

**DETERMINAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE**n. 585 DG del 16 NOV 2022**OGGETTO**

**APPROVAZIONE DELL'ADDENDUM N. 1 AL CONTRATTO
CON NOVARTIS FARMA S.P.A. PER LA CONDUZIONE
DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA DI CUI AL
PROTOCOLLO DI STUDIO N. CNIS793E12201 APPROVATA
CON DETERMINAZIONE N. 57DG/2022 – PROTOCOLLO INT
N. 263/21**

Attestazione di legittimità e regolarità dell'istruttoria

Il Dirigente della struttura semplice

Trasferimento Tecnologico (TTO)

dott. Antonio Cannarozzo

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

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

Il Direttore della struttura complessa

Bilancio, programmazione finanziaria e contabilità

dott. Antonino Inveninato

CON I PARERI FAVOREVOLI DEL

Direttore Scientifico	Direttore Amministrativo	Direttore Sanitario
dott. Giovanni Apolone	dott. Vincenzo Pettorella	dott. Antonio Triarico

L'atto si compone di 13 pagine di cui 9 pagine di allegati parte integrante
atti n. 1.6.05 -52/2022
/sc

FONDAZIONE IRCCS
Istituto Nazionale Tumori
VERCOL



IL DIRETTORE GENERALE

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

visti

- il “Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE”;
- il “Regolamento di esecuzione (UE) 2022/20 della Commissione del 7 gennaio 2022 recante modalità di applicazione del Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio per quanto riguarda la definizione delle norme e delle procedure per la cooperazione degli Stati membri nella valutazione della sicurezza delle sperimentazioni cliniche”;

richiamata la determinazione 18 febbraio 2022 n. 57DG, atti n. 52/2022, con la quale la Fondazione ha approvato il contratto con Novartis Farma S.p.A., con sede legale in Origgio (VA), Largo Umberto Boccioni 1, -ora in Milano, viale Luigi Sturzo n. 43- affiliata di Novartis Pharma AG (Promotore) per la conduzione della sperimentazione clinica dal titolo: “daNIS-3: An open-label, multi-center, phase II platform study evaluating the efficacy and safety of NIS793 and other new investigational drug combinations with standard of care (SOC) anti-cancer therapy for the second line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC)”, Protocollo n. CNIS793E12201- Protocollo INT 263/21, da svolgersi presso la s.c. Oncologia Medica 1 della Fondazione, di cui è Direttore il prof. Filippo de Braud, sotto la responsabilità scientifica del dott. Filippo Pietrantonio, Dirigente Medico presso la medesima struttura, su un numero di circa 3 pazienti;

dato atto che, a seguito dall'emendamento scientifico sostanziale n. 1 al Protocollo (emendamento n. 001 del 31 gennaio 2022), si rende necessario apportare modifiche ed integrazioni al contratto al fine di:

- fornire il farmaco Tislelizumab (BGB-A317)/VDT-482 100mg/10ml concentrato per soluzione per infusione), in aggiunta ai farmaci inizialmente previsti;
- modificare l'importo per singolo paziente eleggibile, valutabile e completato secondo il Protocollo;
- prevedere l'importo per ciascuna visita Day15 dei cicli successivi al C14, oltre agli importi per le attività diagnostico-strumentali e/o di laboratorio effettivamente eseguite;
- corrispondere ulteriori importi per attività di farmacia e di laboratorio per il corretto svolgimento della sperimentazione clinica in argomento;

preso atto che il Comitato Etico della Fondazione ha espresso parere favorevole al presente Addendum n. 1 in data 29 giugno 2022;

preso altresì atto del piano di spesa predisposto dal dott. Filippo Pietrantonio e pervenuto alla s.s. Trasferimento Tecnologico (TTO) della Fondazione in data 9



novembre 2022, nonché delle clausole economiche contenute nell'Addendum n. 1 al contratto di cui trattasi che prevedono:

- il pagamento da parte del Promotore dei seguenti importi, oltre I.V.A., se ed in quanto dovuta, da destinare alla s.c. Oncologia Medica 1 della Fondazione:
 - € 4.000,00 per singolo paziente eleggibile, valutabile e completato secondo il Protocollo, in sostituzione dell'importo pari ad € 5.050,00 indicato nella sopracitata determinazione n. 57DG/2022;
 - € 50,00 quale compenso per ciascuna visita Day15 dei cicli successivi al C14, oltre agli importi per le attività diagnostico-strumentali e/o di laboratorio effettivamente eseguite;
- l'ulteriore corresponsione da parte del Promotore dei seguenti importi, oltre I.V.A., se ed in quanto dovuta:
 - € 100,00 quale compenso per l'attività di gestione del farmaco oltre i primi 2, da destinare alla s.c. Farmacia Ospedaliera della Fondazione;
 - € 16,80 quale compenso per ogni test per (Hb1Ac) Emoglobina Glicata, da destinare alla s.c. Medicina di Laboratorio della Fondazione;
- l'ulteriore corresponsione da parte del Promotore dei seguenti importi, oltre I.V.A., se ed in quanto dovuta:
 - € 250,00 per la predisposizione del presente Addendum n. 1, da destinare alla s.s. Trasferimento Tecnologico (TTO) della Fondazione;
 - € 250,00 per le attività contabili correlate al presente Addendum n. 1, da destinare alla s.c. Bilancio, programmazione finanziaria e contabilità della Fondazione;

ritenuto pertanto di approvare l'Addendum n. 1 di cui trattasi, nel testo precedentemente concordato con la s.s. Trasferimento Tecnologico (TTO) della Fondazione inoltrato sottoscritto digitalmente dal Promotore, pervenuto in data 2 novembre 2022, e sottoscritto dallo Sperimentatore Principale in formato digitale in pari data;

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;

considerato altresì che nulla osta alla pubblicazione del presente provvedimento in versione integrale all'Albo Pretorio della Fondazione, per 15 giorni consecutivi, ai sensi dell'art. 32 della L. n. 69/2009 e dell'art. 17 c. 6 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 l'Addendum n. 1 al contratto con Novartis Farma S.p.A., con sede in Milano, viale Luigi Sturzo n. 43, affiliata di Novartis Pharma AG (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. 263/21, da svolgersi sotto la responsabilità scientifica del dott. Filippo Pietrantonio, Dirigente Medico presso la s.c. Oncologia Medica 1 della Fondazione, diretta dal prof. Filippo de Braud, dando atto che tutte le rimanenti clausole contenute nel contratto stipulato con determinazione n. 57DG/2022, non modificate dall'Addendum n. 1, di cui al presente provvedimento, si intendono integralmente confermate;
- 2- di introitare gli importi meglio specificati in premessa, confermando la ripartizione dei medesimi in conformità ai punti nn. 2, 3 sub a) e sub b) e 5 della sopracitata determinazione n. 57DG/2022;
- 3- di confermare lo Sperimentatore Principale quale Direttore dell'Esecuzione del Contratto, con particolare riferimento alla corretta tempistica della fatturazione e al relativo monitoraggio, nonché il medesimo quale persona autorizzata al trattamento dei dati oggetto della sperimentazione clinica in argomento;
- 4- di disporre la pubblicazione del presente provvedimento all'Albo Pretorio della Fondazione, per 15 giorni consecutivi, ai sensi dell'art. 32 della L. n. 69/2009 e dell'art. 17 c. 6 della L.R. n. 33/2009.

IL DIRETTORE GENERALE
dott. Carlo Nicora

**ADDENDUM N. 1 AL CONTRATTO
PER SPERIMENTAZIONE CLINICA**

daNIS-3: An open-label, multi-center, phase II platform study evaluating the efficacy and safety of NIS793 and other new investigational drug combinations with standard of care (SOC) anti-cancer therapy for the second line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC)

Codice Protocollo CNIS793E12201

Numero EudraCT 2021-000553-40

TRA

La Fondazione IRCCS “Istituto Nazionale dei Tumori” (d'ora innanzi denominata “**Ente**”), con sede legale in Milano, Via Venezian n. 1 Codice Fiscale n. 80018230153 e Partita IVA n. 04376350155, in persona del Dott. Carlo Nicora, in qualità di Direttore Generale

E

La Società **NOVARTIS FARMA S.p.A.**, (d'ora innanzi denominata “**Società**”), con sede in Milano, viale Luigi Sturzo n. 43 Codice Fiscale n. 07195130153 e Partita IVA n. 02385200122, nelle persone dei procuratori Dott.ssa Stefania Sala e Dott.ssa Donatella Albanesi, come tali uniti di idonei poteri

di seguito singolarmente/collettivamente “la Parte/le Parti”

PREMESSO CHE

- con determinazione n. 57DG del 18.02.2022 le Parti hanno stipulato il Contratto, sottoscritto digitalmente in data 23.02.2022 (“Contratto”)

- relativo alla Sperimentazione Clinica dal titolo: *“daNIS-3: An open-label, multi-center, phase II platform study evaluating the efficacy and safety of NIS793 and other new investigational drug combinations with standard of care (SOC) anti-cancer therapy for the second line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC)”* (di seguito **“Sperimentazione”**), Protocollo CNIS793E12201, Codice Identificativo 2021-000553-40 (di seguito **“Protocollo”**), in corso presso la S.C. Oncologia Medica 1 dell’Ente, diretta dal prof. Filippo de Braud, sotto la responsabilità scientifica del Dott. Filippo Pietrantonio, Dirigente Medico presso la medesima struttura (Sperimentatore Principale), su un numero di circa 3 pazienti;
- a fronte delle variazioni introdotte dall’emendamento scientifico sostanziale n. 1 al Protocollo (emendamento n. 001 del 31.01.2022) la Società si impegna a fornire il farmaco TISLELIZUMAB (BGB-A317)/VDT-482, in aggiunta ai farmaci inizialmente forniti, e a modificare gli importi che la medesima corrisponderà all’Ente per l’effettuazione della Sperimentazione;
 - il Comitato Etico dell’Ente ha approvato l’emendamento scientifico sostanziale n. 001 del 31.01.2022 (emendamento 1 al Protocollo) nonchè il presente Addendum n. 1 in data 29.06.2022;
 - a fronte di quanto sopra si rende pertanto necessario modificare l’articolo 4, l’articolo 6 e l’Allegato A – Budget allegato al Contratto economico in essere.

Le premesse fanno parte integrante del presente Addendum n. 1.

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

L'articolo 4 deve intendersi modificato/integrato come di seguito riportato in grassetto:

Art. 4 - Medicinali Sperimentali e Materiali

4.1 La Società 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 (NIS793 100mg/mL concentrato per soluzione per infusione endovenosa, **TISLELIZUMAB (BGB-A317)/ VDT-482 100mg/10mL concentrato per soluzione per infusione**) e a fornire gratuitamente, gli altri farmaci previsti dal Protocollo in ottemperanza al D.M. 21 dicembre 2007, Allegato 1, punto 3 Tabella I, inclusi i medicinali da utilizzarsi in associazione o combinazione tra loro, ogniqualvolta oggetto della Sperimentazione sia appunto l'associazione o combinazione (in seguito "Medicinali Sperimentali"), nonché a fornire ogni altro materiale necessario all'esecuzione della Sperimentazione, come i test di gravidanza (di seguito "Materiali").

L'articolo 6 deve intendersi modificato/integrato come di seguito riportato in grassetto:

Art. 6 – Corrispettivo

Il corrispettivo pattuito per paziente eleggibile, valutabile e completato secondo il Protocollo e per il quale è stata compilata validamente la relativa CRF, 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 € 4.000,00 + I.V.A per paziente e (complessivi € 12.000,00 + I.V.A. per n. 3 pazienti), come meglio dettagliato nel Budget qui allegato (Allegato "A").

...OMISSIS...

L'Allegato A – Budget allegato al Contratto economico deve intendersi modificato/integrato come di seguito riportato in grassetto:

...OMISSIS...

A2. Oneri e compensi

Compenso a paziente incluso nella Sperimentazione € 4.000,00 + I.V.A..

L'importo per singolo paziente che non abbia completato l'intero ciclo di visite sarà determinato in base al numero di visite effettuate, ovvero:

Visita	Importo
Screening	150,00 € + IVA
c1d1	150,00 € + IVA
c1d2	50,00 € + IVA
e1d8	50,00 € + IVA
c1d15	50,00 € + IVA
c2d1	150,00 € + IVA
e2d8	50,00 € + IVA
c2d15	50,00 € + IVA
c3d1	150,00 € + IVA
c3d2	50,00 € + IVA
e3d8	50,00 € + IVA
c3d15	50,00 € + IVA
c4d1	150,00 € + IVA
e4d8	50,00 € + IVA
c4d15	50,00 € + IVA
c5d1	150,00 € + IVA
e5d8	50,00 € + IVA
c5d15	50,00 € + IVA
c6d1	150,00 € + IVA

c6d8	50,00 € + IVA
c615	50,00 € + IVA
c7d1	150,00 € + IVA
c7d8	50,00 € + IVA
c7d15	50,00 € + IVA
c8d1	150,00 € + IVA
c8d8	50,00 € + IVA
c8d15	50,00 € + IVA
c9d1	150,00 € + IVA
c9d8	50,00 € + IVA
c9d15	50,00 € + IVA
c10d1	150,00 € + IVA
c10d8	150,00 € + IVA
c1015	150,00 € + IVA
c11d1	150,00 € + IVA
c11d8	150,00 € + IVA
c11d15	150,00 € + IVA
c12d1	150,00 € + IVA
c12d8	150,00 € + IVA
c12d15	150,00 € + IVA
c13d1	150,00 € + IVA
c13d8	150,00 € + IVA
c13d15	150,00€ + IVA
c14d1	150,00€ + IVA
c14d8	50,00 € + IVA
c14d15	50,00 € + IVA
EOT	150,00 €+ IVA
30 SafetyFU	150,00 € + IVA
60 SafetyFU	50,00 € + IVA
90 SafetyFU	50,00 € + IVA
120 SafetyFU	50,00 € + IVA
EfficacyFU	50,00 € + IVA
SurvivalFU	50,00 € + IVA
Totale	4.000,00 € + IVA

La Società si impegna inoltre a corrispondere all'Ente i seguenti importi aggiuntivi:

- € 150,00 + IVA per ciascuna visita **Day1** dei cicli successivi al C14, oltre agli importi per le attività diagnostico-strumentali e/o di

laboratorio effettivamente eseguite, come da dettaglio riportato nella tabella sotto riportata;

- € 50,00 + IVA per ciascuna visita Day15 dei cicli successivi al C14, oltre agli importi per le attività diagnostico-strumentali e/o di laboratorio effettivamente eseguite, come da dettaglio riportato nella tabella sotto riportata;
- 50,00 € + IVA per ciascuna visita di Efficacy FU successiva;
- 50,00 € + IVA per ciascuna visita di Survival FU successiva.

È previsto inoltre il pagamento da parte della Società delle seguenti procedure, se svolte in accordo al Protocollo di Sperimentazione (secondo il Tariffario vigente presso l'Ente al momento della stipula del presente Contratto):

...OMISSIS...

FARMACIA			
Codice	Prestazioni	€ per Società	
1050	Contabilità/Gestione farmaco sino a 10 pz e Max 2 farmaci	1.000,00 €	una tantum alla sottoscrizione del contratto
1051	Contabilità/gestione farmaco oltre i primi 10 pz e fino a 30 Max 2 farmaci	1.000,00 €	Addizionale a Codice 1050 - una tantum se applicabile all'arruolamento dell'11 paziente
1052	Gestione farmaco oltre i primi 2 (x 4)	400,00 €	Una tantum alla sottoscrizione del contratto addizionale a Codice 1050 e/o 1051 per ogni Farmaco aggiuntivo
1052	Gestione farmaco oltre i primi 2 (x 1)	€ 100,00	Una tantum alla sottoscrizione del presente Addendum n. 1
1054	Gestione IWRS - esclusivamente conferma ricezione	250,00 €	Una tantum alla sottoscrizione del contratto
1055	Gestione farmaco a	200,00 €	una tantum alla sottoscrizione del

	temperatura controllata		contratto
1057	Assegnazione manuale (CAD.)	30,00 €	Per singola dispensazione -solo in caso di indisponibilità del sistema IWRS
1060	Ordini gestiti dalla farmacia	200,00 €	Spese amministrative-segreteria per ordine gestito - per farmaci non forniti da Sponsor
1061	Etichettatura di Farmaci	2,00 €	A confezione
1062	Preparazione farmaco da infusione	100,00 €	A preparazione/Infusione
1065	Materiale da impiegare per infusione	20,00 €	A infusione
1068	Eventuale distruzione di Farmaco residuo/scaduto	100,00 €	A procedura, se non ritirato da Sponsor solo previo accordo con Farmacia - Si Intende AVVIO alla distruzione
<p>*In merito ai costi destinati alla s.c. Farmacia si precisa che:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gli importi relativi alle voci 1050, 1052 saranno restituiti dall'Ente alla Società mediante nota di credito in caso di non apertura del centro; • l'importo relativo alla voce 1051 sarà corrisposto all'Ente dalla Società in caso di arruolamento dell'undicesimo paziente. 			

...OMISSIS...

ATTIVITA' AMMINISTRATIVE			
	Prestazioni	€ per Società	
1014	Predisposizione emendamento (ad ogni emendamento richiesto)	€ 250,00	Una tantum alla sottoscrizione del presente Addendum n. 1
1027	Per ogni emendamento che comporti supporto e modifiche economiche	€ 250,00	

...OMISSIS...

ANALISI CLINICHE			
	Prestazioni	€ per Società	
90.28.1	(Hb1Ac) Emoglobina Glicata	€ 16,80	per il braccio Tislelizumab

...OMISSIS...

Il corrispettivo totale a paziente completato (visite + esami diagnostico-strumentali e/o di laboratorio) sarà indicativamente pari ad **€ 30.832,00 + I.V.A..**

...OMISSIS...

Eccetto quanto espressamente modificato/integrato dal presente Addendum n. 1, tutte le altre previsioni contenute nel Contratto rimangono valide, vincolanti ed invariate.

Le previsioni contenute nel presente Addendum n. 1 avranno decorrenza dalla comunicazione di implementazione dell'emendamento scientifico sostanziale n. 001 del 31.01.2022 (emendamento 1 al Protocollo) da parte della Società allo Sperimentatore Principale. Ove le Parti abbiano dato esecuzione ad attività disciplinate dal presente Addendum n. 1 in data precedente a quella dell'ultima sottoscrizione del presente Addendum n. 1, le prestazioni eseguite medio tempore dovranno considerarsi regolamentate dalle previsioni contenute nel presente Addendum n. 1.

Il presente Addendum n. 1 viene sottoscritto con firma digitale dal Direttore Generale e dallo Sperimentatore Principale (per presa visione ed accettazione) dell'Ente e dai Procuratori della Società ai sensi della normativa vigente.

L'imposta di bollo sull'originale informatico di cui all'art. 2 della Tabella Allegato A – tariffa parte I del DPR n. 642/1972 è a carico della Società ed è assolta da quest'ultima in modo virtuale ai sensi dell'art. 15 del D.P.R. n. 642/1972 e successive modificazioni, come da autorizzazione Agenzia delle Entrate n. 69 del 14.12.2007, rilasciata alla Società dall'Agenzia

delle Entrate Ufficio di Saronno; l'eventuale registrazione ai fini dell'imposta di registro in caso d'uso sarà a carico della Parte interessata.

Letto, confermato e sottoscritto digitalmente.

Milano, li

Per l'Ente

Il Direttore Generale

Dott. Carlo Nicora

Firma digitale

Per presa visione ed accettazione

Lo Sperimentatore Principale

Dott. Filippo Pietrantonio

Firma digitale

Firmato da:
FILIPPO PIETRANTONIO
Codice fiscale: PTRFPP81L30G337K
Organizzazione: NON PRESENTE
Valido da: 14-10-2021 09:17:13 a: 14-10-2024 01:00:00
Certificato emesso da: InfoCert Qualified Electronic Signature CA 3, InfoCert S.p.A., IT
Riferimento temporale 'SigningTime': 02-11-2022 14:58:16
Motivo: Approvo il documento

Milano li,

Per la Società

I Procuratori

Dott.ssa Stefania Sala

Firma digitale

Firmato digitalmente da: SALA STEFANIA
Data: 28/10/2022 09:31:57

Dott.ssa Donatella Albanesi

Firma digitale

Firmato digitalmente da: ALBANESI DONATELLA
Data: 28/10/2022 11:02:08

