



DETERMINAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE

n. 342 DG del 13 AGO 2019

OGGETTO

APPROVAZIONE DELLA CONVENZIONE CON NOVARTIS FARMA S.P.A. PER LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA DI CUI AL PROTOCOLLO DI STUDIO N. CVPM087A2101 APPROVATA DAL COMITATO ETICO DELLA FONDAZIONE NELLA SEDUTA DEL 28 MARZO 2019 - PROTOCOLLO INT N. 44/19

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 finanziari 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 23 pagine di cui 18 pagine di allegati parte integrante
atti n. 1.6.05 - 204/2019
/sc

FONDAZIONE IRCCS
Istituto Nazionale Tumori
VERCOL



IL DIRETTORE GENERALE

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

visto 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”;

atteso che Novartis Farma S.p.A., con sede legale in Origgio (VA), Largo Umberto Boccioni 1, affiliata di Novartis Pharma AG (Svizzera), intende condurre una sperimentazione clinica dal titolo: “Phase Ib study of gevokizumab in combination with standard of care anti-cancer therapies in patients with metastatic colorectal cancer, gastroesophageal cancer and renal cell carcinoma”, Protocollo di studio n. CVPM087A2101, da svolgersi sotto la responsabilità scientifica del prof. Filippo de Braud, Direttore della s.c. Oncologia Medica 1, in collaborazione con la s.c. Cardiologia, con la s.c. Medicina di Laboratorio (Analisi Chimico-Cliniche), con la s.c. Radiologia Diagnostica ed Interventistica, con la s.c. Anatomia Patologica 1 e 2, con la s.c. Medicina Nucleare, con il Laboratorio di Farmacologia della s.c. Oncologia Medica 1, con la s.c. Day Hospital e Terapia Ambulatoriale Oncologica, con la s.c. Endoscopia Diagnostica e Chirurgia Endoscopica, con la s.c. Chirurgia Generale Indirizzo Oncologico 1 (epato-gastro-pancreatico e trapianto di fegato), con la s.c. Farmacia, con la s.s. Terapia Intensiva e con la s.s.d. Pneumologia della Fondazione;

preso atto che

- nella seduta del 28 marzo 2019, il Comitato Etico della Fondazione ha rilasciato parere favorevole, attribuendo il numero INT 44/19 alla sperimentazione clinica di cui al Protocollo di sperimentazione redatto in pieno accordo alle normative europee di “Good Clinical Practice” (recepite dal Decreto Ministero Sanità 15 luglio 1997), depositato in atti al relativo fascicolo;
- con nota 26 luglio 2019, l’Agenzia Italiana del Farmaco ha autorizzato lo svolgimento della sperimentazione clinica in argomento, ad esito del parere tecnico espresso dall’Istituto Superiore di Sanità, relativamente alla valutazione dell’ammissibilità alla Sperimentazione clinica di fase I;

visti

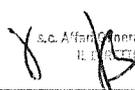
- la documentazione necessaria alla formalizzazione della convenzione, pervenuta dal Comitato Etico della Fondazione in data 3 aprile 2019 e depositata in atti al relativo fascicolo;
- il certificato di assicurazione relativo alla polizza assicurativa n. 390-01579150-14037 stipulata da Novartis Farma S.p.A. con la compagnia assicurativa HDI Global SE per responsabilità civile verso terzi, a copertura dei rischi per danni (compresi quelli gravi e gravissimi) che dovessero direttamente derivare ai pazienti coinvolti nell’ambito della sperimentazione clinica di cui trattasi;

 s.c. Affari Generali e Legali
IL DIRETTORE



preso atto del piano di spesa, predisposto dal prof. Filippo de Braud e pervenuto alla s.s. Trasferimento Tecnologico (TTO) in data 11 marzo 2019, nonché delle clausole economiche contenute nella convenzione di cui trattasi che prevedono:

- pagamento da parte di Novartis Farma S.p.A. dei seguenti importi (oltre I.V.A. se e in quanto dovuta) da destinare alla s.c. Oncologia Medica 1:
 - * € 5.950,00 per ogni paziente completato e valutabile incluso e trattato secondo Protocollo;
 - * € 150,00 per ogni screening failure, oltre alle attività diagnostico-strumentali e di laboratorio effettivamente eseguite;
 - * € 150,00 per ogni ciclo di terapia successivo al ciclo 20;
 - * € 500,00 quale compenso forfettario per l'attività di start up;
 - * € 500,00 quale compenso forfettario per l'attività di gestione e conservazione dei materiali necessari alla sperimentazione (Trial Master files, CRFs ecc);
 - * € 100,00 quale compenso annuo per le attività di conservazione dei materiali oltre il decimo anno;
 - * € 70,00 per ogni visita per le attività di "Study Coordinator";
 - * € 30,00 per ogni visita per le attività di "Data Entry";
- ulteriore pagamento da parte di Novartis Farma S.p.A. dell'importo (oltre I.V.A. se e in quanto dovuta) pari ad € 500,00 per ciascuna degenza del soggetto in caso di biopsia e/o Serious Adverse Event (SAE), per prelievi PK al ciclo 3 per coorte C e D e nel caso sia previsto per la terapia, su indicazione dello Sperimentatore e dell'importo (oltre I.V.A. se e in quanto dovuta) pari ad € 3.500,00 per ogni degenza giornaliera presso la s.s. Terapia Intensiva;
- ulteriore pagamento da parte di Novartis Farma S.p.A. dei seguenti importi (oltre I.V.A. se e in quanto dovuta) da destinarsi alla s.c. Farmacia: € 1.000,00 quale compenso forfettario per le attività di contabilità e gestione dei farmaci in caso di arruolamento fino a 10 pazienti; 250,00 quale compenso forfettario per la gestione Interactive Web Response System (IWRS); € 700,00 quale compenso forfettario per la gestione di ogni farmaco oltre ai 2 (per 7 farmaci); € 200,00 quale compenso forfettario per la gestione dei farmaci a temperatura controllata; € 20,00 quale compenso per ogni linea guida per dispensazione di farmaco; € 50,00 per ogni dispensazione di farmaco; € 100,00 quale compenso forfettario per l'eventuale distruzione del farmaco residuo/scaduto; € 200,00 quale compenso per le attività di gestione del farmaco SOC con Data Manager e Monitor (per ciascun ordine);
- ulteriore pagamento degli importi relativi alle attività diagnostico-strumentali previste dal Protocollo specificati nella scheda "Attività diagnostico-strumentali" allegata al presente provvedimento, di cui forma parte integrante e sostanziale;
- pagamenti effettuati su base trimestrale a fronte di emissione di regolare fattura;
- previsione di arruolamento presso la Fondazione di un numero di circa 5 pazienti;
- fornitura gratuita da parte di Novartis Farma S.p.A. dei prodotti destinati alla sperimentazione (Gevokizumab, vial 60mg/ml, Bevacizumab 25mg/ml concentrato per soluzione per infusione, Oxaliplatino 5mg/ml concentrato per soluzione per infusione, Folinic Acid 50mg/ml, soluzione per infusione,


s.c. Affari Generali e Legali
DIRETTORE



Fluorouracil 50mg/ml, soluzione per iniezione, Irinotecan 20mg/ml concentrato soluzione per infusione, Ramucirumab 10 mg/ml soluzione per infusione, Paclitaxel 6 mg/ml concentrato soluzione per infusione, Cabozantinib 60mg cpr) e di tutto il materiale necessario per la sperimentazione clinica in argomento (supporti per raccolta e registrazione dei dati, sacche infusionali, siringhe, aghi, linee infusionali, test di gravidanza su siero e urine, dipstick per urine) per tutta la durata della medesima, la cui conclusione è prevista indicativamente per il mese di maggio 2023;

considerato che la realizzazione di attività di ricerca sanitaria e la stipulazione dei correlati atti contrattuali rientrano nella missione e nelle finalità della Fondazione, in conformità alle disposizioni degli artt. 2 e 3 dello Statuto della Fondazione, approvato con Deliberazione del Consiglio di Amministrazione n. 12F del 2012;

ritenuto pertanto di approvare la convenzione di cui trattasi, precedentemente concordata con la s.s. Trasferimento Tecnologico (TTO), inoltrata da Novartis Farma S.p.A., pervenuta in data 2 agosto 2019 e sottoscritta dallo Sperimentatore Principale in data 5 agosto 2019;

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

dato atto 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,

DETERMINA

- 1- di approvare la convenzione con Novartis Farma S.p.A., con sede legale in Origgio (VA), Largo Umberto Boccioni 1, affiliata di Novartis Pharma AG (Svizzera), nel testo allegato al presente provvedimento, di cui forma parte integrante e sostanziale, per la conduzione della sperimentazione clinica di cui al Protocollo INT n. 44/19, da svolgersi sotto la responsabilità scientifica del prof. Filippo de Braud, Direttore della s.c. Oncologia Medica 1 della Fondazione;
- 2- in conformità a quanto disposto con deliberazione commissariale n. 969/2004 di registrare gli importi derivanti dallo svolgimento della sperimentazione sul conto n. 72101011 "Proventi da attività per sperimentazione farmaci" come segue:

S.c. Affari Generali e Legali
Il Direttore
[Signature]



- il 90% degli importi relativi alle attività di arruolamento e trattamento dei pazienti, meglio specificati in premessa, sul codice identificativo interno n. Q/19/044, a disposizione della s.c. Oncologia Medica 1 ed il restante 10% per "Recupero spese generali", sul codice identificativo interno n. V/11/GEN;
- 3- di registrare gli importi derivanti dalle attività svolte dalla s.c. Farmacia, meglio specificati in premessa, sul conto n. 72101011 "Proventi da attività per sperimentazione farmaci, come segue:
 - il 90% degli importi sul codice identificativo Q/10/FAR, a disposizione della s.c. Farmacia ed il restante 10% per "Recupero spese generali", sul codice identificativo interno V/11/GEN;
- 4- di dichiarare che gli importi relativi alla attività diagnostico-strumentali previste dal Protocollo di studio, specificati nell'allegata scheda "Attività diagnostico-strumentali" verranno introitati sul conto n. 71101080 "Ricavi per prestazioni ambulatoriali da enti privati paganti", secondo la ripartizione indicata nel tariffario per le sperimentazioni cliniche approvato con determinazione 11 novembre 2014 n. 319DG nel testo vigente;
- 5- di registrare l'importo relativo all'attività di nefrologia che verrà eseguita presso un Ente esterno alla Fondazione, sul conto n. 72101011 "Proventi da attività per sperimentazione farmaci", codice identificativo interno n. Q/19/044, a disposizione della s.c. Oncologia Medica 1 per il pagamento della prestazione medesima;
- 6- di introitare gli importi relativi a eventuali ricoveri dei pazienti, nonché l'importo per degenza giornaliera presso la s.s. Terapia Intensiva sul conto n. 71102070 "Ricavi per prestazioni di ricovero enti e privati paganti";
- 7- di individuare lo Sperimentatore Principale quale Direttore dell'Esecuzione del Contratto, con particolare riferimento alla corretta tempistica della fatturazione e al relativo monitoraggio, nonché quale persona autorizzata al trattamento dei dati oggetto della sperimentazione clinica in argomento;
- 8- di disporre la pubblicazione del presente provvedimento all'Albo Pretorio della Fondazione, per 15 giorni consecutivi, ai sensi dell'art. 32 della L. n. 69/2009 e della L.R. n. 33/2009, nel testo vigente.

IL DIRETTORE GENERALE
dott. Stefano Manfredi

8
S.c. Affari Generali e Legali
IL DIRETTORE



“Attività diagnostico-strumentali”
Sperimentazione clinica prot. INT n. 44/19

Allegato

Risonanza Magnetica Nucleare (RM) singolo distretto	€ 450,00
Risonanza Magnetica Nucleare muscoloscheletrica senza e con contrasto	€ 450,00
Risonanza magnetica nucleare (RM) del cervello e del tronco encefalico, senza e con contrasto	€ 400,00
T.C. 3 distretti senza e con mdc	€ 576,00
T.C. singolo distretto	€ 280,00
T.C. 4 distretti senza e con mdc	€ 720,00
T.C. 5 distretti senza e con mdc	€ 800,00
Biopsia Percutanea con Ecografia	€ 234,00
Biopsia Percutanea con Tac	€ 260,00
Radiografia del torace di routine	€ 100,00
Anonimizzazione delle immagini	€ 120,00
da eseguirsi presso la s.c. Radiologia Diagnostica e Interventistica	
Broncoscopia con biopsia	€ 350,00
EGD	€ 130,00
Biopsia endoscopica dell'intestino crasso	€ 350,31
Biopsia endoscopica dell'intestino tenue	€ 110,00
da eseguirsi presso la s.c. Endoscopia Diagnostica e Chirurgia Endoscopica	
Prelievo di sangue venoso	€ 7,25
Emocromocitometrico (emocromo+formula)	€ 10,18
(Alb) Albumina	€ 7,25
(Falc) Fosfatasi Alcalina (Alp)	€ 4,35
(Alt) Transaminasi Gpt (Alt)	€ 4,35
(Ast) Aspartato Aminotransferasi	€ 4,35
(Ca) Calcio Totale [S/U/Du]	€ 4,35
(P) Fosfato Inorganico	€ 5,80
(Gli) Glucosio	€ 4,35
Creatinina Clearance	€ 5,80
(Crea) Creatinina	€ 4,35
(Mg) Magnesio Totale (S/U)	€ 5,80
(K) Potassio	€ 4,38
(Na) Sodio (S/U/Du/(Sg)Er/LB)	€ 4,35
Bilirubina Totale reflex. Incluso eventuale determinazione della Bilirubina frazionata	€ 4,63
(Ami) Amilasi	€ 7,25
Lipasi	€ 10,18
(Pt) Tempo di Protrombina (Pt)	€ 6,60
(Ptt) Tempo di Tromboplastina Parziale (Ptt)	€ 7,25
Test di gravidanza: Gonadotropina Corionica Urinaria	€ 17,15
Gonadotropina corionica BHCG	€ 32,50
Urine esame chimico fisico e microscopico	€ 5,80
Proteine nelle urine	€ 4,35
LDH	€ 4,35
Urato	€ 4,35
Urea	€ 4,35
da eseguirsi presso la s.c. Medicina di Laboratorio (Analisi chimico-cliniche)	
Gestione dei materiali e/o stoccaggi campioni biologici	€ 500,00
Preparazione e invio a lab. centralizzato di tessuto tumorale	€ 20,00
Separazione plasma/siero, preparazione aliquote e invio a lab. centralizzato di	€ 30,00

s.c. Affari Generali e Legali
IL DIRETTORE


 "Attività diagnostico-strumentali"
 Sperimentazione clinica prot. INT n. 44/19

Allegato

campione per Biochimica+Coagulazione+ Urostick	
Separazione plasma/siero, preparazione aliquote e invio a lab. centralizzato di campione per Farmacocinetica prelievo singolo/multipli (per ogni farmaco)	€ 25,00
Separazione plasma, preparazione aliquote e invio a lab. centralizzato di campione per DNA Circolante (per ogni timepoint)	€ 30,00
Preparazione e invio di sangue a lab. di sangue intero per Ematologia/Farmacogenetica	€ 20,00
Separazione plasma/siero, preparazione aliquote e invio a lab. centralizzato di campione per Biomarker/CTC/Anticorpi/Farmacodinamica	€ 30,00
da eseguirsi presso il Laboratorio di Farmacologia della s.c. Oncologia Medica 1	
ECG con intervalli	€ 60,00
Visita cardiologica	€ 60,00
da eseguirsi presso la s.c. Cardiologia	
Materiale da inviare allo Sponsor per lo svolgimento di indagini traslazionali	€ 100,00
Sezioni in bianco per esami speciali per singola sezione	€ 20,00
Esame istologico (inclusione unica)	€ 250,00
Esame istologico (inclusioni multiple)	€ 500,00
da eseguirsi presso la s.c. Anatomia Patologica 1 e 2	
Trattamenti di durata superiore a 1 h fino a 4 h	€ 250,00
Trattamenti di durata superiore a 4 h fino a 8 h	€ 410,00
da eseguirsi presso la s.c. Day Hospital e Terapia Ambulatoriale Oncologica	
Scintigrafia ossea o articolare	€ 242,28
Anonimizzazione immagini per invio centralizzato	€ 120,00
da eseguirsi presso la s.c. Medicina Nucleare	
Biopsia tessuti molli	€ 62,88
Consulto nefrologico	€ 80,00
da svolgersi presso Ente esterno	
Consulto pneumologico	€ 82,50
da eseguirsi presso la s.s.d. Pneumologia	
Consulto terapia intensiva	€ 200,00
da eseguirsi presso la s.s. Terapia Intensiva	
Consulto gastroenterologico	€ 200,00
Consulto epatologico	€ 200,00
da svolgersi presso la s.c. Chirurgia generale indirizzo oncologico 1 (Epto-gastro-pancreatico)	

 s.c. Affari Generali e Legali
 IL DIRETTORE



3/18

CONVENZIONE TRA LA FONDAZIONE IRCCS "ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI" E LA SOCIETÀ NOVARTIS FARMA S.p.A. CONCERNENTE CONDIZIONI E MODALITA' PER L'ESECUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA E LA SOCIETÀ NOVARTIS FARMA S.p.A. CONCERNENTE CONDIZIONI E MODALITA' PER L'ESECUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA "PHASE IB STUDY OF GEVOKIZUMAB IN COMBINATION WITH STANDARD OF CARE ANTI-CANCER THERAPIES IN PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER, GASTROESOPHAGEAL CANCER AND RENAL CELL CARCINOMA" PRESSO LA STRUTTURA LA S.C. ONCOLOGIA MEDICA 1

Premesso:

- che la società Novartis Farma S.p.A., affiliata di Novartis Pharma AG, che risulta essere promotrice e finanziatrice (di seguito per brevità "Promotore") di studi clinici a livello internazionale nel gruppo Novartis, è stata delegata dal Promotore e ha ricevuto l'incarico di svolgere, anche in qualità di "applicant", le attività e i servizi finalizzati alla realizzazione degli studi clinici internazionali nel territorio italiano (di seguito "le attività"), conformemente alla regolamentazione applicabile; tali attività vengono svolte a livello locale, anche in nome e per conto del Promotore, ove previsto dalla Sperimentazione specifica;
- che in virtù di quanto precede, Novartis Farma S.p.A. è stata incaricata di eseguire le attività volte alla realizzazione nel territorio italiano della Sperimentazione clinica internazionale denominata "Phase Ib study of gevokizumab in combination with standard of care anti-cancer therapies in patients with metastatic colorectal cancer, gastroesophageal cancer and renal cell carcinoma" (di seguito per brevità "Sperimentazione") avente ad oggetto il Protocollo CVPM087A2101, Codice Identificativo 2018-003952-19 (di seguito "Protocollo"), presso la S.C. Oncologia Medica 1; dette attività sono tutte quelle funzionali alla realizzazione della Sperimentazione, parte delle quali vengono sub-affidate alla CRO come specificato al paragrafo successivo;
- che Novartis Farma S.p.A. ha autonomamente disciplinato con le Contract Research Organization OPIS s.r.l. e LB Research (di seguito "CRO") l'affidamento delle attività connesse alla conduzione della Sperimentazione. In particolare ad OPIS sr.l. sono state affidate le seguenti attività: distribuzione di SUSAR line listings semestrali, aggregate Finding Safety Reports (AFSR), Misure Urgenti di Sicurezza (USM) e DSUR, gestione e archiviazione della documentazione mentre a LB Research è stata affidata l'attività di monitoraggio. Dette attività, ivi inclusa l'eventuale attività quale "applicant", sono dettagliate nel CTA Form (Clinical Trial Application Form) sottomesso all'Autorità Competente e al Comitato Etico della Fondazione IRCCS "Istituto Nazionale dei Tumori" da parte di Novartis Farma S.p.A., che ha parimenti provveduto a nominare le Contract Research Organization OPIS S.r.l e LB Research quale responsabile del trattamento dei dati personali ai sensi della vigente normativa nazionale ed europea in materia di protezione dei dati personali, tra cui il Regolamento (UE) n. 679 del 27 aprile 2016;
- che con istanza del 21.02.2019, Novartis Farma S.p.A. ha richiesto alla Fondazione IRCCS "Istituto Nazionale dei Tumori" la pertinente autorizzazione ad effettuare la Sperimentazione;
- che il Protocollo costituisce parte integrante della presente Convenzione e che costituiscono parte integrante anche tutti i documenti inviati al Comitato Etico e approvati dal medesimo, anche non allegati alla presente Convenzione;
- che la Sperimentazione potrà iniziare solo dopo l'emanazione del parere favorevole del

Comitato Etico e l'approvazione dell'Autorità Competente, in conformità alla vigente normativa (D. Lgs. n. 211 del 24.06.2003, D. Lgs. n. 200 del 6.11.2007 e DM del 21.12.2007 e aggiornamenti);

- che la Sperimentazione sui pazienti nell'ambito della S.C. Oncologia Medica 1 potrà essere operata solo nel pieno rispetto della dignità dell'uomo e dei suoi diritti fondamentali così come dettato dalla "Dichiarazione di Helsinki", dalle norme di "Good Clinical Practice" (GCP) emanate dalla Comunità Europea (così come recepiti dal Governo Italiano ed in accordo con le Linee Guida emanate dagli stessi organismi), in attuazione di quanto prevede inoltre la Convenzione del Consiglio d'Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano nell'applicazione della biologia e della medicina fatta ad Oviedo il 04.04.1997 e, infine, secondo i contenuti dei codici italiani di deontologia medica delle professioni sanitarie e dei Regolamenti vigenti in materia, nonché nel rispetto delle leggi vigenti in materia di prevenzione della corruzione;

TRA

Fondazione IRCCS "Istituto Nazionale dei Tumori" (di seguito per brevità "Ente") con sede e domicilio fiscale in Milano, Via Venezian n. 1, C.F. 80018230153 e Partita IVA 04376350155, nella persona del Direttore Generale, dott. Stefano Manfredi

E

Novartis Farma S.p.A. (di seguito per brevità "Società") con sede legale in Origgio (VA), Largo Umberto Boccioni n. 1, Codice Fiscale N. 07195130153, Partita IVA e Reg. Imprese Va N. 02385200122, REA 252021 in persona dei procuratori Dott. Marco Girani e Dott. Virginio Oldani

SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE

ART. 1 - PREMESSA

Le premesse e gli eventuali allegati costituiscono parte integrante della presente convenzione.

ART. 2 - REFERENTI DELLA SPERIMENTAZIONE

L'Ente nomina quale Responsabile della Sperimentazione richiamata in premessa, a seguito di formale accettazione, il prof. Filippo de Braud, Direttore della s.c. Oncologia Medica 1, in qualità di Sperimentatore Principale.

Il referente tecnico scientifico della Sperimentazione per conto della Società sarà il Dott Maurizio Spinello 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'Ente accetta le visite di monitoraggio e di auditing che verranno eseguite presso la S.C. Oncologia Medica 1 dell'Ente da parte del personale del Promotore, della Società o di società terza da questi incaricata al 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'Ente saranno arruolati circa 5 pazienti entro il 08-01-2021 (data stimata). Il reclutamento continuerà in ogni caso fino al raggiungimento del numero globale di pazienti previsti da Protocollo, salvo diversa comunicazione in corso di Sperimentazione. Il numero complessivo massimo, tra tutti i centri partecipanti nel mondo, sarà di n. 161 pazienti, in Italia previsti in n. di 14.

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'Ente dovrà essere preventivamente concordato per iscritto tra le medesime, previa accettazione dello Sperimentatore Principale e notifica al Comitato Etico.

La Società comunicherà tempestivamente per iscritto allo Sperimentatore Principale 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 Principale sarà quindi tenuto a svolgere la Sperimentazione solo su quei pazienti già arruolati alla data di detta comunicazione.

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

ART. 4 - OBBLIGAZIONI DELLE PARTI

4.1 La Società si impegna:

- a) Ad osservare tutte le istruzioni, le direttive e le raccomandazioni precisate nel parere del Comitato Etico.
- b) A fornire all'Ente, tramite la s.c. Farmacia i prodotti oggetto dello studio (Gevokizumab, vial 60mg/ml, Bevacizumab 25mg/ml concentrato per soluzione per infusione, Oxaliplatino 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione, Folinic Acid 50 mg/ml, soluzione per infusione, Fluorouracil 50 mg/ml, soluzione per iniezione, Irinotecan 20mg/ml concentrato soluzione per infusione, Ramucirumab 10 mg/ml soluzione per infusione, Paclitaxel 6 mg/ml concentrato soluzione per infusione, Cabozantinib 60mg cpr), a propria cura e spese, con le modalità previste dalla normativa vigente (D. Lgs. n. 211 del 24/06/2003 e DM del 21/12/2007 e aggiornamenti), nelle quantità e modalità necessarie all'esecuzione della Sperimentazione, confezionati ed etichettati secondo quanto descritto dal Protocollo e dalla normativa applicabile. I prodotti debbono essere accompagnati da regolare documento di trasporto indirizzato alla s.c. Farmacia riportante descrizione dei prodotti, quantità, lotto di

preparazione, data di scadenza, eventuali particolari condizioni di conservazione, il riferimento del Protocollo sperimentale, il reparto a cui sono destinati, il nome dello Sperimentatore Principale. La s.c. Farmacia dell'Ente assicura l'idonea conservazione dei prodotti da sperimentare adottando tutte le misure necessarie, fino alla distribuzione allo Sperimentatore Principale che dalla presa in carico ne risulterà consegnatario. Il consegnatario o persona da lui delegata cura la tenuta di un apposito registro di carico e scarico costantemente aggiornato.

c) Per quello che riguarda i prodotti residuali o scaduti:

L'Ente utilizzerà i prodotti sperimentali forniti dalla Società solo ed esclusivamente ai fini della Sperimentazione, impegnandosi inoltre a restituire alla stessa i volumi residuali al termine della Sperimentazione stessa, con spesa a carico della Società. La s.c. Farmacia dell'Ente assicura l'idonea conservazione dei prodotti da sperimentare adottando tutte le necessarie misure, così come indicato preventivamente dalla Società nel Protocollo o in apposito documento allegato, parte integrante della presente convenzione.

I prodotti intatti residuali verranno, in accordo con l'Ente, ritirati dalla Società con spese a carico di quest'ultima. Per i prodotti scaduti, la Società deciderà se ritirarli a proprie spese o chiedere che l'Ente provveda autonomamente all'avvio alla distruzione. Per l'avvio alla distruzione effettuata dall'Ente, che fornirà debita dichiarazione di avvenuto avvio allo smaltimento secondo normativa vigente, la Società corrisponderà all'Ente la somma forfettaria di € 100,00 (cento/00). Tale somma verrà, se del caso, esposta in fattura con applicazione di I.V.A. ad aliquota ordinaria da parte dell'Ente come *"corrispettivo accessorio alla sperimentazione per le attività di avvio allo smaltimento del prodotto sperimentale scaduto"*.

Per l'esecuzione della Sperimentazione la Società si impegna inoltre a fornire gratuitamente e per tutta la durata della medesima, tutti i supporti necessari per la registrazione e la raccolta dati ed altro materiale eventualmente previsto dal Protocollo o comunque necessario allo svolgimento della stessa (quale: sacche infusionali, siringhe, aghi, linee infusionali, test gravidanza su siero e urine, dipstick per urine).

- d) fornire la CRFs elettronica necessaria per la raccolta dei dati della Sperimentazione;
- e) a predisporre i documenti da impiegare per informare le persone partecipanti e per ottenerne, ove necessario, il consenso anche per ciò che riguarda il trattamento dei dati personali che li riguardano;
- f) a verificare direttamente, ovvero tramite soggetti esterni, che l'inserimento sul data-base dei dati registrati dall'Ente sulle schede raccolta dati (CRFs) e sulle segnalazioni di reazioni e eventi avversi, sia stato eseguito correttamente, nonché a procedere al controllo, alla validazione e alla successiva elaborazione statistica dei dati al fine di conseguire i risultati della Sperimentazione.

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/trasmessa la

relativa CRF ("Case Report Form") completata e ritenuta valida dalla Società, all'Ente verranno corrisposti gli importi sotto indicati, in base alle attività svolte (importi in euro, IVA esclusa).

Il corrispettivo totale a paziente completato e valutabile sarà di € 5.950,00 + IVA, (cinquemilanovecentocinquanta/00), + I.V.A., se e in quanto dovuta, risultante dal numero di visite effettuate, ovvero:

Visita	Importo
screening	€ 150,00 + I.V.A.
C1D1	€ 150,00 + I.V.A.
C1D4	€ 50,00 + I.V.A.
C1D8	€ 50,00 + I.V.A.
C1D15	€ 50,00 + I.V.A.
C2D1	€ 150,00 + I.V.A.
C2D8	€ 50,00 + I.V.A.
C2D15	€ 50,00 + I.V.A.
C3D1	€ 50,00 + I.V.A.
C3D8	€ 50,00 + I.V.A.
C3D15	€ 50,00 + I.V.A.
C4D1	€ 150,00 + I.V.A.
C4D4	€ 50,00 + I.V.A.
C4D8	€ 50,00 + I.V.A.
C4D15	€ 50,00 + I.V.A.
C5D1	€ 150,00 + I.V.A.
C5D8	€ 50,00 + I.V.A.
C5D15	€ 50,00 + I.V.A.
C6D1	€ 150,00 + I.V.A.
C6D8	€ 50,00 + I.V.A.
C6D15	€ 50,00 + I.V.A.
C7D1	€ 150,00 + I.V.A.
C1D8	€ 50,00 + I.V.A.
C7D15	€ 50,00 + I.V.A.
C8D1	€ 150,00 + I.V.A.
C8D8	€ 50,00 + I.V.A.
C8D15	€ 50,00 + I.V.A.
C9D1	€ 150,00 + I.V.A.
C9D8	€ 50,00 + I.V.A.
C9D15	€ 50,00 + I.V.A.
C10D1	€ 150,00 + I.V.A.
C10D8	€ 50,00 + I.V.A.
C10D15	€ 50,00 + I.V.A.
C11D1	€ 150,00 + I.V.A.
C11D8	€ 50,00 + I.V.A.
C11D15	€ 50,00 + I.V.A.
C12D1	€ 150,00 + I.V.A.
C12D8	€ 50,00 + I.V.A.
C12D15	€ 50,00 + I.V.A.
C13D1	€ 150,00 + I.V.A.
C13D8	€ 50,00 + I.V.A.



C13D15	€ 50,00 + I.V.A.
C14D1	€ 150,00 + I.V.A.
C14D8	€ 50,00 + I.V.A.
C14D15	€ 50,00 + I.V.A.
C15D1	€ 150,00 + I.V.A.
C15D8	€ 50,00 + I.V.A.
C15D15	€ 50,00 + I.V.A.
C16D1	€ 150,00 + I.V.A.
C16D8	€ 50,00 + I.V.A.
C16D15	€ 50,00 + I.V.A.
C17D1	€ 150,00 + I.V.A.
C17D8	€ 50,00 + I.V.A.
C17D15	€ 50,00 + I.V.A.
C18D1	€ 150,00 + I.V.A.
C18D8	€ 50,00 + I.V.A.
C18D15	€ 50,00 + I.V.A.
C19D1	€ 150,00 + I.V.A.
C19D8	€ 50,00 + I.V.A.
C19D15	€ 50,00 + I.V.A.
C20D1	€ 150,00 + I.V.A.
C20D8	€ 50,00 + I.V.A.
C20D15	€ 50,00 + I.V.A.
EOT	€ 150,00 + I.V.A.
Safety fup-30days	€ 150,00 + I.V.A.
Safety fup-60days	€ 150,00 + I.V.A.
Safety fup-90days	€ 150,00 + I.V.A.
Post treatment efficacy follow-up	€ 150,00 + I.V.A.
Survival follow-up (every 3 months)	€ 50,00 + I.V.A. (per ciascuna visita ogni 3 mesi)
TOTALE	€ 5.950,00 + I.V.A.

La Società si impegna, inoltre, a corrispondere un importo pari ad € 150,00 + I.V.A., se e in quanto dovuta, per ogni ciclo successivo al ciclo 20.

E' previsto inoltre il pagamento delle seguenti procedure se svolte in accordo al Protocollo di Sperimentazione:

Radiologia Diagnostica e Interventistica			
Codice	Prestazioni	€ per Società	
	RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) SINGOLO DISTRETTO	€ 450,00	in alternativa alla TC
88.91.2	RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DEL CERVELLO E DEL TRONCO ENCEFALICO, SENZA E CON CONTRASTO	€ 400,00	in alternativa alla TC e se clinicamente



			indicato
	T.C. singolo distretto	€ 280,00	se clinicamente indicato
73182	T.C. 3 distretti Senza E con mdc	€ 576,00	allo screening ed in accordo al protocollo
73184	T.C. 4 distretti senza e con mdc	€ 720,00	se clinicamente indicato
73186	T.C. 5 distretti senza e con mdc	€ 800,00	se clinicamente indicato
88.94.2	Risonanza magnetica nucleare (RM) muscoloscheletrica, senza e con contrasto	€ 450,00	se clinicamente indicato
87.44.1	Radiografia del torace di routine, Nas	€ 100,00	se clinicamente indicato
3457	Biopsia Percutanea Con Ecografia	€ 234,00	in accordo al protocollo
3469	Biopsia Percutanea Con Tac	€ 260,00	
16	Anonimizzazione delle immagini	€ 120,00	per revisione centralizzata

Costi Alberghieri			
Codice	Prestazioni	€ per Società	
9901	Degenza per giorno	€ 500,00	da prevedere in caso di biopsia e/o SAE
9901	Degenza per giorno	€ 500,00	da prevedere per prelievi PK C3 per coorte C e D
9901	Degenza per giorno	€ 500,00	da prevedere per Terapia se clinicamente indicato su indicazione dello sperimentatore
9711	Terapia intensiva - degenza giornaliera	€ 3.500,00	se applicabile in caso di SAE

Cardiologia			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
89.52.G	ECG con intervalli	€ 60,00	allo screening e se clinicamente indicato
89.01.3	Visita Cardiologica	€ 60,00	se clinicamente

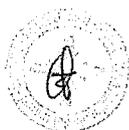


			indicato
--	--	--	----------

Anatomia Patologica			
Codice	Prestazioni	€ per Società	
186	Blocchetto di materiale da inviare allo Sponsor per lo svolgimento di indagini traslazionali	€ 100,00	in accordo al protocollo
182	Sezioni in bianco per esami speciali per singola sezione	€ 20,00	in accordo al protocollo (25 slides)
183	Esame istologico (inclusione unica)	€ 250,00	in caso di biopsia
184	Esame istologico (inclusioni multiple)	€ 500,00	

Farmacia		
Prestazioni	€ per Società	
Contabilità/Gestione farmaco fino a 10 pz	€ 1.000,00	una tantum alla firma del contratto
Gestione ogni farmaco oltre i 2 (x 7)	€ 700,00	
Gestione farmaco a temperatura controllata	€ 200,00	
Gestione IWRS	€ 250,00	
Dispensazione farmaco	€ 50,00	a dispensazione
Linee guida	€ 20,00	
Gestione farmaco SOC con DM e Monitor	€ 200,00	ad ordine
Eventuale avvio alla distruzione	€ 100,00	se non ritirato dallo Sponsor

Laboratorio di farmacologia della Oncologia Medica 1			
Codice	Prestazioni	€ per Società	
9061	Gestione dei materiali e/o stoccaggi campioni biologici	€ 500,00	Una tantum alla firma del contratto
9057	Preparazione E Invio A Lab Centralizzati Di Tessuto Tumorale	€ 20,00	in accordo al protocollo
9053	Separazione Plasma, Preparazione Aliquote E Invio A Lab Centralizzato Di Campione Per Dna Circolante per ogni timepoint	€ 30,00	per cfDNA
9052	Separazione Plasma/Siero, Fluidi Biologici, Preparazione Aliquote E Invio A Lab Centralizzato Di Campione Per Biomarker/Ctc/Anticorpi/Farmacodinamica	€ 30,00	per Tiroide, Epatite, HIV, Biomarker, Farmacodinamica, IG per ogni farmaco





11/18

9056	Separazione plasma/siero, preparazione aliquote e invio a lab centralizzato di campione per Farmacocinetica prelievo singolo/multipli (per ogni time point)	€ 25,00	per ogni farmaco
9050	Preparazione E Invio Di Sangue A Lab Di Sangue Intero Per Ematologia/Farmacogenetica	€ 20,00	per Ematologia
9051	Separazione Plasma/Siero, Preparazione Aliquote E Invio E Lab Centralizzato Di Campione Per Biochimica+Coagulazione+ Urostick	€ 30,00	per Biochimica e Coagulazione

Oncologia Medica 1		
Codice	Prestazioni	€ per Società
1001	Attività relativa alla fase di start-up	€ 500,00
1002	Attività di gestione e conservazione, per i tempi previsti dalla legge, dei materiali necessari allo svolgimento della Sperimentazione (Trial Master files, CRFs ecc)	€ 500,00
	Conservazione materiali oltre il decimo anno	€ 100,00
	Study Coordinator	€ 70,00
	Data Entry	€ 30,00

una tantum alla firma del contratto
per ogni anno, da corrispondere alla close-out
a visita

Analisi Cliniche		
Codice	Prestazioni	€ per Società
91.49.2	PRELIEVO DI SANGUE VENOSO	€ 7,25
90.62.2	EMOCROMOCITOMETRICO (EMOCROMO+FORMULA)	€ 10,18
	EMATOLOGIA	€ 17,43

se eseguiti localmente

90.05.1	Albumina [S/U/Du/liquido biologico)	€ 7,25
90.06.4	Amilasi	€ 7,25
90.23.5	(Falc) Fosfatasi Alcalina (Alp)	€ 4,35
90.04.5	(Alt) Transaminasi Gpt (Alt)	€ 4,35
90.09.2	(Ast) Aspartato Aminotransferasi (Ast)	€ 4,35
90.11.4	(Ca) Calcio Totale	€ 4,35
90.16.3	(Crea) Creatinina (S/U/Liquido biologico)	€ 4,35
90.16.4	Creatinina Clearance	€ 5,80
90.29.2	LDH Lattato deidrogenasi	€ 4,35



8
s.p.a. Affari Giuridici e Legali
L. 01/11/2018

90.24.3	(P) Fosfato inorganico	€ 5,80	
90.43.5	Urato	€ 4,35	
90.10.4	Bilirubina Totale reflex. Incluso eventuale determinazione della Bilirubina frazionata	€ 4,63	
90.30.2	Lipasi	€ 10,18	
90.32.5	(Mg) Magnesio Totale	€ 5,80	
90.44.1	Urea [S/P/U/Du/LB]	€ 4,35	
90.27.1	(Gli) Glucosio (S/P/U/Du/Liquido biologico)	€ 4,35	
90.40.4	(Na) Sodio (S/U/Du/(Sg)Er/LB)	€ 4,35	
90.37.4	(K) Potassio [S/U/Du/(Sg)Er]	€ 4,38	
	BIOCHIMICA	€ 94,59	se eseguiti localmente

90.75.4	(PT) TEMPO DI PROTROMBINA (PT)	6,60	
90.76.1	(Ptt) Tempo Di Tromboplastina Parziale (Ptt)	7,25	
	Totale COAGULAZIONE	13,85	se eseguiti localmente

90.27.5	Test di gravidanza: Gonadotropina corionica BHCG	€ 32,50	allo screening
90.27.3	Test Di Gravidanza:Gonadotropina Corionica Urinaria	€ 17,15	in accordo al protocollo

90.44.3	Urine Esame Chimico Fisico E Microscopico	€ 5,80	in accordo al protocollo
90.38.5	Proteinuria nelle urine delle 24h	€ 4,35	se esame urine routine anomalo in accordo al protocollo

Medicina Nucleare			
Codice	Prestazioni	€ per Società	
92.18.2	Scintigrafia ossea o articolare	€ 242,28	se clinicamente indicato
16	Anonimizzazione delle immagini	€ 120,00	per revisione centralizzata

Endoscopia Diagnostica e Chirurgia Endoscopica			
Codice	Prestazioni	€ per Società	
45.16	ESOFAGOGASTRODUODENOSCOPIA [EGD] CON BIOPSIA; Biopsia di una o più sedi di esofago, stomaco e duodeno	€ 130,00	in accordo al protocollo
45.25	Biopsia [ENDOSCOPICA] dell'intestino crasso	€ 350,31	

45.14	Biopsia endoscopica dell' intestino tenue	€ 110,00	
33.24	Broncoscopia con biopsia	€ 350,00	

DH Medico e Terapie Oncologiche Ambulatoriali			
Codice	Prestazioni	€ per Società	
9904	Trattamenti di durata superiore 1 h fino a 4 h	€ 250,00	in accordo al protocollo per coorte D
9905	Trattamenti di durata superiore a 4 h fino a 8 h	€ 410,00	in accordo al protocollo per coorte A,B e C

Altre Prestazioni			
Codice	Prestazioni	€ per Società	
83.21	Biopsia Tessuti Molli	€ 62,88	in accordo al protocollo
89.01.9	Consulto Gastroenterologico	€ 200,00	se clinicamente indicato
89.01.9	Consulto Epatologico	€ 200,00	
9721	Consulto pneumologico	€ 82,50	
89.01.B	Consulto nefrologico	€ 80,00	
9700	Consulto terapia Intensiva	€ 200,00	

Per ogni screening failure, la Società provvederà a rimborsare all'Ente l'importo previsto per la visita di screening pari ad € 150,00 + I.V.A., se e in quanto dovuta, oltre agli importi per gli esami diagnostico-strumentali e di laboratorio effettivamente eseguiti.

Gli importi di cui sopra devono intendersi comprensivi delle spese sostenute per gli esami diagnostico-strumentali e di laboratorio previsti dal Protocollo effettuati localmente e dei costi delle premedicazioni, e per lo svolgimento di tutte le attività necessarie alla conduzione della Sperimentazione, così come previsto dal Protocollo, fino al completamento di tutte le schede raccolta dati per i pazienti inclusi nella Sperimentazione.

Il corrispettivo totale a paziente completato (visite + esami diagnostico-strumentali e di laboratorio) sarà indicativamente pari a € 34.026,00 + I.V.A., se ed in quanto dovuta.

La Società provvederà, inoltre, a rimborsare all'Ente tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche non indicate in convenzione, qualora tali attività si rendano indispensabili a seguito di un'alterazione dello stato clinico del paziente causata dalla Sperimentazione stessa ovvero a seguito di una modifica al Protocollo. Il rimborso sarà effettuato solo a condizione che tali attività e i relativi costi come da tariffario vigente presso l'Ente al momento dell'effettuazione delle stesse siano stati concordati per iscritto tra le Parti.

Tale modifica, effettuata alle suddette condizioni, non richiederà la stipulazione di Emendamento alla presente Convenzione.

Non vi sarà compenso, ad eccezione degli oneri fissi del Comitato Etico/Segreteria, per violazione dei criteri di inclusione e, comunque nel caso di non corretta e completa osservanza del protocollo.

Gli importi per visita/paziente del presente articolo, saranno corrisposti all'Ente su base trimestrale a fronte di emissione di regolare fattura, sulla base di rendiconto predisposto dalla Società e validato dallo Sperimentatore Principale da inviare al seguente indirizzo mail: clinical_trial_payment@istitutotumori.mi.it.

Le fatture dovranno essere intestate a Novartis Farma S.p.A., Largo Umberto Boccioni n. 1, 21040 Origgio (VA), Codice Fiscale 07195130153, Partita IVA 02385200122, dovranno riportare il numero d'ordine preventivamente comunicato dalla Società e dovranno essere trasmesse al sistema di interscambio informatico dell'Agenzia delle Entrate (SDI) come da normativa vigente. Il codice SDI da utilizzare per l'invio delle fatture alla Società è IRKA1JB.

Il pagamento verrà effettuato entro 30 (trenta) giorni data ricevimento fattura. Il saldo verrà effettuato in ogni caso solamente dopo la consegna alla Società di tutte le schede raccolta dati compilate le cui queries siano state risolte.

La finalizzazione della presente convenzione assolve l'obbligo della Società di non gravare sulla finanza pubblica come stabilito dal D. Lgs 211/2003, in quanto gli importi riportati coprono tutte le prestazioni effettuate nell'ambito della Sperimentazione in oggetto presso l'Ente.

La Società non è responsabile dei costi sostenuti nel caso in cui attività previste dalla Sperimentazione vengano effettuate presso altre strutture a meno che gli stessi siano stati precedentemente concordati e regolamentati da specifico incarico.

- 4.2 L'Ente e lo Sperimentatore Principale s'impegnano ad osservare tutte le istruzioni, le direttive e le raccomandazioni precisate nel parere del Comitato Etico.
- 4.3 L'Ente e lo Sperimentatore Principale si obbligano a tenere informati costantemente la Società e il Comitato Etico sull'andamento della Sperimentazione, in particolare per quanto concerne l'eventuale verificarsi di eventi avversi gravi direttamente o non direttamente correlati alla somministrazione dei prodotti sperimentali.
- 4.4 La Società e l'Ente si obbligano ad implementare idonee misure di sicurezza per la protezione dei dati, tra cui:
- l'adozione di idonei accorgimenti per garantire la protezione dei dati registrati dai rischi di accesso abusivo, furto o smarrimento parziali o integrali dei supporti di memorizzazione o dei sistemi di elaborazione portatili o fissi;
 - l'adozione di protocolli di comunicazione sicuri basati sull'utilizzo di *standard* crittografici per la trasmissione elettronica dei dati raccolti dall'Ente al *database* centralizzato presso la Società o gli altri soggetti che effettuano la successiva validazione ed elaborazione statistica dei dati.





15/18

Con riferimento a tale *database*, la Società (o i soggetti esterni a cui la Società ha affidato la gestione del *database*) si impegna ad adottare:

- idonei sistemi di autenticazione e di autorizzazione per le persone autorizzate al trattamento, in funzione dei ruoli e delle esigenze di accesso e trattamento;
 - procedure per la verifica periodica della qualità e coerenza delle credenziali di autenticazione e dei profili di autorizzazione assegnati alle persone autorizzate al trattamento;
 - sistemi di *audit log* per il controllo degli accessi al *database* e per il rilevamento di eventuali anomalie.
- 4.5 La Società provvederà ad informare lo Sperimentatore Principale di eventuali nuovi dati di sicurezza/tossicologici relativi all'IMP utilizzato nella Sperimentazione inizialmente tramite i mezzi di comunicazione più rapidi seguiti da una comunicazione scritta.
- 4.6 La documentazione inerente alla Sperimentazione che rimarrà in possesso dell'Ente, dovrà essere conservata per un periodo di almeno 15 anni dal termine della Sperimentazione. La Società ha l'obbligo di comunicare all'Ente il termine dell'obbligo della conservazione.

ART.5 - TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI

- 5.1 Ai sensi e a tutti gli effetti della vigente normativa nazionale ed europea in materia di protezione dei dati personali, tra cui il Regolamento (UE) n. 679 del 27 aprile 2016 (nel prosieguo, per brevità, "Regolamento") e la Deliberazione n. 52 del 24/07/2008 del Garante della protezione dei dati personali, l'Ente e la Società sono ciascuno per gli ambiti di propria competenza, titolari autonomi del trattamento dei dati dei pazienti correlati all'effettuazione della Sperimentazione oggetto della presente Convenzione. Lo Sperimentatore Principale dell'Ente è designato quale persona autorizzata al trattamento ai sensi dell'art. 29 del Regolamento e, prima di iniziare la Sperimentazione deve fornire al paziente l'informativa al trattamento dei dati personali ed acquisire dallo stesso, ove necessario, il consenso al trattamento dei suoi dati personali. L'Ente sarà responsabile della conservazione di tale documento. L'informativa e il consenso dei pazienti al trattamento dei dati personali saranno conformi a quanto approvato e condiviso dal Comitato Etico e alle indicazioni previste dal provvedimento del Garante sopra riportato, nonché dal Regolamento.
- 5.2 Le CRO sono state nominate, dalla Società, responsabili del trattamento dei dati relativi allo svolgimento della Sperimentazione, ai sensi dell'art. 28 del Regolamento. La Società/il Promotore potranno inoltre comunicare, nel pieno rispetto della normativa vigente sopra indicata, i dati personali e quelli appartenenti a categorie particolari relativi ai soggetti partecipanti alla Sperimentazione, ad altre Società dei rispettivi gruppi ed a Società con cui collaborano a livello internazionale per l'esecuzione di specifiche attività relative alla Sperimentazione. Tali dati potranno essere trasmessi in territori situati al di fuori dell'Unione Europea solo previo consenso scritto e specifico dei partecipanti alla Sperimentazione ovvero in presenza delle garanzie di cui agli artt. 45 e 46 del Regolamento o delle deroghe ex art. 49 del Regolamento. La Società, il Responsabile ed i destinatari di comunicazioni adotteranno, in ogni caso, le adeguate misure per la tutela dei dati rispettivamente trasferiti. Le CRO dovranno eseguire solo le operazioni di trattamento necessarie allo svolgimento della Sperimentazione, attenendosi alle istruzioni scritte impartite dal Promotore e sotto la

vigilanza del medesimo, e dovranno designare quali persone autorizzate al trattamento le persone fisiche impiegate nella Sperimentazione che trattano dati personali e particolari categorie di dati.

- 5.3 Gli obblighi e le disposizioni del presente articolo continueranno ad essere pienamente validi ed efficaci anche a seguito della risoluzione o cessazione per qualsiasi causa della presente Convenzione.

ART. 6 - DATI PERSONALI DEI CONTRAENTI

Ciascuna Parte dichiara che qualora dovesse venire a conoscenza e/o trattare, in qualità di titolare autonomo del trattamento, dati personali di provenienza dell'altra Parte, si impegna ad osservare gli adempimenti e le disposizioni di cui alle vigenti normative nazionali ed europee in materia di protezione dei dati personali.

In particolare, l'Ente si impegna a fornire l'informativa al trattamento dei dati personali e a raccogliere il consenso dello Sperimentatore Principale e dei membri del personale della Sperimentazione al trattamento e al trasferimento verso Paesi terzi dei loro dati personali da parte della e alla Società nonché ai suoi rappresentanti e agenti, per le finalità di seguito esplicitate. Il consenso informato dello Sperimentatore Principale e dei membri del personale della Sperimentazione al trattamento e al trasferimento dei loro dati personali è necessario al fine di consentire alla Società di verificare l'idoneità del personale della Sperimentazione a svolgere la stessa e per finalità di archiviazione e rispetto di policies e procedure interne.

ART. 7 – DATI SCIENTIFICI: SEGRETEZZA, PROPRIETÀ, RISULTATI E POLITICA DI PUBBLICAZIONE

7.1 Salvo quanto disposto dal presente articolo 7, l'Ente manterrà le informazioni correlate alla Sperimentazione nel più stretto riserbo e non divulgherà tali informazioni riservate a terzi senza il consenso scritto della Società. L'Ente garantisce che l'obbligo alla riservatezza sarà esteso allo Sperimentatore Principale e ai suoi collaboratori e a qualunque altra persona, estranea all'Ente, che, per qualsiasi motivo, dovesse venire a conoscenza di dati riservati. I presenti obblighi di riservatezza e confidenzialità rimarranno in vigore finché le informazioni non saranno rese di dominio pubblico da parte della Società.

7.2 La divulgazione dei dati dovrà avvenire secondo quanto previsto dalla vigente normativa (DM del 21.12.2007 e aggiornamenti, DM del 12 maggio 2006, e aggiornamenti) Il Promotore si assume inoltre la responsabilità della preparazione del Rapporto Clinico finale, che sarà inserito nell'apposita sezione dell'OsSC e tempestivamente inviato allo Sperimentatore Principale da parte della Società o di società terza incaricata.

Affinché sia garantita la corretta raccolta e rielaborazione dei dati risultanti dalla Sperimentazione, lo Sperimentatore Principale dovrà inviare il manoscritto alla Società prima della sua sottomissione per la pubblicazione. La Società avrà 60 giorni (silenzio – assenso), dal ricevimento del manoscritto, durante i quali potrà suggerire modifiche. Lo Sperimentatore Principale accetterà di incorporare nella pubblicazione commenti che non siano in contrasto con l'attendibilità dei dati, con i diritti, con la sicurezza ed il benessere dei pazienti.

Trattandosi di Sperimentazione multicentrica, resta inteso che ogni eventuale pubblicazione da parte dello Sperimentatore Principale potrà avvenire solo dopo la pubblicazione multicentrica effettuata dal Promotore, dalla Società o da terzo da questi designato. Laddove entro dodici (12)



mesi dalla fine della Sperimentazione multicentrica non sia stata avviata una pubblicazione ad opera del Promotore, della Società o del terzo da questi designato, lo Sperimentatore Principale potrà pubblicare i risultati ottenuti presso l'Ente, nel rispetto di quanto contenuto nel presente art. 7.

7.3 Tutti i dati privi di elementi identificativi e quanto prodotto in relazione alla Sperimentazione, incluse tutte le schede raccolta dati, la documentazione, le informazioni, i materiali ed i risultati in qualsiasi forma generati nel corso dell'esecuzione della Sperimentazione, sono di proprietà del Promotore, al quale vengono trasferiti in virtù della presente Convenzione. La proprietà del Promotore riguarderà pertanto tutti i dati scientifici e non i dati personali.

Eventuali risultati suscettibili di brevetto, derivanti direttamente dalla Sperimentazione, saranno in ogni caso di proprietà del Promotore nel rispetto delle normative vigenti. E' consentita anche in questo caso la pubblicazione dei risultati della Sperimentazione agli Sperimentatori che vi abbiano preso parte fermo restando le procedure di verifica di cui al punto 7.2 precedente.

Lo Sperimentatore Principale conserva il diritto di pubblicare il risultato della Sperimentazione nel rispetto delle disposizioni vigenti, previo consenso della Società, fatti salvi i diritti di proprietà intellettuale. L'eventuale diniego alla pubblicazione deve essere adeguatamente motivato.

7.4 Gli obblighi e le disposizioni del presente articolo continueranno ad essere pienamente validi ed efficaci anche a seguito della risoluzione o cessazione per qualsiasi causa della presente convenzione.

ART. 8. - COPERTURA ASSICURATIVA

Si dà atto che la Società, conformemente alle normative vigenti, (D.M. 14.07.2009), ha stipulato con la compagnia HDI Global SE una Polizza di Assicurazione responsabilità civile Sperimentazioni cliniche n. 390-01579150-14037 approvata dal Comitato Etico.

ART. 9. - DECORRENZA DELLA CONVENZIONE

Le Parti convengono che la presente convenzione avrà validità a decorrere dalla data di ultima sottoscrizione della stessa, e rimarrà in vigore fino alla data di chiusura formale del centro sperimentale presso l'Ente.

La data di termine della Sperimentazione è prevista indicativamente entro maggio 2023.

ART. 10. - RECESSO - INTERRUZIONE ANTICIPATA

La Società si riserva il diritto di recedere in qualunque momento, con preavviso scritto di 30 giorni, dalla convenzione stessa.

Tale preavviso verrà inoltrato tramite lettera raccomandata o PEC ed avrà effetto dal momento del ricevimento dell'altra Parte.

Ciascuna delle Parti della presente convenzione si riserva 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. Al verificarsi dell'interruzione anticipata della Sperimentazione, la Società corrisponderà all'Ente i rimborsi spese e i compensi effettivamente maturati fino a quel momento, fatto salvo quanto previsto dai precedenti commi, la presente convenzione si intenderà risolta di diritto ai sensi

dell'articolo 1456 c.c. qualora la Sperimentazione non venga condotta in conformità al D. Lgs. 6.11.2007 n. 200, al D. Lgs. 24.06.2003 n. 211 e secondo le norme di Buona Pratica Clinica in vigore.

ART. 11. - REGISTRAZIONE E BOLLI

La presente convenzione è soggetta a registrazione solo in caso di uso. Le spese di bollo sono a carico della Società.

ART. 12. – FORO COMPETENTE E NORMATIVA APPLICABILE

La normativa applicabile alla presente convenzione è quella dello Stato Italiano. Per ogni eventuale controversia relativa all'interpretazione e/o all'esecuzione della presente convenzione, non risolubile in via amichevole, è competente, in via esclusiva, il Foro di Milano, 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 la presente Convenzione è stata negoziata in ogni sua parte e che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui agli artt. 1341 e 1342, c.c.

Letto, approvato e sottoscritto.

p. l'Ente: Fondazione IRCCS "Istituto Nazionale dei Tumori"

Il Direttore Generale:

Dott. Stefano Manfredi

Data: _____ Firma: _____

Per presa visione e accettazione

Lo Sperimentatore Principale

Prof. Filippo de Braud

Data: 05/08/2019 Firma: _____

p. la Società: Novartis Farma S.p.A.

I Procuratori

Dott. Marco Girani

Data: 31 LUG. 2019 Firma: _____

Dott. Virginio Oldani

Data: 31 LUG. 2019 Firma: _____

