



DETERMINAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE

n. 316 DG del -7 AGO 2020

OGGETTO

APPROVAZIONE DEL CONTRATTO CON ROCHE S.P.A. PER LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA DI CUI AL PROTOCOLLO DI STUDIO N. CO41863 APPROVATA DAL COMITATO ETICO DELLA FONDAZIONE NELLA SEDUTA DEL 15 GIUGNO 2020 – PROTOCOLLO INT N. 125/20

Attestazione di legittimità e regolarità dell'istruttoria

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

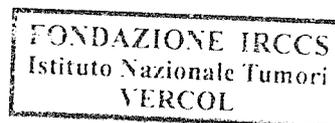
In base alle attestazioni rese dal dirigente competente all'adozione del provvedimento e alle verifiche contabili svolte:

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

l'atto si compone di 36 pagine di cui 30 pagine di allegati parte integrante
atti n. 1.06.05 -322./2020
/sc



s.c. Affari Generali e Legali
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 Roche S.p.A., con sede legale e amministrativa in Monza, Viale G. B. Stucchi 110 -che agisce per conto di F. Hoffmann-La Roche Ltd. Basel (Svizzera)-(Promotore), intende condurre una sperimentazione clinica dal titolo: “Studio di fase Ib/II, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico volto a valutare sicurezza, tollerabilità, farmacocinetica ed efficacia di venetoclax in associazione a trastuzumab emtansine, in pazienti con tumore mammario localmente avanzato o metastatico, HER2-positivo, precedentemente trattato”, protocollo di studio n. CO41863, da svolgersi sotto la responsabilità scientifica della dott.ssa Sara Cresta, Dirigente Medico presso la s.c. Oncologia Medica 1 della Fondazione, di cui è Direttore il prof. Filippo de Braud, 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. Cure Palliative, terapia del dolore e riabilitazione, con la s.c. Endoscopia Diagnostica e chirurgia endoscopica, con la s.c. Day Hospital e Terapia Ambulatoriale Oncologica, con la s.c. Anestesia e Rianimazione, con la s.s. Terapia Intensiva, con la s.c. Farmacia, con la s.s.d. Oncologia-Cure di supporto al paziente e con la s.s. Clinical Trials Center della Fondazione;

preso atto che,

- nella seduta del 15 giugno 2020, il Comitato Etico della Fondazione ha rilasciato parere favorevole, attribuendo il numero INT 125/20 alla sperimentazione clinica di cui al protocollo di sperimentazione clinica 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 24 luglio 2020 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 1;

visti

- la documentazione necessaria alla formalizzazione dell’accordo contrattuale, pervenuta dal Comitato Etico della Fondazione in data 24 luglio 2020 e depositata in atti al relativo fascicolo;
- il certificato di assicurazione relativo alla polizza assicurativa n. 30.360.747 con la Compagnia Allianz Global Corporate & Specialty SE – Rappresentanza Generale per l’Italia, 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;

preso atto del piano di spesa, predisposto dalla dott.ssa Sara Cresta e pervenuto alla s.s. Trasferimento Tecnologico (TTO) in data 12 giugno 2020, nonché delle clausole economiche contenute nel contratto di cui trattasi che prevedono:

- il pagamento da parte del Promotore dei seguenti importi (oltre I.V.A. se e in quanto dovuta), da destinare alla s.c. Oncologia Medica 1 della Fondazione:
 - € 2.180,00, per ogni paziente eleggibile, completato e valutabile incluso e trattato secondo il protocollo;
 - € 150,00, per ogni Screen Failure, oltre alle attività diagnostico-strumentali e di laboratorio effettivamente eseguite;
 - € 150,00, per ogni Ri-screening, oltre alle attività diagnostico-strumentali e di laboratorio effettivamente eseguite;
 - € 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'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 dei seguenti importi (oltre I.V.A. se ed in quanto dovuta) relativi alle attività di gestione dello studio, da destinare alla s.s. Clinical Trials Center:
 - € 250,00, quale compenso forfettario per l'attività di attivazione dello studio (prestudy e attività complementari);
 - € 250,00, quale compenso forfettario per l'attività di chiusura studio (Riconciliazione dati);
 - € 70,00, per l'attività di "Study Coordinator" ad ogni visita;
 - € 30,00, per l'attività di "Data Entry" ad ogni visita;
 - € 500,00, quale compenso forfettario per l'attività di Audit GCP;
 - € 500,00, quale compenso forfettario per l'attività del Medico farmacologo per la gestione di studi di Fase 1;
 - € 500,00, quale compenso forfettario per l'attività di QA GCP;
- l'ulteriore pagamento da parte del Promotore dei seguenti importi (oltre I.V.A. se ed in quanto dovuta):
 - € 500,00, quale compenso forfettario per l'attività di predisposizione del contratto; € 250,00, quale compenso forfettario per ogni predisposizione emendamento, se applicabile, da destinare alla s.s. Trasferimento Tecnologico (TTO);
 - € 500,00, quale compenso forfettario per l'attività di fatturazione e gestione incassi, da destinare alla s.c. Risorse Economico Finanziarie e Libera Professione;
- l'ulteriore corresponsione dell'importo di € 500,00, oltre I.V.A., se e in quanto dovuta, per ogni degenza, se clinicamente indicato in caso di biopsia e/o Serious Adverse Event (SAE), nonché dell'importo di € 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 se clinicamente indicato;

s.c. Affari Generali e Legali
Il Direttore



- l'ulteriore pagamento da parte del Promotore dei seguenti importi (oltre I.V.A., se e in quanto dovuta), da destinare 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; € 200,00, quale compenso forfettario per la gestione del farmaco a temperatura controllata; € 250,00, quale compenso forfettario per il sistema Interactive Web Response System (IWRS); € 20,00, per il materiale da impiegare per ogni infusione; € 60,00, per ogni dispensazione del farmaco infusionale + Linee Guida; € 30,00, per ogni dispensazione di farmaco orale come doppio cieco (cad); € 200,00 quale compenso forfettario per la gestione logistica del CREDO BOX, se non ritirato entro le 24 ore; € 500,00 quale compenso forfettario per la gestione logistica del CREDO BOX oltre le 24 ore con gestione rapporti corriere da parte della s.c. Farmacia; € 100,00, per ogni eventuale avvio allo smaltimento del farmaco residuo/scaduto;
- l'ulteriore pagamento da parte del Promotore degli importi relativi alle attività diagnostico-strumentali e di laboratorio, meglio specificati nella scheda "Attività diagnostico-strumentali e di laboratorio", allegata al presente provvedimento, di cui forma parte integrante e sostanziale;
- l'effettuazione dei pagamenti su base trimestrale, a fronte di emissione di regolare fattura;
- la previsione di arruolamento presso la Fondazione di un numero di circa 10 pazienti (circa 3/4 per la Fase Ib e circa 6/7 per la Fase II della sperimentazione clinica);
- la fornitura gratuita, da parte del Promotore, dei prodotti oggetto della sperimentazione clinica (Venetoclax, Trastuzumab Emtasine e Placebo), nonché la fornitura di ogni altro materiale necessario (CRF elettroniche, kit per raccolta ed invio a laboratorio centralizzato di campioni ematici e/o tissutali, materiale per allestimento e somministrazione terapia infusionale ove necessario, piattaforme di invio immagini radiologiche, ed altro eventuale materiale necessario), nelle quantità e modalità necessarie all'esecuzione della sperimentazione clinica, per tutta la durata della medesima, la cui conclusione è prevista indicativamente per il mese di maggio 2024;

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 contratto di cui trattasi, precedentemente concordato con la s.s. Trasferimento Tecnologico (TTO), inoltrato sottoscritto digitalmente dal Promotore, pervenuto in data 28 luglio 2020 e reso sottoscritto in formato digitale dallo Sperimentatore Principale in data 31 luglio 2020;

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

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



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

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

DETERMINA

- 1- di approvare il contratto con Roche S.p.A., con sede legale e amministrativa in Monza, Viale G. B. Stucchi 110 -che agisce in nome e per conto di F. Hoffmann-La Roche Ltd. Basel- (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. 125/20, da svolgersi sotto la responsabilità scientifica della dott.ssa Sara Cresta, Dirigente Medico presso la s.c. Oncologica Medica 1, di cui è Direttore il prof. Filippo de Braud;
- 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, trattamento dei pazienti, meglio specificati in premessa, sul codice identificativo interno n. Q/20/125, a disposizione della s.c. Oncologia Medica 1 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;
 - il 90% degli importi relativi alle attività di gestione studio sul codice identificativo interno n. Q/20/125, a disposizione della s.c. Oncologia Medica 1 e il restante 10% per “Recupero spese generali”, sul codice identificativo interno n. V/11/GEN;
 - il 90% degli importi relativi alle attività di gestione studio, sul codice identificativo Q/18/CTC, a disposizione della s.s. Clinical Trials Center 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 e di laboratorio previste dal Protocollo di sperimentazione clinica e specificati nell'allegata scheda "Attività diagnostico-strumentali e di laboratorio" 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.

per

IL DIRETTORE GENERALE

dott. Stefano Manfredi

**Attività diagnostico-strumentali e di laboratorio (Prot. INT 125/20):**

ECG con intervalli	€ 90,00
Visita cardiologica	€ 200,00
Ecocolordopplergrafica cardiaca	€ 130,00
<i>da eseguire presso la s.c. Cardiologia</i>	
Ematologia	€ 17,43
Biochimica	€ 55,41
Urine Esame Chimico Fisico e Microscopico	€ 5,80
(Pt) Tempo di Protrombina (PT)	€ 6,60
(Ptt) Tempo di Tromboplastina Parziale	€ 7,25
Creatinina	€ 4,35
Potassio	€ 4,38
Calcio totale	€ 4,45
Lattato deidrogenasi	€ 3,50
Urato	€ 4,35
Funzionalità tiroidea	€ 65,72
Proteina C reattiva: dosaggio quantitativo	€ 14,50
Fosfato inorganico	€ 5,80
Test di gravidanza su urine	€ 17,15
Test di gravidanza su siero	€ 32,50
<i>da eseguire presso la s.c. Medicina di Laboratorio (Analisi Chimico-Cliniche)</i>	
TAC singolo distretto c/s mdc	€ 280,00
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
RMN singolo distretto	€ 450,00
RMN del cervello e del tronco encefalico, s/c mdc	€ 400,00
RMN muscolo scheletrica s/c mdc	€ 450,00
Biopsia percutanea ecoguidata della mammella	€ 234,00
Biopsia tessuti molli	€ 100,00
Radiografia del torace di routine	€ 100,00
Ecografia della mammella bilaterale	€ 100,00
Ecografia della mammella monolaterale	€ 90,00
Mammografia bilaterale	€ 130,00
Mammografia monolaterale	€ 100,00
CD anonimi	€ 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
Separazione Plasma/Siero e Invio e Lab per Biomarker/ctc/anticorpi/farmacodinamica (9052)	€ 30,00
Separazione Plasma/Siero, preparazione Aliquote per Farmacocinetica (9056)	€ 25,00
Preparazione e Invio a Lab Centralizzati di Tessuto Tumorale (9057)	€ 20,00
Separazione Plasma/Siero, preparazione Aliquote e invio a Lab. Centr. di campioni per DNA circolante (9053)	€ 30,00
Gestione dei materiali e/o stoccaggi campioni biologici (9061)	€ 500,00
<i>da eseguire presso il Laboratorio di Farmacologia della s.c. Oncologia Medica 1</i>	
Trattamenti di durata mag. di 10 minuti e fino a 1 h	€ 150,00
Trattamenti di durata superiori a 1 h e fino a 4 h	€ 250,00
Trattamenti di durata superiore a 4 h e fino a 8 h.	€ 410,00
<i>da eseguire presso la s.c. Day Hospital e Terapia Ambulatoriale Oncologica</i>	
Sezioni in bianco per esami speciali per singola sezione per 20 sezioni	€ 20,00



Blocchetto di materiale da inviare allo sponsor	€ 100,00
Esame istologico (inclusione unica)	€ 250,00
Esame istologico (inclusioni multiple)	€ 500,00
<i>da eseguire presso la s.c. Anatomia Patologica 2</i>	
Scintigrafia ossea o articolare	€ 242,28
PET	€ 1.622,79
Angiocardioscintigrafia dell'equilibrio	€ 277,11
CD anonimi	€ 120,00
<i>da eseguire presso la s.c. Medicina Nucleare</i>	
Virus Epatite B [HBV] Anticorpi HBcAg (91.17.5)	€ 30,00
Virus Epatite B <Hbv> Antigene Hbsag (91.18.5)	€ 30,00
Virus Epatite B <HBV> Ibridazione (Previa Reazione Polimerasica A Catena) (91.17.3)	€ 180,00
Virus Epatite C <HCV> Anticorpi (91.19.5)	€ 30,00
Virus Immunodef. Acquisita <HIV 1-2> Anticorpi (91.22.4)	€ 30,00
Virus Immunodef. Acquisita <HIV1-2> Anticorpi Imm. (Saggio di Conferma) (91.22.5)	€ 230,00
Virus Epatite C <HCV> Analisi Quantitativa di HCV RNA (91.19.4)	€ 205,00
Estrazione di DNA O RNA da Sangue Periferico, Tessuti, Colture, Villi Coriali (91.36.5)	€ 80,00
<i>da eseguire presso la s.c. Immunoematologia e Medicina trasfusionale (SIMT)</i>	
Consulto terapia intensiva	€ 200,00
<i>da eseguire presso la s.s. Terapia Intensiva</i>	
Consulto neurologico	€ 200,00
<i>da eseguire presso la s.c. Cure Palliative, terapia del dolore e riabilitazione</i>	
Broncoscopia con biopsia	€ 350,00
<i>da eseguire presso la s.c. Endoscopia diagnostica e chirurgia endoscopica</i>	
Terapia di supporto presso la struttura oncologia-terapia di supporto al paziente oncologico (**Gli eventuali emocomponenti utilizzati vengono fatturati alla tariffa ministeriale)	€ 275,00
<i>da eseguire presso la s.s.d. Cure al paziente oncologico</i>	
Biopsia cute e tessuto sottocutaneo	€ 100,00

CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA SU MEDICINALI "STUDIO DI FASE Ib/II, RANDOMIZZATO, IN DOPPIO CIECO, CONTROLLATO CON PLACEBO, MULTICENTRICO VOLTO A VALUTARE SICUREZZA, TOLLERABILITÀ, FARMACOCINETICA ED EFFICACIA DI VENETOCLAX IN ASSOCIAZIONE A TRASTUZUMAB EMTANSINE, IN PAZIENTI CON TUMORE MAMMARIO LOCALMENTE AVANZATO O METASTATICO, HER2-POSITIVO, PRECEDENTEMENTE TRATTATO"

CODICE PROTOCOLLO: CO41863

TRA

Fondazione IRCCS "Istituto Nazionale dei Tumori" (d'ora innanzi denominata "Ente"), con sede e domicilio fiscale in Milano, via Venezian 1, C.F. n. 80018230153 e P. IVA n. 04376350155, nella persona del suo Direttore Generale, Dott. Stefano Manfredi

E

Roche S.p.A. – società unipersonale, che agisce per conto di F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Svizzera, Promotore della sperimentazione, con sede legale e amministrativa in Monza, Viale G.B. Stucchi 110, CF/P. IVA/Registro delle Imprese di Milano, Monza Brianza, Lodi n. 00747170157, Capitale € 34.056.000 i.v., rappresentata dai procuratori Dott.ssa Ilaria Maruti e Dott.ssa Simona Re, (di seguito per brevità "Promotore")

di seguito per brevità denominati/e singolarmente/collettivamente "la Parte/le Parti"

Premesso che:

- è interesse del Promotore effettuare la sperimentazione clinica dal titolo: "Studio di fase Ib/II, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico volto a valutare sicurezza, tollerabilità, farmacocinetica ed efficacia di venetoclax in associazione a trastuzumab emtansine, in pazienti con tumore mammario localmente avanzato o metastatico, HER2-positivo, precedentemente trattato" (di seguito "Sperimentazione"), avente ad oggetto il Protocollo n. CO41863 e suoi successivi emendamenti debitamente approvati (di seguito "Protocollo"), codice EudraCT n. 2019-004200-35 presso l'Ente, sotto la responsabilità della Dott.ssa Sara Cresta, in qualità di Responsabile scientifico della Sperimentazione oggetto del presente Contratto (di seguito "Sperimentatore principale"), Dirigente Medico presso la s.c. Oncologia Medica 1 della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori (di seguito Centro di Sperimentazione), diretta dal prof. Filippo de Braud;
- il Centro di Sperimentazione, sotto la responsabilità dello Sperimentatore principale, parteciperà sia allo stadio di fase Ib che allo stadio di fase II previsti dal Protocollo;
- il Promotore individua quale proprio referente scientifico per la parte di propria competenza la Dott.ssa Simona Re. Il Promotore può modificare il referente scientifico per la parte di propria competenza con notifica scritta all'Ente;
- il Centro di Sperimentazione possiede le competenze tecniche e scientifiche per la Sperimentazione ed è struttura adeguata alla conduzione della Sperimentazione nel rispetto della normativa vigente;
- lo Sperimentatore principale e i collaboratori che svolgono qualsiasi parte della Sperimentazione sotto la supervisione dello Sperimentatore principale (di seguito "Co-sperimentatori") sono idonei alla conduzione della Sperimentazione in conformità alla normativa applicabile, conoscono il Protocollo e le norme di Buona Pratica Clinica e possiedono i requisiti normativi e

1

regolamentari necessari, compresa l'assenza di conflitto di interessi con il Promotore, nel rispetto della normativa vigente;

- salvo quanto eventualmente, successivamente, diversamente concordato per iscritto dalle Parti, l'Ente dovrà condurre la Sperimentazione esclusivamente presso le proprie strutture;
- l'Ente è dotato di apparecchiature idonee, necessarie all'esecuzione della Sperimentazione secondo quanto indicato nel Protocollo;
- il Promotore ha presentato ad AIFA (di seguito "Autorità Competente"), in virtù del D. L. n. 158 del 13 settembre 2012 ("Decreto Balduzzi"), convertito con L. n. 189 del 8 novembre 2012, nei termini previsti dalla normativa, la domanda di autorizzazione allo svolgimento della Sperimentazione;
- in data 15/06/2020, il Comitato Etico competente e coordinatore in Italia per la Sperimentazione ha espresso Parere Unico favorevole all'effettuazione della Sperimentazione presso l'Ente;
- ai sensi del D.M. del 14 luglio 2009, il Promotore ha stipulato la polizza assicurativa come meglio precisato al successivo art. 7 del presente Contratto.

Tutto ciò premesso, tra le Parti si conviene e si stipula quanto segue:

Art. 1 - Premesse

1.1 Le premesse, il Protocollo, anche se non materialmente accluso, e tutti gli allegati, incluso il budget (Allegato A) e il glossario relativo alla protezione dati personali (Allegato B), fanno parte integrante e sostanziale del presente Contratto.

Art. 2 - Oggetto

2.1 Il Promotore affida all'Ente l'esecuzione della Sperimentazione alle condizioni indicate nel presente Contratto, in accordo col Protocollo, con gli eventuali successivi emendamenti, nonché con le modifiche al presente Contratto/budget da questi derivanti e formalizzate mediante i necessari atti di modifica tempestivamente sottoscritti.

2.2 La Sperimentazione deve essere condotta nel più scrupoloso rispetto del Protocollo, nella versione vigente, accettata dallo Sperimentatore principale e approvata dal Comitato Etico e dall'Autorità Competente, in conformità alla vigente normativa in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali e ai principi etici e deontologici che ispirano l'attività medica dei professionisti a vario titolo coinvolti.

2.3 La Sperimentazione deve essere altresì condotta in conformità ai principi contenuti nella Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la Biomedicina, nella Dichiarazione di Helsinki nella versione aggiornata, nella Dichiarazione di Istanbul del 2008, nelle vigenti regole della Buona Pratica Clinica, e in conformità delle leggi applicabili in tema di trasparenza e prevenzione della corruzione, nonché di protezione dei dati personali secondo la normativa vigente.

2.4 Con la sottoscrizione del presente Contratto, le Parti dichiarano di conoscere e accettare il contenuto di quanto sopra richiamato.

2.5 Il Promotore e lo Sperimentatore principale, avendo l'obbligo di tutelare la salute dei pazienti, quando ricorrano le circostanze, possono adottare urgenti e adeguate misure a tutela della sicurezza dei pazienti, quali la sospensione temporanea della Sperimentazione (interruzione del trattamento per i pazienti già coinvolti nella Sperimentazione, ovvero interruzione dell'inclusione di nuovi

soggetti), anche in assenza delle necessarie approvazioni dal parte del Comitato Etico e dell’Autorità Competente, fermo restando l’obbligo per il Promotore di informare immediatamente il Comitato Etico e l’Autorità Competente, oltre che i partecipanti alla Sperimentazione in merito ai nuovi eventi, alle misure intraprese e al programma di provvedimenti da adottare, completando tempestivamente le procedure previste dalla vigente normativa.

In ottemperanza alle disposizioni contenute nella Determina dell’Agenzia Italiana del Farmaco (A.I.F.A.) N. 809/2015 ("Determina inerente i requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie, che eseguono sperimentazioni di fase I di cui all’articolo 11 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439 e di cui all’articolo 31, comma 3 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200", Gazzetta Ufficiale n. 158 del 10 luglio 2015) in merito alla comunicazione immediata allo Sperimentatore principale di eventuali nuovi dati di sicurezza/tossicologici dell’IMP utilizzato nella Sperimentazione di Fase I, il Promotore è responsabile della trasmissione tempestiva degli aggiornamenti di safety (Dear Investigator Letter, Urgent Safety Measure, Investigator’s Brochure).

2.6 Poiché la Sperimentazione prevede l’arruolamento competitivo dei pazienti, è prevista da parte dell’Ente l’inclusione di circa 10 soggetti, con il limite del numero massimo di 244 pazienti candidabili alla Sperimentazione a livello globale e dei termini previsti dal Promotore (circa 3/4 pazienti entro il mese di Febbraio 2021 – data stimata di fine arruolamento per lo stadio di fase Ib – e circa 6/7 pazienti entro il mese di Novembre 2022 – data stimata di fine arruolamento per lo stadio di fase II-).

Il periodo previsto di inclusione è suscettibile di modifiche in funzione del suo andamento anche a livello internazionale. Al raggiungimento del numero totale dei pazienti previsti per l’intera Sperimentazione, l’inclusione di ulteriori pazienti verrà automaticamente chiusa, indipendentemente dal numero di pazienti inclusi presso l’Ente, a eccezione dei pazienti che hanno già fornito il loro consenso a partecipare alla Sperimentazione, a meno che essi stessi non ritirino il consenso. Il Promotore provvederà a inviare all’Ente adeguata e tempestiva comunicazione.

Il mancato arruolamento di almeno un paziente entro 6 mesi dall’apertura del Centro di sperimentazione attribuirà al Promotore la facoltà di interrompere la Sperimentazione, con un preavviso di 15 giorni, senza che ciò comporti alcun diritto di risarcimento in capo alle Parti. Saranno corrisposti all’Ente gli importi relativi ad eventuali attività già svolte, in accordo al Protocollo di Sperimentazione, come precisato nell’Allegato A al presente Contratto.

Le Parti prendono atto che un eventuale aumento del numero di soggetti da trattare presso il Centro di Sperimentazione, dovrà essere preventivamente concordato tra lo Sperimentatore principale e il Promotore. Lo Sperimentatore principale ha la responsabilità della notifica dell’ampliamento al Comitato Etico. Resta inteso che l’aumento della casistica, effettuato alle suddette condizioni, non richiede la stipula di un atto integrativo al presente Contratto; le condizioni economiche per soggetto pattuite nello stesso, si applicheranno a tutti i soggetti aggiuntivi.

2.7 L’Ente e il Promotore conserveranno la documentazione inerente la Sperimentazione (fascicolo permanente “*trial master file*”) per il periodo di tempo secondo le specifiche indicate dalla vigente legislazione. L’Ente si impegna, dalla data di ultima sottoscrizione del presente Contratto, a conservare la documentazione per un periodo di 15 anni (o per un periodo più lungo, qualora ciò sia richiesto da altre norme applicabili o da un accordo economico tra Ente e Promotore). Il Promotore ha l’obbligo di comunicare al Centro di Sperimentazione il termine dell’obbligo di conservazione. A richiesta del Promotore, dopo lo scadere del termine suddetto, le Parti potranno concordare le condizioni di un ulteriore periodo di conservazione.

2.8 L'Ente e il Promotore, ciascuno per gli ambiti di propria competenza, si obbligano inoltre a conservare la citata documentazione adottando delle forme di digitalizzazione (o dematerializzazione) documentale. Indipendentemente dal fatto che l'archiviazione della documentazione inerente la Sperimentazione riguardi o meno dati personali (di natura particolare o meno), secondo le definizioni del Regolamento (UE) n. 679/2016, l'Ente e il Promotore dovranno adottare tutte le misure fisiche e tecniche di cui all'art. 32 del citato Regolamento (UE) n. 679/2016 ed effettuare gli eventuali controlli di sicurezza previsti dalla ISO 27011 e sue successive modificazioni, a protezione di dati, informazioni e documenti (sia cartacei che elettronici). Il sistema di archiviazione adottato dovrà garantire non solo l'integrità dei dati, delle informazioni e dei documenti cartacei ed elettronici, ma altresì la loro futura leggibilità per tutto il periodo previsto dall'obbligo di conservazione. Per l'espletamento di tale obbligazione, sia il Promotore che l'Ente potranno avvalersi di soggetti esterni che gestiscano tale obbligo di archiviazione.

2.9 Il Promotore, l'Ente e lo Sperimentatore principale devono rispettare le direttive, le indicazioni, le istruzioni e le raccomandazioni impartite dal Comitato Etico e dall'Autorità competente.

Art. 3 - Sperimentatore principale e Co-sperimentatori

3.1 Lo Sperimentatore principale sarà coadiuvato nell'esecuzione della Sperimentazione dal personale, sanitario e non sanitario, nonché da eventuali collaboratori incaricati dall'Ente stesso, designati dallo stesso e operanti sotto la sua responsabilità per gli aspetti relativi alla presente Sperimentazione, che sia qualificato per la conduzione della Sperimentazione, che abbia ricevuto preventivamente adeguata formazione prevista dalla normativa vigente dal Promotore e che abbia manifestato la propria disponibilità a partecipare alla Sperimentazione (di seguito Co-sperimentatori). Fermo quanto precede, non rientra nella definizione di 'Sperimentatori' il personale medico e non medico che nell'ambito della Sperimentazione svolga attività istituzionale propria (ad es. farmacisti ospedalieri che allestiscono i medicinali sperimentali).

3.2 Le Parti prendono atto che lo Sperimentatore principale è tenuto a ogni responsabilità e obbligo imposti a tale figura dalla normativa vigente in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali.

3.3 Il presente rapporto intercorre tra Promotore e l'Ente. Il Promotore è estraneo a rapporti esistenti tra l'Ente, lo Sperimentatore principale e Co-sperimentatori, restando quindi sollevato da qualsiasi pretesa che il personale dell'Ente coinvolto nella Sperimentazione dovesse avanzare in relazione alla Sperimentazione.

3.4 In relazione alla Sperimentazione oggetto del presente Contratto, è fatto divieto allo Sperimentatore principale e ai Co-sperimentatori di ricevere, direttamente o indirettamente, compensi dal Promotore, così come di avere contatti o intrattenere con il Promotore rapporti di qualsiasi natura, che non siano di carattere tecnico scientifico.

3.5 Qualora il rapporto tra lo Sperimentatore principale e l'Ente dovesse per qualsiasi ragione concludersi, l'Ente deve informarne tempestivamente per iscritto il Promotore, indicando il nominativo di un sostituto. L'indicazione del sostituto deve essere oggetto di approvazione da parte del Promotore e del Comitato Etico competente. L'Ente garantisce che il nuovo Sperimentatore principale abbia i requisiti idonei a proseguirla, accetti i termini e le condizioni del presente Contratto e assuma l'impegno di rispettare il Protocollo nell'esecuzione della Sperimentazione. Nelle more dell'approvazione dell'emendamento sostanziale di cambio dello Sperimentatore principale, lo Sperimentatore principale inizialmente indicato garantisce la necessaria attività sperimentale.

Nel caso in cui il Promotore non intenda accettare il nominativo del sostituto proposto dall'Ente oppure questi non proponga un sostituto, il Promotore potrà recedere dal presente Contratto in accordo a quanto previsto dall'art. 6.

3.6 Lo Sperimentatore principale prima di iniziare la Sperimentazione, deve acquisire il consenso informato del paziente o del suo rappresentante legale, secondo quanto previsto dalla vigente normativa in materia di sperimentazioni cliniche, oltre che ai sensi e per gli effetti del Regolamento (UE) 2016/679 e relativa normativa italiana di adeguamento (D. Lgs. n.196 del 30 Giugno 2003, così come modificato dal D. Lgs. n. 101 del 10 Agosto 2018).

Deve essere prestato anche il consenso al trattamento dei dati personali ai sensi e per gli effetti della vigente normativa nazionale e comunitaria in materia di protezione dei dati personali e sue successive modificazioni, come successivamente declinato all'art. 10.

3.7 Lo Sperimentatore principale deve fornire informazioni al Promotore e al Comitato Etico in merito all'andamento della Sperimentazione e comunicare tempestivamente al Promotore l'eventuale verificarsi di eventi avversi seri, fatti salvi gli eventuali obblighi di segnalazione al Comitato Etico previsti dalla vigente normativa, e oltre ogni altra informazione clinica di rilievo per la conduzione della Sperimentazione indicato nel Protocollo (ad esempio gravidanza) direttamente o indirettamente correlabili all'esecuzione della Sperimentazione, secondo quanto previsto dal Protocollo della Sperimentazione, dalle norme di Buona Pratica Clinica e dalla normativa applicabile in materia di farmacovigilanza e sperimentazioni cliniche di medicinali.

3.8 L'Ente garantirà che lo Sperimentatore principale si impegni altresì a garantire lo svolgimento della Sperimentazione secondo i più elevati standard di diligenza.

3.8.1 Lo Sperimentatore principale deve consegnare tutte le Schede Raccolta Dati (Case Report Forms-CRF) correttamente compilate, entro 5 giorni lavorativi dalla visita del paziente, in formato cartaceo o elettronico, e comunque con tempestività come da GCP, entro i termini previsti dal Protocollo della Sperimentazione.

3.8.2 Lo Sperimentatore principale si impegna altresì a risolvere le richieste di chiarimento (*queries*) generate dal Promotore entro i termini previsti dal Protocollo della Sperimentazione.

3.8.3 Per verificare la corrispondenza tra i dati registrati nelle Schede Raccolta Dati e quelli contenuti nei documenti originali (per es. cartella clinica), l'Ente e lo Sperimentatore principale consentono l'accesso diretto ai dati originali durante le visite di monitoraggio e nel corso di eventuali *audit* promossi da Promotore e ispezioni da parte delle Autorità Competenti, incluse le modalità da remoto, purché non vengano violate le norme in materia di riservatezza e di protezione dei dati personali dei pazienti.

3.8.4 L'Ente e lo Sperimentatore principale, informati con congruo preavviso, devono consentire il corretto svolgimento dell'attività di monitoraggio e di auditing presso il Centro di Sperimentazione da parte del personale del Promotore o di società terza incaricata dallo stesso e da parte dell'Autorità Competente, attività effettuate per garantire la regolare esecuzione della Sperimentazione.

3.9 L'Ente avviserà tempestivamente il Promotore qualora un'Autorità Competente comunichi all'Ente un avviso di ispezione/*audit* relativo alla Sperimentazione e, se non negato espressamente dall'Autorità Competente, l'Ente autorizzerà il Promotore a parteciparvi, inviando nel contempo al Promotore ogni comunicazione scritta ricevuta e/o trasmessa ai fini o in risultanza dell'ispezione/*audit*.

3.10 Tali attività non devono però pregiudicare in alcun modo lo svolgimento dell'ordinaria attività istituzionale dell'Ente.

3.11 L'Ente o il Promotore garantiscono che i campioni biologici (sangue, urine, saliva ecc.) dei pazienti coinvolti nella Sperimentazione di cui al presente Contratto saranno utilizzati esclusivamente per la Sperimentazione oggetto del presente Contratto, secondo le previsioni del Protocollo e della vigente normativa. L'eventuale conservazione e successivo utilizzo sono vincolati all'acquisizione di uno specifico consenso informato da parte del paziente (o del genitore/tutore legale), al parere favorevole del Comitato Etico, nei limiti e con le garanzie previste dalle norme vigenti e dalle linee di indirizzo di cui all'art. 1 del D. Lgs 14 maggio 2018 n. 52.

Art. 4 - Medicinali Sperimentali e Materiali

4.1 Il Promotore si impegna a fornire gratuitamente all'Ente, per tutta la durata della Sperimentazione e nelle quantità necessarie e sufficienti all'esecuzione della Sperimentazione, i prodotti farmaceutici oggetto della Sperimentazione (Venetoclax, Trastuzumab Emtasine e Placebo) (in seguito "Medicinali Sperimentali"), nonché a fornire ogni altro materiale necessario all'esecuzione della Sperimentazione (quali, ad esempio: CRF elettroniche, kit per raccolta ed invio a laboratorio centralizzato di campioni ematici e/o tissutali, materiale per allestimento e somministrazione terapia infusione ove necessario, piattaforme di invio immagini radiologiche, ed altro eventuale materiale necessario) (di seguito "Materiali"). Le quantità dei Medicinali Sperimentali devono essere adeguate alla numerosità della casistica trattata.

4.2 Il Promotore si impegna a rendere disponibili i Medicinali Sperimentali oggetto della Sperimentazione al termine della medesima, oltre il periodo di osservazione, in accordo alle Policy Roche globali per i pazienti che abbiano ottenuto una risposta clinica favorevole per i quali si ritenga opportuno, in base al giudizio clinico, proseguire fino a quando i Medicinali Sperimentali non saranno resi disponibili tramite gli ordinari canali di dispensazione, in modo da garantire la continuità terapeutica.

4.3 I Medicinali Sperimentali devono essere inviati dal Promotore alla s.c. Farmacia dell'Ente che provvederà alla loro registrazione, appropriata conservazione e consegna allo Sperimentatore principale, così come previsto dal Protocollo e dalla normativa vigente.

4.4 I Medicinali Sperimentali dovranno essere muniti di adeguato documento di trasporto destinato alla s.c. Farmacia, con la descrizione del tipo di Medicinali Sperimentali, della loro quantità, del lotto di preparazione, dei requisiti per la conservazione, della scadenza e i riferimenti alla Sperimentazione (codice di Protocollo, Sperimentatore principale e Centro di Sperimentazione interessato).

4.5 L'Ente e lo Sperimentatore principale devono utilizzare i Medicinali Sperimentali e i Materiali forniti dal Promotore esclusivamente nell'ambito e per l'esecuzione della Sperimentazione. L'Ente non deve trasferire o cedere a terzi i Medicinali Sperimentali e i Materiali forniti dal Promotore ai sensi del presente Contratto.

4.6 L'Ente provvederà autonomamente all'avvio alla distruzione dei Medicinali Sperimentali scaduti o non altrimenti utilizzabili, ovvero non utilizzati al termine della Sperimentazione. L'Ente si impegna altresì a fornire al Promotore debita attestazione comprovante l'avvenuto avvio allo smaltimento, il tutto in conformità a quanto previsto dalla normativa vigente. Per tale attività, il Promotore corrisponderà all'Ente un importo di € 100,00 + IVA a procedura di avvio alla distruzione. Tale importo verrà esposto dall'Ente in fattura come "corrispettivo accessorio alla Sperimentazione per le attività di avvio allo smaltimento dei Medicinali Sperimentali".

Qualora l'Ente in via del tutto eccezionale non possa procedere con l'avvio allo smaltimento dei Medicinali Sperimentali scaduti o non altrimenti utilizzabili, ovvero non utilizzati al termine della Sperimentazione, i medesimi saranno integralmente ritirati dal Promotore, (o suo incaricato) e successivamente distrutti a sue spese.

Art. 5 - Corrispettivo

5.1 Il corrispettivo pattuito per paziente eleggibile, valutabile e completato secondo il Protocollo e per il quale è stata compilata validamente la relativa CRF/eCRF, comprensivo di tutte le spese sostenute dall'Ente per l'esecuzione della presente Sperimentazione e dei costi a compensazione di tutte le attività ad essa collegate, è pari ad:

- € 2.180,00 (duemilacentoottanta/00) + IVA per paziente incluso, come meglio dettagliato nel Budget qui allegato (Allegato "A" parte 1).

5.2 Il Promotore si impegna a corrispondere quanto dovuto ai sensi del presente articolo sulla base di quanto risulta da adeguato prospetto/rendiconto giustificativo, concordato tra le Parti, come declinato nell'Allegato A – parte A4.

Il pagamento del compenso di cui sopra verrà effettuato con la cadenza indicata nel Budget (Allegato A) sulla base del numero dei pazienti coinvolti nel relativo periodo, dei trattamenti da loro effettuati secondo Protocollo e in presenza delle relative CRF/eCRF debitamente compilate e ritenute valide dal Promotore in base alle attività svolte.

5.3 Tutti gli esami di laboratorio/diagnostico-strumentali e ogni altra prestazione/attività aggiuntiva non compresa nel corrispettivo pattuito per paziente eleggibile, richiesta dal Promotore, così come approvato dal Comitato Etico e dall'Autorità Competente e come dettagliato in Allegato A (parte 2), saranno rimborsati e fatturati dal Promotore in aggiunta al corrispettivo pattuito per paziente eleggibile.

5.4 L'Ente non riceverà alcun compenso per pazienti non valutabili a causa di inosservanza del Protocollo, di violazione delle norme di Buona Pratica Clinica o di mancato rispetto della normativa vigente in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali. L'Ente non avrà diritto ad alcun compenso anche per pazienti coinvolti successivamente alla comunicazione di interruzione e/o conclusione della Sperimentazione da parte del Promotore od oltre il numero massimo di soggetti da includere ai sensi del presente Contratto, ove non concordati con il Promotore.

5.5 Il Promotore provvederà, inoltre, a rimborsare all'Ente tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche, compresi eventuali ricoveri, non previste nel Protocollo o nei successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dal compenso sopra citato, qualora tali attività si rendano indispensabili per una corretta gestione clinica del paziente in Sperimentazione. Il rimborso sarà effettuato solo a condizione che tali attività e i relativi costi vengano tempestivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto al Promotore e approvati per iscritto dallo stesso, fermo restando la comunicazione in forma codificata dei dati personali del paziente.

5.6 Se nel corso dello svolgimento della Sperimentazione si rendesse necessario aumentare il supporto economico a favore dell'Ente, il Promotore potrà integrare, con un addendum/emendamento, il presente Contratto, prevedendo l'adeguato aumento del Budget qui allegato.

5.7 In ottemperanza alla Legge di Bilancio 2018 (comma 909) che prevede l'obbligo della fatturazione elettronica per le cessioni di beni e per la prestazione di servizi anche tra privati, l'Ente emetterà fatture emesse in formato XML (Extensible Markup Language) e trasmesse tramite il Sistema di Interscambio (SDI).

Il Promotore comunica i dati necessari per l'emissione della fattura elettronica:

RAGIONE SOCIALE **ROCHE S.p.A.**

CODICE DESTINATARIO: **SN4CSRI**

P. IVA n. **IT00747170157**.

5.8 I pagamenti effettuati per i servizi svolti dall'Ente rappresentano il corretto valore di mercato di detti servizi, poiché adeguati rispetto al tariffario applicabile presso l'Ente, sono stati negoziati a condizioni commerciali normali e non sono stati definiti sulla base del volume o valore di prescrizioni o comunque in riferimento a tali prescrizioni o altre attività economiche che si generino fra le Parti. A fronte delle attività svolte o delle spese sostenute includendo i Pazienti in Sperimentazione, al cui pagamento il Promotore sia tenuto, né l'Ente né lo Sperimentatore principale chiederanno altri rimborsi o corrispettivi ad altri soggetti.

5.9 Qualora durante il periodo di Follow-Up previsto dal Protocollo si rendesse necessario l'invio - tramite corriere espresso - al domicilio del paziente del Modulo di Consenso Informato emendato, il Promotore rimborserà all'Ente il costo per ciascun invio effettuato. L'invio del documento avverrà nel rispetto delle normative applicabili sulla tutela dei dati personali. Gli importi saranno corrisposti su base trimestrale (come da termini pagamento contratto) a fronte di fattura riportante l'imponibile della fattura del corriere + IVA. Il rimborso sarà effettuato solo a condizione che le spedizioni siano state tempestivamente documentate per iscritto al Promotore (fermo restando l'anonimato del paziente) mediante apposito Form fornito dal Promotore.

Tutti i costi relativi a voci non specificate nell'Allegato A non verranno rimborsati.

Art. 6 - Durata, Recesso e Risoluzione

6.1 Il presente Contratto produrrà effetti a partire dalla data di ultima sottoscrizione ("Data di decorrenza") e rimarrà in vigore sino all'effettiva conclusione della Sperimentazione presso l'Ente, prevista indicativamente per Maggio 2024, così come previsto nel Protocollo di Sperimentazione, salvo eventuali modifiche concordate tra le Parti.

Fermo restando quanto sopra, il presente Contratto produrrà i suoi effetti a seguito del rilascio di formale autorizzazione da parte dell'Autorità Competente.

6.2 L'Ente si riserva il diritto di recedere dal presente Contratto mediante comunicazione scritta e con preavviso di 30 giorni da inoltrare al Promotore con raccomandata A.R. o PEC. nei casi di:

- insolvenza del Promotore, proposizione di concordati anche stragiudiziali con i creditori del Promotore o avvio di procedure esecutive nei confronti del Promotore;
- cessione di tutti o di parte dei beni del Promotore ai creditori o definizione con gli stessi di un accordo per la moratoria dei debiti.

Il preavviso avrà effetto dal momento del ricevimento da parte del Promotore della comunicazione di cui sopra.

6.3 Il Promotore, ai sensi dell'art. 1373, comma secondo, Codice Civile, si riserva il diritto di recedere dal presente Contratto in qualunque momento per giustificati motivi mediante comunicazione scritta inviata a mezzo raccomandata A.R. o PEC, con preavviso di 30 giorni. Tale preavviso avrà effetto dal momento del ricevimento da parte dell'Ente di detta comunicazione.

In caso di recesso del Promotore sono comunque fatti salvi gli obblighi assunti e le spese effettuate dall'Ente alla data della comunicazione di recesso. In particolare, il Promotore corrisponderà all'Ente tutte le spese documentate e non revocabili che questo abbia sostenuto al fine di garantire la

corretta ed efficace esecuzione della Sperimentazione, nonché i compensi sino a quel momento maturati.

In caso di recesso anticipato, il Promotore ha diritto di ricevere, quale proprietario a titolo originario, tutti i dati e risultati, anche parziali, ottenuti dall'Ente nel corso della Sperimentazione e anche successivamente, se derivanti da o correlati a essa.

6.4 Ciascuna delle Parti può interrompere la Sperimentazione in qualunque momento con effetto immediato, rispettando quanto previsto dal comma 5 dell'art. 2, qualora abbia motivo, valido e documentabile, di ritenere che la prosecuzione della Sperimentazione possa rappresentare un rischio non accettabile per la sicurezza e la salute dei pazienti. In caso di interruzione della Sperimentazione, il Promotore corrisponderà all'Ente i rimborsi delle spese e i compensi effettivamente maturati e documentati fino a quel momento.

6.5 Resta peraltro inteso che lo scioglimento anticipato del presente Contratto non comporterà alcun diritto di una Parte di avanzare nei confronti dell'altra pretese risarcitorie o richieste di pagamento ulteriori rispetto a quanto convenuto.

6.6 Gli effetti del presente Contratto cesseranno automaticamente ai sensi dell'art. 1454 del Codice Civile italiano nel caso in cui una delle Parti non abbia adempiuto a uno dei principali obblighi previsti dal presente Contratto entro 30 giorni dalla richiesta scritta di adempimento presentata dall'altra Parte.

Resta in ogni caso salva l'applicabilità dell'art. 1218 e seguenti del Codice Civile.

6.7 In caso di risoluzione del presente Contratto, non derivante da violazioni da parte dell'Ente, questo avrà diritto al rimborso delle spese effettivamente sostenute per la Sperimentazione prima del ricevimento della notifica di risoluzione e a un compenso per i servizi proporzionale all'attività svolta sino al momento della risoluzione. L'Ente si impegna a restituire al Promotore eventuali importi già liquidati e relativi ad attività non svolte.

6.8 In tutti i casi di interruzione o di risoluzione del presente Contratto, sarà attuata ogni precauzione per garantire la massima tutela dei pazienti già coinvolti, in accordo con quanto previsto dal Protocollo approvato dal Comitato Etico, garantendo, laddove ritenuta clinicamente necessaria, la continuità terapeutica.

Art. 7 - Copertura assicurativa

7.1 Il Promotore dichiara di aver stipulato adeguata polizza assicurativa (n. 30.360.747, con la Compagnia Allianz Global Corporate & Specialty SE – Rappresentanza Generale per l'Italia) per la responsabilità civile verso terzi, a copertura del rischio di eventuali danni derivanti ai pazienti dalla partecipazione alla Sperimentazione, secondo quanto previsto dal D.M. 14 luglio 2009). La polizza assicurativa è stata ritenuta dal Comitato Etico rispettosa dei termini di legge e adeguatamente tutelante i soggetti coinvolti nella Sperimentazione.

7.2 Fatte salve le previsioni della L. 8 Marzo 2017, n. 24, la copertura assicurativa fornita dal Promotore è garantita rispetto alle ipotesi di responsabilità civile del Promotore, del Centro di Sperimentazione sede della Sperimentazione, dello Sperimentatore principale, e degli altri Sperimentatori coinvolti presso il Centro di Sperimentazione dell'Ente.

7.3 Il Promotore si fa carico delle conseguenze connesse a eventuali inadeguatezze, anche sopravvenute, della copertura assicurativa in argomento.

7.4 Il Promotore in particolare, nel caso in cui intenda recedere dal presente Contratto, garantisce che la Società assicuratrice assicuri in ogni caso la copertura dei soggetti già inclusi nella

Sperimentazione anche per il prosieguo della Sperimentazione ai sensi dell'art. 2 comma III del D.M. 14/07/09.

7.5 L'Ente è tenuto a comunicare l'esistenza di coperture assicurative MEDMAL (sia a copertura dell'Ente, che del personale medico che ha somministrato il farmaco), ai sensi dell'articolo 1910 codice civile.

Art. 8 - Relazione finale, titolarità e utilizzazione dei risultati

8.1 Il Promotore si impegna a divulgare tutti i risultati della Sperimentazione anche qualora negativi.

8.2 Il Promotore assume la responsabilità della preparazione del rapporto clinico finale e dell'invio entro i termini previsti dalla normativa allo Sperimentatore principale e al Comitato Etico del riassunto dei risultati della Sperimentazione stessa.

8.3 Tutti i dati derivanti dall'esecuzione della Sperimentazione e nel perseguimento degli obiettivi della stessa, trattati ai sensi dell'art. 10, e i risultati di questa, sono di proprietà esclusiva del Promotore.

A fronte di una procedura attivata dal Promotore per il deposito di una domanda di brevetto avente a oggetto invenzioni ricavate nel corso della Sperimentazione, l'Ente e lo Sperimentatore principale si impegnano a fornire tutto il supporto, anche documentale, utile a tal fine.

8.4 Le Parti riconoscono reciprocamente che resteranno titolari dei diritti di proprietà industriale e intellettuale relativi alle proprie pregresse conoscenze (*background knowledge*) e alle proprie conoscenze sviluppate o ottenute nel corso della Sperimentazione, ma a prescindere e indipendentemente dalla sua conduzione e dai suoi obiettivi (*sideground knowledge*).

8.5 Le disposizioni del presente articolo resteranno valide ed efficaci anche dopo la risoluzione o la cessazione degli effetti del presente Contratto.

Art. 9 - Segretezza e Diffusione dei dati

9.1 Con la sottoscrizione del presente Contratto, L'Ente si impegna a mantenere riservate e confidenziali tutte le informazioni di natura tecnica e commerciale, contenute nella documentazione e nel materiale sperimentale messo a disposizione dal Promotore e/o sviluppato nel corso della Sperimentazione e nel perseguimento degli obiettivi della stessa, classificabili come "Segreti Commerciali" ai sensi degli artt. 98 e 99 del Codice della Proprietà Industriale (D. Lgs. n. 30/2005, come modificato dal D. Lgs. n. 63/2018 in recepimento della Direttiva UE 2016/943), adottando ogni misura (di carattere contrattuale, tecnologico o fisico) idonea per la loro protezione, anche nei confronti di propri dipendenti, collaboratori, sub-appaltatori, danti o aventi causa.

Il Promotore inoltre dichiara e garantisce quanto segue:

(i) i Segreti Commerciali del Promotore sono stati acquisiti, utilizzati e rivelati lecitamente e non vi sono – per quanto al Promotore azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.

(ii) Pertanto, terrà indenne e manleverà l'Ente da azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.

A sua volta, con la sottoscrizione del presente Contratto, il Promotore si impegna a mantenere riservate e confidenziali tutte le informazioni di natura tecnica e commerciale, contenute nella

documentazione e nel materiale sperimentale messo a disposizione dall'Ente, classificabili come "Segreti Commerciali" ai sensi degli artt. 98 e 99 del Codice della Proprietà Industriale, adottando ogni misura (di carattere contrattuale, tecnologico o fisico) idonea per la loro protezione, anche nei confronti di propri dipendenti, collaboratori, appaltatori, ulteriori sub-appaltatori, danti o aventi causa.

L'Ente inoltre dichiara e garantisce quanto segue:

(iii) i Segreti Commerciali dell'Ente sono stati acquisiti, utilizzati e rivelati lecitamente e non vi sono - per quanto all'Ente noto - azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.

(iv) Pertanto, l'Ente terrà indenne e manleverà il Promotore da azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti."

9.2 Le Parti sono obbligate all'adeguata e corretta diffusione e pubblicazione dei risultati della Sperimentazione e all'adeguata comunicazione dei risultati della Sperimentazione ai pazienti partecipanti e ai rappresentanti dei pazienti. Il Promotore ai sensi della vigente normativa, è tenuto a rendere pubblici tempestivamente, non appena disponibili da parte di tutti i Centri partecipanti e comunque non oltre 12 mesi dalla conclusione della Sperimentazione, i risultati, anche eventualmente negativi, ottenuti a conclusione della Sperimentazione.

Ai sensi dell'art. 5, comma secondo, lett. c) del D.M. 8 febbraio 2013, lo Sperimentatore principale ha diritto di diffondere e pubblicare, senza limitazione alcuna, i risultati della Sperimentazione ottenuti presso l'Ente, nel rispetto delle disposizioni vigenti in materia di riservatezza dei dati sensibili, di protezione dei dati personali e di tutela della proprietà intellettuale, nonché nel rispetto dei termini e delle condizioni di cui al presente Contratto.

9.3 Per garantire la correttezza della raccolta e la veridicità dell'elaborazione dei dati, lo Sperimentatore principale dovrà trasmettere al Promotore copia del documento oggetto di presentazione o di pubblicazione almeno 60 giorni prima della sua presentazione o pubblicazione. Il Promotore avrà 60 giorni, dal ricevimento del manoscritto, per poter suggerire modifiche allo Sperimentatore principale. Nel caso in cui dovessero sorgere questioni relative all'integrità scientifica del documento e/o questioni afferenti agli aspetti regolatori, brevettuali o di tutela della proprietà intellettuale, il Promotore provvederà al riesame del documento unitamente allo Sperimentatore principale. Lo Sperimentatore principale accetterà di effettuare le modifiche suggerite dal Promotore o tenere conto dei suggerimenti del Promotore nella pubblicazione o presentazione, solo se necessarie ai fini della tutela della riservatezza delle informazioni e dei dati personali e della tutela della proprietà intellettuale, purché non in contrasto con l'attendibilità dei dati, con i diritti, la sicurezza e il benessere dei pazienti.

9.4 Il Promotore riconosce di non aver diritto di chiedere l'eliminazione delle informazioni contenute nel documento e non dovrà modificarne il contenuto, salvo quando tali richieste e modifiche siano necessarie ai fini della validità scientifica, della tutela della riservatezza dei dati, della protezione dei dati personali e della tutela della proprietà intellettuale.

9.5 Il Promotore, allo scopo di presentare una richiesta di brevetto e qualora risulti necessario, potrà chiedere allo Sperimentatore principale di differire di ulteriori 90 giorni la pubblicazione o presentazione del documento.

Lo Sperimentatore principale non potrà pubblicare i dati del proprio Centro sino a che tutti i risultati della Sperimentazione siano stati integralmente pubblicati ovvero per almeno 12 mesi dalla conclusione della Sperimentazione, dalla sua interruzione o chiusura anticipata.

Laddove la pubblicazione recante i risultati di una sperimentazione multicentrica ad opera del Promotore, o del terzo da questi designato, non venga effettuata entro 18 mesi dalla fine della Sperimentazione multicentrica, lo Sperimentatore principale potrà pubblicare i risultati ottenuti presso l'Ente, nel rispetto di quanto contenuto nel presente articolo.

Art. 10 - Protezione dei dati personali

10.1 Le Parti nell'esecuzione delle attività previste dal presente Contratto si impegnano a trattare i dati personali, di cui vengano per qualsiasi motivo a conoscenza durante la 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 (di seguito, collettivamente, "Leggi in materia di Protezione dei dati").

10.2 I termini utilizzati nel presente articolo, nel presente Contratto, nella documentazione di informativa e consenso e in ogni altro documento utilizzato per le finalità della Sperimentazione devono essere intesi e utilizzati secondo il significato a essi attribuito.

10.3 L'Ente e il Promotore si qualificano come autonomi titolari del trattamento ai sensi dell'art. 4 paragrafo 17) del RGPD.

10.4 Per le finalità della Sperimentazione saranno trattati dati personali riferiti alle seguenti categorie di interessati: soggetti partecipanti alla Sperimentazione e loro *stakeholders*; persone che operano per le Parti. Tali interessati sono informati sul trattamento che li riguarda a mezzo di idonea informativa. Per le finalità della Sperimentazione saranno trattati le seguenti tipologie di dati personali: dati di cui all'art. 4 n. 1 del RGPD; dati rientranti nelle categorie "particolari" di dati personali - e in particolare dati relativi alla salute e alla vita sessuale, dati genetici - di cui all'art. 9 del RGPD. Tali dati saranno trattati nel rispetto dei principi di liceità, correttezza, trasparenza, adeguatezza, pertinenza e necessità di cui all'art. 5, paragrafo 1 del RGPD.

10.5 Il Promotore potrà trasmettere i dati ad affiliate del gruppo del Promotore e a terzi operanti per suo conto, anche all'estero, in paesi al di fuori dell'Unione Europea che non offrono lo stesso livello di tutela della privacy garantito in Europa. In questo caso il Promotore si responsabilizza circa l'adozione di tutte le misure necessarie a garantire una adeguata protezione dei dati personali.

10.6 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.

10.7 Lo Sperimentatore principale è individuato dall'Ente quale persona autorizzata al trattamento ai sensi dell'art. 29 del RGPD e quale soggetto designato ai sensi dell'art. 2 quaterdecies del Codice.

10.8 Lo Sperimentatore principale, quando prescritto, deve informare in modo chiaro e completo, prima che abbia inizio la Sperimentazione (incluse le relative fasi prodromiche e di screening) ogni paziente circa natura, finalità, risultati, conseguenze, rischi e modalità del trattamento dei dati personali; in particolare il paziente deve inoltre essere informato che Autorità nazionali e straniere, nonché il Comitato Etico, potranno accedere, nell'ambito di attività di monitoraggio, verifica e

controllo sulla Sperimentazione, alla documentazione relativa alla Sperimentazione così come anche alla documentazione sanitaria originale del paziente, e che ad esse potranno anche eccedere in visione, nell'ambito delle rispettive competenze, Monitor e Auditor.

10.9 Lo Sperimentatore principale deve acquisire dal paziente debitamente informato il documento di consenso oltre che alla partecipazione alla Sperimentazione, anche al trattamento dei dati. L'Ente è responsabile della conservazione di tale documento.

10.10 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.

Art. 11 - Modifiche

11.1 Il presente Contratto e i relativi allegati/addendum, unitamente al Protocollo quale parte integrante, costituisce l'intero accordo tra le Parti.

11.2 Il presente Contratto può essere modificato/integrato solo con il consenso scritto di entrambe le Parti. Le eventuali modifiche saranno oggetto di addendum al presente Contratto e decorreranno dalla data della loro ultima sottoscrizione, salvo diverso accordo tra le Parti.

Art. 12 - Disciplina anti-corruzione

12.1 L'Ente e il Promotore si impegnano a rispettare la normativa anticorruzione applicabile in Italia.

12.2 Il Promotore dichiara di aver adottato misure di vigilanza e controllo ai fini del rispetto e dell'attuazione delle previsioni del D. Lgs. 8 giugno 2001 n. 231, nonché, in quanto applicabili e non in contrasto con la normativa vigente in Italia, i principi del *Foreign Corrupt Practices Act* degli Stati Uniti, e loro successive modifiche e integrazioni. L'Ente e le sue strutture cliniche e amministrative, si impegnano a collaborare in buona fede, nei limiti di quanto previsto dalla normativa italiana di cui sopra, con il personale e il management del Promotore al fine di facilitare la piena e corretta attuazione degli obblighi che ne derivano e l'attuazione delle procedure operative a tal fine messe a punto dal Promotore.

12.3 Ai sensi e per gli effetti della L. n. 190 del 06 novembre 2012 ("Legge Anticorruzione") e sue successive modificazioni, l'Ente dichiara di avere adottato il Piano Triennale per la prevenzione della corruzione.

Il Promotore dichiara di aver adottato il proprio Codice etico, di cui è possibile prendere visione alla pagina web www.roche.com.

12.4 L'Ente e il Promotore s'impegnano reciprocamente a informare immediatamente l'altra Parte circa ogni eventuale violazione del presente articolo di cui venga a conoscenza e a rendere disponibili tutti i dati informativi e la documentazione per ogni opportuna verifica.

12.5 Il Promotore può divulgare per qualsiasi scopo legittimo, nei limiti della normativa sul trattamento dei dati, i termini del presente Contratto o di qualsiasi suo emendamento.

12.6 La violazione di quanto previsto dal presente articolo costituisce grave inadempimento del presente Contratto ai sensi e per gli effetti di cui all'art. 1456 Codice Civile, risultando pregiudicato il rapporto di fiducia tra le Parti.

Art. 13 - Trasferimento diritti, cessione del Contratto e sub-appalto

13.1 Il presente Contratto ha carattere fiduciario e, pertanto, le Parti non possono cedere o trasferire o subappaltare lo stesso a terzi, senza il preventivo consenso scritto dell'altra Parte.

Ogni Parte acconsente a che l'altra Parte possa cedere e/o trasferire in tutto o in parte i diritti e gli obblighi a lui pervenuti direttamente o indirettamente dalla firma del presente Contratto a un suo successore o ad una società collegata o a soggetti terzi, previa accettazione del cessionario di tutte le condizioni e i termini del presente Contratto. Qualsiasi trasferimento di diritti in assenza delle suddette condizioni sarà considerato nullo e mai avvenuto.

13.2 In caso di cambio di denominazione dell'Ente non si renderà necessario l'emendamento al presente Contratto. L'Ente sarà comunque tenuto a notificare tempestivamente al Promotore tale cambio di denominazione.

Art. 14 - Oneri fiscali

14.1 Il presente Contratto viene sottoscritto 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 del presente Contratto, 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. In particolare, il Promotore provvederà all'assolvimento dell'imposta di bollo sull'originale informatico di cui all'art. 2 della Tabella Allegato A - tariffa parte I del DPR n. 642/1972 in modalità virtuale ai sensi dell'art. 15 del DPR n. 642/1972, come da autorizzazione dell'Agenzia Entrate prot. n. 232924/2015 del 1/10/2015 (estensione dell'autorizzazione n. 3/6049/93 del 22/05/1993).

14.2 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.

Art. 15 - Legge regolatrice e Foro competente

15.1 La normativa applicabile al presente Contratto è quella dello Stato italiano.

15.2 Per tutte le eventuali controversie che dovessero sorgere in relazione all'interpretazione, applicazione ed esecuzione del presente Contratto, sarà competente, in via esclusiva, il Foro di Milano, salvo l'impegno delle Parti ad esperire un preventivo tentativo di conciliazione in sede stragiudiziale.

Letto, approvato e sottoscritto digitalmente

Milano, li

Per l'Ente

Il Direttore Generale

Dott. Stefano Manfredi

Firma

Per presa visione ed accettazione:

Lo Sperimentatore principale

Dott.ssa Sara Cresta

Firma digitale:

Monza, li

Per il Promotore

I Procuratori

Dott.ssa Ilaria Maruti

Firma

Dott.ssa Simona Re

Firma

Ai sensi e per gli effetti di cui agli artt. 1341 del c.c., le Parti danno atto di aver integralmente letto e compreso le condizioni stabilite dal presente Contratto ed espressamente accettato quanto disciplinato dalle seguenti clausole: 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 9, 13, 15.

Letto, approvato e sottoscritto digitalmente

Milano, li

Per l'Ente

Il Direttore Generale

Dott. Stefano Manfredi

Firma

Per presa visione ed accettazione:

Lo Sperimentatore principale

Dott.ssa Sara Cresta

Firma digitale:

15

s.c. Affari Generali e Legali
Il Direttore



18/30

Monza, li
Per il Promotore
I Procuratori
Dott.ssa Ilaria Maruti

Firma

Dott.ssa Simona Re

Firma



ALLEGATO A – BUDGET ALLEGATO AL CONTRATTO ECONOMICO

A1. Estremi di riferimento della Sperimentazione

- Titolo Protocollo: "Studio di fase Ib/II, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico volto a valutare sicurezza, tollerabilità, farmacocinetica ed efficacia di venetoclax in associazione a trastuzumab emtansine, in pazienti con tumore mammario localmente avanzato o metastatico, HER2-positivo, precedentemente trattato";
- Numero Eudract: 2019-004200-35;
- Fase della Sperimentazione: Ib/II;
- Codice Protocollo: CO41863;
- Promotore: Roche S.p.A. con sede legale e amministrativa in Monza, Viale G.B. Stucchi 110 - italy.trialcontract@roche.com;
- CRO (per attività di monitoraggio): IQVIA RDS Italy S.r.l, via Fabio Filzi, 29 – 20124 Milano;
- Sperimentatore Principale: Dott.ssa Sara Cresta, Dirigente Medico presso la s.c. Oncologia Medica 1 della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori – Via Venezian, 1 – 20133, Milano (sara.cresta@istitutotumori.mi.it);
- Numero di pazienti previsti a livello internazionale, nazionale e nel centro: 244 (livello internazionale), 49 (livello nazionale), circa 10 (nel centro e secondo le seguenti tempistiche: circa 3/4 pazienti entro il mese di Febbraio 2021 – data stimata di fine arruolamento per lo stadio di fase Ib – e circa 6/7 pazienti entro il mese di Novembre 2022 – data stimata di fine arruolamento per lo stadio di fase II-). L'arruolamento è di tipo competitivo;
- Durata prevista della Sperimentazione: 4 anni (Maggio 2020 – Maggio 2024).

A2. Oneri e compensi

Parte 1 - Oneri fissi e Compenso per paziente incluso nella Sperimentazione

- Fornitura dei Medicinali Sperimentali e/o di ogni altro materiale in Sperimentazione o necessario allo svolgimento della stessa affinché non vi sia aggravio di costi a carico del S.S.N. (quali, ad esempio: CRF elettroniche, kit per raccolta ed invio a laboratorio centralizzato di campioni ematici e/o tissutali, materiale per allestimento e somministrazione terapia infusione ove necessario, piattaforme di invio immagini radiologiche, ed altro eventuale materiale necessario);
- Compenso lordo a paziente incluso nella Sperimentazione: € 2.180,00 (duemilacentoottanta/00) + IVA

Schema pagamento visite (sia per lo stadio di Fase Ib che per lo stadio di Fase II)

Visite	Costo Cad. (€ IVA esclusa)
Screening	150,00
Ciclo 1	150,00
Ciclo 2	150,00
Ciclo 3	150,00
Ciclo 4	150,00
Ciclo 5	150,00
Ciclo 6	150,00
Ciclo 7	150,00
Ciclo 8	150,00
Ciclo 9	150,00

Ciclo 10	150,00
Ciclo 11	150,00
Ciclo 12	150,00
Completamento/Interruzione anticipata del trattamento in studio	150,00
Follow-up	80,00
TOTALE VISITE	2.180,00

- Gli importi, di cui alla parte 1 e alla parte 2 del punto A2 allegato A, devono ritenersi comprensivi di tutte le attività necessarie alla conduzione della Sperimentazione (ad esempio, ma non limitatamente: visite specialistiche, indagini strumentali, esami di laboratorio effettuati localmente o centralizzati), così come richieste dal Protocollo. Pertanto non graveranno in alcun modo sull'Ente e sul Servizio Sanitario Nazionale.
- Per i pazienti che risulteranno screening failure sarà retribuito l'intero corrispettivo della visita di screening indicato nella tabella sopra riportata, oltre alle procedure ad-hoc, di laboratorio e diagnostico-strumentali indicate nel presente Contratto ed effettivamente eseguite dopo la firma del consenso che verranno comunicate dall'Ente.
- In caso di ri-screening verrà riconosciuto il costo relativo ad un'unica visita di screening oltre al costo delle procedure ad-hoc, per il numero di volte ripetute dopo il failure.
- Quanto indicato sopra per gli screening failure si applica purché i pazienti siano stati selezionati correttamente e la mancata idoneità all'arruolamento sia imputabile a cause non prevedibili dallo Sperimentatore principale. Pertanto non sarà rimborsato il corrispettivo per motivi che avrebbero potuto essere identificati nel corso di un'accurata anamnesi.
- Nel caso in cui il paziente sia stato arruolato ma non abbia completato tutto l'iter previsto dal Protocollo, il contributo di cui sopra verrà corrisposto proporzionalmente all'attività effettivamente svolta, secondo gli schemi di pagamento di cui alla parte 1 e alla parte 2 del punto A2 allegato A. All'Ente verrà corrisposta la cifra equivalente alle visite/procedure realmente effettuate da ogni paziente. Parimenti, per ogni visita/procedura eccedente il numero preventivato, verrà corrisposta la cifra unitaria indicata negli schemi di pagamento di cui alla parte 1 e alla parte 2 del punto A2 allegato A.

Parte 2 Costi aggiuntivi per procedure ed esami diagnostico-strumentali e/o di laboratorio da effettuarsi sulla base del Tariffario vigente presso l'Ente

(gli importi indicati relativi alle prestazioni potranno subire aggiornamenti e revisioni a seguito di atti/disposizioni adottati dalla Regione Lombardia e che trovano applicazione dalla data di decorrenza dagli stessi atti):

Schema pagamento procedure ed esami diagnostico-strumentali e/o di laboratorio

RADIOLOGIA DIAGNOSTICA E INTERVENTISTICA			
Codice	Prestazioni	Costo Cad. (€ IVA esclusa)	Frequenza
	risonanza magnetica nucleare (RM) singolo distretto	450,00	

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
88.94.2	Risonanza magnetica nucleare (RM) muscoloscheletrica, senza e con contrasto	450,00	
	T.C. singolo distretto	280,00	Se clinicamente indicato
73182	T.C. 3 distretti senza e con mdc	576,00	In accordo al protocollo
73184	T.C. 4 distretti senza e con mdc	720,00	Allo screening e successivamente se clinicamente indicato
73186	T.C. 5 distretti senza e con mdc	800,00	Se clinicamente indicato
3457	Biopsia Percutanea Con Ecografia	400,00	In accordo al protocollo
3469	Biopsia Percutanea Con Tac	600,00	
85.11.1	Biopsia percutanea ecoguidata della mammella	234,00	
83.21	Biopsia Tessuti Molli	100,00	
87.44.1	Radiografia del torace di routine, Nas	100,00	Se clinicamente indicato
88.73.1	Ecografia della mammella bilaterale	100,00	
88.73.2	Ecografia della mammella monolaterale	90,00	
87.37.1	Mammografia bilaterale	130,00	
87.37.2	Mammografia monolaterale	100,00	
16	Anonimizzazione delle immagini	120,00	Per revisione centralizzata se applicabile

COSTI ALBERGHIERI

Codice	Prestazioni	Costo Cad. (€ IVA esclusa)	Frequenza
2001	Degenza per giorno	500,00	Se clinicamente indicato in caso di biopsia e/o SAE
2003	Terapia intensiva-degenza giornaliera-	3.500,00	se clinicamente indicato

ANALISI CLINICHE

Codice	Prestazioni	Costo Cad. (€ IVA esclusa)	Frequenza
91.49.2	Prelievo di sangue venoso	7,25	In accordo al protocollo
90.62.2	Emocromocitometrico (emocromo + formula)	10,18	
Totale EMOCROMO		17,43	

90.05.1	(Alb) Albumina	7,25	In accordo al protocollo
90.23.5	(Falc) Fosfatasi Alcalina (Alp)	4,35	
90.04.5	(Alt) Transaminasi Gpt (Alt)	4,35	
90.09.2	(Ast) Aspartato Aminotransferasi	4,35	
90.13.3	(Cl) Cloruro (S/U/DU/liquido Biologico)	4,35	
90.10.2	Bicarbonati	2,93	
90.40.4	(Na) Sodio (S/U/Du/(Sg)Er/LB)	4,35	
90.32.5	(Mg) Magnesio Totale(S/U)	5,80	
90.10.4	Bilirubina Totale reflex. Incluso eventuale determinazione della Bilirubina frazionata	4,63	
90.38.5	Proteine [S/U/Du/LB]	4,35	
90.27.1	(Gli) Glucosio (S/P/U/Du/Liquido biologico)	4,35	
90.44.1	Urea [S/P/U/Du]	4,35	
Totale BIOCHIMICA		55,41	

90.16.3	(Crea) Creatinina	4,35	Da eseguirsi tre giorni prima del primo ciclo e successivamente in casa di TLS (sindrome da lisi tumorale)
90.37.4	(K) Potassio	4,38	
90.11.4	(Ca) Calcio Totale [S/U/Du]	4,35	
90.29.2	(Ldh) Lattato Deidrogenasi	3,50	
90.43.5	(Uric) Urato [S/U/Du]	4,35	
90.24.3	(P) Fosfato Inorganico [S/U/Du]	5,80	

90.44.3	Urine Esame Chimico Fisico E Microscopico	5,80	In accordo al protocollo e se clinicamente indicato
---------	---	------	---

90.72.3	Proteina C Reattiva: Dosaggio Quantitativo	14,50	In accordo al protocollo
---------	--	-------	--------------------------

90.42.1	Tireotropina (TSH)	27,72	In accordo al protocollo
90.43.3	Triiodotironina libera (FT3)	19,00	
90.42.3	Tiroxina libera (FT4)	19,00	
Totale TIROIDE		65,72	

90.75.4	(Pt) Tempo Di Protrombina (Pt)	6,60	In accordo al protocollo e se clinicamente indicato
90.76.1	(Ptt) Tempo Di Tromboplastina Parziale (Ptt)	7,25	

Totale COAGULAZIONE	13,85
----------------------------	--------------

90.27.5	Test Di Gravidanza: Gonadotropina corionica BHCG	32,50	Allo screening e in caso di positività Gonadotropina Corionica Urinaria
90.27.3	Test Di Gravidanza:Gonadotropina Corionica Urinaria	17,15	In accordo al protocollo (negli altri timepoint)

FARMACIA			
Codice	Prestazioni	Costo Cad. (€ IVA esclusa)	Frequenza
1050	Contabilità/Gestione farmaco sino a 10 pz e Max 2 farmaci	1.000,00	Una tantum alla firma del contratto
1054	Gestione IWRS - esclusivamente conferma ricezione	250,00	
1055	Gestione Farmaco a temperatura controllata	200,00	
1066	Dispensazione Farmaci Infusionali (CAD) +Linea Guida	60,00	In accordo al protocollo (controllo e calcolo dose e modalità di allestimento con indicazioni specifiche richieste dallo Sponsor)
1065	Materiale da impiegare per infusione	20,00	A infusione
1067	Dispensazioni farmaci orali come doppio cieco (CAD)	30,00	In accordo al protocollo (per singola dispensazione)
1070	Gestione logistica del CREDO box (Una tantum se non ritirato entro 24h e con prenotazione assicurata da Sponsor - Fatturazione annuale)	200,00	Una tantum se non ritirato entro 24h e con prenotazione assicurata da Sponsor (fatturazione annuale)
1071	Gestione logistica del CREDO box oltre 24h (Una tantum Gestione rapporti con corriere da parte Farmacia - Fatturazione annuale)	500,00	Una tantum gestione rapporti con corriere da parte Farmacia (fatturazione annuale)
1068	Eventuale distruzione di Farmaco residuo/scaduto	100,00	A procedura di avvio distruzione (solo previo accordo con Farmacia)

LABORATORIO DI FARMACOLOGIA DELLA S.C. ONCOLOGIA MEDICA 1			
Codice	Prestazioni	Costo Cad. (€ IVA esclusa)	Frequenza
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 per ogni invio	20,00	In accordo al protocollo

9056	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	In accordo al protocollo (PK sample per ogni farmaco in studio)
9050	Preparazione E Invio Di Sangue A Lab Di Sangue Intero Per Ematologia/Farmacogenetica per ogni tipo di campione, per ogni timepoint	20,00	In accordo al protocollo (Genetica, RBR)
9052	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	In accordo al protocollo (per ADA Trastuzumab)
9053	Separazione Plasma, Preparazione Aliquote E Invio A Lab Centralizzato Di Campione Per Dna Circolante per ogni timepoint	30,00	In accordo al protocollo (per ctDNA)

CARDIOLOGIA

Codice	Prestazioni	Costo Cad. (€ IVA esclusa)	Frequenza
89.01.3	Visita Cardiologica	200,00	Se clinicamente indicato
88.72.2	Ecocolordopplergrafica Cardiaca	130,00	In accordo al protocollo
89.52.G	ECG Con Intervalli	90,00	In accordo al protocollo e se clinicamente indicato

ENDOSCOPIA DIAGNOSTICA E CHIRURGIA ENDOSCOPICA

Codice	Prestazioni	Costo Cad. (€ IVA esclusa)	Frequenza
33.24	Broncoscopia con biopsia	350,00	In accordo al protocollo

ANATOMIA PATOLOGICA

Codice	Prestazioni	Costo Cad. (€ IVA esclusa)	Frequenza
182	Sezioni in bianco per esami speciali per singola sezione (€ 20 X 20 sezioni)	400,00	In accordo al protocollo
186	Blocchetto di materiale da inviare allo Sponsor per lo svolgimento di indagini traslazionali	100,00	In accordo al protocollo
183	Esame istologico (inclusione unica)	250,00	

184	Esame istologico (inclusioni multiple)	500,00	Se clinicamente indicato in caso di biopsia
-----	--	--------	---

DAY HOSPITAL MEDICO E TERAPIA AMBULATORIALE			
Codice	Prestazioni	Costo Cad. (€ IVA esclusa)	Frequenza
2008	Trattamenti di durata > 10 minuti fino a 1 h	150,00	In accordo al protocollo
2006	Trattamenti di durata superiore a 4 h fino a 8 h	410,00	Prima infusione
2005	Trattamenti di durata superiore 1 h fino a 4 h	250,00	Se clinicamente indicato

ALTRE PRESTAZIONI			
Codice	Prestazioni	Costo Cad. (€ IVA esclusa)	Frequenza
86.11	Biopsia cute e tessuto sottocutaneo	100,00	In accordo al protocollo
9718 MAC-05	Terapia di supporto presso la struttura oncologia-terapia di supporto al paziente oncologico	275,00	Se clinicamente indicato

ATTIVITA' GESTIONE STUDIO OM1			
Codice	Prestazioni	Costo Cad. (€ IVA esclusa)	Frequenza
1001	Compenso forfettario per l'attività di start-up	500,00	Una tantum alla firma del contratto
1002	Compenso forfettario per l'attività di gestione e conservazione, per i tempi previsti della legge, dei materiali necessari allo svolgimento della Sperimentazione (Trial Master files, CRF etc)	500,00	
1009	Attività di conservazione dei materiali oltre il decimo anno per ogni anno	100,00	Da corrispondere alla close-out visit
1006	Infermiere di ricerca	50,00	Per visita

ATTIVITA' AMMINISTRATIVE			
Codice	Prestazioni	Costo Cad. (€ IVA esclusa)	Frequenza
1013	Predisposizione Contratto	500,00	



1015	Attività di fatturazione e gestione incassi	500,00	Una tantum alla firma del contratto
1014	Predisposizione emendamento (ad ogni emendamento richiesto)	250,00	Se applicabile

MEDICINA NUCLEARE			
Codice	Prestazioni	Costo Cad. (€ IVA esclusa)	Frequenza
92.18.6	Tomoscintigrafia globale corporea (PET) whole body	1.622,79	Se clinicamente indicato
92.18.2	Scintigrafia ossea o articolare	242,28	In accordo al protocollo e se clinicamente indicato
16	Anonimizzazione delle immagini	120,00	Per revisione centralizzata se applicabile
92.05.4	Angiocardioscintigrafia all'equilibrio (studi multipli del pool ematico cardiaco all'equilibrio, a riposo e durante stimolo - fisico o farmacologico -, studio del movimento di parete e frazione di eiezione, analisi quantitativa) - MUGA	277,11	In alternativa a ecocoldopplergrafica e in accordo al protocollo

CONSULTI			
Codice	Prestazioni	Costo Cad. (€ IVA esclusa)	Frequenza
89.13.1	Consulto Neurologico	200,00	Se clinicamente indicato
9700	Consulto Terapia Intensiva	200,00	

ATTIVITA' GESTIONE STUDIO CTC			
Codice	Prestazioni	Costo Cad. (€ IVA esclusa)	Frequenza
1011	AUDIT-GCP	500,00	Una tantum alla firma del contratto
1012	Medico farmacologo per gestione studi FASE I	500,00	
1010	QA- GCP	500,00	
1007	Attivazione Studio (Prestudy e attività complementari)	250,00	
1008	Chiusura Studio (Riconciliazione dati) una tantum	250,00	Da corrispondere alla close-out visit
1004	Study Coordinator	70,00	Per visita
1003	Data Entry	30,00	Per visita



SERVIZIO TRASFUSIONALE E IMMUNOEMATOLOGIA			
Codice	Prestazioni	Costo Cad. (€ IVA esclusa)	quantità/paziente
91.17.5	Virus Epatite B <HBV> Anticorpi HBcAg	30,00	In accordo al protocollo
91.18.5	Virus Epatite B <Hbv> Antigene HBsAg	30,00	
91.19.5	Virus Epatite C <HCV> Anticorpi	30,00	
91.22.4	Virus Immunodef. Acquisita <HIV 1-2> Anticorpi	30,00	In accordo al protocollo
91.22.5	Virus Immunodef. Acquisita <HIV1-2> Anticorpi Immunoblotting (Saggio di Conferma)	230,00	In accordo al protocollo se HIV positivo
91.19.4	Virus Epatite C <HCV> Analisi Quantitativa di HCV RNA	205,00	In accordo al protocollo se HCV positivo
91.36.5	Estrazione di DNA O RNA da Sangue Periferico, Tessuti, Colture Cellulari, Villi Coriali	80,00	
91.17.3	Virus Epatite B <HBV> Acidi Nucleici Ibridazione	180,00	In accordo al protocollo se HBV positivo
91.36.5	Estrazione di DNA O RNA da Sangue Periferico, Tessuti, Colture Cellulari, Villi Coriali	€ 80,00	

A 3. Copertura assicurativa:

- **N. polizza:** 30.360.747.
- **Decorrenza e scadenza:** dalle ore 24:00 del 28/03/2020 alle ore 24:00 del 31/05/2025.
- **Massimali per protocollo e per persona:** l'Assicurazione vale per i risarcimenti (capitali interessi e spese) fino a concorrenza di Euro 5.000.000,00 per Protocollo, con un Sottolimito per Soggetto di Euro 1.000.000,00.
- **Copertura postuma:** in espressa deroga a quanto disposto dall'art. 1917 c.c., l'Assicurazione ha ad oggetto i soli eventi dannosi verificatisi durante il Periodo di Assicurazione, che si siano manifestati entro 24 mesi dal termine della Sperimentazione, ed in relazione ai quali soggetti terzi abbiano presentato una richiesta di risarcimento entro e non oltre 36 mesi dal termine della Sperimentazione.
- **Franchigia:** l'Assicurazione non è soggetta all'applicazione di Franchigie.
- **Esclusioni:** la garanzia non opera:
 - per reclami dovuti al fatto che il Prodotto in Sperimentazione non realizza gli scopi curativi previsti;
 - per danni nucleari di qualsiasi tipo, ad esclusione dei danni derivanti da procedure previste dal protocollo;
 - per danni conseguenti a Sperimentazioni Clinica non regolarmente autorizzata o svolte in maniera difforme da quanto previsto dalle normative vigenti o svolte in maniera difforme da quanto autorizzato dalle autorità competenti, tranne il caso di errore involontario nell'esecuzione del Protocollo;
 - per i danni e/o i peggioramenti di malattie preesistenti che si sarebbero verificati o sviluppati anche se il Soggetto non avesse partecipato alla Sperimentazione Clinica;

- in caso di responsabilità volontariamente assunte dall'Assicurato e non direttamente derivanti dalla legge.

A4. Liquidazione e fatture

- Il compenso deve essere liquidato a 30 giorni data fattura mediante bonifico bancario intestato a:

Beneficiario: Fondazione IRCCS "Istituto Nazionale dei Tumori"

Indirizzo del Beneficiario: via G. Venezian, 1 - 20133 Milano

Nome della Banca: Presso Banca Popolare di Sondrio

Indirizzo della Banca: Ag. 21 Politecnico – Via Edoardo Bonardi, 4 - 20133 Milano (MI)

IBAN: IT15 C056 9601 6200 0000 2001 X82

CONTO CORRENTE: 000002001X82

CODICE SWIFT: POSOIT22XXX

Referente amministrativo: Economico.Finanziario@istitutotumori.mi.it

Il saldo sarà effettuato in ogni caso solo in seguito alla ricezione da parte del Promotore di tutte le CRF compilate, alla risoluzione delle queries e di tutte le attività eventualmente in sospeso previste dal Protocollo. Le fatture devono essere emesse con cadenza trimestrale per quanto riguarda le visite maturate nel periodo di riferimento (vedi schema allegato A – parte 1), sulla base di apposita richiesta di emissione fattura da parte del Promotore. Per la fatturazione, invece, di tutti gli altri costi relativi a procedure e/o esami diagnostici-strumentali, di laboratorio e di farmacia (vedi Allegato A – parte 2) il Promotore invierà all'Ente alla casella di posta elettronica clinical_trial_payment@istitutotumori.mi.it, un rendiconto di quanto effettivamente svolto che dovrà essere validato dallo Sperimentatore principale. L'Ente è tenuto a comunicare tassativamente per iscritto l'eventuale cambio di appoggio bancario (Nome banca, IBAN, ABI, CAB, CIN, ecc.) direttamente al seguente indirizzo di posta elettronica: italy.studyngmt@roche.com.



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.

