



DETERMINAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE

n. 318 DG del -7 AGO 2020

OGGETTO

**APPROVAZIONE DELL'ADDENDUM N. 4 ALLA
CONVENZIONE CON MSD ITALIA S.R.L. APPROVATA CON
DETERMINAZIONE N. 331DG/2017 – PROTOCOLLO INT N.
143/17**

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.

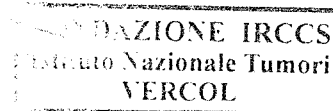
Il direttore della struttura complessa
Risorse Economiche e Finanziarie e Libera Professione
Firmato (dott.ssa Elena Teresa Tropiano)

CON I PARERI FAVOREVOLI DEL

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

L'atto si compone di 16 pagine di cui 12 pagine di allegati parte integrante
Atti n. 1.6.05 – 405/2017

/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”;

richiamate

- la determinazione 23 ottobre 2017 n. 331DG, atti n. 405/2017, con la quale la Fondazione ha approvato la convenzione con MSD Italia S.r.l., con sede in Roma, via Vitorchiano 151, per l’esecuzione della sperimentazione clinica dal titolo “Sperimentazione clinica di fase III, randomizzata, in doppio cieco, condotta su Pembrolizumab (MK-3475) più chemioterapia (XP o FP) rispetto a placebo più chemioterapia (XP o FP) come trattamento neoadiuvante/adiuvante in soggetti con adenocarcinoma gastrico e della giunzione gastroesofagea (GEJ) (Keynote-585)”, protocollo di studio n. MK-3475-585, protocollo INT n. 143/17, da svolgersi sotto la responsabilità scientifica della dott.ssa Maria Di Bartolomeo, Dirigente della s.s. Oncologia Medica Gastroenterologica, su un numero di circa 8 pazienti;
- la determinazione 14 marzo 2018 n. 110DG, atti n. 405/2017, con la quale la Fondazione ha approvato l’Addendum n. 1 alla convenzione resosi necessario al fine di introdurre ulteriori attività necessarie al corretto svolgimento della sperimentazione clinica di cui trattasi;
- la determinazione 26 settembre 2018 n. 362DG, atti n. 405/2017, con la quale la Fondazione ha approvato l’Addendum n. 2 alla convenzione resosi necessario al fine di modificare gli aspetti economici, aggiornare i termini contrattuali, tenuto conto dell’entrata in vigore del Regolamento Europeo n. 679/2016, nonché per prevedere la fornitura di ulteriori farmaci per il corretto svolgimento della sperimentazione clinica in argomento;
- la determinazione 14 novembre 2019 n. 486DG, atti n. 405/2017, con la quale la Fondazione ha approvato l’Addendum n. 3 alla convenzione resosi necessario al fine di:
 - modificare ulteriormente gli aspetti economici relativi al braccio di Trattamento;
 - modificare il numero di pazienti da arruolare presso la Fondazione;
 - modificare le procedure relative allo smaltimento dei farmaci sperimentali residuali intatti e/o scaduti;
 - inserire ulteriori attività di laboratorio e di farmacia, necessarie al corretto svolgimento della sperimentazione clinica di cui trattasi;

considerato che, ad esito di una ulteriore rivalutazione della sperimentazione clinica, si è reso necessario emendare nuovamente la sopraccitata convenzione al fine di:

- prevedere la fornitura in comodato d’uso gratuito di n. 1 Termometro Data Logger, modello Thermo Fisher Scientific Inc. Standard Traceable Excursion-Trac Data Logger (o altro modello equivalente) del valore

... Affari Generali e Legali
Il Direttore.



commerciale pari ad € 90,00 + I.V.A., in aggiunta alle apparecchiature già previste nella convenzione approvata con la sopra richiamata determinazione n. 331DG/2017;

- prevedere la corresponsione di ulteriori importi necessari al corretto svolgimento della sperimentazione clinica in argomento;

preso atto che, in data 24 marzo 2020, il Comitato Etico della Fondazione ha espresso parere favorevole al presente Addendum n. 4;

preso altresì atto del piano di spesa predisposto dalla dott.ssa Maria Di Bartolomeo e pervenuto alla s.s. Trasferimento Tecnologico (TTO) in data 2 marzo 2020, nonché delle clausole economiche contenute nell'Addendum n. 4 alla convenzione di cui trattasi che prevedono:

- il pagamento da parte di MSD Italia S.r.l., per conto del Promotore, dell'importo pari ad € 50,00, oltre I.V.A., se ed in quanto dovuta, per ogni attività di infusione di terapia inferiore a 10 minuti/rimozione elastomero, da destinare alla s.c. Day Hospital e Terapia Ambulatoriale Oncologica della Fondazione;
- l'ulteriore corresponsione dell'importo pari ad € 250,00, oltre I.V.A., se ed in quanto dovuta, per la predisposizione del presente Addendum n. 4, da destinare alla s.s. Trasferimento Tecnologico (TTO) della Fondazione;

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 l'Addendum n. 4 di cui trattasi, precedentemente concordato con la s.s. Trasferimento Tecnologico (TTO), inoltrato da MSD Italia S.r.l., per conto del Promotore, pervenuto in data 27 luglio 2020 e sottoscritto dallo Sperimentatore Principale in pari data;

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

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

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

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

D E T E R M I N A

1- di approvare l'Addendum n. 4 con alla convenzione con MSD Italia S.r.l., con sede in Roma, via Vitorchiano 151, nel testo allegato al presente

U. Artan Generali e Legali
Il Direttore



provvedimento di cui forma parte integrante e sostanziale, per la conduzione della sperimentazione clinica di cui al protocollo INT n. 143/17, da svolgersi sotto la responsabilità scientifica della dott.ssa Maria Di Bartolomeo, Dirigente della s.s. Oncologia Medica Gastroenterologica della Fondazione, dando atto che tutte le rimanenti clausole contenute nella convenzione stipulata con determinazione n. 331DG/2017, nel successivo Addendum n. 1 approvato con determinazione n. 110DG/2018, nel successivo Addendum n. 2 approvato con determinazione n. 362DG/2018 e nel successivo Addendum n. 3 approvato con determinazione n. 486DG/2019, non modificate dall'Addendum n. 4 di cui al presente provvedimento, si intendono integralmente confermate;

- 2- di dichiarare che l'importo relativo all'attività di infusione della terapia, prevista dal Protocollo di sperimentazione clinica, meglio specificata in premessa, verrà introitato 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;
- 3- n conformità a quanto disposto con determinazione 2 ottobre 2019 n. 406DG di registrare l'importo derivante dallo svolgimento della sperimentazione clinica in argomento, 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;
- 4- di prendere atto che MSD Italia S.r.l., per conto del Promotore fornirà in comodato d'uso gratuito alla Fondazione l'apparecchiatura necessaria al corretto svolgimento della sperimentazione clinica, meglio specificata in premessa, dando mandato alla s.c. Risorse Economiche e Finanziarie e Libera Professione di registrare l'importo relativo al valore commerciale della medesima, specificato in premessa, sul conto d'ordine n. 40105020 "Beni in comodato d'uso dell'attivo", in quanto apparecchiatura in comodato d'uso, in aggiunta alle apparecchiature già previste nella convenzione approvata con la sopra richiamata determinazione n. 331DG/2017;
- 5- di confermare 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 dello studio osservazionale in argomento;
- 6- di disporre la pubblicazione del presente provvedimento all'Albo Pretorio della Fondazione, per 15 giorni consecutivi, ai sensi dell'art. 32 della L. n. 69/2009 e della L.R. n. 33/2009.

IL DIRETTORE GENERALE
dott. Stefano Manfredi

S.S. Affari Generali e Legali
: Il Direttore



ADDENDUM N. 4 ALLA CONVENZIONE CONCERNENTE CONDIZIONI E MODALITA' PER L'ESECUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA SECONDO IL PROTOCOLLO DI STUDIO N. "MK-3475-585"

TRA

la **Fondazione IRCCS "Istituto Nazionale dei Tumori"** (di seguito per brevità "**Ente**") con sede in Milano, Via Giacomo Venezian 1, C.F. n. 80018230153 e P. IVA n. 04376350155, nella persona del suo Direttore Generale, **Dott. Stefano Manfredi**

E

la **MSD Italia S.r.l.** (di seguito per brevità "**Promotore**") con sede legale in Roma Via Vitorchiano 151, P. IVA n. 00887261006 e C.F. n. 00422760587, in persona del Direttore della Ricerca Clinica **Dott.ssa Paola Chiaretta Fattore**

PREMESSO CHE:

- in data 23 ottobre 2017, le Parti hanno sottoscritto la convenzione economica (di seguito per brevità la "Convenzione") per l'esecuzione della sperimentazione clinica (di seguito per brevità "Sperimentazione") dal titolo: "Sperimentazione clinica di fase III, randomizzata, in doppio cieco, condotta su Pembrolizumab (MK-3475) più chemioterapia (XP o FP) rispetto a placebo più chemioterapia (XP o FP) come trattamento neoadiuvante/adiuvante in soggetti con adenocarcinoma gastrico e della giunzione gastroesofagea (GEJ) (KEYNOTE-585), protocollo di studio n. MK3475-585, attualmente in svolgimento sotto la responsabilità scientifica della dott.ssa Maria Di Bartolomeo, Responsabile della s.s. Oncologia Medica Gastroenterologica;
- in data 14 marzo 2018, le Parti hanno sottoscritto l'Addendum n. 1 alla Convenzione resosi necessario al fine di introdurre ulteriori prestazioni diagnostico-strumentali;
- in data 26 settembre 2018, le Parti hanno sottoscritto l'Addendum n. 2 alla Convenzione, resosi necessario per modificare ulteriormente gli aspetti economici inizialmente previsti, aggiornare la Convenzione tenuto conto dell'entrata in vigore del Regolamento Europeo 2016/679 relativo al trattamento dei dati personali (di seguito "GDPR"), nonché per prevedere la fornitura di ulteriori farmaci;
- in data 14 novembre 2019, le Parti hanno sottoscritto l'Addendum n. 3 alla Convenzione, resosi necessario per modificare ulteriormente gli aspetti economici inizialmente previsti,
- ad esito di una ulteriore rivalutazione della Convenzione, le Parti intendono modificare l'**Art. 4 della Convenzione**, già modificato/integrato dagli Addenda nn. 1, 2, e 3 mantenendo invariate le restanti condizioni;
- in data **24.03.2020**, il Comitato Etico dell'Ente ha espresso parere positivo al presente Addendum n. 4 alla Convenzione;
- le premesse fanno parte integrante del presente Addendum n. 4 alla Convenzione;



TUTTO CIO'PREMESSO, SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE

L'Art. 4 della convenzione **"Obbligazioni delle Parti"** viene modificato/integrato come di seguito riportato in grassetto:

4.1 Il Promotore si impegna:

- a) ad osservare tutte le istruzioni, le direttive e le raccomandazioni precisate nel parere del Comitato Etico dell'Ente;
- b) a fornire all'Ente, tramite la s.c. Farmacia i prodotti oggetto dello studio quali Pembrolizumab (MK3475), 5Fluorouracile Cisplatino, Capecitabina, sodio cloruro e Placebo, Nuovo FLOT Safety Cohort (Leucovorin, Docetaxel, Oxaliplatin) a propria cura e spese, con le modalità previste dalla normativa vigente (D. Lgs. n. 211 del 24.06.2003, DM del 21.12.2007 e aggiornamenti), nelle quantità e modalità necessarie all'esecuzione della Sperimentazione, confezionati ed etichettati secondo quanto descritto dal Protocollo e dalla normativa applicabile. I farmaci debbono essere accompagnati da regolare documento di trasporto indirizzato alla s.c. Farmacia riportante descrizione dei prodotti, quantità, lotto di preparazione, data di scadenza, eventuali particolari condizioni di conservazione, il riferimento del protocollo sperimentale, il reparto a cui sono destinati, il nome dello Sperimentatore Principale. La s.c. Farmacia dell'Ente assicura l'idonea conservazione dei prodotti da sperimentare adottando tutte le misure necessarie, fino alla distribuzione allo Sperimentatore Principale che dalla presa in carico ne risulterà consegnatario. Il consegnatario o persona da lui delegata cura la tenuta di un apposito registro di carico e scarico costantemente aggiornato.
- c) Per quello che riguarda i prodotti residuali o scaduti:
L'Ente utilizzerà i prodotti sperimentali forniti dal Promotore solo ed esclusivamente ai fini della Sperimentazione. La s.c. Farmacia dell'Ente assicura l'idonea conservazione dei prodotti da sperimentare adottando tutte le necessarie misure, così come indicato preventivamente dal Promotore nel protocollo o in apposito documento allegato.
Di norma i farmaci intatti residuali verranno, in accordo con l'Ente, ritirati dal Promotore con spese a carico di quest'ultimo. In alternativa, o per i farmaci scaduti e per il farmaco residuo intatto, il Promotore deciderà se ritirarli a proprie spese o chiedere che l'Ente provveda autonomamente all'avvio alla distruzione. Per ogni avvio alla distruzione effettuata dall'Ente, che fornirà debita dichiarazione di avvenuto avvio allo smaltimento secondo normativa vigente, il Promotore corrisponderà all'Ente la somma di € 100,00 ciascuna.
Tale somma verrà, se del caso, esposta in fattura con applicazione di IVA ad aliquota ordinaria da parte dell'Ente come "corrispettivo accessorio alla Sperimentazione per le attività di avvio allo smaltimento del farmaco sperimentale scaduto".
- d) fornire la CRFs elettronica necessaria per la raccolta dei dati della Sperimentazione;
- e) a predisporre i documenti da impiegare per informare le persone partecipanti e per ottenere, ove necessario, il consenso anche per ciò che riguarda il trattamento dei dati personali che li riguardano;
- f) A dare in comodato d'uso gratuito all'Ente che a tale titolo riceve ed accetta, ai sensi e per gli effetti degli artt. 1803 e s.m.i. del c.c., ai fini esclusivi della Sperimentazione, e per tutto il tempo necessario all'effettuazione della stessa, le seguenti apparecchiature (conformi alla vigente normativa):



- n. 1 Area-Imaging Scanner per scansione codici a barre kit diagnostici
Modello: Honeywell Xenon 1900 (o altro modello di valore equivalente); ai soli fini del computo dell'eventuale deperimento dell'apparecchiatura si dichiara che il valore commerciale della stessa é pari a € 193,00
- n. 1 Tablet per i questionari di quality of life;
Modello: HP Elite Pad 1000 G2 HSTNN-C78C (o altro modello di valore equivalente); ai soli fini del computo dell'eventuale deperimento dell'apparecchiatura si dichiara che il valore commerciale della stessa é pari a € 1.166,00;
- n. 1 Mobile WiFi Device
Modello: Huawei 3G E5330Bs-6 (o altro modello di valore equivalente);
ai soli fini del computo dell'eventuale deperimento dell'apparecchiatura si dichiara che il valore commerciale della stessa é pari a € 116,00.
- **n. 1 Termometro Data Logger**
Modello: Thermo Fisher Scientific Inc Standard Traceable Excursion-Trac Data Logger (o altro modello di valore equivalente).
Ai soli fini del computo dell'eventuale deperimento dell'apparecchiatura si dichiara che il valore commerciale della stessa é pari a € 90,00 + IVA.

L'Ente si assume l'onere di provvedere alla custodia delle apparecchiature sopra elencate e del relativo materiale d'uso.

Il Promotore si assume ogni responsabilità per quanto concerne eventuali danni derivanti dall'utilizzo delle apparecchiature per le finalità descritte in premessa e secondo il manuale d'uso del produttore delle stesse.

L'Ente si assume la responsabilità per ogni eventuale danno che potrebbe derivare a persone, animali o cose di sua proprietà o di terzi in relazione all'uso delle apparecchiature al di fuori delle finalità descritte in premessa o in difformità da quanto prescritto dal manuale d'uso del produttore, impegnandosi a tenere sollevato ed indenne il Promotore.

L'Ente si impegna altresì ad effettuare regolare denuncia all'autorità competente, in caso di furto, danno o smarrimento delle apparecchiature, e, in ogni caso, ad avvisare immediatamente il Promotore. Il Promotore si impegna a tenere indenne l'Ente in caso di furto o incidente connesso all'uso delle apparecchiature.

Il Promotore si impegna ad accollarsi le eventuali spese di manutenzione e riparazione di dette apparecchiature per l'uso riguardante la Sperimentazione. Al termine delle attività richiedenti l'utilizzo delle apparecchiature o, comunque, al termine della Sperimentazione, il Promotore si farà carico di ritirare le apparecchiature sopra menzionate.

Per l'esecuzione della Sperimentazione il Promotore si impegna inoltre a fornire gratuitamente e per tutta la durata della Sperimentazione, tutti i supporti necessari per la registrazione e la raccolta dati ed altro materiale eventualmente previsto dal Protocollo o comunque necessario allo svolgimento della stessa (quale: Kit diagnostici).



g) A copertura dei costi derivanti e/o generati dalla Sperimentazione, per ogni paziente eleggibile e valutabile incluso e trattato secondo il Protocollo e per il quale sarà consegnata/trasmessa la relativa CRF (“Case Report Form”) completata e ritenuta valida dal Promotore, all’Ente verranno corrisposti gli importi sotto indicati, in base alle attività svolte (importi in euro, IVA esclusa).

Trattamento

Visita	Costo IN € IVA Esclusa
SCR	€ 685,50
NeoC1	€ 617,50
NeoC1D15	€ 554,50
NeoC2	€ 554,50
NeoC2D8	€ 554,50
NeoC3	€ 617,50
Surg	€ 132,00
Adj C1	€ 617,50
Adj C1D15	€ 554,50
Adj C2	€ 554,50
Adj C2D8	€ 554,50
Adj C3	€ 617,50
Adj C4	€ 617,50
Adj C5	€ 554,50
Adj C6	€ 554,50
Adj C7	€ 617,50
Adj C8	€ 554,50
Adj C9	€ 554,50
Adj C10	€ 617,50
Adj C11	€ 554,50
Adj C12	€ 554,50
Adj C13	€ 554,50
Adj C14	€ 617,50
DISC	€ 656,50
FU D30	€ 175,00
FU	€ 187,00
SFU	€ 56,00
Totale	€ 14.040,50

Per un totale di € 14.040,50 (quattordicimilaquaranta/50) + IVA per ogni paziente che completa il Trattamento.

Si precisa che, in caso di pazienti screening failure (SF), sarà rimborsato il costo della visita di screening pari a € 685,50 (seicentoottantacinque/50) + IVA, per un massimo di 10 (dieci) pazienti SF per centro. Il costo della visita di screening failure non è comprensivo del costo degli esami strumentali.

Verranno, inoltre, corrisposti i seguenti importi:

- € 200,00 (duecento/00) + IVA, una tantum, per l'attività di validazione del centro;
- € 200,00 (duecento/00) + IVA, una tantum, per l'attività di revisione database/cartelle per inclusione





512

pazienti;

- € 550,00 (cinquecentocinquanta/00) + IVA, una tantum, per i corsi che il centro dovrà effettuare per l'esecuzione della Sperimentazione clinica.

Procedure aggiuntive rispetto al costo visita	Costo Iva Esclusa
Visita non programmata	€ 150,00
Follow up aggiuntivo	€ 187,00
Survival Follow-up aggiuntivo	€ 56,00
European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30); 30-item questionnaire, self-administered	€ 15,00
European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Oesophageal Cancer Module (EORTC QLQ-ST022); use in conjunction with the QLQ-C30, 24-item questionnaire, self-administered	€ 16,00
European Quality of Life Questionnaire (EuroQol) (EQ-5D); self-administered	€ 32,00

S.C. RADIOLOGIA DIAGNOSTICA E INTERVENTISTICA			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
	RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) SINGOLO DISTRETTO	€ 450,00	<i>in alternativa alla T.C.</i>
88.91.2	RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DEL CERVELLO E DEL TRONCO ENCEFALICO, SENZA E CON CONTRASTO	€ 400,00	
	T.C. singolo distretto	€ 280,00	<i>se clinicamente indicato</i>
73182	T.C. 3 distretti senza e con mdc	€ 576,00	<i>in accordo al protocollo</i>
73184	T.C. 4 distretti senza e con mdc	€ 720,00	<i>se clinicamente indicato</i>
73186	T.C. 5 distretti senza e con mdc	€ 800,00	<i>se clinicamente indicato</i>
3457	Biopsia Percutanea Con Ecografia	€ 234,00	<i>in accordo al protocollo</i>



3469	Biopsia Percutanea Con Tac	€ 260,00	<i>in accordo al protocollo</i>
16	Allestimento CD anonimo	€ 120,00	<i>per revisione centralizzata</i>

S.C. ANATOMIA PATOLOGICA			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
186	Blocchetto di materiale da inviare per revisione centralizzata	€ 100,00	<i>in accordo al protocollo</i>
183	Esame istologico (inclusione unica)	€ 250,00	<i>da prevedere in caso di biopsia</i>
184	Esame istologico (inclusione multipla)	€ 500,00	

COSTI ALBERGHIERI			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
9901	Degenza per giorno	€ 500,00	<i>da prevedere allo screening per biopsia</i>
9901	Degenza per giorno	€ 500,00	<i>da prevedere allo screening caso di biopsia e/o SAE</i>

Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
91.49.2	PRELIEVO DI SANGUE VENOSO	€ 7,25	
90.62.2	EMOCROMOCITOMETRICO (EMOCROMO+FORMULA)	€ 10,18	
	Totale EMOCROMO	€ 17,43	

90.05.1	(Alb) Albumina	€ 7,25
90.10.2	Bicarbonati (Idrogenocarbonato)	€ 2,93
90.24.3	(P) Fosfato Inorganico [S/U/Du]	€ 5,80
90.38.5	Proteine [S/U/Du/La]	€ 4,35
90.10.4	Bilirubina Totale reflex. Incluso eventuale determinazione della Bilirubina frazionata	€ 4,63
90.16.3	CREATININA	€ 4,35
90.40.4	(NA) SODIO [S/U/dU/(Sg)Er]	€ 4,35
90.37.4	(K) POTASSIO [S/U/dU/(Sg)Er]	€ 4,38
90.13.3	(Cl) Cloruro	€ 4,35
90.11.4	(Ca) Calcio Totale	€ 4,35
90.44.1	UREA [S/P/U/dU]	€ 4,35



90.27.1	(GLI) GLUCOSIO [S/P/U/dU/La]	€ 4,35	
90.04.5	(ALT) TRANSAMINASI GPT (ALT)	€ 4,35	
90.09.2	(AST) ASPARTATO AMINOTRANSFERASI (AST)	€ 4,35	
90.23.5	(FALC) FOSFATASI ALCALINA (ALP)	€ 4,35	
90.29.2	(Ldh) Lattato Deidrogenasi (S/P/Liquido biologico)	€ 4,35	
Totale BIOCHIMICA		€ 72,84	

90.75.4	(Pt) Tempo Di Protrombina (Pt)	€ 6,60	
90.76.1	(Ptt) Tempo Di Tromboplastina Parziale (Ptt)	€ 7,25	
Totale COAGULAZIONE		€ 13,85	

90.42.1	Tireotropina (TSH)	€ 27,72	
90.43.3	Triodotironina libera (FT3)	€ 19,00	
90.42.3	Tiroxina libera (FT4)	€ 19,00	
Totale FUNZIONALITA' TIROIDEA		€ 65,72	

90.44.3	Urine Esame Chimico Fisico E Microscopico	€ 5,80	
---------	---	--------	--

90.27.5	Gonadotropina corionica BHCG	€ 32,50	<i>in accordo al protocollo se test urine positivo</i>
90.27.3	Test Di Gravidanza:Gonadotropina Corionica Urinaria	€ 17,15	<i>in accordo al protocollo</i>

S.C. FARMACIA			
	Prestazioni	€ per Sponsor	
	Contabilità/Gestione farmaco fino a 10 pz	€ 1.000,00	<i>una tantum alla firma del contratto</i>
	Gestione IVRS	€ 250,00	
	Per ogni farmaco superiore a due	€ 300,00	
	Gestione farmaco a temperatura controllata	€ 200,00	
	Preparazione linee guida	€ 50,00	
	Preparazione farmaco	€ 100,00	<i>a somministrazione</i>
	Materiale per infusione	€ 20,00	
	Eventuale distruzione farmaco residuo/scaduto	€ 100,00	<i>se non ritirato dallo Sponsor</i>
	Contabilità/gestione farmaco oltre i primi 10 pazienti sino a 30 e max 2 farmaci	€ 1.000,00	<i>alla firma dell'Addendum n. 3</i>



S.C. DAY HOSPITAL MEDICO E TERAPIA AMBULATORIALE			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
9905	Terapie di durata superiore alle 2 ore fino alle 8 ore	€ 300,00	<i>ogni ciclo (5-FU infusione per 5 giorni)</i>
9904	Terapie di durata fino a 2 ore	€ 100,00	<i>per monoterapia post intervento</i>
2007	Terapia inferiore a 10 minuti/Rimozione elastomero	€ 50,00	a prestazione

LABORATORIO DI FARMACOLOGIA DELLA S.C. ONCOLOGIA MEDICA 1			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
9061	Gestione dei materiali e/o stoccaggi campioni biologici	€ 500,00	<i>una tantum alla firma del contratto</i>
9057	Preparazione e invio a lab centralizzato di tessuto tumorale	€ 20,00	<i>in accordo al protocollo</i>
9056	Separazione plasma/siero, preparazione aliquote e invio a lab centralizzato di campione per Farmacocinetica prelievo singolo/multipli (per ogni time point)	€ 25,00	<i>PK samples</i>
9051	Separazione Plasma/Siero, Preparazione Aliquote E Invio E Lab Centralizzato Di Campione Per Biochimica+Coagulazione+Urostick	€ 30,00	<i>in accordo al protocollo per biochimica e coagulazione</i>
9050	Preparazione e invio di sangue a lab di sangue intero per Ematologia/Farmacogenetica	€ 20,00	<i>in accordo al protocollo per RNA, campione per genetica ed emocromo (per ogni tipo di campione)</i>
9053	Separazione Plasma, Preparazione Aliquote E Invio A Lab Centralizzato Di Campione Per Dna Circolante	€ 30,00	<i>in accordo al protocollo per DNA circolante</i>
9052	Separazione plasma/siero, preparazione aliquote e invio a lab centralizzato di campione per Biomarker/CTC/Anticorpi/Farmacodinamica	€ 30,00	<i>in accordo al protocollo per anticorpi antipembrolizumab, serum biomarker, plasma biomarker, test di gravidanza</i>





9/12

			e ormoni tiroidei (per ogni tipo di campione)
--	--	--	--

S.C. ONCOLOGIA MEDICA I		€ per Sponsor	
Prestazioni		€	
Attività relativa alla fase di start-up		500,00	
Attività di gestione e conservazione, per i tempi previsti dalla legge, dei materiali necessari allo svolgimento della Sperimentazione (Trial Master files, CRFs ecc)		€ 500,00	<i>una tantum alla firma del contratto</i>
Study Coordinator, Interactive Voice Response System (IVRS)		€ 70,00	<i>Per ciascun ciclo</i>
Study Coordinator, Electronic Data Capture (EDC)		€ 30,00	<i>Per ciascun ciclo</i>

S.C. RADIOLOGIA		€ per Sponsor	
89.52	ECG Semplice	€ 30,00	<i>allo screening e se clinicamente indicato</i>

S.C. SIMT		€ per Sponsor	
91.17.5	Virus Epatite B <HBV> Anticorpi HBcAg	€ 30,00	<i>se clinicamente indicati</i>
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	
9059	Test Quantiferon	€ 200,00	
91.22.5	Virus Immunodef. Acquisita <HIV 1-2> Anticorpi Immunoblotting (Saggio di Conferma)	€ 180,00	<i>in caso di positività HIV</i>

S.C. ENDOSCOPIA		€ per Sponsor	
45.16	ESOFAGOGASTRODUODENOSCOPIA [EGD] CON BIOPSIA; Biopsia di una o più sedi di esofago, stomaco e duodeno	€ 130,00	<i>in accordo al protocollo</i>



1012

ATTIVITA' AMMINISTRATIVE			
	Prestazioni	€ per Sponsor	
1014	Predisposizione emendamento (ad ogni emendamento richiesto)	€ 250,00	una tantum alla firma del contratto

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

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

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

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

Le fatture dovranno essere intestate ed inviate a:

M.S.D. Italia s.r.l. Via Vitorchiano, 151 - 00189 Roma

Partita IVA/Codice fiscale: n. 00887261006/n. 00422760587;

CODICE UNIVOCO UPDUVIM

Referente: Ptp contact center Team Telefono: 0039 06 36 191 880

E-mail: fatture@merck.com

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

h) a verificare direttamente, ovvero tramite soggetti esterni, che l'inserimento sul database dei dati registrati dall'Ente sulle schede raccolta dati (CRFs) e sulle segnalazioni di reazioni ed eventi avversi, sia stato eseguito correttamente, nonché a procedere al controllo, alla validazione e alla successiva elaborazione statistica dei dati al fine di conseguire i risultati della Sperimentazione.

4.2 L'Ente e lo Sperimentatore Principale s'impegnano ad osservare tutte le istruzioni, le direttive e le raccomandazioni precisate nel parere del Comitato Etico dell'Ente.

4.3 L'Ente e lo Sperimentatore Principale si obbligano a tenere informati costantemente il Promotore e il Comitato Etico sull'andamento della Sperimentazione, in particolare per quanto concerne l'eventuale verificarsi di eventi avversi gravi direttamente o non direttamente correlati alla somministrazione del farmaco sperimentale.



4.4 Il Promotore e l'Ente si obbligano ad implementare idonee misure di sicurezza per la protezione dei dati, tra cui:

- l'adozione di idonei accorgimenti per garantire la protezione dei dati registrati dai rischi di accesso abusivo, furto o smarrimento parziali o integrali dei supporti di memorizzazione o dei sistemi di elaborazione portatili o fissi;
- l'adozione di protocolli di comunicazione sicuri basati sull'utilizzo di standard crittografici per la trasmissione elettronica dei dati raccolti dall'Ente al database centralizzato presso il Promotore o gli altri soggetti che effettuano la successiva validazione ed elaborazione statistica dei dati;

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

- idonei sistemi di autenticazione e di autorizzazione per le persone autorizzate al trattamento, in funzione dei ruoli e delle esigenze di accesso e trattamento;
- procedure per la verifica periodica della qualità e coerenza delle credenziali di autenticazione e dei profili di autorizzazione assegnati alle persone autorizzate al trattamento;
- sistemi di audit log per il controllo degli accessi al database e per il rilevamento di eventuali anomalie.

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

Ad eccezione di quanto indicato nel presente Addendum n. 4, tutte le altre previsioni contenute nella Convenzione nonché negli Addenda nn. 1, 2 e 3 non modificati dal presente Addendum n. 4, rimangono valide, vincolanti ed invariate; ove le Parti abbiano dato esecuzione ad attività disciplinate dal presente Addendum n. 4 in data precedente a quella dell'ultima sottoscrizione del presente Addendum n. 4 le prestazioni eseguite *medio tempore* dovranno considerarsi regolamentate dalle previsioni contenute nel presente Addendum n. 4

Il presente Addendum n. 4 entrerà in vigore a partire dalla data di ultima sottoscrizione.

Letto, approvato e sottoscritto.

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

Il Direttore Generale


Dott. Stefano Manfredi

Data: _____ Firma: _____

Per presa visione e accettazione

Lo Sperimentatore Principale

Dott.ssa Maria Di Bartolomeo

Data: 27/07/2020 Firma: 



p. il Promotore: **MSD Italia S.r.l.**
Direttore della Ricerca Clinica
Dott.ssa Paola Chiaretta Fattore

Data: 22.07.2020 Firma: *PFattore*

