenchimali dell'adulto e tumori rari (RECIPIENT SCIENTIST) directed by Prof. Paolo Giovanni Casali

WHEREAS:

- (A) BAYER is in possession of a certain quantity of drug substance named PTK787/ZK222584 (hereinafter called the "Substance") as well as confidential information related thereto. Such confidential information and Substance together with all copies, associated know-how including, but not limited to, the documents listed in **Appendix 1** to this Agreement, data, derivatives, parts and progeny thereof are hereinafter called the "Material";
- (B) RECIPIENT SCIENTIST has notified Bayer of the closure as of February 20, 2019 of the clinical study of Substance "A Phase II, Open-label Study of PTK787/ZK222584 in the Treatment of Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs) Resistant to Imatinib Mesylate" (Protocol no. CPTK787 A2401/300267, EudraCT number 2004-001605-10) in accordance with EC "Detailed guidance on the request to the competent authorities for authorization of a clinical trial on a medicinal product for human use, the notification of substantial amendments, and the declaration of the end of trial" and any local guidance and/or legislation;
- (C) RECIPIENT SCIENTIST wishes to receive the Substance in order to use it for the treatment of one single patient suffering from Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor ("GIST"), having responded to prior treatment with the Substance in a different formulation in the clinical study mentioned above but not responding to two prior lines of therapy currently approved for the treatment of GIST namely Imatinib and Sunitinib (hereinafter called the "Purpose"), as approved by the CONTRACT PARTNER's Ethics Committee on February 26th, 2019;
- (D) RECIPIENT SCIENTIST had sent to BAYER a request letter for the supply of the Substance as of July 26, 2018;

NOW, effective as of the date of the last signature ("Effective Date"), IT IS HEREBY AGREED as follows:





1. BAYER agrees to provide to the RECIPIENT SCIENTIST the quantity of Substance as detailed in Appendix 1 to this Agreement as well as confidential information related thereto for the Purpose on the terms set out in this Agreement. The Substance is provided in adequate quality with a certificate of analysis; shelf-life of the Substance is until June 30th, 2020.
2. RECIPIENT SCIENTIST agrees to use the Substance solely for the Purpose.
3. CONTRACT PARTNER and RECIPIENT SCIENTIST will hold the Material in strict confidence and will not disclose the Material to any third party or use it for CONTRACT PARTNER's or RECIPIENT SCIENTIST' own benefit or for the benefit of any third party without BAYER's prior written authority.
4. The foregoing restrictions on use and disclosure will not apply to any of the confidential information, which CONTRACT PARTNER or RECIPIENT SCIENTIST can prove,
 - (a) has been available to the public at the time of receipt by CONTRACT PARTNER or RECIPIENT SCIENTIST; or
 - (b) has become public knowledge other than by an act or omission on the part of CONTRACT PARTNER or RECIPIENT SCIENTIST; or
 - (c) was known to CONTRACT PARTNER or RECIPIENT SCIENTIST before the date of its disclosure to CONTRACT PARTNER or RECIPIENT SCIENTIST by BAYER; or
 - (d) has been legally acquired by CONTRACT PARTNER or RECIPIENT SCIENTIST from a third party not bound to BAYER by any express or implied obligation of secrecy.
 - (e) is independently developed by CONTRACT PARTNER or RECIPIENT SCIENTIST without any reference to the Material.

CONTRACT PARTNER or RECIPIENT SCIENTIST may disclose the Material if required by law or a binding order of a court or other governmental agency, provided that CONTRACT PARTNER or RECIPIENT SCIENTIST promptly notifies BAYER in writing of the requirement to disclose prior to such disclosure in order to give BAYER the opportunity to seek an appropriate protective order or other means to protect the confidentiality of the Material, and further provided that CONTRACT PARTNER or RECIPIENT SCIENTIST uses reasonable efforts to limit the disclosure to the minimum necessary.

Material shall not be deemed to be or have become public knowledge merely because any part of such confidential information is embodied in general disclosures or because individual features, components or combinations thereof are known or become known to the public.

5. CONTRACT PARTNER or RECIPIENT SCIENTIST shall not transfer or disclose the Material to any third party and shall restrict access to the Material to the minimum number of its employees necessary, imposing on such employees restrictions on disclosure and use equivalent to those set out herein. CONTRACT PARTNER and RECIPIENT SCIENTIST hereby confirms to use the Material exclusively in its facilities located in Milan and not to transfer the Material to any other facilities without the prior written consent of BAYER.
6. CONTRACT PARTNER acknowledges that any further testing to extend shelf-life beyond June 30th, 2020 shall be done by CONTRACT PARTNER. For this purpose



BAYER will provide CONTRACT PARTNER with a sufficient quantity of reference material as detailed in Appendix 1 useful for shelf-life extension testing of Substance.

7. In observance of the provisions under Art. 6 herein relating to the shelf-life extension testing of Substance, CONTRACT PARTNER assumes full responsibility and accountability for the quality maintenance and control of the Substance and the reference material. CONTRACT PARTNER and RECIPIENT SCIENTIST further accept full legal liability and responsibility for the use and application of the Substance requested for said patient under its care.
8. CONTRACT PARTNER confirms that it is appropriately insured for third party liability.
9. RECIPIENT SCIENTIST confirms that the potential benefits of use of the Substance outweigh the risks based on its clinical judgment for the subject.
10. RECIPIENT SCIENTIST agrees to inform the subject that the Substance is not clinically tested, approved or marketed for the proposed use.
11. RECIPIENT SCIENTIST agrees to inform the relevant local Italian authorities of this Agreement if required so and to fulfill all local regulatory obligations, if any.
12. Neither CONTRACT PARTNER nor RECIPIENT SCIENTIST shall publish any results of the use of the Substance.
13. Any notice required or permitted to be given under this Agreement shall be in writing.
14. This Agreement and the **Appendix 1** hereto set forth the entire understanding and final agreement of the parties relating to the subject matter hereof. CONTRACT PARTNER and RECIPIENT SCIENTIST are aware that a production of further quantities of Substance by BAYER is impossible.
15. CONTRACT PARTNER acknowledges and confirms that RECIPIENT SCIENTIST is conducting its rights and obligations under this Agreement under CONTRACT PARTNER'S oversight. Accordingly, CONTRACT PARTNER is appropriately insured for third party liability.
16. No modification or amendment to this Agreement (including the **Appendix 1** hereto) will be effective unless in writing and signed by both parties.
17. If any provision of this Agreement is held to be invalid, void or unenforceable for any reason, it shall not affect the validity of the remaining provisions. If possible, rather than voided, the Parties shall negotiate a valid and practicable provision in order to achieve the intent of original provision to the maximum extent possible. In any event, all other provisions of this Agreement shall be deemed valid and enforceable to the fullest extent possible.
18. This Agreement will be governed and construed in accordance with the laws of Germany.

All disputes arising out of or in connection with this Agreement shall be finally settled under the Rules of Arbitration of the International Chamber of Commerce by a panel of three (3) arbitrators appointed in accordance with said Rules, save that the third arbitrator, who will act as president of the arbitral tribunal, shall not be appointed by the International Court of Arbitration, but by the two arbitrators which have been appointed by either of the Parties in accordance with article 12 para 4 of said Rules.



The place of arbitration shall be Milano, Italy in case Bayer is the claimant and Duesseldorf, Germany in the event CONTRACT PARTNER or RECIPIENT SCIENTIST is the claimant. The language of the arbitration (and for all testimony, evidence and written documentation) shall be English. The IBA Rules on the Taking of Evidence in International Arbitration shall apply on any evidence to be taken up in the arbitration. The award rendered by arbitration shall be final and binding upon both Parties and judgment upon the award may be entered into in any court having jurisdiction for enforcement thereof. The Parties shall treat all matters relating to the arbitration, including, but not limited to, the existence of the arbitration, all documents produced by one Party in the arbitration, or the award rendered by the arbitration as confidential. Notwithstanding the foregoing, either Party may seek preliminary injunctive relief for a breach or a threatened breach of any term of this Agreement in any court of competent jurisdiction.

REMAINDER OF THIS PAGE INTENTIONALLY LEFT BLANK

Handwritten signature
s.c. Alfred Göttsche & Co. KG
H. J. Göttsche

MTAout_INT_Milan_TE
2019-05-24, FINAL

Status: 2018-08-22



IN WITNESS WHEREOF, the parties have executed this Agreement on the Effective Date.

Milano, 10-06-05

(Place)

(Date)

.....

Milano

(Date)

Bayer AG

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori

ppa.

Dr. Barbara Voith

PH-RD-CPD Head of Analytical Development
& Process Science

Dr. Stefano Manfredi

Direttore Generale

i. V.

Dr. Thomas Fahrig

PH-RD-CPD Head of Clinical Supply
Management

Certification of RECIPIENT SCIENTIST: in my capacity as RECIPIENT SCIENTIST, I have read and understood the conditions outlined in this Agreement and agree to abide by them in the receipt and use of the Material.

Dr. Elena Fumagalli

s.c. Oncologia medica 2 - Tumori
mesenchimali dell'adulto e tumori rari

For acknowledgement and acceptance

Dr. Gabriella Saibene

Responsabile s.s. Farmacia studi clinici e
sperimentali

Gabriella Saibene 2019-06-21

Prof. Paolo Giovanni Casali 2019-06-24

Direttore s.c. Oncologia medica 2 - Tumori
mesenchimali dell'adulto e tumori rari



Encl.: Appendix 1



s.c. Attilio Geronzi & C. s.p.a.
R.D. 1934



Recipient Address (incl. contact, e-mail address, phone number)	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Via Giacomo Venezian 1 – 20133 Milano – Italy Dott.ssa Gabriella Saibene e-mail: gabriella.saibene@istitutotumori.mi.it phone: +390223902335
--	--

3) Documents

Analytical:

- Substance Testing Methods (S.4.2.901#004458943)
- Reference standard Specification and Testing Methods (S.5.901#004445655)
- Substance Analysis Report – Shelf Life Extension and English Translation (2 documents)
- Substance Compatability Data (P.2.2#004459116)
- Substance Material Safety Data Sheet
- Investigator Brochure PTK/ZK 222584 (Final IB 20Jul00 1451pm)

S.C. Affari Commerciali Legali
Il Legale