



## DETERMINAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE

n. 194 DG del -5 GIU 2020

### OGGETTO

**APPROVAZIONE DELLA CONVENZIONE CON ELI LILLY  
CORK LIMITED PER LA CONDUZIONE DELLA  
SPERIMENTAZIONE CLINICA DI CUI AL PROTOCOLLO DI  
STUDIO N. J1S-MC-JV02 APPROVATA DAL COMITATO  
ETICO DELLA FONDAZIONE NELLA SEDUTA DEL 26  
NOVEMBRE 2019 – PROTOCOLLO INT N. 218/19**

Attestazione di legittimità e regolarità dell'istruttoria

Il dirigente della struttura semplice  
Trasferimento Tecnologico (TTO)  
f.to 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 direttore della struttura complessa  
Risorse Economiche e Finanziarie e Libera Professione  
firmato dott.ssa Elena Teresa Tropiano

CON I PARERI FAVOREVOLI DEL		
<b>Direttore Scientifico</b> dott. Giovanni Apolone	<b>Direttore Amministrativo</b> dott. Andrea Frignani	<b>Direttore Sanitario</b> dott. Oliviero Rinaldi

L'atto si compone di 23 pagine di cui 18 pagine di allegati parte integrante  
atti n. 1.06.05 -202./2020  
/kp

**FONDAZIONE IRCCS**  
Istituto Nazionale Tumori  
VERCOL

s.c. Affari Generali e Legali  
L. Il Direttore



## 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 Eli Lilly Cork Limited, con sede in Island House, 4 Eastgate Rd, Eastgate Business Park - Little Island, Co.Cork, Ireland (Promotore), intende condurre la sperimentazione clinica dal titolo: “Studio di Fase 1/2, Randomizzato, in aperto, per la valutazione di Ramucirumab in pazienti pediatriche e giovani adulti con Sarcoma Sinoviale in forma recidivante, ricorrente o refrattaria”, protocollo di studio n. J1S-MC-JV02 da svolgersi sotto la responsabilità scientifica del dott. Andrea Ferrari, Dirigente medico presso la s.c. Pediatria Oncologica della Fondazione, diretta dalla dott.ssa Maura Massimino, 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 il Laboratorio di Farmacologia della s.c. Oncologia Medica 1, con la s.c. Medicina Nucleare, con la s.c. Anatomia Patologica 2, con la s.c. Immunoematologia e Medicina trasfusionale (SIMT), con la s.c. Anestesia e Rianimazione, con il Servizio di Oncologia Oculare e con la s.c. Farmacia della Fondazione;

**preso atto** che,

- nella seduta del 26 novembre 2019, il Comitato Etico della Fondazione ha rilasciato parere favorevole, attribuendo il numero INT 218/19 allo studio clinico 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 del 18 dicembre 2019 l’Agenzia Italiana del Farmaco ha autorizzato lo svolgimento dello studio in argomento, ad esito del parere tecnico espresso dall’Istituto Superiore di Sanità, relativamente alla valutazione dell’ammissibilità alla Sperimentazione clinica di fase 1/2;

**visti**

- la documentazione necessaria alla formalizzazione dell’accordo contrattuale, pervenuta dal Comitato Etico della Fondazione in data 14 maggio 2020 e depositata in atti al relativo fascicolo;
- il certificato di assicurazione relativo alla polizza assicurativa n. ITLSCQ37246 stipulata dal Promotore con la compagnia assicurativa Chubb European Group 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 dello studio di cui trattasi;

**preso atto** del piano di spesa, predisposto dal dott. Andrea Ferrari e pervenuto alla s.s. Trasferimento Tecnologico (TTO) in data 21 maggio 2020, nonché delle clausole economiche contenute nella convenzione di cui trattasi:



- il pagamento da parte del Promotore dei seguenti importi (oltre I.V.A. se e in quanto dovuta), da destinare alla s.c. Pediatria Oncologica della Fondazione:
  - € 4.960,96 per ogni paziente completato e valutabile incluso e trattato secondo il protocollo;
  - € 406,00 per ogni Screen Failure al Baseline;
  - € 222,42, per ogni Follow-Up a breve termine;
  - € 49,71, per ogni Follow-Up a lungo termine;
  - € 189,46, per ogni Accesso continuato;
  - € 98,71, per ogni Follow-Up all'accesso continuato;
  - € 24,00, per ogni ripetizione e valutazione "Segni Vitali";
  - € 60,00, per ogni ripetizione e firma del consenso informato se il paziente compie 18 anni durante il periodo di studio;
  - € 280,00, per ogni valutazione della componente ortopedica;
  - € 70,00, per ogni visita per le attività di "Study Coordinator";
  - € 30,00, per ogni visita per le attività di "Data Entry";
  - € 50,00, per le attività dell'infermiere di ricerca;
  - € 100,00/anno per le attività di conservazione dei materiali oltre il decimo anno;
  - € 500,00, quale compenso forfettario per l'archivio TMf per i tempi previsti dalla normativa;
  - € 250,00 quale importo forfettario per l'attività di Chiusura Studio (riconciliazione dati);
  - € 500,00, quale importo forfettario per l'attività relativa alla fase di start-up;
  - € 500,00, quale compenso forfettario per l'attività di conservazione dei materiali necessari alla sperimentazione (Trial Master files, CRFs ecc);-
- l'ulteriore pagamento da parte del Promotore dei seguenti importi (oltre I.V.A. se ed in quanto dovuta):
  - € 500,00, quale importo forfettario per l'attività di predisposizione del contratto; € 250,00, per ogni predisposizione emendamento, se applicabile, da destinare alla s.s. Trasferimento Tecnologico (TTO);
  - € 500,00, quale importo forfettario per l'attività di fatturazione e gestione incassi, da destinare alla s.c. Risorse Economico Finanziarie e Libera Professione;
- l'ulteriore corresponsione di € 500,00, oltre I.V.A., se e in quanto dovuta, per ogni degenza, se applicabile, per eventuali procedure richieste dal protocollo nonché € 3.500,00, oltre I.V.A., se ed in quanto dovuta, per ogni degenza giornaliera presso la s.s. Terapia Intensiva, qualora si rendesse necessaria in conseguenza di Serious Adverse Event (SAE) direttamente correlato al farmaco in sperimentazione;
- l'ulteriore pagamento da parte del Promotore dei seguenti importi (oltre I.V.A., se e in quanto dovuta), da destinarsi alla s.c. Farmacia: € 1.000,00, per le attività di contabilità e gestione dei farmaci in caso di arruolamento fino a 10 pazienti e max n. 2 farmaci; € 100,00, per la gestione di ogni farmaco >2; € 200,00, quale compenso forfettario per la gestione del farmaco a temperatura controllata; € 250,00 per il sistema Interactive Web Response System (IWRS); € 20,00, per materiale da impiegare per ogni infusione; € 60,00, per ogni dispensazione farmaco infusione + Linee Guida; € 200,00, quale compenso per la gestione logistica del CREDO BOX se non ritirato entro le 24h con prenotazione assicurata da sponsor; € 500,00 quale compenso per la gestione logistica del



- CREDO BOX oltre le 24h con gestione rapporti corriere da parte della s.c. Farmacia;
- l'ulteriore pagamento da parte del Promotore degli importi relativi alle attività diagnostico-strumentali, meglio 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 1 paziente;
  - fornitura gratuita, da parte del Promotore dei prodotti oggetto della sperimentazione [Ramucirumab, Gemcitabine e Docetaxel] nonché del materiale necessario per la loro preparazione e gli eventuali test di controllo, nelle quantità e modalità necessarie all'esecuzione della sperimentazione, per tutta la durata della medesima, la cui conclusione è prevista indicativamente entro dicembre 2021;

**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 20 febbraio 2012;

**ritenuto** pertanto di approvare il testo di convenzione di cui trattasi, precedentemente concordato con la s.s. Trasferimento Tecnologico (TTO), inoltrato dal Promotore pervenuto in data 6 maggio 2020 e resa sottoscritta dallo Sperimentatore Principale in data 15 maggio 2020;

**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;

**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 la convenzione con Eli Lilly Cork Limited, con sede in Island House, 4 Eastgate Rd, Eastgate Business Park - Little Island, Co.Cork, Ireland (Promotore), 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. 218/19, da svolgersi sotto la responsabilità scientifica del dott. Andrea Ferrari, Dirigente medico presso la s.c. Pediatria oncologica;



- 2- in conformità a quanto disposto con determinazione 2 ottobre 2019 n. 406DG, di registrare gli importi derivanti dallo svolgimento della sperimentazione clinica sul conto n. 72101011 “Proventi da attività per sperimentazione farmaci” come segue:
  - il 90% degli importi relativi alle attività di arruolamento e trattamento dei pazienti, meglio specificati in premessa, sul codice identificativo interno n. Q/19/217, a disposizione della s.c. Pediatria Oncologica e il restante 10% per “Recupero spese generali”, sul codice identificativo interno n. V/11/GEN;
  - il 90% degli importi sul codice identificativo Q/10/FAR, a disposizione della s.c. Farmacia e il restante 10% per “Recupero spese generali”, sul codice identificativo interno V/11/GEN;
- 3- in conformità a quanto disposto con determinazione 2 ottobre 2019 n. 406DG, di registrare gli importi derivanti dallo svolgimento della sperimentazione clinica sul conto n. 72101023 “Altri ricavi per prestazioni non sanitarie vs privati” come segue:
  - il 90% degli importi relativi alle attività amministrative sul codice identificativo Q/19/TTO a disposizione della s.s. Trasferimento Tecnologico (TTO) e il restante 10% per “Recupero spese generali”, sul codice identificativo interno V/11/GEN;
  - il 90% degli importi relativi alle attività contabili sul codice identificativo Q/19/REF, a disposizione della s.c. Risorse Economico Finanziarie e Libera Professione e il restante 10% per “Recupero spese generali”, sul codice identificativo interno V/11/GEN;
- 4- di introitare l'importo relativo 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”;
- 5- di dichiarare che gli importi relativi alle attività diagnostico-strumentali previste dal Protocollo di sperimentazione e 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 2 ottobre 2019 n. 406DG nel testo vigente;
- 6- 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;
- 7- 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

**Attività diagnostico-strumentali (prot. Int 218/19):**

ECG con intervalli	€ 90,00
Ecocolordopplergrafica Cardiaca <i>da eseguire presso la s.c. Cardiologia</i>	€ 130,00
Ematologia	€ 17,43
Albumina [S/U/Du/liquido biologico)	€ 7,25
(Falc) Fosfatasi Alcalina (Alp)	€ 4,35
(Alt) Transaminasi Gpt (Alt)	€ 4,35
(Ast) Aspartato Aminotransferasi (Ast)	€ 4,35
Urea [S/P/U/Du7LB]	€ 4,35
Bilirubina totale e frazionata	€ 7,90
(Ca) Calcio Totale [S/U/Du]	€ 4,35
(Crea) Creatinina (S/U/Liquidop biologico)	€ 4,35
(Gli) Glucosio (S/P/U/Du/Liquido biologico)	€ 4,35
(Mg) Magnesio Totale(S/U)	€ 5,80
(P) Fosfato Inorganico [S/U/Du]	€ 5,80
Potassio [S/U/dU/(Sg)Er]	€ 4,38
(Na) Sodio (S/U/Du/(Sg)Er/LB)	€ 4,35
Proteine [S/U/Du/LB]	€ 4,35
Urine Esame Chimico Fisico E Microscopico	€ 5,80
Test Di Gravidanza:Gonadotropina Corionica Urinaria	€ 17,15
Test di gravidanza: Gonadotropina corionica BHCG	€ 32,50
(Apto) Aptoglobina	€ 10,88
(Pt) Tempo Di Protrombina (Pt)	€ 6,60
(Ptt) Tempo Di Tromboplastina Parziale	€ 7,25
Gamma Glutamil Transpeptidasi (Gamma Gt)	€ 4,35
(Cpk) Creatinchinasi (Cpk O Ck)	€ 5,80
Anticorpi Anti nucleo (ANA)	€ 20,00
Proteina C Reattiva: Dosaggio Quantitativo	€ 14,50
Albuminuria nelle Urine 24 H	€ 13,05
Rapporto Proteinuria/Creatinuria(somma 90.16.3-90.38.5) <i>da eseguire presso la s.c. Medicina di Laboratorio (Analisi Chimico-Cliniche)</i>	€ 8,70
TAC singolo distretto c/s mdc	€ 280,00
T.C. 2 distretti senza e con contrasto	€ 416,00
TAC 3 Distretti c/s mdc	€ 576,00
TAC 4 distretti s/c mdc	€ 720,00
TAC 5 distretti s/c mdc	€ 800,00
Biopsia percutanea con ecografia	€ 400,00
Biopsia percutanea con TAC	€ 600,00
Ecografia addome completo	€ 150,00
Ecografia della cute e del tessuto sottocutaneo	€ 100,00
Radiografia di femore, ginocchio, gamba	€ 80,00
Radiografia del torace	€ 100,00
RMN singolo distretto	€ 450,00
RM) del cervello e del tronco encefalico, s/c mdc	€ 400,00
RM colonna in toto/midollo con e senza contrasto	€ 1.200,00
Allestimento CD anonimo	€ 120,00
<i>da eseguire presso la s.c. Radiologia diagnostica ed interventistica</i>	
Prep.E Invio Di Sangue A Lab Di Sangue Intero Per Ematologia/Farmacogenetica (9050)	€ 20,00
Prep. Aliquote E Invio E Lab Di Campione Per Biochimica+Coagulazione (9051)	€ 30,00
Separazione Plasma/Siero, E Invio E Lab per Biomarker (9052)	€ 30,00
Separazione Plasma/Siero, Preparazione Aliquote Per Farmacocinetica (9056)	€ 25,00

Preparazione E Invio A Lab Centralizzati Di Tessuto Tumorale (9057) Gestione dei materiali e/o stoccaggi campioni biologici (9061) <i>da eseguire presso il Laboratorio di Farmacologia della s.c. Oncologia Medica 1</i>	€ 20,00 € 500,00
Trattamenti di durata superiore 4 h fino a 8 h <i>da eseguire presso la s.c. Pediatria Oncologica</i>	€ 410,00
Sezioni in bianco per esami speciali per singola sezione Blocchetto di materiale da inviare allo sponsor Esame istologico (inclusione unica) Esame istologico (inclusioni multiple) <i>da eseguire presso le s.c. Anatomia Patologica 2</i>	€ 20,00 € 100,00 € 250,00 € 500,00
Tomoscintigrafia globale corporea (PET) whole body Allestimento CD anonimo <i>da eseguire presso la s.c. Nucleare</i>	€ 1.622,79 € 120,00
Virus Epatite B [HBV] Anticorpi HBcAg (91.17.5) Virus Epatite B <Hbv> Antigene Hbsag (91.18.5) Virus Epatite B <HBV> Ibridazione (Previa Reazione Polimerasica A Catena) (91.17.3) Virus Epatite C <HCV> Anticorpi (91.19.5) Virus Immunodef. Acquisita <HIV 1-2> Anticorpi (91.22.4) Virus Immunodef. Acquisita <HIV1-2> Anticorpi Im (Saggio di Conferma) (91.22.5) Virus Epatite C <HCV> Analisi Quantitativa di HCV RNA (91.19.4) Estrazione di DNA O RNA da Sangue Periferico, Tessuti, Colture, Villi Coriali (91.36.5) Virus Epatite B <HBV> Anticorpi HBsAg (91.18.3) Virus Epatite A [HAV] Anticorpi IgG (91.17.1) Virus Epatite A [HAV] Anticorpi IgM (91.17.2) <i>da eseguire presso la s.c. Immunoematologia e Medicina trasfusionale (SIMT)</i>	€ 30,00 € 30,00 € 180,00 € 30,00 € 30,00 € 230,00 € 205,00 € 80,00 € 30,00 € 30,00 30,00
Sedazione/Narcosi <i>da eseguire presso la s.c. Anestesia e rianimazione</i>	€ 400,00
Visita oculistica <i>da eseguire presso il Servizio di Oncologia Oculare</i>	€ 200,00

Convenzione tra la Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori e la società l'Azienda Eli Lilly Cork Limited concernente condizioni e modalità per l'esecuzione dello studio dal titolo "**Studio di Fase 1/2, randomizzato, in aperto per la valutazione di Ramucirumab in pazienti pediatrici e giovani adulti con Sarcoma Sinoviale in forma recidivante, ricorrente o refrattaria**" da svolgersi presso la s.c. Pediatria Oncologica

Premesso:

- che con istanza in data 06/11/2019, l'Azienda Eli Lilly Cork Limited ("Lilly" o "Sponsor") con sede presso Island House, 4 Eastgate Rd, Eastgate Business Park - Little Island, Co. Cork, Ireland, partita IVA IE3508310BH ha richiesto alla Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori la pertinente autorizzazione ad effettuare lo studio titolo "*Studio di Fase 1/2, randomizzato, in aperto per la valutazione di Ramucirumab in pazienti pediatrici e giovani adulti con Sarcoma Sinoviale in forma recidivante, ricorrente o refrattaria*"; codice protocollo n. J1S-MC-JV02, numero EudraCT 2018-004243-43 (di seguito 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'autorizzazione dell'Autorità Competente, l'emanazione del parere favorevole del Comitato Etico di INT e la Determina Autorizzativa della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, 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. Pediatria Oncologica della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori potrà essere svolto 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 4/4/1997 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; del Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016 relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (UE regolamento generale sulla protezione dei dati) e di qualsiasi altra normativa applicabile.

TRA

la Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori (di qui poi indicata come "**Ente**") con sede legale in Milano,, Via Giacomo Venezian 1 Codice Fiscale 80018230153 e Partita IVA 04376350155, nella persona del Direttore Generale, Dott. Stefano Manfredi

E

l'Azienda Eli Lilly Cork Limited con sede presso Island House, 4 Eastgate Rd, Eastgate Business Park - Little Island, Co. Cork, Ireland, partita IVA IE3508310BH (di seguito per brevità "**Promotore**")  
J1S-MC-JV02\_LoA\_Biparty\_INT\_502\_Ferrari\_30aprile2020

Pagina 1 di 16

rappresentata dal Procuratore Autorizzato

## SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE

### ART. 1 - PREMESSA

Le premesse e gli eventuali allegati costituiscono parte integrante del presente Convenzione.

### ART. 2 - REFERENTI DELLO STUDIO

L'Ente nomina quale Responsabile dello studio richiamato in premessa, a seguito di formale accettazione, il Dr. Andrea Ferrari, Dirigente Medico presso la s.c. Pediatria Oncologica, diretta dalla dott.ssa Maura Massimino, in qualità di Sperimentatore Principale.

Il referente tecnico scientifico dello studio per conto del Promotore sarà il Dr. Omolara Rashidat Adetunji il quale potrà nominare un responsabile di progetto ed avere contatti con i sanitari incaricati di programmare e di eseguire lo studio 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. Pediatria Oncologica da parte del personale del Promotore o di società terza incaricata dal Promotore, al fine di verificare il corretto andamento dello studio.

### ART. 3 - INIZIO SPERIMENTAZIONE E NUMERO PAZIENTI

Lo studio 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 n. 1 (uno) pazienti entro il 05 aprile 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 studio. Il numero complessivo massimo, tra tutti i centri partecipanti (in Italia), sarà di n. 2 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'Ente dovrà essere preventivamente concordato per iscritto tra le Parti, sentito il parere dello Sperimentatore Principale, e successivamente notificato al Comitato Etico.

Il Promotore 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.

Il Promotore 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 Il Promotore 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*:
  - Ramucirumab 9mg/Kg;
  - Gemcitabine 900mg/m<sup>2</sup>;
  - Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>;

J15-MC-JV02\_LoA\_Biparty\_INT\_502\_Ferrari\_30aprile2020

Pagina 2 di 16

a propria cura e spese, con le modalità previste dalla normativa vigente (D. Lgs n.211 del 24.06.2003, 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 farmaci 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 condizione di conservazione, il riferimento del protocollo sperimentale, il reparto a cui son o destinati, il nome del responsabile dello studio. 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:  
I Medicinali Sperimentali scaduti o non altrimenti utilizzabili, ovvero non utilizzati al termine della Sperimentazione, saranno integralmente ritirati dal Promotore (o suo incaricato) e successivamente smaltiti a sue spese.

Per l'esecuzione della Sperimentazione il Promotore si impegna inoltre a fornire gratuitamente 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: e-CRF).

- d) a fornire la CRFs elettronica necessaria per la raccolta dei dati dello studio;
- 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 dalla Fondazione 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 dal Promotore, all'Ente verranno corrisposti un importo di € **4.960,96, (quattromilanovecentosessanta/96)** in base alle attività svolte (importi in euro, IVA esclusa). Per lo schema dei pagamenti si rimanda all'Appendice A, allegata alla presente Convenzione.

**Il pagamento per gestione logistica del CREDO BOX di € 200,00 indicato nell'appendice A verrà corrisposto una sola volta e solamente nel caso in cui lo sponsor non ne effettui il ritiro entro 24 ore.**

**Il pagamento per gestione logistica del CREDO BOX oltre le 24 ore di € 500,00 indicato nell'appendice A verrà corrisposto una sola volta e solamente nel caso in cui lo sponsor non ne effettui il ritiro entro 24 ore.**

Tutti gli esami di laboratorio richiesti dal Protocollo, così come approvato dal Comitato Etico di INT, che verranno effettuati centralmente non graveranno in alcun modo sull'Ente.

Il Promotore provvederà, inoltre, a rimborsare all'Ente tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche non riportate/indicate nella presente Convenzione, qualora tali attività si rendano indispensabili a seguito di un'alterazione dello stato clinico del paziente causata dallo studio stesso ovvero a seguito di una modifica del Protocollo. Il rimborso sarà effettuato solo a condizione che tali attività e i relativi costi come da tariffario dell'Ente vigente presso la Fondazione al momento dell'effettuazione delle stesse siano stati tempestivamente concordati tra le Parti (fermo restando l'anonimato del paziente).

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* (marzo, giugno, settembre) a fronte di emissione di regolare fattura da parte dello stesso, sulla base di rendiconto presentato dal Promotore e validato dallo Sperimentatore Principale da inviare per e.mail a: [elena.harzano@istitutotumori.mi.it](mailto:elena.harzano@istitutotumori.mi.it)

L'Ente dovrà intestare le fatture a:

Eli Lilly Cork Limited, Island House, Eastgate Road, Little Island, Cork City, Co. Cork, Ireland  
Tax/VAT Number: IE3508310BH, Codice univoco per la fatturazione elettronica: 5KRJQD4 anticipandone copia al seguente indirizzo e-mail: TCC\_Finance\_EMEA@lilly.com Codice univoco per la fatturazione elettronica: 5KRJQD4

Il pagamento all'Ente verrà effettuato, entro 60 giorni data fattura, tramite bonifico bancario da intestare a:

Ragione Sociale (Nome e Cognome)	Name of the vendor	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori
Indirizzo	Street	Via G. Venezian, 1
C.A.P.	Postal Code	20133
Città	City	Milano
Paese	Country	Italia
Partita I.V.A.	VAT reg. No.	04376350155
Codice fiscale	Fiscal code	80018230153
Nome banca	Bank name	BANCA POPOLARE DI SONDRIO
Indirizzo banca	Bank Address	Ag. 21 Politecnico – Via Edoardo Bonardi, 4
Codice ABI	Bank key	
Codice CAB		
Numero di c/c	Bank account	000002001X82
Codice IBAN	IBAN	IT15 C056 9601 6200 0000 2001 X82
Codice SWIFT	Swift code	POSOIT22XXX

Il saldo verrà effettuato in ogni caso solamente dopo la consegna al Promotore di tutte le schede raccolte dati compilate le cui queries siano state risolte.

- 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 il Promotore e il Comitato etico sull'andamento dello studio, in particolare per quanto concerne l'eventuale verificarsi di eventi avversi gravi direttamente o non direttamente correlati alla somministrazione del farmaco sperimentale.
- 4.4 Il Promotore 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 dalla Fondazione al database centralizzato presso il promotore o gli altri soggetti che effettuano la successiva validazione ed elaborazione statistica dei dati.

Con riferimento a tale database, il Promotore (o i soggetti esterni a cui il Promotore ha affidato la gestione J1S-MC-JV02\_LoA\_Biparty\_INT\_502\_Ferrari\_30aprile2020



SalB

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 documentazione inerente allo studio che rimarrà in possesso dell'Ente, dovrà essere conservata per il periodo previsto dalla normativa vigente. Il Promotore ha l'obbligo di comunicare all'Ente il termine dell'obbligo della conservazione.

### ART. 5 - TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI

5.1 Le Parti nell'esecuzione delle attività previste dalla presente Convenzione si impegnano a trattare i dati personali, di cui vengano per qualsiasi motivo a conoscenza durante Sperimentazione, nel rispetto degli obiettivi di cui ai precedenti articoli e in conformità a quanto disposto dal Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016, nonché dalle correlate disposizioni legislative e amministrative nazionali vigenti, con le loro eventuali successive modifiche e/o integrazioni, incluse le Linee guida per l'elaborazione dei dati nell'ambito della sperimentazione clinica dei farmaci - 24 luglio 2008 (di seguito, collettivamente, "Leggi in materia di Protezione dei dati").

5.2 I termini utilizzati nel presente articolo, nel Contratto, nella documentazione di informativa e consenso e in ogni altro documento utilizzato per le finalità della Indagine clinica devono essere intesi e utilizzati secondo il significato a essi attribuito nell'Allegato B.

5.3 Lo Sponsor / CRO e l'Ente concordano sul fatto che quest'ultimo è in grado di gestire meglio le richieste dei soggetti per l'accesso, la modifica, il trasferimento, il blocco o la cancellazione dei dati personali. L'Ente riconosce che la capacità di modificare, bloccare o eliminare i dati personali può essere limitata dalla legge applicabile; al fine di mantenere integri i risultati della Sperimentazione.

5.4 Le Parti garantiscono che le persone da esse autorizzate a trattare dati personali per le finalità della Sperimentazione rispettino i principi posti a tutela del diritto alla protezione dei dati personali e del diritto alla riservatezza, e che le persone che hanno accesso ai dati personali siano obbligati a trattarli in conformità alle istruzioni dettate, in coerenza con il presente articolo, dal titolare di riferimento.

5.5. Qualora una Parte accerti una violazione dei dati personali, si impegna a comunicarlo all'altra entro 48 ore dall'accertamento della violazione, ferma restando l'autonomia della stessa nella valutazione della sussistenza delle condizioni e nell'adempimento degli obblighi previsti dagli artt. 33 e 34 del RGPD.

5.6 La C.R.O. dovrà eseguire solo le operazioni di trattamento necessarie allo svolgimento della Sperimentazione attenendosi alle istruzioni scritte impartite dal Promotore e sotto la vigilanza del medesimo.

5.7 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) 2016/679 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, la Fondazione e il Promotore sono ciascuno per gli ambiti di propria competenza, titolari autonomi del trattamento dei dati dei pazienti correlati all'effettuazione della Sperimentazione

5.8 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



*Handwritten signature/initials: JCB*

Etico dell'Ente e alle indicazioni previste dal provvedimento del Garante sopra riportato, nonché dal Regolamento.

5.9 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 che collaborano con loro 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. Il Promotore, il Responsabile ed i destinatari di comunicazioni adatteranno, in ogni caso, le adeguate misure per la tutela dei dati rispettivamente trasferiti.

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, la Fondazione si impegna a fornire l'informativa al trattamento dei dati personali e a raccogliere il consenso dello Sperimentatore e dei membri del personale della Sperimentazione al trattamento e al trasferimento verso Paesi terzi dei loro dati personali da parte di e al Promotore nonché ai suoi rappresentanti e agenti, per le finalità di seguito esplicitate. Il consenso informato dello Sperimentatore e dei membri del personale della Sperimentazione al trattamento e al trasferimento dei loro dati personali è necessario al fine di poter archiviare tali dati all'interno di un sistema informatico sicuro e codificato come da Regolamento Europeo relativo al trattamento dati (UE) 2016/679.

#### **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 allo studio nel più stretto riserbo e non divulgherà tali informazioni riservate a terzi senza il consenso scritto del Promotore. L'Ente garantisce che l'obbligo alla riservatezza sarà esteso allo Sperimentatore 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 del Promotore.

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, dell'inserimento dello stesso nell'apposita sezione dell'OsSC e dell'invio tempestivo allo Sperimentatore Principale.

Affinché sia garantita la corretta raccolta e rielaborazione dei dati risultanti dallo studio, lo Sperimentatore dovrà inviare il manoscritto al Promotore prima della sua sottomissione per la pubblicazione. Il Promotore 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 uno studio multicentrico, resta inteso che ogni eventuale pubblicazione da parte dello Sperimentatore Principale potrà avvenire solo dopo la pubblicazione multicentrica effettuata dal Promotore, o da terzo da questi designato. Laddove entro dodici (12) mesi dalla fine dello studio multicentrico non sia stata avviata una pubblicazione ad opera del Promotore, o del terzo da questi designato, lo Sperimentatore

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 allo studio, incluse tutte le schede raccolte dati, la documentazione, le informazioni, i materiali ed i risultati in qualsiasi forma generati nel corso dell'esecuzione dello studio, 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 dallo studio, saranno in ogni caso di proprietà del Promotore nel rispetto delle normative vigenti. E' consentita anche in questo caso la pubblicazione dei risultati dello studio agli sperimentatori che vi abbiano preso parte fermo restando le procedure di verifica di cui al punto 7.2 precedente.

Lo sperimentatore conserva il diritto di pubblicare il risultato dello studio nel rispetto delle disposizioni vigenti, previo consenso del promotore, 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 il Promotore, conformemente alle normative vigenti, (DM 14.07.2009), ha stipulato con la compagnia Chubb European Group SE una Polizza di Assicurazione Responsabilità Civile Sperimentazioni Cliniche n. ITLSCQ37246 approvata dal Comitato Etico dell'Ente.

Qualora il certificato assicurativo non copra tutta la durata dello studio, entro la sua scadenza il Promotore si impegna al rinnovo della copertura assicurativa.

Incidenti di Sicurezza.

(a) Notifica di Incidenti di Sicurezza. Lo Sperimentatore Principale avrà l'obbligo di notificare a Lilly entro trentasei (36) ore l'avvenuta scoperta di un incidente di sicurezza. Inoltre, lo Sperimentatore Principale si impegna ed accetta di fornire tutte le informazioni necessarie in relazione alle ragionevoli richieste di Lilly inerenti all'incidente di sicurezza, in modo da consentire a Lilly di determinare ed adempiere ai propri obblighi di notifica ai sensi della legge applicabile.

#### **ART. 9. - DECORRENZA DELLA CONVENZIONE**

Le Parti convengono che la presente scrittura 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 dello studio è prevista indicativamente entro Dicembre 2021.

#### **ART. 10. - RECESSO - INTERRUZIONE ANTICIPATA - CONFLITTO DI INTERESSI E NORMATIVA ANTICORRUZIONE**

L'Ente prende atto che il Promotore è soggetto allo US Foreign Corrupt Practices Act del 1977 ("FCPA"), e successive modifiche, e s'impegna a rispettarlo e, come anticipato nelle Premesse della presente Convenzione, a rispettare le norme del decreto legislativo n. 231/2001 in materia di anticorruzione

Le Parti convengono che la violazione del presente articolo degli obblighi previsti dalle rispettive normative in tema di anticorruzione costituisca causa di risoluzione della presente Convenzione

Il Promotore e lo Sperimentatore Principale dichiarano di aver accertato che i propri dipendenti, i collaboratori, gli autori, relatori, i consulenti e tutto il personale coinvolto nello svolgimento dello Studio (ivi inclusi, ove occorra, i dipendenti dell'Ente), sono adeguatamente informati sugli obblighi derivanti dalla vigente normativa anticorruzione (Legge n. 190/2012 e s.m.i.).

Il Promotore e lo Sperimentatore Principale dichiarano di non essere a conoscenza dell'esistenza di alcun conflitto di interessi anche potenziale e/o apparente (ai sensi della succitata regolamentazione emanata

dall'Autorità Nazionale Anticorruzione, dei regolamenti interni adottati al riguardo presso la propria struttura) che possa precludere la sottoscrizione della Convenzione.

Ai fini della sottoscrizione della Convenzione, il Promotore e lo Sperimentatore Principale dichiarano di aver accertato l'assenza, per parte propria e anche in capo a tutti i soggetti di cui al comma 1, di qualsiasi irregolarità in materia di trasparenza e di anticorruzione, ai sensi di quanto previsto dalle suddette normative;

Le Parti si impegnano a svolgere le attività e ad adempiere agli obblighi previsti nella Convenzione nel rispetto della normativa e regolamentazione vigente in materia di prevenzione e repressione della corruzione, così come previsto dalla regolamentazione emanata dall'Autorità Nazionale Anticorruzione, in particolare in materia di codici di comportamento negli enti del servizio sanitario nazionale e obblighi di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni, nonché da eventuali piani e linee guida regionali adottate in materia.

L'Ente e lo Sperimentatore Principale sono tenuti ad informare immediatamente il Promotore qualora i propri dipendenti, consulenti, autori, relatori (ivi inclusi, ove occorra, dipendenti della P.A.), collaboratori, rappresentanti, appaltatori o sub-appaltatori dovessero essere informati, coinvolti a qualsiasi titolo o sottoposti a indagini da parte della magistratura o di altre eventuali autorità regolatorie o amministrative per violazione della normativa anticorruzione, quand'anche per attività non direttamente connesse alla Convenzione.

In connessione alla Convenzione, il Promotore si impegna a fornire allo Sperimentatore Principale, su sua richiesta, eventuali dati che siano oggetto di specifici obblighi di pubblicazione ex D. Lgs. 33/2013, così come modificato dal D. Lgs. 97/2016.

Le Parti si riservano 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, il Promotore 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 lo studio 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 del Promotore.

**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 del presente contratto, non risolvibile 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**



ScdB

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 Convenzione è stato negoziata in ogni sua parte e che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui agli artt. 1341 e 1342, c.c.

#### Art. 14 - ONERI FISCALI

Le presente Convenzione viene sottoscritta con firma digitale ai sensi dell'art. 24 del D. Lgs. 82/2005, giusta la previsione di cui all'art. 15, comma 2bis della Legge n. 241/1990, come aggiunto dall'art. 6, D.L. 18/10/2012, n. 179, convertito in Legge 17/12/2012 n. 22. Le imposte e tasse inerenti e conseguenti alla stipula della presente Convenzione ivi comprese l'imposta di bollo sull'originale informatico di cui all'art. 2 della Tabella Allegato A – tariffa parte I del DPR n. 642/1972 e l'imposta di registro devono essere versate, nel rispetto della normativa applicabile.

Ai sensi dell'art. 7 ter del DPR n. 633/1972 e successive modifiche, le prestazioni contrattuali sono soggette ad IVA in quanto rese a soggetto passivo stabilito in Italia. [oppure Ai sensi dell'art. 7 ter del DPR n. 633/1972 e successive modifiche, le prestazioni contrattuali saranno fatturate fuori campo IVA, per mancanza del presupposto della territorialità.]

#### ART 15 – VARIE

Lilly ha il diritto di autorizzare una Contract Research Organization (CRO) ad eseguire determinati obblighi di sponsor per questo studio. Lo Sperimentatore Principale e l'Ente accettano di collaborare con qualsiasi Contract Research Organizations autorizzata da Lilly per svolgimento di questo studio.

Le comunicazioni pertinenti alla presente Convenzione avverranno in forma scritta e saranno considerate sufficienti se recapitate personalmente, inviate tramite lettera raccomandata con ricevuta di ritorno, tramite servizio di corriere espresso autorizzato, e verranno indirizzate come segue:

Se all'Ente/allo Sperimentatore Principale :  
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori

Alla cortese attenzione del P.I.  
Dr. Andrea Ferrari  
S.C. Pediatria Oncologica  
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori  
Via Venezian 1 - 20133 Milano

Direzione Generale  
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori  
Via Venezian 1 - 20133 Milano

Segreteria Tecnico Scientifica ed Amm.va  
Comitato Etico della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori  
Direzione Scientifica  
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori  
Via Venezian 1 - 20133 Milano

Se allo Sponsor:  
Eli Lilly Cork Ltd. – Global Business Solutions Centre - Island House, Eastgate Business Park, Little Island,  
Co. Cork, Ireland, all'attenzione di TCC Italia

Letto, approvato e sottoscritto.

p. l'Ente  
Il Direttore Generale

J1S-MC-JV02\_LoA\_Biparty\_INT\_502\_Ferrari\_30aprile2020

Dott. Stefano Manfredi \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Per presa visione e accettazione  
Lo Sperimentatore Principale  
Dr. Andrea Ferrari

Data : \_\_\_\_\_

Firma : \_\_\_\_\_

p. il Promotore Eli Lilly Cork Limited  
il Procuratore Autorizzato  
Dr. Saskia Carolina Van Den Brink

Data: 06-Max-2020

Firma: 



*SckB*

## Appendice A – Schema dei pagamenti

Titolo del Protocollo: Studio di Fase 1/2, randomizzato, in aperto per la valutazione di Ramucirumab in pazienti pediatrici con Desmoplastico a Piccole Cellule Rotonde in forma recidivante, ricorrente o refrattaria  
 Numero del Protocollo: J1S-MC-JV02

Procedure Name	Cost/ Proc	Baseline		Ciclo 1		Ciclo 2		Ciclo 3		Ciclo 4	
		≤28	≤7	Giorno 1	Giorno 8						
<b>Indice visita</b>		<b>RG000</b>	<b>RG000</b>	<b>RG001</b>	<b>RG001</b>	<b>RG002</b>	<b>RG002</b>	<b>RG003</b>	<b>RG003</b>	<b>RG004</b>	<b>RG004</b>
Consenso informato	€60.00	€60.00		€0.00	€0.00	€0.00	€0.00	€0.00	€0.00	€0.00	€0.00
Definizione criteri di inclusione/esclusione	€46.00	€46.00		€0.00	€0.00	€0.00	€0.00	€0.00	€0.00	€0.00	€0.00
Randomizzazione via IVRS	€24.00	€0.00		€12.00	€12.00	€0.00	€0.00	€0.00	€0.00	€0.00	€0.00
esame obiettivo; inclusa anamnesi, peso, altezza, segni vitali e misurazioni di palpabili o visibili lesioni	€124.00	€124.00		€0.00	€0.00	€0.00	€0.00	€0.00	€0.00	€0.00	€0.00
esame obiettivo; inclusa anamnesi, peso, altezza, segni vitali e misurazioni di palpabili o visibili lesioni	€88.00	€0.00		€88.00	€88.00	€44.00	€44.00	€44.00	€44.00	€44.00	€44.00
Segni vitali Presi indipendentemente dall'esame obiettivo, include peso, altezza, pressione arteriosa e frequenza cardiaca	€24.00	€0.00		€0.00	€0.00	€12.00	€12.00	€12.00	€12.00	€12.00	€12.00
ECOG/Lansky/Karnofsky performance status	€14.00	€14.00		€7.00	€7.00	€7.00	€7.00	€7.00	€7.00	€7.00	€7.00
Terapie concomitanti, include precedenti e correnti terapie antitumorali e terapie sperimentali antitumorali	€15.00	€15.00		€15.00	€15.00	€15.00	€15.00	€15.00	€15.00	€15.00	€15.00
Eventi Adversi	€19.00	€19.00		€19.00	€19.00	€19.00	€19.00	€19.00	€19.00	€19.00	€19.00
TCAE	€59.00	€59.00		€59.00	€59.00	€59.00	€59.00	€59.00	€59.00	€59.00	€59.00
Analisi sopravvivenza	€14.00	€0.00		€0.00	€0.00	€0.00	€0.00	€0.00	€0.00	€0.00	€0.00
Costi interni	€109.00	€204.92		€204.92	€204.92	€204.92	€204.92	€204.92	€204.92	€204.92	€204.92
<b>Cost Per Patient</b>		<b>€541.92</b>	<b>€0.00</b>	<b>€404.92</b>	<b>€404.92</b>	<b>€360.92</b>	<b>€360.92</b>	<b>€360.92</b>	<b>€360.92</b>	<b>€360.92</b>	<b>€360.92</b>
<b>totale</b>	<b>€4,960.96</b>										

IS-MC-JV02\_LoA\_Biparty\_INT\_502\_Ferrari\_30aprile2020

<b>Pagamenti aggiuntivi basati sulla CRF (Non incluso nel Costo per Paziente):</b>	<b>Costo</b>	<b>CODICE PROCEDURA</b>
Screen Failure al Baseline;	€ 406,00	SF000
controllo a breve termine (V801);	€ 222,42	RG801
controllo a lungo termine (V802-8XX);	€ 49,71	FW
accesso continuato (V501-5XX);	€ 180,46	RU
controllo accesso continuato (V901);	€ 98,71	RG901

<b>Pagamenti aggiuntivi basati sulla CRF (Non incluso nel Costo per Paziente):</b>	<b>Costo</b>	<b>CODICE PROCEDURA</b>
Screen Failure al Baseline;	€ 406,00	SF000
controllo a breve termine (V801);	€ 222,42	RG801
controllo a lungo termine (V802-8XX);	€ 49,71	FW
accesso continuato (V501-5XX);	€ 180,46	RU
controllo accesso continuato (V901);	€ 98,71	RG901

<b>Pagamenti fatturabili</b>		
ECG Con Intervalli	€ 90.00	
Ecocolordopplergrafica Cardiaca	€ 130.00	
CT single area (with/withoutcontrast)/CT singolo distretto senza e con contrasto	€ 280.00	
T.C. 2 distretti senza e con contrasto	€ 416.00	
T.C. 3 distretti Senza e con contrasto	€ 576.00	
T.C. 4 distretti senza e con contrasto	€ 720.00	
T.C. 5 distretti senza e con contrasto	€ 800.00	
T.C. Del Torace, Senza E Con Contrasto	€ 280.00	
T.C. Del Capo, Senza E Con Contrasto	€ 280.00	
T.C Addome superiore senza e con contrasto	€ 280.00	
T.C addome inferiore senza e con contrasto	€ 280.00	
Allestimento Cd Anonimo/Anonimizzazione delle immagini (per singolo esame)	€ 120.00	
Risonanza magnetica nucleare (RM) singolo distretto, senza e con contrasto	€ 450.00	
Risonanza magnetica nucleare (RM) 2 distretti, senza e con contrasto	€ 900.00	
Risonanza magnetica nucleare (RM) 3 distretti, senza e con contrasto	€ 1,350.00	
Risonanza magnetica nucleare (RM) 4 distretti, senza e con contrasto	€ 1,800.00	
Risonanza magnetica nucleare (RM) 5 distretti, senza e con contrasto	€ 2,250.00	
Risonanza magnetica nucleare (RM) del cervello e del tronco encefalico, senza e con contrasto	€ 400.00	
Risonanza magnetica nucleare (RM)del torace, senza e con contrasto	€ 450.00	
Risonanza magnetica nucleare dell'addome inferiore e	€ 450.00	



*Scdr*

scavo pelvico senza e con contrasto		
Risonanza magnetica nucleare dell'addome superiore senza e con contrasto	€ 450.00	
RM colonna in toto/midollo con e senza contrasto	€ 1,200.00	
Tomoscintigrafia globale corporea (PET) whole body	€ 1.622,79	
Allestimento CD	€ 120,00	
Radiografia di femore, ginocchio, gamba	€ 80.00	
Radiografia del torace	€ 100.00	
pharmacy start up fee (gestione studio)	€ 1,000.00	Contabilità/gestione farmaco fino a 10 pz e max 2 farmaci
gestione terzo farmaco	€ 100.00	
Gestione farmaco IWRS	€ 250.00	
Pharmacy Maintenance	€ 200.00	una tantum alla sottoscrizione della convenzione
materiale da impiegare per singola infusione	€ 20.00	a infusione
dispensazione farmaci infusione (cad)+linea guida	€ 60.00	
gestione logistica del CREDO box	€ 200.00	
gestione logistica del CREDO box oltre le 24 ore	€ 500.00	
Repetizione/addizionale Segni vitali Presi indipendentemente dall'esame obiettivo, include peso, altezza, pressione arteriosa e frequenza cardiaca, se effettuata in accordo al protocollo;	€ 24.00	
Prelievo Di Sangue Venoso/Blow Draw	€ 7.25	
Emocromocitometrico (Emocromo+Formula)	€ 10.18	
Albumina [S/U/Du/liquido biologico)	€ 7.25	
(Falc) Fosfatasi Alcalina (Alp)	€ 4.35	
(Alt) Transaminasi Gpt (Alt)	€ 4.35	
(Ast) Aspartato Aminotransferasi (Ast)	€ 4.35	
Urea [S/P/U/Du7LB]	€ 4.35	
Bilirubina totale e frazionata	€ 7.90	
(Ca) Calcio Totale [S/U/Du]	€ 4.35	
(Crea) Creatinina (S/U/Liquidop biologico)	€ 4.35	
(Gli) Glucosio (S/P/U/Du/Liquido biologico)	€ 4.35	
(Mg) Magnesio Totale(S/U)	€ 5.80	
(P) Fosfato Inorganico [S/U/Du]	€ 5.80	
Potassio [S/U/dU/(Sg)Er]	€ 4.38	
(Na) Sodio (S/U/Du/(Sg)Er/LB)	€ 4.35	
Proteine [S/U/Du/LB]	€ 4.35	
Urine Esame Chimico Fisico E Microscopico	€ 5.80	
Test Di Gravidanza:Gonadotropina Corionica Urinaria	€ 17.15	
Test di gravidanza: Gonadotropina corionica BHCG	€ 32.50	
(Apto) Aptoglobina	€ 10.88	
(Pt) Tempo Di Protrombina (Pt)	€ 6.60	
(Ptt) Tempo Di Tromboplastina Parziale	€ 7.25	
Gamma Glutamil Transpeptidasi (Gamma Gt)	€ 4.35	
(Cpk) Creatinchinasi (Cpk O Ck)	€ 5.80	



SicB

Anticorpi Anti nucleo (ANA)	€ 20.00	
Proteina C Reattiva: Dosaggio Quantitativo	€ 14.50	
Albuminuria nelle Urine 24 H	€ 13.05	
Rapporto Proteinuria/Creatinuria(somma 90.16.3-90.38.5)	€ 8.70	
Virus Epatite B [HBV] Anticorpi HBcAg (91.17.5)	€ 30.00	
Virus Epatite B <HBV> Antigene HBsAg (91.18.5)	€ 30.00	In accordo al protocollo
Estrazione di DNA O RNA da Sangue Periferico, Tessuti, Colture Cellulari, Villi Coriali (91.36.5)	€ 80.00	Se Anti-HBcAg positivo in pazienti HBsAg negativi
Virus Epatite B <HBV> Acidi Nucleici Ibridazione (Previa Reazione Polimerasica A Catena) (91.17.3)	€ 180.00	Se Anti-HBcAg positivo in pazienti HBsAg negativi
Virus Epatite C <HCV> Anticorpi (91.19.5)	€ 30.00	In accordo al protocollo
Estrazione di DNA O RNA da Sangue Periferico, Tessuti, Colture Cellulari, Villi Coriali (91.36.5)	€ 80.00	Se Anti-HCV Positivo
Virus Epatite C <HCV> Analisi Quantitativa di HCV RNA (91.19.4)	€ 205.00	Se Anti-HCV Positivo
Virus Immunodef. Acquisita <HIV 1-2> Anticorpi (91.22.4)	€ 30.00	In caso di sospetto clinico
Virus Immunodef. Acquisita <HIV1-2> Anticorpi Immunoblotting (Saggio di Conferma) (91.22.5)	€ 230.00	Se HIV positivo
Virus Epatite B <HBV> Anticorpi HBsAg (91.18.3)	€ 30.00	In caso di EA
Virus Epatite A [HAV] Anticorpi IgG (91.17.1)	€ 30.00	In caso di EA (da eseguire presso H Niguarda)
Virus Epatite A [HAV] Anticorpi IgM (91.17.2)	€ 30.00	In caso di EA (da eseguire presso H Niguarda)
Biopsia Percutanea Con Tac	€ 600.00	
Biopsia Percutanea Con Ecografia	€ 400.00	
Ecografia Addome Completo	€ 150.00	
Ecografia della cute e del tessuto sottocutaneo	€ 110.00	
Blocchetto di materiale da inviare allo Sponsor per lo svolgimento di indagini traslazionali	€ 100.00	
Sezioni in bianco per esami speciali per singola sezione (cadauno)	€ 20.00	
Esame istologico (inclusione unica)	€ 250.00	
Esame istologico (inclusioni multiple)	€ 500.00	
gestione dei materiali e/o stoccaggi campioni biologici	€ 500.00	
Separazione Plasma/Siero, Preparazione Aliquote E Invio E Lab Centralizzato Di Campione Per Biochimica+Coagulazione per ogni timepoint	€ 30.00	
Separazione Plasma/Siero, Fluidi Biologici Preparazione Aliquote E Invio A Lab Centralizzato Di Campione Per Biomarker/Ctc/Anticorpi/Farmacodinamica per ogni tipo di campione, per ogni timepoint	€ 30.00	
Separazione Plasma/Siero, Preparazione Aliquote E Invio A Lab Centralizzato Di Campione Per Farmacocinetica Prelievo Singolo/Multipli per ogni tipo di campione per ogni timepoint	€ 25.00	
Preparazione E Invio A Lab Centralizzati Di Tessuto Tumorale per ogni invio	€ 20.00	

J1S-MC-JV02\_LoA\_Biparty\_INT\_502\_Ferrari\_30aprile2020

Pagina 14 di 16

SicB

Preparazione E Invio Di Sangue A Lab Di Sangue Intero Per Ematologia/Farmacogenetica per ogni tipo di campione, per ogni timepoint	€ 20.00	
Ripetizione/addizionale firma del consenso Informato se il pziente pediatrico compie 18 anni durante il periodo in studio, se fatto in accordo al protocollo	€ 60.00	
Valutazione componente ortopedica, se effettuata in accordo al protocollo	€ 280.00	
Degenza DHM	€ 500,00	
Degenza per Giorno	€ 500,00	
Trattamenti di durata superiore a 4 h fino a 8 h	€ 410,00	
Visita oculistica	€ 200,00	
Sedazione/Narcosi	€ 400,00	
Terapia Intensiva-Degenza Giornaliera-	€ 3.500,00	
site start-up fee (una tantum alla sottoscrizione della convenzione)	€ 1,500.00	cod. INT: 1001 +1013+1015
regulatory maintenance (Attività di conservazione dei materiali oltre il decimo per ogni anno)	€ 100.00	cod. INT:1009
Archiving (una tantum alla sottoscrizione della convenzione)	€ 500.00	cod. INT:1005
close out	€ 250.00	cod. INT:1008
monitoring fee (una tantum alla sottoscrizione della convenzione)	€ 250.00	cod. INT:1007
amendment fee	€ 250.00	cod. INT:1014
Lab set up (una tantum alla sottoscrizione della convenzione)	€ 500.00	cod. INT 1002
codice INT 1003	€ 30.00	Per ogni visita da studio
codice INT 1004	€ 70.00	Per ogni visita da studio
codice INT 1006	€ 50.00	Per ogni visita da studio

#### Allegato B

- Dato personale - qualsiasi informazione riguardante una persona fisica identificata o identificabile ("interessato"); si considera identificabile la persona fisica che può essere identificata, direttamente o indirettamente, con particolare riferimento a un identificativo come il nome, un numero di identificazione, dati relativi all'ubicazione, un identificativo online o a uno o più elementi caratteristici della sua identità fisica, fisiologica, genetica, psichica, economica, culturale o sociale;
- Trattamento - qualsiasi operazione o insieme di operazioni, compiute con o senza l'ausilio di processi automatizzati e applicate a dati personali o insiemi di dati personali, come la raccolta, la registrazione, l'organizzazione, la strutturazione, la conservazione, l'adattamento o la modifica, l'estrazione, la consultazione, l'uso, la comunicazione mediante trasmissione, diffusione o qualsiasi altra forma di messa a disposizione, il raffronto o l'interconnessione, la limitazione, la cancellazione o la distruzione;
- Pseudonimizzazione - il trattamento dei dati personali tale che i dati non possano più essere attribuiti a un interessato specifico senza l'utilizzo di informazioni aggiuntive, a condizione che tali informazioni aggiuntive siano conservate separatamente e soggette a misure tecniche e organizzative intese a garantire che tali dati personali non siano attribuiti a una persona fisica identificata o identificabile;

- Titolare del trattamento - la persona fisica o giuridica, l'autorità pubblica, il servizio o altro organismo che, singolarmente o insieme ad altri, determina le finalità e i mezzi del trattamento di dati personali; quando le finalità e i mezzi di tale trattamento sono determinati dal diritto dell'Unione o degli Stati membri, il titolare del trattamento o i criteri specifici applicabili alla sua designazione possono essere stabiliti dal diritto dell'Unione o degli Stati membri;
- Responsabile del trattamento - la persona fisica o giuridica, l'autorità pubblica, il servizio o altro organismo che tratta dati personali per conto del titolare del trattamento;
- Consenso dell'interessato - qualsiasi manifestazione di volontà libera, specifica, informata e inequivocabile dell'interessato, con la quale lo stesso manifesta il proprio assenso, mediante dichiarazione o azione positiva inequivocabile, che i dati personali che lo riguardano siano oggetto di trattamento;
- Violazione dei dati personali - la violazione di sicurezza che comporta accidentalmente o in modo illecito la distruzione, la perdita, la modifica, la divulgazione non autorizzata o l'accesso ai dati personali trasmessi, conservati o comunque trattati;
- Dati relativi alla salute - i dati personali attinenti alla salute fisica o mentale di una persona fisica, compresa la prestazione di servizi di assistenza sanitaria, che rivelano informazioni relative al suo stato di salute;
- Dati genetici - i dati personali relativi alle caratteristiche genetiche ereditarie o acquisite di una persona fisica che forniscono informazioni univoche sulla fisiologia o sulla salute di detta persona fisica, e che risultano in particolare dall'analisi di un campione biologico della persona fisica in questione;
- Campione biologico - ogni campione di materiale biologico da cui possano essere estratti dati genetici caratteristici di un individuo;
- Sponsor/Promotore - la persona, società, istituzione oppure organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica;
- CRO – organizzazione di ricerca a Contratto alla quale lo sponsor può affidare una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione clinica;
- Monitor – il responsabile del monitoraggio della Sperimentazione individuato dallo sponsor/CRO;
- Auditor – il responsabile della esecuzione della verifica sulla conduzione della Sperimentazione, come parte integrante della assicurazione di qualità, individuato dallo sponsor/CRO.