

ALLEGATO A – CLAUSOLE ECONOMICHE STUDIO PROT. INT 136/22

Per Patient Visit Cost: **Arm 1: Chemotherapy**

Arm 1: Chemotherapy	Costo iva esclusa
SCR	€ 541,50
C1	€ 444,50
C2	€ 444,50
C3	€ 444,50
C4	€ 444,50
C5	€ 444,50
C6	€ 444,50
C7	€ 444,50
C8	€ 444,50
C9	€ 444,50
C10	€ 444,50
C11	€ 444,50
C12	€ 444,50
C13	€ 444,50
C14	€ 444,50
C15	€ 444,50
C16	€ 444,50
C17	€ 444,50
C18	€ 444,50
C19	€ 444,50
C20	€ 444,50
C21	€ 444,50
C22	€ 444,50
C23	€ 444,50
C24	€ 444,50
C25	€ 444,50
C26	€ 444,50

C27	€ 444,50
C28	€ 444,50
C29	€ 444,50
C30	€ 444,50
C31	€ 444,50
C32	€ 444,50
C33	€ 444,50
C34	€ 444,50
C35	€ 444,50
EOT	€ 411,00
SFTY 30	€ 383,00
EFF FU	€ 139,00
SFU	€ 56,00
Totale	€ 17.088,00

Per Patient Visit Cost: **Arm 2: Pembrolizumab Plus MK-4830 Plus Chemotherapy**

Arm 2: Pembrolizumab Plus MK-4830 Plus Chemotherapy	Costo iva esclusa
SCR	€ 541,50
C1	€ 475,50
C2	€ 475,50
C3	€ 475,50
C4	€ 475,50
C5	€ 475,50
C6	€ 475,50
C7	€ 475,50
C8	€ 475,50
C9	€ 475,50
C10	€ 475,50

C11	€ 475,50
C12	€ 475,50
C13	€ 475,50
C14	€ 475,50
C15	€ 475,50
C16	€ 475,50
C17	€ 475,50
C18	€ 475,50
C19	€ 475,50
C20	€ 475,50
C21	€ 475,50
C22	€ 475,50
C23	€ 475,50
C24	€ 475,50
C25	€ 475,50
C26	€ 475,50
C27	€ 475,50
C28	€ 475,50
C29	€ 475,50
C30	€ 475,50
C31	€ 475,50
C32	€ 475,50
C33	€ 475,50
C34	€ 475,50
C35	€ 475,50
EOT	€ 424,50
SFTY 30	€ 383,00
EFF FU	€ 139,00
SFU	€ 56,00
Totale	€ 18.186,50

Per Patient Visit Cost: **Arm 3: Pembrolizumab Plus MK-4830 Plus Lenvatinib**

Arm 3: Pembrolizumab Plus MK-4830 Plus Lenvatinib	Costo iva esclusa
SCR	€ 541,50
C1	€ 512,50
C1D15	€ 351,00
C2	€ 475,50
C3	€ 475,50
C4	€ 475,50
C5	€ 475,50
C6	€ 475,50
C7	€ 475,50
C8	€ 475,50
C9	€ 475,50
C10	€ 475,50
C11	€ 475,50
C12	€ 475,50
C13	€ 475,50
C14	€ 475,50
C15	€ 475,50
C16	€ 475,50
C17	€ 475,50
C18	€ 475,50
C19	€ 475,50
C20	€ 475,50
C21	€ 475,50
C22	€ 475,50
C23	€ 475,50
C24	€ 475,50
C25	€ 475,50

C26	€ 475,50
C27	€ 475,50
C28	€ 475,50
C29	€ 475,50
C30	€ 475,50
C31	€ 475,50
C32	€ 475,50
C33	€ 475,50
C34	€ 475,50
C35	€ 475,50
EOT	€ 424,50
SFTY 30	€ 383,00
EFF FU	€ 139,00
SFU	€ 56,00
Totale	€ 18.574,50

S.C. RADIOLOGIA DIAGNOSTICA E INTERVENTISTICA			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
73182	T.C. 3 distretti senza e con mdc	€ 576,00	in accordo al protocollo
73186	T.C. 5 Distretti Senza E Con Mdc	€ 800,00	allo screening e se clinicamente indicato
	T.C. singolo distretto	€ 280,00	in aggiunta a TC 3 distretti se MRI controindicata - se clinicamente indicato
	RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) SINGOLO DISTRETTO	€ 450,00	in alternativa alla TC
88.91.2	Risonanza magnetica nucleare (RM) del cervello e del tronco encefalico, senza e con contrasto	€ 450,00	in alternativa alla TC (metodo preferenziale in caso di coinvolgimento del SNC)
87.44.1	Radiografia del torace di routine, Nas	€ 100,00	se clinicamente indicato
3457	Biopsia Percutanea Con Ecografia	€ 400,00	allo screening se non disponibile materiale
3469	Biopsia Percutanea Con Tac	€ 600,00	

			d'archivio adeguato
16	Anonimizzazione delle immagini	€ 120,00	per revisione centralizzata
S.C. MEDICINA NUCLEARE			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
92.18.6	Tomoscintigrafia globale corporea (PET) whole body	€ 1.700,10	se clinicamente indicato
92.18.2	Scintigrafia ossea o articolare globale corporea	€ 253,85	se clinicamente indicato
16	Anonimizzazione delle immagini	€ 120,00	per revisione centralizzata
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	€ 290,35	in alternativa ad ECHO
S.C. CARDIOLOGIA			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
89.52.G	ECG Con Intervalli	€ 90,00	in accordo al protocollo e se clinicamente indicato
88.72.2	Ecocolordopplergrafica Cardiaca	€ 130,00	
S.C. GASTROENTEROLOGIA – ENDOSCOPIA DIGESTIVA			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
33.24	Broncoscopia con biopsia	€ 350,00	allo screening se non disponibile materiale d'archivio adeguato
45.16	Esofagogastroduodenoscopia [EGD] con biopsia; Biopsia di una o più sedi di esofago, stomaco e duodeno	€ 130,00	
S.C. ANATOMIA PATOLOGICA 1			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
182	Sezioni in bianco per esami speciali per singola sezione	€ 20,00	in alternativa al blocchetto (22 slides da 4,5 micron)
186	Blocchetto di materiale da inviare allo Sponsor per lo svolgimento di indagini traslazionali	€ 100,00	allo screening (invio entro 4 settimane dall'avvio)
183	Esame istologico (inclusione unica/multipla)	€ 300,00	in caso di biopsia
S.C. MEDICINA DI LABORATORIO			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
91.49.2	PRELIEVO DI SANGUE VENOSO	€ 6,40	
90.74.5	(Ret%) Reticolociti: Conteggio Nel Sangue	€ 14,00	
90.62.2	EMOCROMOCITOMETRICO (EMOCROMO+FORMULA)	€ 9,00	
	Totale EMOCROMO	€ 29,40	in accordo al protocollo

90.44.1	Urea [S/P/U/Du]	€ 3,80	
90.05.1	(Alb) Albumina (S/U/Du/liquido biologico)	€ 6,40	
90.16.3	(Crea) Creatinina (S/U/Liquidop biologico)	€ 3,80	
90.16.4	Creatinina Clearance	€ 5,10	
90.27.1	(Gli) Glucosio (S/P/U/Du/Liquido biologico)	€ 3,80	
90.06.4	Amilasi	€ 6,40	
90.37.4	(K) Potassio	€ 3,80	
90.10.2	Bicarbonati (Idrogenocarbonato)	€ 2,60	
90.40.4	(Na) Sodio (S/U/Du/(Sg)Er/LB)	€ 3,80	
90.11.4	(Ca) Calcio Totale [S/U/Du]	€ 3,80	
90.30.2	Lipasi	€ 9,00	
90.09.2	(Ast) Aspartato Aminotransferasi	€ 3,80	
90.13.3	(Cl) Cloruro (S/U/DU/liquido Biologico)	€ 3,80	
90.04.5	(Alt) Transaminasi Gpt (Alt)	€ 3,80	
90.23.5	(Falc) Fosfatasi Alcalina (Alp)	€ 3,80	
90.10.4	Bilirubina Totale reflex. Incluso eventuale determinazione della Bilirubina frazionata	€ 3,50	
90.24.3	(P) Fosfato Inorganico [S/U/Du]	€ 5,10	
90.38.5	Proteine [S/U/Du/LB]	€ 3,80	
90.32.5	(Mg) Magnesio Totale(S/U)	€ 5,10	
	Totale BIOCHIMICA	€ 85,00	in accordo al protocollo
90.44.3	Urine Esame Chimico Fisico E Microscopico	€ 5,10	in accordo al protocollo
90.94.2	Esame colturale dell'urina (urinocoltura)	€ 32,34	se clinicamente indicato
90.27.5	Test Di Gravidanza: Gonadotropina corionica BHCG	€ 35,75	in accordo al protocollo
90.27.3	Test Di Gravidanza: Gonadotropina Corionica Urinaria	€ 15,10	
90.75.4	(Pt) Tempo Di Protrombina (Pt)	€ 5,80	
90.76.1	Tempo Di Tromboplastina Parziale attivata(aPTT)	€ 6,40	
	COAGULAZIONE	€ 12,20	allo screening e se clinicamente indicato
90.42.1	Tireotropina (TSH)	€ 18,50	
90.42.3	Tiroxina libera (FT4)	€ 20,90	
90.43.3	Triiodotironina libera (FT3)	€ 20,90	
	Totale FUNZIONALITÀ TIROIDEA	€ 60,30	in accordo al protocollo e se clinicamente indicato
90.23.3	Follitropina (FSH)	€ 16,20	allo screening per WOCBP
LABORATORIO DI FARMACOLOGIA DELLA S.C. ONCOLOGIA MEDICA 1			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	

9061	Gestione dei materiali e/o stoccaggi campioni biologici	€ 500,00	una tantum alla firma del contratto
9050	Preparazione E Invio Di Sangue A Lab Di Sangue Intero Per Ematologia/Farmacogenetica per ogni tipo di campione, per ogni timepoint	€ 20,00	per Genetica, WB per MSI
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	per ADA, Plasma Biomarkers, Serum Biomarkers
9053	Separazione Plasma, Preparazione Aliquote E Invio A Lab Centralizzato Di Campione Per Dna Circolante per ogni timepoint	€ 30,00	per ctDNA
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	per ogni farmaco
9057	Preparazione E Invio A Lab Centralizzati Di Tessuto Tumorale per ogni invio	€ 20,00	per ogni invio
CONSULTI			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
89.7	Consulto nutrizionale	€ 200,00	se clinicamente indicato
9700	Consulto di Terapia Intensiva	€ 200,00	se clinicamente indicato
ALTRE PRESTAZIONI			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
9718 MAC-05*	Terapia di supporto presso la struttura oncologia-terapia di supporto al paziente oncologico* in caso di trasfusione aggiungere la prestazione 2045	€ 275,00	se clinicamente indicato
2045*	Supporto alla trasfusione e/o per complicanze*	€ 50,00	se applicabile
S.C. SERVIZIO IMMUNOEMATOLOGIA TRASFUSIONALE - SIMT			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
91.18.5	Virus Epatite B <HBV> Antigene HBsAg	€ 30,00	allo screening
91.18.3	Virus Epatite B <HBV> Anticorpi HBsAg	€ 30,00	
91.17.5	Virus Epatite B <HBV> Anticorpi HBcAg	€ 30,00	
91.18.1	Virus Epatite B <HBV> Anticorpi HBcAg IgM	€ 30,00	
91.19.5	Virus Epatite C <HCV> Anticorpi	€ 30,00	
91.22.4	Virus Immunodef. Acquisita <HIV 1-2> Anticorpi	€ 30,00	
91.22.5	Virus Immunodef. Acquisita <HIV1-2> Anticorpi Immunoblotting (Saggio di Conferma)	€ 230,00	se anti HIV+
91.36.5	Estrazione di DNA O RNA da Sangue Periferico, Tessuti, Colture Cellulari, Villi Coriali	€ 80,00	se anti HCV+

91.19.4	Virus Epatite C <HCV> Analisi Quantitativa di HCV RNA	€ 205,00	
91.17.3	Virus Epatite B <HBV> Acidi Nucleici Ibridazione (Previa Reazione Polimerasica A Catena)	€ 180,00	se HBsAg - / anti-HBc +
91.36.5	Estrazione di DNA O RNA da Sangue Periferico, Tessuti, Colture Cellulari, Villi Coriali	€ 80,00	
S.S.D. DAY HOSPITAL ONCOLOGICO			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
2005	Trattamenti di durata superiore 1 h fino a 4 h	€ 250,00	Arm 1
2006	trattamenti di durata superiore a 4 h fino a 8 h	€ 410,00	Arm 2 e 3
COSTI ALBERGHIERI			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
2001	Degenza per giorno	€ 500,00	da prevedere in caso di biopsia (se applicabile)
2003	Terapia intensiva	€ 3.500,00	se clinicamente indicato
S.C. FARMACIA OSPEDALIERA			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
1050	Contabilità/gestione farmaco fino a 10 pz e Max 2 Farmaci	€ 2.050,00	una tantum alla firma del contratto
1052	Gestione farmaco oltre i primi 2 (x3)		
1054	Gestione IWRS - esclusivamente conferma ricezione		
1055	Gestione Farmaco a temperatura controllata		
1072	Gestione Temptale di consegna IMP - Archiviazione per successivo ritiro da parte dello Sponsor		
1057	Assegnazione manuale (CAD)	€ 30,00	Per singola dispensazione - solo in caso di indisponibilità del sistema IWRS
1062	Preparazione farmaco da infusione	€ 100,00	A preparazione / infusione (si intende allestimento in Farmacia)
1065	Materiale da impiegare per infusione	€ 20,00	
1064	Dispensazione/Preparazione Farmaco Orale	€ 20,00	Per singola dispensazione (si intende consegna del farmaco ad operatore qualificato per successivo rilascio al paziente da

			parte del Prescrittore)
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
1070	Gestione logistica del CREDO box (Una tantum se non ritirato entro 24h e con prenotazione assicurata da Sponsor)	€ 200,00	se applicabile
1071	Gestione logistica del CREDO box oltre 24h (Una tantum Gestione rapporti con corriere da parte della Farmacia)	€ 500,00	se applicabile
ATTIVITA' AMMINISTRATIVE			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
1013	Predisposizione Contratto	€ 500,00	una tantum alla firma del contratto
1015	Attività di fatturazione e gestione incassi	€ 500,00	
1014	Predisposizione emendamento (ad ogni emendamento richiesto)	€ 250,00	se applicabile
1027	Per ogni emendamento che comporti supporto e modifiche economiche	€ 250,00	
ATTIVITA' GESTIONE STUDIO UNITÀ OPERATIVA COINVOLTA			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
1001	Compenso forfettario per l'attività di start-up	€ 1.000,00	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)		
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' GESTIONE STUDIO CTC			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
1007	Attivazione Studio (Prestudy e attività complementari)	€ 250,00	una tantum alla firma del contratto
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	
1010	QA- GCP PER STUDIO DI FASE I	€ 500,00	una tantum alla firma del contratto
1011	AUDIT-GCP PER STUDIO DI FASE I	€ 500,00	

Le procedure di seguito elencate saranno rimborsate in accordo in Protocollo	Costi iva esclusa
Screen Failures: ratio of 1:2 Un paziente screen failures ogni 2 pazienti randomizzati	€ 541,50 in aggiunta alle prestazioni diagnostico-strumentali e/o di laboratorio svolte in accordo al Tariffario vigente presso l'Ente.
Visita di Re-Screening	€ 541,50
Visita Medica addizionale	€ 80,00
Consenso Informato Addizionale	€ 35,00
Valutazione Recist	€ 17,00
Cicli Addizionali - Follow-Up Visits	€ 139,00
Cicli Addizionali Additional Survival Follow-Up/Vital Status Visits	€ 56,00
Segni vitali aggiuntivi (pressione arteriosa a riposo, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria e temperatura) e peso dopo chemioterapia con Paclitaxel o Irinotecan e/o come clinicamente indicato	€ 31,00
Visite non programmate	€ 262,00
Visite chemioterapiche con Paclitaxel o Irinotecan che non si allineano a un ciclo Q3W - Applicabile al braccio 1 e visite chemioterapiche con Paclitaxel o Irinotecan che non si verificano il giorno in cui viene somministrato il Prodotto sperimentale - Applicabile al braccio 2	€ 349,50
Arm 3: Pembrolizumab + MK-4830 + Lenvatinib importo visita C2D15	€ 329,00
Cicli Addizionali - Arm 1: Chemotherapy successivi al Cycle 35	€ 444,50
Cicli Addizionali - Arm 2: Pembrolizumab + MK-4830 + Chemotherapy successivi al Cycle 35	€ 475,50
Cicli Addizionali - Arm 3: Pembrolizumab + MK-4830 + Lenvatinib successivi al Cycle 35	€ 475,50
Cicli addizionali - Arm 3: Additional Lenvatinib successivi al Cycle 35	€ 475,50

Questionari - European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30)	€ 13,00
Questionari - European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Oesophageal Cancer Module (EORTC QLQ-OES24)	€ 13,00
Questionari - European Quality of Life Questionnaire (EuroQol)	€ 31,00

CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA SU MEDICINALI

“Studio con disegno a ombrello, di fase 1/2 in aperto, di molecole sperimentali in associazione a Pembrolizumab (MK-3475) in partecipanti con tumore esofageo avanzato precedentemente esposti al trattamento con PD-1/PD-L1 (KEYMAKER-U06): Sottostudio 06B”

TRA

Fondazione IRCCS “Istituto Nazionale dei Tumori” (d'ora innanzi denominata “Ente”), con sede legale in Milano, Via Giacomo Venezian 1, C. F. n. 80018230153 e P. IVA n. 04376350155, in persona del Direttore Generale, Dott. Carlo Nicora,

E

MSD Italia S.r.l., con sede legale in Via Vitorchiano, 151 – 00189 Roma C. F. n. 00422760587 e P. IVA n. 00887261006, rappresentata dalla Dott.ssa Patrizia De Cesare, Direttore di Area Terapeutica nella sua qualità di Procuratore Speciale, (d'ora innanzi denominata “Società”), che in forza di apposita delega rilasciata in data **10 maggio 2022** agisce in nome proprio e per conto del Promotore della sperimentazione, Merck Sharp & Dohme LLC una consociata di Merck & Co., Inc., (Rahway, NJ. USA), con sede legale in 126 East Lincoln Ave. P.O. Box 2000 Rahway, New Jersey 07065 USA, (d'ora innanzi denominato “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 con disegno a ombrello, di fase 1/2 in aperto, di molecole sperimentali in associazione a Pembrolizumab (MK-3475) in partecipanti con tumore esofageo avanzato precedentemente esposti al trattamento con PD-1/PD-L1 (KEYMAKER-U06): Sottostudio 06B”** (di seguito “Sperimentazione”), avente ad oggetto il Protocollo **MK3475-06B** versione n. **01** del 15.03.2022 e suoi successivi emendamenti debitamente approvati (di seguito “Protocollo”), codice EudraCT n. **2021-005443-76** presso la s.s. Oncologica Medica Gastroenterologica dell'Ente, sotto la responsabilità della Dott.ssa Maria Di Bartolomeo in qualità di Responsabile scientifico della Sperimentazione oggetto del presente Contratto (di seguito “Sperimentatore principale”), presso la s.s. Oncologia Medica Gastroenterologica (di seguito “Centro di sperimentazione”);
- la SOCIETÀ individua quale proprio referente scientifico per la parte di propria competenza la **Dott.ssa Paola Chiaretta Fattore**. La SOCIETÀ 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 regolamentari necessari, compreso il rispetto della normativa vigente riguardante il conflitto di interessi;
- salvo quanto eventualmente, successivamente, diversamente concordato per iscritto dalle Parti, l'Ente dovrà condurre la Sperimentazione esclusivamente presso le proprie strutture;
- l'Ente, pur essendo dotato di apparecchiature idonee all'esecuzione della Sperimentazione, riceve in comodato d'uso gratuito dalla SOCIETÀ, ai sensi e per gli effetti del Codice Civile, le attrezzature e/o i beni fondamentali per il buon esito della Sperimentazione, elencate all'art. 5 del presente Contratto;

- la SOCIETÀ 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;
- ai sensi dell'art. 7 del D. Lgs. n. 211 del 24 giugno 2003, in data 02 marzo 2022, la SOCIETÀ ha ottenuto il Parere Unico favorevole all'effettuazione della Sperimentazione da parte del **Comitato Etico** dell'Istituto Europeo di Oncologia IRCCS Milano, Comitato Etico Coordinatore della Sperimentazione per l'Italia;
- nella seduta del **20/07/2022** il Comitato Etico dell'Ente ha espresso parere favorevole alla conduzione della Sperimentazione, accettando il Parere Unico favorevole di cui sopra e, nella seduta del **21/12/2022**, il medesimo Comitato ha rilasciato parere favorevole all'Emendamento scientifico al Protocollo n. 3 del 28/09/2022;
- ai sensi del D.M. del 14 luglio 2009, la SOCIETÀ ha stipulato la polizza assicurativa come meglio precisato al successivo art. 8 del presente Contratto;
- a fronte della richiesta dell'Ente, nella persona dello Sperimentatore principale, le Parti concordano che i seguenti Strumenti:
 - n. 1 Tablet del valore di **€ 758,00 + IVA** (modello **Bluebird ST102 W4LAL**);
 - n. 3 Misuratori di pressione digitale del valore di **€ 70,00 + IVA, ciascuno** (modello **OMRON M3 HEM-7154-E**) forniti in comodato d'uso gratuito all'Ente dalla Società ai fini esclusivi dell'esecuzione della Sperimentazione di cui al Protocollo n. MK3475-06A, approvata con determinazione n. 507DG del 07/10/2022, (Sperimentatore principale dott.ssa Maria Di Bartolomeo) potranno essere utilizzati per esclusive finalità legate alla Sperimentazione di cui al Protocollo n. MK3475-06B oggetto del presente Contratto ai termini e alle condizioni di seguito indicati nell'art. Art. 5 - Comodato d'uso;
 - gli Strumenti sono già nella disponibilità dell'Ente che si impegna a custodirli e a utilizzarli esclusivamente per le finalità dell'esecuzione della Sperimentazione di cui al Protocollo n. MK3475-06A e alla Sperimentazione in argomento di cui al Protocollo n. MK3475-06B secondo i termini indicati nei rispettivi contratti e per la durata degli stessi.

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 La SOCIETÀ 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, 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.

2.6 Poiché la Sperimentazione prevede l'arruolamento competitivo dei pazienti, è prevista da parte dell'Ente l'inclusione di circa **2 pazienti**, con il limite del numero massimo di **90 pazienti** candidabili alla Sperimentazione a livello globale e dei termini previsti dal Promotore.

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. Per le attività relative ai pazienti arruolati oltre al numero di cui sopra si applicheranno le medesime condizioni economiche previste all'Art. 6.

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 25 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 l'avvenuta scadenza del termine dell'obbligo di conservazione (*solo se richiesto*). Resta inteso che l'Ente non potrà distruggere o cancellare la documentazione inerente la Sperimentazione senza il previo consenso scritto del PROMOTORE. A richiesta del PROMOTORE, dopo lo spirare 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. 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, la SOCIETÀ, 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 SOCIETÀ e l'Ente. La SOCIETÀ e il PROMOTORE sono estranei a rapporti esistenti tra l'Ente, lo Sperimentatore principale e Co-sperimentatori, restando quindi sollevati 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 dalla SOCIETÀ/PROMOTORE, così come di avere contatti o intrattenere con la SOCIETÀ/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 la SOCIETÀ, indicando il nominativo di un sostituto. L'indicazione del sostituto deve essere oggetto di approvazione da parte della SOCIETÀ e del Comitato Etico dell'Ente. 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, il sostituto individuato dall'Ente garantisce la necessaria attività sperimentale.

Nel caso in cui la SOCIETÀ/PROMOTORE non intenda accettare il nominativo del sostituto proposto dall'Ente oppure questi non proponga un sostituto, la SOCIETÀ potrà recedere dal presente Contratto in accordo a quanto previsto dall'art. 7.

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. 11.

3.7 Lo Sperimentatore principale deve fornire informazioni alla SOCIETÀ/PROMOTORE e al Comitato Etico in merito all'andamento della Sperimentazione e comunicare tempestivamente alla SOCIETÀ/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, secondo termini e modalità previsti dal Protocollo della Sperimentazione e dalla normativa applicabile, 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 dalla SOCIETÀ/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 dalla SOCIETÀ/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 della SOCIETÀ/PROMOTORE o terzi loro incaricati e da parte dell'Autorità Competente, attività effettuate per garantire la regolare esecuzione della Sperimentazione.

3.9 L'Ente avviserà tempestivamente la SOCIETÀ 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 la SOCIETÀ/PROMOTORE a parteciparvi, inviando nel contempo alla SOCIETÀ 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 e 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 2019 n. 52.

Art. 4 - Medicinali Sperimentali e Materiali

4.1 La SOCIETÀ, per conto del 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 **Pembrolizumab (MK3475), MK4830, Lenvatinib, Paclitaxel, Irinotecan** e a fornire gratuitamente, gli altri farmaci previsti dal Protocollo Pembrolizumab (MK3475), MK4830, Lenvatinib, Paclitaxel, Irinotecan 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 indicato nel presente Contratto (ad es. Kit diagnostici ecc.) necessario all'esecuzione della Sperimentazione (di seguito "Materiali"). Le quantità dei Medicinali Sperimentali devono essere adeguate alla numerosità della casistica trattata.

4.2 Il Promotore può valutare e considerare la possibilità di rendere disponibili i Medicinali Sperimentali oggetto della Sperimentazione al termine della medesima, oltre il periodo di osservazione, 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. Tale possibilità sarà valutata prendendo in considerazione l'ambito di applicazione del Decreto del Ministero della Salute 07 settembre 2017 (Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica) e in conformità con la normativa applicabile in materia.

4.3 I Medicinali Sperimentali devono essere inviati dalla SOCIETÀ/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 dalla Società per conto del 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 dalla SOCIETÀ/PROMOTORE ai sensi del presente Contratto.

4.6 I Medicinali Sperimentali scaduti o non altrimenti utilizzabili, ovvero non utilizzati al termine della Sperimentazione, saranno integralmente ritirati dalla SOCIETÀ (o suo incaricato) e successivamente smaltiti a sue spese.

Qualora i Medicinali Sperimentali scaduti o non altrimenti utilizzabili, ovvero non utilizzati al termine della Sperimentazione, saranno avviati alla distruzione dall'Ente, a spese della Società, l'Ente si impegna a fornire alla Società debita attestazione comprovante l'avvenuto avvio allo smaltimento, in conformità alla normativa vigente e in accordo alla propria procedura di riferimento. Per l'avvio allo smaltimento dei Medicinali Sperimentali scaduti, e l'operatività a essi collegata, la Società corrisponderà all'Ente l'importo indicato nell'Allegato A al presente Contratto. Tale somma verrà esposta in fattura con applicazione dell'IVA ad aliquota ordinaria da parte dell'Ente come "corrispettivo accessorio alla Sperimentazione per le attività di avvio allo smaltimento dei Medicinali Sperimentali scaduti".

Art. 5 - Comodato d'uso

5.1 Per l'esecuzione della presente Sperimentazione di cui al Protocollo n. MK3475-06B, verranno utilizzati gli Strumenti (di seguito "Strumento") già forniti in comodato d'uso gratuito dalla Società all'Ente per lo svolgimento della Sperimentazione di cui al Protocollo n. MK3475-06A, approvata con determinazione n. 507DG del 07/10/2022 (Sperimentatore principale dott.ssa Maria Di Bartolomeo) qui di seguito indicati:

n. 1 Tablet

Modello: Bluebird ST102 W4LAL (Global) (o altro modello di valore equivalente) comprensivo della SIM Card. Ai soli fini del computo dell'eventuale deperimento dello Strumento, si dichiara che il valore commerciale dello stesso é pari a € 758,00 + IVA;

n. 3 Misuratori di pressione digitale

Modello: OMRON M3 HEM-7154-E (o altro modello di valore equivalente)

Ai soli fini del computo dell'eventuale deperimento dello Strumento, si dichiara che il valore commerciale dello stesso é pari a € 70,00 + IVA, ciascuno.

La proprietà dello Strumento, come per legge, non viene trasferita all'Ente. Gli effetti del presente comodato decorreranno dalla data di consegna dello Strumento e cesseranno al termine della Sperimentazione, quando lo Strumento dovrà essere restituito al Promotore senza costi a carico dell'Ente.

Le Parti concordano altresì che gli eventuali ulteriori Strumenti ritenuti necessari alla conduzione della Sperimentazione nel corso della medesima, qualora ne ricorrano le caratteristiche e le condizioni, saranno concessi in comodato d'uso gratuito secondo la disciplina di cui al presente Contratto. L'Ente e la SOCIETÀ procederanno con un Contratto specifico ovvero con un addendum/emendamento al presente Contratto, sul comodato qualora gli Strumenti vengano forniti dopo la stipula del presente Contratto.

5.2 Lo Strumento in questione deve essere munito di dichiarazione di conformità alle normative e direttive europee. Lo Strumento in questione verrà sottoposto a collaudo di accettazione da parte dei tecnici incaricati dell'Ente, alla presenza di un delegato della SOCIETÀ, previ accordi, per le verifiche di corretta installazione e funzionalità e rispetto della normativa vigente. Al momento della consegna dello Strumento in comodato d'uso dalla SOCIETÀ all'Ente, viene redatta idonea documentazione attestante la consegna.

5.3 La SOCIETÀ si fa carico del trasporto e dell'installazione dello Strumento e si impegna a fornire, a propria cura e spese, l'assistenza tecnica necessaria per il suo funzionamento nonché eventuale materiale di consumo per il suo utilizzo, senza costi per l'Ente.

5.4 Secondo quanto previsto nel manuale tecnico dello Strumento, la SOCIETÀ svolgerà, a sua cura e spese, in collaborazione con lo Sperimentatore principale, tutti gli interventi tecnici necessari per il buon funzionamento dello Strumento, quali controlli di qualità, tarature e verifiche di sicurezza periodica. In caso di disfunzione o guasto dello Strumento, tempestivamente comunicati dallo Sperimentatore principale, il Promotore procederà, direttamente o tramite personale specializzato, alla manutenzione correttiva o riparazione o sostituzione con analogo Strumento.

5.5 La SOCIETÀ dichiara che lo Strumento è coperto da polizza assicurativa per incendio e responsabilità civile.

5.6 Lo Strumento sarà utilizzato dal personale dell'Ente e/o dai pazienti e ai soli ed esclusivi fini della Sperimentazione oggetto del presente Contratto, conformemente a quanto previsto nel Protocollo. L'Ente si obbliga a custodire e conservare lo Strumento in maniera appropriata e con la cura necessaria, a non destinarlo a un uso diverso da quello sopra previsto, a non cedere neppure temporaneamente l'uso dello Strumento a terzi, né a titolo gratuito né a titolo oneroso, e a restituire lo Strumento alla SOCIETÀ/PROMOTORE nello stato in cui gli è stato consegnato, salvo il normale deterioramento per l'effetto dell'uso.

5.7 La SOCIETÀ si riserva il diritto di richiedere l'immediata restituzione dello Strumento qualora lo stesso venga utilizzato in maniera impropria o comunque in modo difforme dalle previsioni di cui al presente Contratto, secondo quanto previsto dalle disposizioni del codice civile applicabile.

5.8 In caso di furto o perdita o smarrimento dello Strumento, l'Ente provvederà tempestivamente dalla conoscenza dell'evento, alla presentazione di formale denuncia alla competente pubblica autorità con comunicazione dell'accaduto alla SOCIETÀ nello stesso termine. In tutti gli altri casi di danneggiamento o distruzione, l'Ente dovrà darne comunicazione alla SOCIETÀ tempestivamente dalla conoscenza dell'evento. L'eventuale utilizzo fraudolento o comunque non autorizzato dovrà essere segnalato immediatamente dallo Sperimentatore principale alla SOCIETÀ.

In caso di danneggiamento irreparabile o furto dello Strumento, la SOCIETÀ provvederà alla sostituzione dello stesso, senza costi per l'Ente, salvo che il fatto derivi da dolo o colpa grave dell'Ente.

5.9 Resta inteso che per quanto attiene allo Strumento che sarà direttamente maneggiato o gestito dai pazienti/genitori/tutori legali (es. diari elettronici), la SOCIETÀ riconosce che l'Ente è sollevato da responsabilità derivanti da manomissione, danneggiamento o furto dello stesso Strumento imputabile ai pazienti/genitori/tutori legali. In caso di guasto e/o smarrimento da parte del soggetto che partecipa alla Sperimentazione, la SOCIETÀ provvederà a proprie spese alla sostituzione dello Strumento; l'Ente si farà carico della consegna dello Strumento al destinatario, compresa la registrazione e la consegna delle istruzioni della SOCIETÀ, nonché del ritiro al momento dell'uscita, per qualsiasi ragione avvenuta, del soggetto dalla Sperimentazione; l'Ente si farà inoltre carico di informare tempestivamente la SOCIETÀ per qualunque mancata restituzione dello Strumento da parte del soggetto che partecipa alla Sperimentazione.

5.10 L'autorizzazione alla concessione in comodato d'uso gratuito dello Strumento è stata rilasciata dall'Ente a seguito delle e secondo le proprie procedure interne.

Art. 6 - Corrispettivo

6.1 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 **€ 17.088,00 + IVA (diciassettemilaottantotto/00)** per paziente che completa il Braccio Arm 1: Chemotherapy e complessivi **€ 34.176,00 + IVA (trentaquattromilacentosettantasei/00)** per n. 2 pazienti; pari ad **€ 18.186,50 + IVA (diciottomilacentoottasei/50)** per paziente che completa il Braccio Arm 2: Pembrolizumab Plus MK-4830 Plus Chemotherapy e complessivi **€ 36.373,00 + IVA (trentaseimilatrecentosettantatre/00)** per n. 2 pazienti; pari ad **€ 18.574,50 + IVA (diciottomilacinquecentosettantaquattro/50)** per paziente che completa il Braccio Arm 3: Pembrolizumab Plus MK-4830 Plus Lenvatinib e complessivi **€ 37.149,00 + IVA (trentasettemilacentoquarantanove/00)** per n. 2 pazienti, come meglio dettagliato nel Budget qui allegato (Allegato "A" parte 1).

6.2 La SOCIETÀ, per conto del PROMOTORE, si impegna a corrispondere quanto dovuto ai sensi del presente articolo sulla base di quanto risulta da adeguato prospetto/rendiconto presentato dalla SOCIETÀ' per conto del PROMOTORE e validato dallo Sperimentatore principale, da inviare al seguente indirizzo e-mail: **clinical_trial_payment@istitutotumori.mi.it**.

Qualora tale prospetto/rendiconto non dovesse pervenire allo Sperimentatore principale, l'Ente tramite quest'ultimo provvederà alla predisposizione del documento medesimo e al successivo invio alla Società/Promotore, la quale avrà trenta (30) giorni di tempo dalla ricezione dello stesso per validarne i contenuti o apportare eventuali modifiche, a condizione che le spese rendicontate siano relative ai dati correttamente e validamente inseriti in CRF/eCRF. Qualora entro il suddetto termine non venga fornito all'Ente alcun riscontro, lo stesso emetterà la relativa fattura, senza possibilità per la Società/Promotore di poterla contestare.

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 dalla SOCIETÀ in base alle attività svolte.

6.3 Alcuni esami di laboratorio richiesti dal Protocollo, così come approvato dal Comitato Etico, non graveranno in alcun modo sull'Ente in quanto effettuati centralmente.

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 dalla SOCIETÀ in aggiunta al corrispettivo pattuito per paziente eleggibile.

6.4 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 della SOCIETÀ od oltre il numero massimo di soggetti da includere ai sensi del presente Contratto, ove non concordati con la SOCIETÀ/PROMOTORE.

6.5 La SOCIETÀ 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 dai compensi sopra elencati, qualora tali attività si rendessero 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 alla SOCIETÀ/PROMOTORE e approvati per iscritto dallo stesso, fermo restando la comunicazione in forma codificata dei dati personali del paziente.

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

6.7 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).

La SOCIETA' comunica i dati necessari per l'emissione della fattura elettronica:

MSD Italia S.r.l. con sede legale e amministrativa in Via Vitorchiano 151, 00189 Roma

CODICE DESTINATARIO: UPDUVIM

C. F.: n. 00422760587 - P. IVA: n. 00887261006.

6.8 I pagamenti effettuati per i servizi svolti dall'Ente (i) rappresentano il corretto valore di mercato di detti servizi, poiché adeguati rispetto al Tariffario applicabile presso l'Ente, (ii) sono stati negoziati a condizioni commerciali normali e (iii) 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 la SOCIETÀ sia tenuta, né l'Ente né lo Sperimentatore principale chiederanno altri rimborsi o corrispettivi ad altri soggetti.

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

Art. 7 - Durata, Recesso e Risoluzione

7.1 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 (inclusi, per maggior chiarezza, il data cleaning, le attività legate al periodo di survival follow-up, le risposte a eventuali queries del Promotore e la consegna della documentazione e dei report richiesti dal Protocollo e accettati dal Promotore), 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.

7.2 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 della SOCIETÀ/PROMOTORE, proposizione di concordati anche stragiudiziali con i creditori della SOCIETÀ/PROMOTORE o avvio di procedure esecutive nei confronti SOCIETÀ/PROMOTORE;
- cessione di tutti o di parte dei beni della SOCIETÀ/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 della SOCIETÀ della comunicazione di cui sopra.

7.3 La SOCIETÀ 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 della SOCIETÀ sono comunque fatti salvi gli obblighi assunti e le spese effettuate dall'Ente alla data della comunicazione di recesso. In particolare, la Società 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/Società 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.

7.4 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, la Società corrisponderà all'Ente i rimborsi delle spese e i compensi effettivamente maturati e documentati fino a quel momento.

7.5 Resta peraltro inteso che lo scioglimento anticipato del presente Contratto, non derivante da un inadempimento di una Parte agli obblighi derivanti dal 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 nel successivo articolo 7.7.

7.6 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.

7.7 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 da parte della SOCIETÀ 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 alla Società eventuali importi già liquidati e relativi ad attività non svolte.

7.8 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.

Art. 8 - Copertura assicurativa

8.1 La SOCIETÀ dichiara di aver stipulato adeguata polizza assicurativa (n. **ITLSCQ58656** con la Compagnia CHUBB European Group SE) 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.

8.2 Fatte salve le previsioni della L. 8 marzo 2017, n. 24, la copertura assicurativa fornita dalla SOCIETÀ è garantita rispetto alle ipotesi di responsabilità civile del Promotore, del Centro di sperimentazione sede della Sperimentazione, dello Sperimentatore principale, e dei Co-sperimentatori coinvolti presso il Centro di sperimentazione dell'Ente.

8.3 La SOCIETÀ, per conto del PROMOTORE, si fa carico delle conseguenze connesse a eventuali inadeguatezze, anche sopravvenute, della copertura assicurativa in argomento rispetto alle previsioni del D.M. 14 luglio 2009.

8.4 La SOCIETÀ 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 medesima ai sensi dell'art. 2 comma III del D.M. 14/07/09.

8.5 L'Ente è tenuto a comunicare l'esistenza di coperture assicurative MEDMAL (sia a copertura dell'Ente, che del personale medico che ha somministrato i Medicinali Sperimentali), ai sensi dell'articolo 1910 Codice Civile.

Art. 9 - Relazione finale, titolarità e utilizzazione dei risultati

9.1 La SOCIETÀ si impegna a divulgare tutti i risultati della Sperimentazione anche qualora negativi.

9.2 La SOCIETÀ 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.

9.3 Tutti (a) i dati derivanti dall'esecuzione della Sperimentazione e nel perseguimento degli obiettivi della stessa, trattati ai sensi dell'art. 11, e (b) i risultati di questa, sono di proprietà esclusiva del PROMOTORE/SOCIETÀ.

Nel caso di deposito di una domanda di brevetto avente a oggetto risultati o invenzioni derivanti dall'esecuzione della Sperimentazione, l'Ente per se stesso nonché per lo Sperimentatore principale e per i Co-sperimentatori, si impegnano a fornire tutto il supporto nei limiti delle proprie competenze, anche documentale, utile a consentire al PROMOTORE/SOCIETÀ di adottare ogni più opportuna tutela dei propri diritti di proprietà intellettuale.

9.4 Le Parti riconoscono reciprocamente che resteranno titolari dei diritti di proprietà industriale e intellettuale relativi alle proprie pregresse conoscenze (background knowledge).

Resta inteso che le conoscenze, brevettabili o meno, sviluppate o ottenute dall'Ente o dallo Sperimentatore principale e Co-sperimentatori nel corso della Sperimentazione e/o relative ai Medicinali Sperimentali o ai suoi usi, sono di proprietà del PROMOTORE/SOCIETÀ. Restano esclusi i cd. sideground knowledge che rimangono di proprietà dell'Ente o dello Sperimentatore principale e Co-Sperimentatori. Per sideground knowledge si intendono le conoscenze, sviluppate o ottenute dall'Ente in occasione dell'esecuzione del presente Contratto, ma che non siano riconducibili alla Sperimentazione né relative ai Medicinali Sperimentali o ai suoi usi, anche qualora siano relative allo stesso ambito tecnico-scientifico.

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

Art. 10 - Segretezza e Diffusione dei dati

10.1 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 dalla SOCIETÀ, dal PROMOTORE o da loro terzi incaricati 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) nonché ogni informazione o dato ottenuto dalla SOCIETÀ, dal PROMOTORE o da loro terzi incaricati o comunque sviluppato dall'esecuzione della Sperimentazione, 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.

La SOCIETÀ inoltre dichiara e garantisce quanto segue:

(i) i Segreti Commerciali della SOCIETÀ e del PROMOTORE sono stati acquisiti, utilizzati e rivelati lecitamente e non vi sono – per quanto alla SOCIETÀ o al PROMOTORE 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.

(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, la SOCIETÀ 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 la SOCIETÀ e 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.

10.2 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/SOCIETÀ, 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 presso tutti i Centri partecipanti, i risultati, anche eventualmente negativi, ottenuti a conclusione della Sperimentazione presso tutti i Centri partecipanti.

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.

10.3 Per garantire la correttezza della raccolta e la veridicità dell'elaborazione dei dati, lo Sperimentatore principale dovrà trasmettere al PROMOTORE/SOCIETÀ copia del documento oggetto di presentazione o di pubblicazione almeno 60 giorni prima della sua presentazione o pubblicazione. Il PROMOTORE/SOCIETÀ 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/SOCIETÀ 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.

10.4 Il PROMOTORE/SOCIETÀ 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.

10.5 Il PROMOTORE/SOCIETÀ, 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 di sperimentazione sino a che tutti i risultati della Sperimentazione in tutti i Centri partecipanti siano stati integralmente pubblicati ovvero per almeno 12 mesi dalla conclusione della Sperimentazione, in tutti i Centri partecipanti, 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 12 mesi dalla fine della Sperimentazione multicentrica, lo Sperimentatore principale potrà pubblicare i risultati ottenuti presso il Centro di sperimentazione dell'Ente, nel rispetto di quanto contenuto nel presente articolo.

Art. 11 - Protezione dei dati personali

11.1 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, (GDPR), 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").

11.2 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 nell'Allegato B.

11.3 L'Ente e il PROMOTORE si qualificano come autonomi titolari del trattamento ai sensi dell'art. 4 paragrafo 7) del GDPR.

In relazione ai trattamenti effettuati dal PROMOTORE in qualità di Titolare, la SOCIETÀ è stata designata Rappresentante nell'UE dal PROMOTORE ai sensi dell'art. 27 del GDPR.

11.4 Per le finalità della Sperimentazione saranno trattati dati personali riferiti alle seguenti categorie di interessati: soggetti partecipanti alla Sperimentazione; 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 GDPR 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 GDPR. Tali dati saranno trattati nel rispetto dei principi di liceità, correttezza, trasparenza, adeguatezza, pertinenza e necessità di cui all'art. 5, paragrafo 1 del GDPR.

11.5 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.

11.6 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.

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

11.8 Lo Sperimentatore principale 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 medesima 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.

11.9 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.

11.10 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 GDPR.

Art. 12 - Modifiche

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

12.2 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. 13 - Disciplina anti-corruzione

13.1 L'Ente e la SOCIETÀ si impegnano a rispettare la normativa anticorruzione applicabile in Italia.

13.2 La SOCIETÀ 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, dei 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 della SOCIETÀ 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.

13.3 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.

La SOCIETÀ dichiara di aver adottato il proprio Codice etico, di cui è possibile prendere visione alla pagina web (<http://www.msd.com/about/how-we-operate/code-of-conduct/home.html>).

13.4 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.

13.5 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. 14 - Trasferimento diritti, cessione del Contratto e sub-appalto

14.1 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.

Le Parti possono cedere e/o trasferire in tutto o in parte i diritti e gli obblighi derivanti direttamente o indirettamente dalla sottoscrizione del presente Contratto a un proprio successore o ad una società collegata 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.

14.2 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. 15 - Oneri fiscali

15.1 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.

Gli oneri dell'imposta di bollo sull'originale informatico del presente Contratto sono assolti a spese della Società per effetto dell'Autorizzazione dell'Agenzia dell'Entrate n. 1480/2022

15.2 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. 16 Legge regolatrice e Foro competente

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

16.2 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.

Le Parti si danno reciprocamente atto che il presente Contratto è stato negoziato ed accettato in ogni sua parte e che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui all'art. 1341 del Codice Civile.

Letto, confermato e sottoscritto digitalmente dalle Parti

Milano,

Per l'Ente

Il Direttore Generale

Dott. Carlo Nicora

Firma digitale

Per presa visione ed accettazione

Lo Sperimentatore principale

Dott.ssa Maria Di Bartolomeo

Firma digitale

Roma,

Per la SOCIETÀ

Il Direttore Area Terapeutica

Dott.ssa Patrizia De Cesare

Firma digitale

ALLEGATO A – BUDGET ALLEGATO AL CONTRATTO ECONOMICO

Si riportano di seguito indicazioni schematiche sulle informazioni da includere nel Budget allegato al Contratto economico.

A1. Estremi di riferimento della Sperimentazione

- Titolo Protocollo: “Studio con disegno a ombrello, di fase 1/2 in aperto, di molecole sperimentali in associazione a Pembrolizumab (MK-3475) in partecipanti con tumore esofageo avanzato precedentemente esposti al trattamento con PD-1/PD-L1 (KEYMAKER-U06): Sottostudio 06B”;
- Numero Eudract: 2021-005443-76;
- Fase della Sperimentazione:1/2;
- Codice Protocollo, Versione e data: MK3475-06B versione 01 del 15.03.2022;
- **Codice Protocollo, Versione e data: MK3475-06B versione 03 del 28/09/2022**
- Promotore: MSD Italia S.r.l., Via Vitorchiano, 151 – 00189 Roma, tel.: 0636191; fax 063339327; e-mail: msditalia@ricercaclinica.pec;
- Sperimentatore principale: Dott.ssa Maria Di Bartolomeo, Dirigente s.s. Oncologia Medica Gastroenterologica della Fondazione IRCCS “Istituto Nazionale dei Tumori” – via Venezian 1, 20133 Milano – e-mail: Maria.DiBartolomeo@istitutotumori.mi.it - tel.: 02/2390-2882;
- Numero di pazienti previsti a livello internazionale, nazionale e nel Centro di sperimentazione dell’Ente: internazionale **90 pazienti, nazionale 8 pazienti** e nel Centro di sperimentazione dell’Ente **2 pazienti**;
- Durata della Sperimentazione: circa 4 anni.

A2. Oneri e compensi

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

Includere, a titolo di esempio le seguenti voci:

- 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.; **Pembrolizumab (MK3475), MK4830, Lenvatinib, Paclitaxel, Irinotecan;**
- **n. 1 Tablet**
Modello: Bluebird ST102 W4LAL (Global) (o altro modello di valore equivalente) comprensivo della SIM Card. Ai soli fini del computo dell’eventuale deperimento dello Strumento, si dichiara che il valore commerciale dello stesso é pari a € 758,00 + IVA;
- **n. 3 Misuratori di pressione digitale**
Modello: OMRON M3 HEM-7154-E (o altro modello di valore equivalente)
Ai soli fini del computo dell’eventuale deperimento dello Strumento, si dichiara che il valore commerciale dello stesso é pari a € 70,00 + IVA, ciascuno;
- **Compenso lordo a paziente incluso nella Sperimentazione: € 17.088,00 + IVA (diciassettemilaottantotto/00) per paziente che completa il Braccio Arm 1: Chemotherapy e complessivi € 34.176,00 (trentaquattromilacentosettantasei/00) + IVA per n. 2 pazienti, pari ad € 18.186,50 + IVA (diciottomilacentoottasei/50) per paziente che completa il Braccio Arm 2: Pembrolizumab Plus MK-4830 Plus Chemotherapy e complessivi € 36.373,00 + IVA (trentaseimilatrecentosettantatre/00) per n. 2 pazienti, pari ad € 18.574,50 + IVA (diciottomilacinquecentosettantaquattro/50) per paziente che completa il Braccio Arm 3: Pembrolizumab Plus MK-4830 Plus Lenvatinib e complessivi € 37.149,00 + IVA (trentasettemilacentosettantaquattro/00) per n. 2 pazienti**

Tutti i costi rimborsabili relativi alla Sperimentazione, inclusi quelli coperti dal contributo per paziente coinvolto nella Sperimentazione, non comporteranno aggravio di costi a carico del SSN.

Per Patient Visit Cost: **Arm 1: Chemotherapy**

Arm 1: Chemotherapy	Costo iva esclusa
SCR	€ 541,50
C1	€ 444,50
C2	€ 444,50
C3	€ 444,50
C4	€ 444,50
C5	€ 444,50
C6	€ 444,50
C7	€ 444,50
C8	€ 444,50
C9	€ 444,50
C10	€ 444,50
C11	€ 444,50
C12	€ 444,50
C13	€ 444,50
C14	€ 444,50
C15	€ 444,50
C16	€ 444,50
C17	€ 444,50
C18	€ 444,50
C19	€ 444,50
C20	€ 444,50
C21	€ 444,50
C22	€ 444,50
C23	€ 444,50
C24	€ 444,50
C25	€ 444,50
C26	€ 444,50
C27	€ 444,50
C28	€ 444,50
C29	€ 444,50
C30	€ 444,50
C31	€ 444,50
C32	€ 444,50
C33	€ 444,50
C34	€ 444,50
C35	€ 444,50

EOT	€ 411,00
SFTY 30	€ 383,00
EFF FU	€ 139,00
SFU	€ 56,00
Totale	€ 17.088,00

Per Patient Visit Cost: **Arm 2: Pembrolizumab Plus MK-4830 Plus Chemotherapy**

Arm 2: Pembrolizumab Plus MK-4830 Plus Chemotherapy	Costo iva esclusa
SCR	€ 541,50
C1	€ 475,50
C2	€ 475,50
C3	€ 475,50
C4	€ 475,50
C5	€ 475,50
C6	€ 475,50
C7	€ 475,50
C8	€ 475,50
C9	€ 475,50
C10	€ 475,50
C11	€ 475,50
C12	€ 475,50
C13	€ 475,50
C14	€ 475,50
C15	€ 475,50
C16	€ 475,50
C17	€ 475,50
C18	€ 475,50
C19	€ 475,50
C20	€ 475,50
C21	€ 475,50
C22	€ 475,50
C23	€ 475,50
C24	€ 475,50
C25	€ 475,50
C26	€ 475,50
C27	€ 475,50
C28	€ 475,50
C29	€ 475,50
C30	€ 475,50
C31	€ 475,50
C32	€ 475,50
C33	€ 475,50

C34	€ 475,50
C35	€ 475,50
EOT	€ 424,50
SFTY 30	€ 383,00
EFF FU	€ 139,00
SFU	€ 56,00
Totale	€ 18.186,50

Per Patient Visit Cost: **Arm 3: Pembrolizumab Plus MK-4830 Plus Lenvatinib**

Arm 3: Pembrolizumab Plus MK-4830 Plus Lenvatinib	Costo iva esclusa
SCR	€ 541,50
C1	€ 512,50
C1D15	€ 351,00
C2	€ 475,50
C3	€ 475,50
C4	€ 475,50
C5	€ 475,50
C6	€ 475,50
C7	€ 475,50
C8	€ 475,50
C9	€ 475,50
C10	€ 475,50
C11	€ 475,50
C12	€ 475,50
C13	€ 475,50
C14	€ 475,50
C15	€ 475,50
C16	€ 475,50
C17	€ 475,50
C18	€ 475,50
C19	€ 475,50
C20	€ 475,50
C21	€ 475,50
C22	€ 475,50
C23	€ 475,50
C24	€ 475,50
C25	€ 475,50
C26	€ 475,50
C27	€ 475,50
C28	€ 475,50
C29	€ 475,50
C30	€ 475,50

C31	€ 475,50
C32	€ 475,50
C33	€ 475,50
C34	€ 475,50
C35	€ 475,50
EOT	€ 424,50
SFTY 30	€ 383,00
EFF FU	€ 139,00
SFU	€ 56,00
Totale	€ 18.574,50

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

Dettaglio dei costi aggiuntivi:

S.C. RADIOLOGIA DIAGNOSTICA E INTERVENTISTICA			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
73182	T.C. 3 distretti senza e con mdc	€ 576,00	in accordo al protocollo
73186	T.C. 5 Distretti Senza E Con Mdc	€ 800,00	allo screening e se clinicamente indicato
	T.C. singolo distretto	€ 280,00	in aggiunta a TC 3 distretti se MRI controindicata - se clinicamente indicato
	RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) SINGOLO DISTRETTO	€ 450,00	in alternativa alla TC
88.91.2	Risonanza magnetica nucleare (RM) del cervello e del tronco encefalico, senza e con contrasto	€ 450,00	in alternativa alla TC (metodo preferenziale in caso di coinvolgimento del SNC)
87.44.1	Radiografia del torace di routine, Nas	€ 100,00	se clinicamente indicato
3457	Biopsia Percutanea Con Ecografia	€ 400,00	allo screening se non disponibile materiale d'archivio adeguato
3469	Biopsia Percutanea Con Tac	€ 600,00	
16	Anonimizzazione delle immagini	€ 120,00	per revisione centralizzata

S.C. MEDICINA NUCLEARE			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
92.18.6	Tomoscintigrafia globale corporea (PET) whole body	€ 1.700,10	se clinicamente indicato
92.18.2	Scintigrafia ossea o articolare globale corporea	€ 253,85	se clinicamente indicato
16	Anonimizzazione delle immagini	€ 120,00	per revisione centralizzata
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	€ 290,35	in alternativa ad ECHO
S.C. CARDIOLOGIA			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
89.52.G	ECG Con Intervalli	€ 90,00	in accordo al protocollo e se clinicamente indicato
88.72.2	Ecocolordopplergrafica Cardiaca	€ 130,00	
S.C. GASTROENTEROLOGIA – ENDOSCOPIA DIGESTIVA			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
33.24	Broncoscopia con biopsia	€ 350,00	allo screening se non disponibile materiale d'archivio adeguato
45.16	Esofagogastroduodenoscopia [EGD] con biopsia; Biopsia di una o più sedi di esofago, stomaco e duodeno	€ 130,00	
S.C. ANATOMIA PATOLOGICA 1			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
182	Sezioni in bianco per esami speciali per singola sezione	€ 20,00	in alternativa al blocchetto (22 slides da 4,5 micron)
186	Blocchetto di materiale da inviare allo Sponsor per lo svolgimento di indagini traslazionali	€ 100,00	allo screening (invio entro 4 settimane dall'avvio)
183	Esame istologico (inclusione unica/multipla)	€ 300,00	in caso di biopsia
S.C. MEDICINA DI LABORATORIO			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
91.49.2	PRELIEVO DI SANGUE VENOSO	€ 6,40	

90.74.5	(Ret%) Reticolociti: Conteggio Nel Sangue	€ 14,00	
90.62.2	EMOCROMOCITOMETRICO (EMOCROMO+FORMULA)	€ 9,00	
	Totale EMOCROMO	€ 29,40	in accordo al protocollo
90.44.1	Urea [S/P/U/Du]	€ 3,80	
90.05.1	(Alb) Albumina (S/U/Du/liquido biologico)	€ 6,40	
90.16.3	(Crea) Creatinina (S/U/Liquidop biologico)	€ 3,80	
90.16.4	Creatinina Clearance	€ 5,10	
90.27.1	(Gli) Glucosio (S/P/U/Du/Liquido biologico)	€ 3,80	
90.06.4	Amilasi	€ 6,40	
90.37.4	(K) Potassio	€ 3,80	
90.10.2	Bicarbonati (Idrogenocarbonato)	€ 2,60	
90.40.4	(Na) Sodio (S/U/Du/(Sg)Er/LB)	€ 3,80	
90.11.4	(Ca) Calcio Totale [S/U/Du]	€ 3,80	
90.30.2	Lipasi	€ 9,00	
90.09.2	(Ast) Aspartato Aminotransferasi	€ 3,80	
90.13.3	(Cl) Cloruro (S/U/DU/liquido Biologico)	€ 3,80	
90.04.5	(Alt) Transaminasi Gpt (Alt)	€ 3,80	
90.23.5	(Falc) Fosfatasi Alcalina (Alp)	€ 3,80	
90.10.4	Bilirubina Totale reflex. Incluso eventuale determinazione della Bilirubina frazionata	€ 3,50	
90.24.3	(P) Fosfato Inorganico [S/U/Du]	€ 5,10	
90.38.5	Proteine [S/U/Du/LB]	€ 3,80	
90.32.5	(Mg) Magnesio Totale(S/U)	€ 5,10	
	Totale BIOCHIMICA	€ 85,00	in accordo al protocollo
90.44.3	Urine Esame Chimico Fisico E Microscopico	€ 5,10	in accordo al protocollo
90.94.2	Esame colturale dell'urina (urinocoltura)	€ 32,34	se clinicamente indicato
90.27.5	Test Di Gravidanza: Gonadotropina corionica BHCG	€ 35,75	in accordo al protocollo
90.27.3	Test Di Gravidanza: Gonadotropina Corionica Urinaria	€ 15,10	
90.75.4	(Pt) Tempo Di Protrombina (Pt)	€ 5,80	
90.76.1	Tempo Di Tromboplastina Parziale attivata(aPTT)	€ 6,40	
	COAGULAZIONE	€ 12,20	allo screening e se clinicamente indicato
90.42.1	Tireotropina (TSH)	€ 18,50	
90.42.3	Tiroxina libera (FT4)	€ 20,90	
90.43.3	Triiodotironina libera (FT3)	€ 20,90	

	Totale FUNZIONALITÀ TIROIDEA	€ 60,30	in accordo al protocollo e se clinicamente indicato
90.23.3	Follitropina (FSH)	€ 16,20	allo screening per WOCBP
LABORATORIO DI FARMACOLOGIA DELLA S.C. ONCOLOGIA MEDICA 1			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
9061	Gestione dei materiali e/o stoccaggi campioni biologici	€ 500,00	una tantum alla firma del contratto
9050	Preparazione E Invio Di Sangue A Lab Di Sangue Intero Per Ematologia/Farmacogenetica per ogni tipo di campione, per ogni timepoint	€ 20,00	per Genetica, WB per MSI
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	per ADA, Plasma Biomarkers, Serum Biomarkers
9053	Separazione Plasma, Preparazione Aliquote E Invio A Lab Centralizzato Di Campione Per Dna Circolante per ogni timepoint	€ 30,00	per ctDNA
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	per ogni farmaco
9057	Preparazione E Invio A Lab Centralizzati Di Tessuto Tumorale per ogni invio	€ 20,00	per ogni invio
CONSULTI			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
89.7	Consulto nutrizionale	€ 200,00	se clinicamente indicato
9700	Consulto di Terapia Intensiva	€ 200,00	se clinicamente indicato
ALTRE PRESTAZIONI			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
9718 MAC-05*	Terapia di supporto presso la struttura oncologia-terapia di supporto al paziente oncologico* in caso di trasfusione aggiungere la prestazione 2045	€ 275,00	se clinicamente indicato
2045*	Supporto alla trasfusione e/o per complicanze*	€ 50,00	se applicabile

S.C. SERVIZIO IMMUNOEMATOLOGIA TRASFUSIONALE - SIMT			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
91.18.5	Virus Epatite B <HBV> Antigene HBsAg	€ 30,00	allo screening
91.18.3	Virus Epatite B <HBV> Anticorpi HBsAg	€ 30,00	
91.17.5	Virus Epatite B <HBV> Anticorpi HBcAg	€ 30,00	
91.18.1	Virus Epatite B <HBV> Anticorpi HBcAg IgM	€ 30,00	
91.19.5	Virus Epatite C <HCV> Anticorpi	€ 30,00	
91.22.4	Virus Immunodef. Acquisita <HIV 1-2> Anticorpi	€ 30,00	
91.22.5	Virus Immunodef. Acquisita <HIV1-2> Anticorpi Immunoblotting (Saggio di Conferma)	€ 230,00	se anti HIV+
91.36.5	Estrazione di DNA O RNA da Sangue Periferico, Tessuti, Colture Cellulari, Villi Coriali	€ 80,00	se anti HCV+
91.19.4	Virus Epatite C <HCV> Analisi Quantitativa di HCV RNA	€ 205,00	
91.17.3	Virus Epatite B <HBV> Acidi Nucleici Ibridazione (Previa Reazione Polimerasica A Catena)	€ 180,00	se HBsAg - / anti-HBc +
91.36.5	Estrazione di DNA O RNA da Sangue Periferico, Tessuti, Colture Cellulari, Villi Coriali	€ 80,00	
S.S.D. DAY HOSPITAL ONCOLOGICO			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
2005	Trattamenti di durata superiore 1 h fino a 4 h	€ 250,00	Arm 1
2006	trattamenti di durata superiore a 4 h fino a 8 h	€ 410,00	Arm 2 e 3
COSTI ALBERGHIERI			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
2001	Degenza per giorno	€ 500,00	da prevedere in caso di biopsia (se applicabile)
2003	Terapia intensiva	€ 3.500,00	se clinicamente indicato
S.C. FARMACIA OSPEDALIERA			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
1050	Contabilità/gestione farmaco fino a 10 pz e Max 2 Farmaci	€ 2.050,00	una tantum alla firma del contratto
1052	Gestione farmaco oltre i primi 2 (x3)		
1054	Gestione IWRS - esclusivamente conferma ricezione		
1055	Gestione Farmaco a temperatura controllata		
1072	Gestione Temptale di consegna IMP - Archiviazione per successivo ritiro da parte dello Sponsor		

1057	Assegnazione manuale (CAD)	€ 30,00	Per singola dispensazione - solo in caso di indisponibilità del sistema IWRS
1062	Preparazione farmaco da infusione	€ 100,00	A preparazione / infusione (si intende allestimento in Farmacia)
1065	Materiale da impiegare per infusione	€ 20,00	
1064	Dispensazione/Preparazione Farmaco Orale	€ 20,00	Per singola dispensazione (si intende consegna del farmaco ad operatore qualificato per successivo rilascio al paziente da parte del Prescrittore)
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
1070	Gestione logistica del CREDO box (Una tantum se non ritirato entro 24h e con prenotazione assicurata da Sponsor)	€ 200,00	se applicabile
1071	Gestione logistica del CREDO box oltre 24h (Una tantum Gestione rapporti con corriere da parte della Farmacia)	€ 500,00	se applicabile
ATTIVITA' AMMINISTRATIVE			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
1013	Predisposizione Contratto	€ 500,00	una tantum alla firma del contratto
1015	Attività di fatturazione e gestione incassi	€ 500,00	
1014	Predisposizione emendamento (ad ogni emendamento richiesto)	€ 250,00	se applicabile
1027	Per ogni emendamento che comporti supporto e modifiche economiche	€ 250,00	
ATTIVITA' GESTIONE STUDIO UNITÀ OPERATIVA COINVOLTA			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	

1001	Compenso forfettario per l'attività di start-up	€ 1.000,00	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)		
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' GESTIONE STUDIO CTC			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
1007	Attivazione Studio (Prestudy e attività complementari)	€ 250,00	una tantum alla firma del contratto
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	
1010	QA- GCP PER STUDIO DI FASE I	€ 500,00	una tantum alla firma del contratto
1011	AUDIT-GCP PER STUDIO DI FASE I	€ 500,00	

Saranno inoltre rimborsati i seguenti importi per le seguenti procedure/visite:

Le procedure di seguito elencate saranno rimborsate in accordo in Protocollo	Costi iva esclusa
Screen Failures: ratio of 1:2 Un paziente screen failures ogni 2 pazienti randomizzati	€ 541,50 in aggiunta alle prestazioni diagnostico-strumentali e/o di laboratorio svolte in accordo al Tariffario vigente presso l'Ente.
Visita di Re-Screening	€ 541,50
Visita Medica addizionale	€ 80,00
Consenso Informato Addizionale	€ 35,00
Valutazione Recist	€ 17,00
Cicli Addizionali - Follow-Up Visits	€ 139,00
Cicli Addizionali Additional Survival Follow-Up/Vital Status Visits	€ 56,00
Segni vitali aggiuntivi (pressione arteriosa a riposo, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria e temperatura) e peso dopo chemioterapia con Paclitaxel o Irinotecan e/o come clinicamente indicato	€ 31,00
Visite non programmate	€ 262,00

Visite chemioterapiche con Paclitaxel o Irinotecan che non si allineano a un ciclo Q3W - Applicabile al braccio 1 e visite chemioterapiche con Paclitaxel o Irinotecan che non si verificano il giorno in cui viene somministrato il Prodotto sperimentale - Applicabile al braccio 2	€ 349,50
Arm 3: Pembrolizumab + MK-4830 + Lenvatinib importo visita C2D15	€ 329,00
Cicli Addizionali - Arm 1: Chemotherapy successivi al Cycle 35	€ 444,50
Cicli Addizionali - Arm 2: Pembrolizumab + MK-4830 + Chemotherapy successivi al Cycle 35	€ 475,50
Cicli Addizionali - Arm 3: Pembrolizumab + MK-4830 + Lenvatinib successivi al Cycle 35	€ 475,50
Cicli addizionali - Arm 3: Additional Lenvatinib successivi al Cycle 35	€ 475,50
Questionari - European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30)	€ 13,00
Questionari - European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Oesophageal Cancer Module (EORTC QLQ-OES24)	€ 13,00
Questionari - European Quality of Life Questionnaire (EuroQol)	€ 31,00

Parte 3 Rimborsi spese per i pazienti/accompagnatori inclusi nella Sperimentazione:

NA

A 3. Copertura assicurativa:

- Indicare gli estremi Polizza **Compagnia CHUBB European Group SE n. ITLSCQ58656** decorrenza dal **01.01.2023**, scadenza il **10.03.2027**, massimali per Protocollo **€ 5.000.000,00** e per persona **€ 1.000.000,00**, copertura postuma, eventuali franchigie non opponibili al terzo danneggiato, esclusioni).

L'Assicurazione vale per i Sinistri verificatisi durante il periodo di validità dell'Assicurazione, purché si siano manifestati non oltre ventiquattro mesi dal Termine della Sperimentazione e/o dell'Assicurazione, per i quali sia stata presentata richiesta di risarcimento entro trentasei mesi dal termine della Sperimentazione e/o dell'Assicurazione.

La garanzia non opera in caso di:

- sperimentazioni non regolarmente autorizzate e/o svolte intenzionalmente in maniera difforme da quanto autorizzato dalle autorità competenti;
- danni derivanti da intenzionale o consapevole violazione del Protocollo ovvero delle norme che disciplinano le Sperimentazioni cliniche di formulazioni farmaceutiche e/o dispositivi medici;
- danni che non siano in relazione causale e diretta con la Sperimentazione;
- reclami dovuti al fatto che il prodotto in Sperimentazione non realizza, o realizza parzialmente, gli scopi terapeutici e/o diagnostici previsti;
- danni a donne in stato di gravidanza e/o malformazioni genetiche al feto, se nel Protocollo e nel Consenso Informato non vengono indicati tali rischi e le misure di prevenzione da adottare in relazione alla Sperimentazione;
- danni derivanti da responsabilità volontariamente assunte dall'Assicurato e non direttamente derivantigli dalla legge.

A4. Liquidazione e fatture

- Il compenso deve essere liquidato entro 30 giorni dalla data di ricezione della fattura.
- La fattura deve essere emessa con cadenza trimestrale secondo quanto maturato nel periodo di riferimento, sulla base di apposita richiesta di emissione fattura da parte della SOCIETA', nella quale verrà indicato il P.O. Number, qualora applicabile.

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.