

DELIBERAZIONE N. 14 DEL 02/01/2020

OGGETTO: PRESSA D'ATTO STIPULA ACCORDO CON TRANSLATIONAL RESEARCH IN ONCOLOGY IN NOME E PER CONTO DI NOVARTIS FARMA S.p.A. PER LO SVOLGIMENTO DELLA "SPERIMENTAZIONE MULTICENTRICA DI FASE III, RANDOMIZZATA, IN APERTO PER VALUTARE EFFICACIA E SICUREZZA DI RIBOCICLIB E TERAPIA ENDOCRINA COME TRATTAMENTO ADIUVANTE NELLE PAZIENTI CON CARCINOMA DELLA MAMMELLA ALLO STADIO INIZIALE POSITIVO PER I RECETTORI ORMONALI, HER2-NEGATIVO (SPERIMENTAZIONE SU RIBOCICLIB CON NUOVO ADIUVANTE [LEE011]: NATALEE)", Prot CLEE011012301C (TRI0033) EudraCT 2018-002998-21 RESPONSABILE: Dr.ssa Alessandra Fabi R.S. 1197/19

IL DIRETTORE SANITARIO Segreteria Direzione Sanitaria	IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO Laura Figorilli		
Data 02/01/2020	Data 02/01/2020		
Assente	Assente		
PARERE DEL DIRETTORE SANITARIO	PARERE DEL DIRETTORE AMMINISTRATIVO		
	Proposta n° DL-1242-2019		
Servizio Risorse Economiche: Antonella Francella	Federica Struglia		
	L'Estensore		
Autorizzazione n°:.	Responsabile del Procedimento Anna D'Ambrosio		
- Residuo: €.			
- Utilizzato: € .			
- Assegnato: €.			
Budget			
- Importo esercizio corrente: € .	Cinzia Bomboni		
- Importo presente Atto: € .	Il Dirigente Responsabile		
Centri/o di costo .	Servizio Amministrativo della Ricerca		
Esercizi/o.	STRUTTURA PROPONENTE		

Parere del Direttore Scientifico IRE Gennaro Ciliberto data 30/12/2019 Positivo

Parere del Direttore Scientifico ISG Segreteria Direzione Scientifica ISG data 31/12/2019 Assente

La presente deliberazione si compone di n° 11 pagine e dei seguenti allegati che ne formano parte integrante e sostanziale:

- Contratto studio NATALEE, Resp. Dr.ssa Fabi pg. 20

ISTITUTI DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO



Il Dirigente della Servizio Amministrativo della Ricerca

Visto

Il Decreto Legislativo del 30 dicembre 1992, n. 502 e successive modificazioni e integrazioni;

Il Decreto Legislativo 16 ottobre 2003, n. 288 recante norme sul riordino il decreto del Ministero Sanità del 15 luglio1997 di recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di buona Pratica Clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali;

Il Decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 "Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali per uso clinico";

La Legge Regionale del 23 gennaio 2006, n. 2 recante norme sulla disciplina transitoria degli IRCCS di diritto pubblico non trasformati in fondazioni, ai sensi del Decreto Legislativo 16 ottobre 2003, n. 288;

Il Decreto del Ministero della Salute del 12 maggio 2006 recante "Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati Etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali;

Il Decreto Legislativo 13.09.2012, n. 158 "Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute" (G.U. n. 241 del 13.09.2012) convertito, con modificazioni dalla L. 08 novembre 2012, n. 189 (in S.O. n.201, relativo alla G.U. n. 263 del 10.11.2012);

Il Decreto del Ministero della Salute 8 febbraio 2013 "Criteri per la composizione e il funzionamento dei Comitati Etici"

La Deliberazione della Regione Lazio n. 146 del 12.06.2013 ad oggetto: "Riorganizzazione dei Comitati Etici della Regione Lazio" e succ. mod.

La Deliberazione del Direttore Generale degli IFO n. 591 del 15 luglio 2013 che, in esecuzione alla Delibera della Regione Lazio, nomina il nuovo Comitato Etico Centrale IRCCS Lazio Sezione IFO - Fondazione Bietti, rinnovato con ulteriore provvedimento n.775 del 12 agosto 2016;

La Deliberazione n. 291 del 23 aprile 2018 avente ad oggetto: "Approvazione ed adozione del nuovo Regolamento delle Sperimentazioni Cliniche di fase 2, 3 e 4, e degli studi osservazionali degli I.F.O." integrata con successivo Provvedimento n. 470 del 29 maggio 2019;

La Deliberazione n. 394 del 14 maggio 2019 avente ad oggetto: "Presa d'atto delle deleghe conferite ai Direttori Scientifici IRE e ISG per la firma dei contratti re-



lativi alle sperimentazioni cliniche ed agli studi osservazionali, da sottoscrivere nel corso delle riunioni del Comitato Etico".

Premesso

che in data 8 Marzo 2019 è pervenuta al Comitato Etico Centrale degli IRCCS Lazio - Sezione IFO-Fondazione Bietti la richiesta di parere da parte di Medical Trial Analysis Italy s.r.l., in nome e per conto di NOVARTIS FARMA A.G., sponsor dello studio, per lo svolgimento della sperimentazione dal titolo: CLEE011O12301C (TRIO033) Sperimentazione multicentrica di fase III, randomizzata, in aperto per valutare efficacia e sicurezza di ribociclib e terapia endocrina come trattamento adiuvante nelle pazienti con carcinoma della mammella allo stadio iniziale positivo per i recettori ormonali, HER2-negativo (Sperimentazione su ribociclib con nuovo adiuvante [LEE011]: NATALEE)." Prot. CLEE011O12301C (TRIO033);

che lo studio NATALEE, Prot CLEE011O12301C (TRIO033) è stato annotato sul Registro delle Sperimentazioni degli IFO con il n. 1197/19, si svolgerà presso la U.O.C. Oncologia Medica 1, sotto la responsabilità della Dr.ssa Alessandra Fabi;

che lo studio è stato registrato nell'Osservatorio della Sperimentazione Clinica dell'AIFA con il numero EUDRACT 2018-002998-21;

che il Promotore ha presentato ad AIFA, quale Autorità Competente in virtù del D.L. n. 158 del 13 settembre 2012 ("Decreto Balduzzi"), convertito con L. n. 189 dell'8 novembre 2012, nei termini previsti dalla normativa, la domanda di autorizzazione allo svolgimento della Sperimentazione ed il contratto produrrà i suoi effetti a seguito del rilascio di formale autorizzazione;

Preso atto

che si tratta di uno studio di fase III, multicentrico, randomizzato, in aperto che ha lo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza di ribociclib nella terapia endocrina (ET) come trattamento adiuvante in pazienti di sesso maschile e femminile con tumore al seno in stadio iniziale (EBC) HR-positivo e HR2-negativo;

che Medical Traials Analysis s.r.l. ha versato agli IFO la quota di € 2.000,00 (duemila/00) IVA esente, al fine di ottenere la valutazione dello studio da parte del Comitato Etico, come da bolletta n. 1699 del 04/03/2019 a fronte della quale è stata emessa fattura n. 195 del 18/06/2019;

Considerato

che il Comitato Etico Centrale degli IRCCS Lazio- Sezione IFO-Fondazione Bietti nella seduta del 19 Marzo 2019 ha espresso parere favorevole allo studio, condizionato all'autorizzazione dell'AIFA e al parere del centro coordinatore, lo studio rientra tra i fini istituzionali di ricerca dell'Istituto, sulla base della documentazione prevista dalle norme vigenti e agli atti presso la Segreteria del Comitato Etico Centrale IRCCS Lazio con sede presso gli I.F.O.;

che il Comitato Etico IRCCS Pascale, centro coordinatore dello studio, ha espresso parere unico favorevole in data 20 Marzo 2019;



che in data 7 Maggio 2019 l'Autorità competente, ha autorizzato lo svolgimento dello studio NATALEE) Prot. CLEE011O12301C (TRIO033);

Tenuto conto che l'unità operativa che partecipa allo studio risulta così composta:

Responsabile della ricerca: Dr.ssa Alessandra Fabi

Medici partecipanti: Michelangelo Russillo

Paola Malaguti Cecilia Nisticò Gianluigi Ferretti Simona Gasparro Edoardo Pescarmona Laura Conti

Francesco Rulli Antonello Vidiri

• Farmacisti partecipanti: Matilde Pasquantonio Nicoletta Jannitti Massimo Sansone

• Personale Infermieristico: Emanuela Taraborelli Giulia Costantini

• CRC: Marianna Introna

Tenuto presente che è previsto l'arruolamento presso il la U.O.C. di Oncologia Medica 1 dell'IRE di n. 5 pazienti ed essendo un arruolamento di tipo competitivo il numero potrebbe variare in relazione alla capacità di arruolamento degli altri centri;

Vista

la proposta di accordo negoziata e finalizzata in data 14 Giugno 2019;

Tenuto presente che il Promotore si impegna a fornire all'Ente, per il tramite la Farmacia dell'Ente, il farmaco oggetto dello studio al pari di qualunque altro farmaco richiesto dal Protocollo (e.g., placebo, farmaci comparativi, farmaci sinergici) (ribociclib, lotrozolo, anastrozolo e goserelin), a propria cura e spese;

> che il Promotore si impegna inoltre a fornire gratuitamente tutti i supporti necessari per la registrazione e la raccolta dati ed altro materiale eventualmente previsto dal Protocollo o comunque necessario allo svolgimento della stessa;

Tenuto conto

che il corrispettivo totale a paziente completato e valutabile sarà di € 10.474,64 (Euro diecimilaquattrocentosettantaquattro/64) + IVA, come sintetizzato nella tabella all'articolo 4 (f) del contratto allegato al presente atto;



che gli esami di laboratorio aggiuntivi rispetto alla comune pratica clinica richiesti dal Protocollo, sono inclusi nel corrispettivo totale previsto per paziente, come dettagliato nella tabella di cui sopra e non graveranno in alcun modo sull'Ente.

che gli esami strumentali aggiuntivi rispetto alla comune pratica clinica richiesti dal Protocollo, sono inclusi nel corrispettivo totale previsto per paziente, come dettagliato nella tabella di cui sopra e non graveranno in alcun modo sull'Ente;

che in aggiunta all'importo sopra riportato, il Promotore, tramite la CRO riconoscerà all'Ente i compensi aggiuntivi, come riportati nell'allegato 1;

Tenuto presente che il Promotore concederà in comodato d'uso gratuito all'Ente, che accetta ai sensi e per gli effetti degli artt. 1803 e ss. c.c., gli Strumenti, completi della documentazione tecnica, la cui proprietà, come per legge, non viene trasferita all'Ente, di seguito riportati:

un elettrocardiografo del valore di € 2.210,00 unitamente al pertinente materiale d'uso (l'Ente riceverà uno tra questi due modelli: ELI 150c 12-lead resting electrocardiograph o ELI 250c 12-lead resting electrocardiograph prodotti da Montara Instrument Inc.)

Preso atto

che le schede tecniche del materiale sopracitato, complete di certificato di conformità e marchio CE e del manuale d'uso, conservate agli atti presso la Segreteria del Comitato Etico, sono state verificate dalla commissione HB-HTA che ha espresso parere favorevole in data 16 Settembre 2019;

Considerato

che le spese di manutenzione ordinaria e straordinaria, così come le manutenzioni preventive e correttive, saranno a carico del Promotore, salvo il disposto dell'art. 1808, comma secondo, c.c.;

che le verifiche di sicurezza elettrica ed il collaudo iniziale andranno effettuati in collaborazione con i tecnici degli IFO al momento della consegna;

che il promotore dello studio ha stipulato apposita polizza assicurativa a copertura delle responsabilità civili per danni arrecati a persone o cose derivanti dalla sperimentazione, secondo quanto previsto dall'art.2 del DM 14 luglio 2009 (requisiti minimi per le polizze assicurative) estesa a tutti i "Centri Satellite" partecipanti allo studio;

che le copie contrattuali complete delle firme sono pervenute presso l'Ente in data 16 Dicembre 2019;

Ritenuto

di prendere atto dell'accordo con Translational Research in Oncology in nome e per conto di Novartis Pharma AG, per lo svolgimento presso la U.O.C. di Oncologia Medica 1 dell'Istituto Nazionale dei Tumori Regina Elena sotto la responsabilità della Dr.ssa Alessandra Fabi, della Sperimentazione Clinica dal titolo: "CLEE011O12301C (TRIO033) Sperimentazione multicentrica di fase III, randomizzata, in aperto per valutare efficacia e sicurezza di ribociclib e te-



rapia endocrina come trattamento adiuvante nelle pazienti con carcinoma della mammella allo stadio iniziale positivo per i recettori ormonali, HER2-negativo (Sperimentazione su ribociclib con nuovo adiuvante [LEE011]: NATALEE)." Prot. CLEE011O12301C (TRIO033);

Attestato

che il presente provvedimento, a seguito dell'istruttoria effettuata, nella forma e nella sostanza è totalmente legittimo e utile per il servizio pubblico, ai sensi dell'art. 1 della legge 20/94 e successive modifiche, nonché alla stregua dei criteri di economicità e di efficacia di cui all'art. 1, primo comma, della legge 241/90, come modificata dalla legge 15/2005;

Attestato

in particolare, che il presente provvedimento è stato predisposto nel pieno rispetto delle indicazioni e dei vincoli stabiliti dai decreti del Commissario ad acta per la realizzazione del Piano di Rientro dal disavanzo del settore sanitario della Regione Lazio;

Propone

per i motivi di cui in narrativa che si intendono integralmente confermati:

di prendere atto dell'accordo con Translational Research in Oncology in nome e per conto di Novartis Pharma AG, per lo svolgimento presso la U.O.C. di Oncologia Medica 1 dell'Istituto Nazionale dei Tumori Regina Elena sotto la responsabilità della Dr.ssa Alessandra Fabi, della Sperimentazione Clinica dal titolo: "CLEE011O12301C (TRIO033) Sperimentazione multicentrica di fase III, randomizzata, in aperto per valutare efficacia e sicurezza di ribociclib e terapia endocrina come trattamento adiuvante nelle pazienti con carcinoma della mammella allo stadio iniziale positivo per i recettori ormonali, HER2-negativo (Sperimentazione su ribociclib con nuovo adiuvante [LEE011]: NATALEE)." Prot. CLEE011O12301C (TRIO033);

di prendere atto che l'unità operativa che partecipa allo studio risulta così composta:

- Responsabile della ricerca: Dr.ssa Alessandra Fabi
- Medici partecipanti: Michelangelo Russillo
 Paola Malaguti
 Cecilia Nisticò
 Gianluigi Ferretti



Simona Gasparro Edoardo Pescarmona Laura Conti Francesco Rulli Antonello Vidiri

- Farmacisti partecipanti: Matilde Pasquantonio Nicoletta Jannitti Massimo Sansone
- Personale Infermieristico: Emanuela Taraborelli Giulia Costantini

• CRC: Marianna Introna

di prendere atto che è previsto l'arruolamento presso il la U.O.C. di Oncologia Medica 1 dell'IRE di n. 5 pazienti ed essendo un arruolamento di tipo competitivo il numero potrebbe variare in relazione alla capacità di arruolamento degli altri centri;

di accettare dallo Sponsor, il farmaco oggetto dello studio al pari di qualunque altro farmaco richiesto dal Protocollo (*e.g.*, placebo, farmaci comparativi, farmaci sinergici) (ribociclib, lotrozolo, anastrozolo e goserelin);

di accettare che il Promotore fornisca gratuitamente tutti i supporti necessari per la registrazione e la raccolta dati ed altro materiale eventualmente previsto dal Protocollo o comunque necessario allo svolgimento della stessa;

di accettare dal Promotore un corrispettivo totale a paziente completato e valutabile pari a € 10.474,64 (Euro diecimilaquattrocentosettantaquattro/64) + IVA, come sintetizzato nella tabella all'articolo 4 (f) del contratto allegato al presente atto;

di prendere atto che gli esami di laboratorio aggiuntivi rispetto alla comune pratica clinica richiesti dal Protocollo, sono inclusi nel corrispettivo totale previsto per paziente, come dettagliato nella tabella di cui sopra e non graveranno in alcun modo sull'Ente.

di prendere atto che gli esami strumentali aggiuntivi rispetto alla comune pratica clinica richiesti dal Protocollo, sono inclusi nel corrispettivo totale previsto per paziente, come dettagliato nella tabella di cui sopra e non graveranno in alcun modo sull'Ente;

di prendere atto che, in aggiunta all'importo sopra riportato, il Promotore, tramite la CRO riconoscerà all'Ente i compensi aggiuntivi, come riportati nell'allegato 1;



di accettare dal Promotore in comodato d'uso gratuito all'Ente, che accetta ai sensi e per gli effetti degli artt. 1803 e ss. c.c., gli Strumenti, completi della documentazione tecnica, la cui proprietà, come per legge, non viene trasferita all'Ente, di seguito riportati:

un elettrocardiografo del valore di € 2.210,00 unitamente al pertinente materiale d'uso (l'Ente riceverà uno tra questi due modelli: ELI 150c 12-lead resting electrocardiograph o ELI 250c 12-lead resting electrocardiograph prodotti da Montara Instrument Inc.)

di prendere atto che il promotore dello studio ha stipulato apposita polizza assicurativa a copertura delle responsabilità civili per danni arrecati a persone o cose derivanti dalla sperimentazione, secondo quanto previsto dall'art.2 del DM 14 luglio 2009 (requisiti minimi per le polizze assicurative) estesa a tutti i "Centri Satellite" partecipanti allo studio;

La Struttura proponente curerà tutti gli adempimenti per l'esecuzione della presente deliberazione.

Il Dirigente della Servizio Amministrativo della Ricerca
Cinzia Bomboni



Il Direttore Generale

Visto il decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 e successive modificazioni ed integrazioni; Visto il decreto legislativo 16 ottobre 2003, n. 288;

Vista la legge regionale 23 gennaio 2006, n. 2;

In Virtù dei poteri conferitigli dal Presidente della Regione Lazio con Decreto del 23 novembre 2016, n. T00248;

Preso atto che il Dirigente proponente il presente provvedimento, sottoscrivendolo, attesta che lo stesso a seguito dell'istruttoria effettuata, nella forma e nella sostanza è totalmente legittimo e utile per il servizio pubblico, ai sensi della legge 14 gennaio 1994, n. 20 art. 1 e successive modifiche, nonché alla stregua dei criteri di economicità e di efficacia di cui alla legge 7 agosto 1990, n. 241 art. 1, primo comma come modificata dalla legge 11 febbraio 2005, n. 15;

Preso atto altresì che il Dirigente proponente il presente provvedimento, sottoscrivendolo attesta, in particolare, che lo stesso è stato predisposto nel pieno rispetto delle indicazioni e dei vincoli stabiliti dai decreti del Commissario ad acta per la realizzazione del Piano di Rientro dal disavanzo del settore sanitario della Regione Lazio;

Visto il parere favorevole del Direttore Amministrativo e del Direttore Sanitario Aziendale; ritenuto di dover procedere;

Delibera

di approvare la proposta così formulata concernente "PRESSA D'ATTO STIPULA ACCORDO CON TRANS-LATIONAL RESEARCH IN ONCOLOGY IN NOME E PER CONTO DI NOVARTIS FARMA S.p.A. PER LO SVOLGI-MENTO DELLA "SPERIMENTAZIONE MULTICENTRICA DI FASE III, RANDOMIZZATA, IN APERTO PER VALU-TARE EFFICACIA E SICUREZZA DI RIBOCICLIB E TERAPIA ENDOCRINA COME TRATTAMENTO ADIUVANTE NELLE PAZIENTI CON CARCINOMA DELLA MAMMELLA ALLO STADIO INIZIALE POSITIVO PER I RECETTORI ORMONALI, HER2-NEGATIVO (SPERIMENTAZIONE SU RIBOCICLIB CON NUOVO ADIUVANTE [LEE011]: NA-TALEE)", Prot CLEE011012301C (TRIO033) EudraCT2018-002998-21 RESPONSABILE: Dr.ssa Alessandra Fabi R.S.1197/19 " e di renderla disposta.

Il Direttore Generale



Dott. Francesco Ripa di Meana

Documento firmato digitalmente ai sensi del D.Lgs 82/2005 s.m.i. e norme collegate



CONVENZIONE

TRA

ISTITUTI FISIOTERAPICI OSPITALIERI - ISTITUTO NAZIONALE TUMORI REGINA ELENA

E

TRANSLATIONAL RESEARCH IN ONCOLOGY, un'organizzazione di ricerca no profit, con sede in Suite 1100, 9925 109th Street NW Edmonton, Alberta, Canada, T5K 2J8

CONCERNENTE CONDIZIONI E MODALITÀ PER L'ESECUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA "CLEE011012301C (TRIO033) Sperimentazione multicentrica di fase III, randomizzata, in aperto per valutare efficacia e sicurezza di ribociclib e terapia endocrina come trattamento adiuvante nelle pazienti con carcinoma della mammella allo stadio iniziale positivo per i recettori ormonali, HER2-negativo (Sperimentazione su ribociclib con nuovo adiuvante [LEE011]: NATALEE)."

PRESSO LA STRUTTURA di U.O.C. di Oncologia Medica 1

PREMESSO:

- Che con istanza in data 6 Marzo 2019, la società Medical Trials Analysis Italy srl con sede legale in Milano, Partita IVA 05469910961, Clinical Research Organization (di seguito "CROM") ingaggiata da TRANSLATIONAL RESEARCH IN ONCOLOGY, un'organizzazione di ricerca no profit con sede in Suite 1100, 9925 109th Street NW Edmonton, Alberta, Canada, T5K 2J8, ha richiesto all'Autorità Competente la pertinente autorizzazione ad effettuare la Sperimentazione clinica "Sperimentazione multicentrica di fase III, randomizzata, in aperto per valutare efficacia e sicurezza di ribociclib e terapia endocrina come trattamento adiuvante nelle pazienti con carcinoma della mammella allo stadio iniziale positivo per i recettori ormonali, HER2-negativo (Sperimentazione su ribociclib con nuovo adiuvante [LEE011]: NATALEE)", codice protocollo n. CLEE011012301C (TRI0033) (di seguito il "Protocollo"), EudraCT No. 2018-002998-21 (di seguito la "Sperimentazione");
- Che il Protocollo costituisce parte integrante alla presente convenzione (di seguito la "Convenzione") e che costituiscono parte integrante anche tutti i documenti inviati al Comitato Etico e approvati dal medesimo, anche con allegati alla presente Convenzione;
- Che la Sperimentazione potrà iniziare solo dopo l'emanazione del parere favorevole del Comitato Etico e l'approvazione dell'Autorità Competente, in conformità alla



vigente normativa, nonché il nulla osta rilasciato dalla Direzione Generale degli Istituti Fisioterapici Ospitalieri-Istituto Nazionale Tumori Regina Elena;

- Che la Sperimentazione sui pazienti nell'ambito di tutte le strutture dell'Ente potrà essere svolta solo nel pieno rispetto della dignità dell'uomo e dei suoi diritti fondamentali così come dettato dalla "Dichiarazione di Helsinki", dalle norme di "Good Clinical Practice" (GCP) emanate dalla Comunità Europea (così come recepiti dal Governo Italiano e in accordo con le line guida emanate dagli stessi organismi), inoltre, in attuazione di quanto prevede la Convenzione del Consiglio d'Europa per la Protezione dei Diritti dell'Uomo e della Dignità dell'Essere Umano nella Protezione della Biologia e della Medicina firmata ad Orvieto il 04/04/1997, e infine secondo i contenuti dei codici italiani di deontologia medica delle professioni sanitarie e dei regolamenti vigenti in materia, nonché nel rispetto di tutte le leggi vigenti in Italia in materia di prevenzione e repressione della corruzione, in ogni sua forma e nel pieno rispetto di tutte le leggi applicabili in materia di protezione dei dati.
- Novartis Pharma AG, con sede legale in Lichtstrasse 35, Basel, 4056 Svizzera (di seguito "Promotore") intende promuovere la Sperimentazione che sarà condotta presso la struttura sanitaria Istituti Fisioterapici Ospitalieri-Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, in conformità al Protocollo di cui sopra. Il Promotore ha delegato la responsabilità per la gestione della Sperimentazione, incluso la stipulazione dei contratti e le attività di monitoraggio a TRANSLATIONAL RESEARCH IN ONCOLOGY, (di seguito la "CRO"), e ha autorizzato la CRO a vincolare il Promotore all'adempimento di tutti gli obblighi derivanti dalla presente Convezione, con una delega datata 22 Febbraio 2019;

TRA

ISTITUTI FISIOTERAPICI OSPITALIERI-ISTITUTO NAZIONALE TUMORI REGINA ELENA (di seguito, "Ente"), con sede legale in Via Elio Chianesi 53 - 00144 Roma C.F.: 02153140583, P.IVA: 01033011006, nella persona del Direttore Scientifico dell'Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, il Prof. Gennaro Ciliberto, giusta delega del 17/04/2019 del Direttore Generale Dott. Francesco Ripa di Meana.

E

TRANSLATIONAL RESEARCH IN ONCOLOGY (di seguito, "CRO") con sede legale in Suite 1100, 9925 109th Street NW Edmonton, Alberta, Canada, T5K 2J8, legalmente rappresentata da Matthieu RUPIN, Direttore Strategie e Collaborazioni Cliniche, la quale è autorizzata a svolgere sperimentazioni cliniche per conto di Novartis Pharma AG.

SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE

1. PREMESSE

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



2. REFERENTI DELLA SPERIMENTAZIONE

Il Responsabile della Sperimentazione, per l'Ente sarà la Dott.ssa Fabi Alessandra, in servizio presso la U.O.C. di Oncologia Medica 1, in qualità di Sperimentatore (di seguito, lo "Sperimentatore").

L'Ente e lo Sperimentatore garantiscono che, alla data della presente Convenzione:

- (a) l'Ente e lo Sperimentatore possiedono tutti i requisiti normativi e regolamentari necessari per condurre la Sperimentazione;
- (b) né all'Ente né allo Sperimentatore è stata interdetta o preclusa la possibilità di svolgere ricerche cliniche, da parte delle autorità competenti; l'Ente e lo Sperimentatore garantiscono altresì che non si avvarranno dei servizi di alcun soggetto cui sia stata preclusa la possibilità di svolgere i servizi che formano l'oggetto della presente Convenzione; per tutta la durata della presente Convenzione l'Ente comunicherà immediatamente alla CRO o al Promotore se è necessaria la modifica di alcune delle rappresentazioni di cui sopra alla luce di nuove informazioni. L'Ente accetta che la CRO possa intervistare il personale dell'Ente selezionato per seguire la Sperimentazione e che la CRO ha l'esplicito diritto di approvare o disapprovare il suddetto personale;
- (c) né l'Ente né lo Sperimentatore sono stati coinvolti da autorità governative, amministrative o giudiziali in indagini, inchieste, ovvero hanno visto sporgere o intentare nei loro confronti denunce o azioni esecutive attualmente pendenti che siano connesse alla conduzione di ricerche cliniche. L'Ente e/o lo Sperimentatore collaborerà con la CRO in merito a qualsiasi necessaria azione di risposta. Gli obblighi di notifica stabiliti in questa sezione avranno validità per tutta la durata della presente Convenzione e continueranno per un periodo di tre (3) anni dopo la risoluzione della presente Convenzione.

Il referente tecnico scientifico della Sperimentazione per conto del Promotore sarà la Dott.ssa Moditha Nawinne, Direttore Medico Associato dello Sviluppo Clinico (Novartis) il quale potrà nominare un responsabile di progetto e avere contatti con i sanitari incaricati di programmare e di eseguire la Sperimentazione nel rispetto di quanto previsto dalla normativa richiamata in premessa.

L'Ente accetta le visite di monitoraggio e di *auditing* che verranno eseguite presso la U.O.C. di Oncologia Medica 1 da parte del personale del Promotore o di altra società terza incaricata dal Promotore, ivi inclusa la CRO, al fine di verificare il corretto andamento della Sperimentazione.

L'Ente prende atto del fatto che la Sperimentazione potrebbe essere soggetta a ispezioni da parte di autorità, anche straniere, e che tali ispezioni potranno avere luogo successivamente alla conclusione della Sperimentazione e potrebbero implicare anche una verifica della documentazione connessa alla Sperimentazione. L'Ente avviserà quanto prima la CRO in merito a qualunque ispezione afferente la Sperimentazione dovesse essere effettuata, o anche



solo programmata, da una qualunque autorità, salvo impedimenti a ciò imposti dall'Autorità medesima. L'Ente si impegna a cooperare con le autorità ispettrici, nonché con la CRO, nel corso delle ispezioni e delle verifiche, e garantisce che i documenti relativi alla Sperimentazione siano conservati in modo da consentire le attività di ispezione senza pregiudicare la Sperimentazione. La CRO riconosce che non può determinare il modo in cui l'Ente adempie ai propri obblighi nel consentire l'ispezione da parte di enti governativi. L'Ente nel soddisfare le richieste di qualsiasi ente governativo in conformità con il suo ragionevole giudizio o nel non riuscire ad informare e consultare la CRO prima di soddisfare tali richieste legittime non deve costituire violazione della presente Convenzione; a condizione che la CRO sia ragionevolmente pratico in seguito essere notificato per iscritto di tali richieste o richieste. L'Istituzione si consulterà con CRO prima di comunicare con la FDA, l'EMA o altra agenzia governativa in merito all'argomento in questione.

3. INIZIO SPERIMENTAZIONE E NUMERO PAZIENTI

La Sperimentazione avrà inizio dopo l'ottenimento delle necessarie autorizzazioni ai sensi della normativa vigente e dei regolamenti interni.

Presso il centro sperimentale dell'Ente saranno arruolati circa 5 pazienti entro Dicembre 2020. Il reclutamento continuerà in ogni caso fino al raggiungimento del numero globale di pazienti previsti da Protocollo, salvo diversa comunicazione in corso di studio, a condizione che qualora il Promotore comunichi alla CRO la chiusura del reclutamento, nessun altro paziente dovrà essere arruolato dall'Ente dal momento di tale comunicazione alla CRO. Il numero complessivo massimo, tra tutti i centri partecipanti, sarà di n. 4.000 pazienti.

Essendo una Sperimentazione multicentrica ad arruolamento competitivo, il numero di pazienti per centro può variare, in più o in meno, in funzione della capacità d'arruolamento di ciascuno.

Le parti prendono atto che un eventuale aumento del numero di pazienti da arruolare presso il centro sperimentale dell'Ente dovrà essere preventivamente concordato per iscritto tra le parti, sentito il parere dello Sperimentatore, e successivamente notificato al Comitato Etico.

La CRO comunicherà tempestivamente per iscritto allo Sperimentatore la data di chiusura degli arruolamenti, o per raggiungimento del numero di pazienti complessivamente richiesto a livello internazionale o per scadenza dei tempi previsti, e lo Sperimentatore sarà quindi tenuto a svolgere la Sperimentazione solo su quei pazienti già arruolati alla data di detta comunicazione.

La CRO non avrà alcuna responsabilità e non riconoscerà alcun compenso per i pazienti arruolati dallo Sperimentatore, su sua iniziativa, oltre il numero massimo concordato o in data successiva a quella della comunicazione di interruzione dell'arruolamento. Inoltre, la CRO non eseguirà alcun pagamento per alcuna prestazione svolta nella conduzione della Sperimentazione che sono considerati in violazione o in deviazione del Protocollo, a meno che ciò non sia necessario per la sicurezza e il benessere del paziente in base agli standard attuali dell'assistenza medica.





L'Ente non addebiterà ai pazienti, né ad altri soggetti, il costo di eventuali farmaci sperimentali ovvero di altri servizi rimborsati dalla CRO ai sensi della presente Convenzione.

4. OBBLIGAZIONI DELLE PARTI

- 4.1 Il Promotore si impegna:
- (a) a osservare tutte le istruzioni, le direttive e le raccomandazioni precisate nel parere del Comitato Etico:
- a fornire all'Ente, per il tramite la Farmacia dell'Ente, il farmaco oggetto dello studio (b) (di seguito, il "Farmaco"), al pari di qualunque altro farmaco richiesto dal Protocollo (e.g., placebo, farmaci comparativi, farmaci sinergici, definiti, congiuntamente al Farmaco, "Farmaco Sperimentale") (ribociclib, lotrozolo, anastrozolo e goserelin), a propria cura e spese, con le modalità previste dalla normativa vigente, nelle quantità e modalità necessarie all'esecuzione della Sperimentazione, confezionati ed etichettati secondo quanto descritto dal Protocollo e dalla normativa applicabile, fermo restando che il Promotore rimarrà il solo e unico proprietario delle formule e dei brevetti a copertura del Farmaco, incluso ma non limitato a ogni proprietà intellettuale contenuta nelle domande di brevetto. Il Farmaco è, e rimarrà, oggetto di diritto esclusivo del Promotore e, fatta eccezione per l'uso indicato nel Protocollo, il Promotore non concederà all'Ente, né esplicitamente, né implicitamente, alcun diritto di proprietà industriale, diritto di licenza o di accesso di qualsiasi tipo o di qualsiasi procedimento legale o di qualsiasi Sperimentazione clinica basata sull'inserimento di tali registrazioni, report e/o dati in tale in qualsiasi procedura normativa del Farmaco, o sui procedimenti/metodi di preparazione o utilizzo dello stesso Farmaco;
- (c) il Farmaco Sperimentale deve essere accompagnato da regolare documento di trasporto indirizzato alla U.O. Farmacia Clinica riportante descrizione dei prodotti, quantità, lotto di preparazione, data di scadenza, eventuali particolari condizioni di conservazione, il riferimento del Protocollo sperimentale, il reparto a cui il Farmaco Sperimentale è destinato, il nome dello Sperimentatore. La U.O. Farmacia Clinica dell'Ente assicura l'idonea conservazione del Farmaco Sperimentale e degli eventuali altri prodotti da sperimentare, adottando tutte le misure necessarie, fino alla distribuzione allo Sperimentatore che dalla presa in carico ne risulterà consegnatario. Il consegnatario o persona da lui delegata cura la tenuta di un apposito registro di carico e scarico costantemente aggiornato. La U.O. Farmacia Clinica dell'Ente e lo Sperimentatore non potranno somministrare il Farmaco Sperimentale a soggetti diversi dai pazienti della Sperimentazione, e dovranno assicurare che non entrino in contatto col Farmaco Sperimentale soggetti diversi dal personale della Sperimentazione;
- (d) Per quanto riguarda il prodotto rimasto o scaduto, l'Istituto utilizzerà il farmaco sperimentale fornito dal Promotore solo ed esclusivamente per gli scopi della Sperimentazione e in conformità al Protocollo e si impegna a restituire allo stesso, qualsiasi quantitativo residuo (farmaco investigativo residuo) alla fine della

Sperimentazione, restando inteso che la modalità di restituzione o distruzione sarà concordato tra la CRO e l'Ente e che la CRO sosterrà i costi per la restituzione.

Per l'esecuzione della Sperimentazione la CRO si impegna inoltre a fornire gratuitamente tutti i supporti necessari per la registrazione e la raccolta dati ed altro materiale eventualmente previsto dal Protocollo o comunque necessario allo svolgimento della stessa.

(e) a dare in comodato d'uso gratuito all'Ente, che a tale titolo riceve ed accetta, ai sensi e per gli effetti degli artt. 1803 e s.m.i. del c.c., ai fini esclusivi della Sperimentazione, e per tutto il tempo necessario all'effettuazione della stessa, le seguenti apparecchiature (conformi alla vigente normativa): un elettrocardiografo del valore di € 2.210,00 unitamente al pertinente materiale d'uso. L'Ente riceverà uno tra questi due modelli: ELI 150c 12-lead resting electrocardiograph o ELI 250c 12-lead resting electrocardiograph prodotti da Mortara Instrument Inc.

L'Ente si assume l'onere di utilizzare le apparecchiature e i materiali forniti dalla CRO esclusivamente per le finalità connesse alla Sperimentazione e di provvedere alla custodia delle apparecchiature sopra elencate e del relativo materiale d'uso.

La CRO si assume la responsabilità per quanto concerne eventuali danni derivanti dall'utilizzo dell'apparecchiatura, a condizione che essa sia utilizzata in conformità a quanto previsto nel Protocollo e per le finalità della Sperimentazione e secondo il manuale d'uso del produttore della stessa.

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

La CRO si impegna ad accollarsi le eventuali spese di manutenzione ordinaria e straordinaria e riparazione di dette apparecchiature per l'uso riguardante la Sperimentazione. Al termine delle attività richiedenti l'utilizzo delle apparecchiature o, comunque, al termine della Sperimentazione, la CRO e l'Ente concorderanno le modalità di riconsegna delle apparecchiature, che avverrà comunque a spese della CRO.

(f) A copertura dei costi derivanti e/o generati dalla Sperimentazione, per ogni paziente eleggibile e valutabile incluso e trattato secondo il Protocollo e per il quale sarà consegnata/trasmessa la relativa CRF ("Case Report Form") completata e ritenuta valida dal Promotore/CRO, all'Ente verranno corrisposti gli importi sotto indicati, in base alle attività svolte (importi in euro, IVA esclusa). Il corrispettivo totale a paziente completato e valutabile sarà di € 10.474,64 + IVA, come qui di seguito sintetizzato.



Visita	Compenso-paziente + I.V.A. (se dovuta)		
Visita di Screening	€879,45		
Visita 1 – Giorno 1 C1D1	€ 366,03		
Visit 1 – Giorno 15 C1D15	€ 303,60.		
Visit 2 – Giorno 1 C2D1	€ 375,10		
Visit 2 – Giorno 15 C2D15	€ 265,10		
Visita 3 C3	€ 391,60		
Visita 4 C4	€ 492,53		
Visita 5 C5	€ 375,10		
Visita 6 C6	€ 391,60		
Visita 7 C7	€ 451,83		
Visita 8 C10	€ 391,60		
Visita 9 C13	€ 476,03		
Visita 10 C16	€ 451,83		
Visita 11 C19	€ 451,83		
Visita 12 C22	€ 451,83		
Visita 13 C25	€ 476,03		
Visita 14 C28	€ 358,60		
Visita 15 C31	€ 451,83		
Visita 16 C34	€ 358,60		

Totale / Total	€ 10.474,64	
Visita 31 Survival 2	€ 102,85	
Visita 30 Survival 1	€ 102,85	
Visita 29 30G safety follow up	€ 42,63	
Visita 28 EOT	€ 524,43	
Visita 27 C67	€ 146,30	
Visita 26 C64	€ 20,90	
Visita 25 C61	€ 191,40	
Visita 24 C58	€ 20,90	
Visita 23 C55	€ 167,20	
Visita 22 C52	€ 20,90	
Visita 21 C49	€ 191,40	
Visita 20 C46	€ 20,90	
Visita 19 C43	€ 167,20	
30G post Ribociclib Safety Follow Up		
Visita 18	€ 28,22	
Visita 18 C40	€ 20,90	
Visita 17 C37	€ 545,60	

Gli esami di laboratorio aggiuntivi rispetto alla comune pratica clinica richiesti dal Protocollo, così come approvato dal Comitato Etico, sono inclusi nel corrispettivo totale





previsto per paziente, come dettagliato nella tabella di cui sopra e non graveranno in alcun modo sull'Ente.

Gli esami strumentali aggiuntivi rispetto alla comune pratica clinica richiesti dal Protocollo, così come approvato dal Comitato Etico, sono inclusi nel corrispettivo totale previsto per paziente, come dettagliato nella tabella di cui sopra e non graveranno in alcun modo sull'Ente.

In aggiunta all'importo sopra riportato, la CRO riconoscerà all'Ente i compensi aggiuntivi, come riportati nell'allegato 1

La CRO provvederà, inoltre, a rimborsare all'Ente tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche non previste nel Protocollo o successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dai compensi sopra elencati, qualora tali attività si rendano indispensabili a seguito di un'alterazione dello stato clinico del paziente causata dalla Sperimentazione stessa (e.g. in caso di effetto collaterale, o effetto collaterale grave). Il rimborso sarà effettuato solo a condizione che tali attività e i relativi ragionevoli costi come da tariffario adottato dall'Ente siano stati preventivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto al Promotore/CRO (fermo restando l'anonimato del paziente).

Se è richiesto che lo Sperimentatore o altri membri dello Staff della Sperimentazione partecipino alle riunioni degli sperimentatori per la presente Sperimentazione, la CRO coprirà direttamente le spese di viaggio necessarie per la partecipazione a tali riunioni, ma le parti concordano che né il Promotore né la CRO elargiranno un qualsivoglia compenso per detta partecipazione.

Non vi sarà compenso in caso di violazione dei criteri di inclusione e comunque nel caso di non corretta e completa osservanza del Protocollo.

Gli importi per visita/paziente del presente articolo saranno corrisposti all'Ente ogni tre (3) mesi a decorrere dalla data della stipula della presente Convenzione a fronte di emissione di regolare fattura da parte dello stesso Ente, sulla base di apposito rendiconto presentato dalla CRO.

Le fatture dovranno essere intestate e inviate a:

Translational Research In Oncology (CRO)
Suite 1100, 9925 109th street NW
Edmonton, AB, T5K 2J8
CANADA
All'attenzione di: Accounts Payable
accounts.payable@trioncology.org
+1 780 702 0200



Tutte le fatture dovranno essere ricevute entro novanta (90) giorni dal termine o dalla risoluzione della presente Convenzione. Il pagamento verrà effettuato entro sessanta (60) giorni data ricevimento fattura. Il saldo verrà effettuato in ogni caso solamente dopo la consegna alla CRO di tutte le schede raccolta dati (Case Report Form) compilate le cui queries siano state risolte e comunque la CRO non sarà tenuta a pagare alcuna fattura ricevuta oltre i tre (3) mesi dal termine o dalla risoluzione della presente Convenzione.

Ai fini di garantire la trasparenza circa i rapporti finanziari con sperimentatori ed enti clinici, la CRO potrà rendere pubblici i fondi stanziati ai fini della presente Convenzione. Qualora la CRO dia corso a tali oneri di pubblicità, opererà una chiara differenziazione tra i fondi indirizzati agli istituti e quelli indirizzati agli individui.

- 4.2 L'Ente e lo Sperimentatore s'impegnano a osservare tutte le istruzioni, le direttive e le raccomandazioni precisate nel parere del Comitato Etico.
- 4.3 L'Ente e lo Sperimentatore si obbligano a tenere informati costantemente la CRO e il Comitato Etico sull'andamento della Sperimentazione, in particolare per quanto concerne l'eventuale verificarsi di eventi avversi gravi direttamente o non direttamente correlati alla somministrazione del Farmaco Sperimentale. L'Ente, in particolare, informerà immediatamente il Promotore e/o la CRO in merito a qualsiasi misura di sicurezza urgente adottata dallo Sperimentatore per proteggere i pazienti coinvolti nella Sperimentazione da rischi e di qualsiasi violazione grave del Protocollo o delle linee guida ICH GCP di cui l'Ente sia venuto a conoscenza.

Nel corso della Sperimentazione, l'Ente, tramite lo Sperimentatore, raccoglierà i dati specificati nel Protocollo e li invierà alla CRO, secondo le modalità e le tempistiche indicate nei form forniti dal Promotore e in base ad ogni applicabile legge sulla protezione dei dati e sempre soggetto alle applicabili disposizioni di Riservatezza contenute nel presente documento.

4.4 L'Ente conserverà la documentazione inerente la Sperimentazione, in condizioni che ne consentano l'integrità e la protezione, per un periodo di almeno sette (7) anni successivi alla conclusione della Sperimentazione, o più a lungo se richiesto dalla normativa vigente. Il Promotore ha l'obbligo di comunicare all'Ente ed allo Sperimentatore il termine dell'obbligo di conservazione.

In nessun caso l'Ente potrà disporre di alcuna documentazione senza la preventiva autorizzazione scritta della CRO e l'Ente dovrà prontamente informare la CRO per iscritto di qualsiasi cambiamento nel luogo o perdita di tali registrazioni durante il periodo in cui la Documentazione della Sperimentazione è conservata dall'Ente. Alla fine di questo periodo o in caso di insolvenza o fallimento dell'Ente, l'Ente accetta di trasmettere prontamente tutte le copie di tali registrazioni alla CRO in conformità con le istruzioni scritte della CRO e a spese della stessa.



5. TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI

Ai sensi e a tutti gli effetti della normativa vigente l'Ente e il Promotore sono ciascuno per gli ambiti di propria competenza, titolari autonomi del trattamento dei dati dei pazienti correlati all'effettuazione della Sperimentazione oggetto della presente Convenzione. Il referente per il trattamento dei dati, dei quali l'Ente è titolare, è lo Sperimentatore, il quale, prima di iniziare la sperimentazione deve acquisire dal paziente il prescritto documento di consenso al trattamento dei dati personali. L'Ente sarà responsabile della conservazione di tale documento. L'informativa e il consenso dei pazienti al trattamento dei dati personali sarà conforme a quanto approvato e condiviso dal Comitato Etico, al Regolamento europeo sulla protezione dei dati personali n. 679/2016 (GDPR), alla normativa vigente italiana (D.Lgs. 196/2003 come modificato dal D.Lgs. 10 agosto 2018, n. 101) e alle indicazioni previste dal Garante per la protezione dei dati personali.

Entrambe le parti si danno reciprocamente atto di aver adottato adeguate misure di sicurezza.

I Nel caso di esportazione di dati verso un Paese terzo privo di una legislazione adeguata, il Promotore si impegna ad adottare garanzie adeguate per la tutela dei dati personali e relativi alla salute dei pazienti.

Laddove applicabile saranno osservate dalle parti le prescrizioni di cui all'Autorizzazione generale del Garante Privacy al trattamento dei dati genetici n. 8/2016, come prorogata dal D.Lgs. 101/2018.

Sarà inoltre osservato quanto prescritto dal Regolamento europeo n. 679/2016 in materia di protezione dei dati personali (GDPR).

- 5.2 TRANSLATIONAL RESEARCH IN ONCOLOGY è stata nominato dal Promotore responsabile del trattamento dei dati relativi allo svolgimento della Sperimentazione.
- 5.3 Il Promotore e la CRO potranno inoltre comunicare, nel pieno rispetto della normativa vigente, i dati personali e relativi alla salute ad altre società dei rispettivi gruppi ed a società che collaborano con loro a livello internazionale per l'esecuzione di specifiche attività relative alla Sperimentazione. I dati potranno essere trasmessi in territori situati al di fuori dell'Unione Europea. Il Promotore, il responsabile e i destinatari di comunicazioni adotteranno le adeguate misure per la tutela dei dati rispettivamente trasferiti.
- 5.4 La CRO dovrà eseguire solo le operazioni di trattamento necessarie allo svolgimento della Sperimentazione, attenendosi alle istruzioni scritte impartite dal Promotore e sotto la vigilanza del medesimo, e dovrà designare come addetti al trattamento le persone fisiche impiegate nella Sperimentazione che trattano dati personali (inclusi dati relativi alla salute).
- 5.5 Gli obblighi e le disposizioni del presente articolo continueranno ad essere pienamente validi ed efficaci anche a seguito della risoluzione o cessazione per



qualsiasi causa della presente Convenzione, nella misura massima consentita dalla Legge di riferimento.

6. DATI PERSONALI DEI CONTRAENTI

Con la sottoscrizione della presente Convenzione, ciascuna parte dichiara di essere informata e acconsente all'utilizzo dei propri dati personali funzionali alla stipula ed alla esecuzione del rapporto contrattuale in essere tra le medesime parti. Tali dati potranno altresì essere comunicati a terzi in Italia e/o all'estero anche al di fuori dell'Unione Europea, qualora tale comunicazione sia necessaria in funzione degli adempimenti, diritti e obblighi, connessi all'esecuzione della presente Convenzione.

Le parti prendono altresì atto dei diritti a loro riconosciuti dalla vigente normativa in materia (GDPR). Le previsioni di cui al presente articolo assolvono i requisiti d'informativa e consenso di cui alla vigente normativa in materia di trattamento dei dati personali.

7. <u>DATI SCIENTIFICI: SEGRETEZZA, PROPRIETÀ, RISULTATI E POLITICA DI PUBBLICAZIONE</u>

- Salvo quanto disposto dal presente articolo 7, l'Ente manterrà le informazioni 7.1 correlate alla Sperimentazione, inclusa qualunque informazione relativa al Farmaco Sperimentale, i dati personali dei pazienti e qualunque altra informazione riguardante, o pertinente, il Promotore (collettivamente, i "Dati della Sperimentazione"), nel più stretto riserbo e non divulgherà i Dati della Sperimentazione riservati a terzi senza il consenso scritto del Promotore. I termini di questa convenzione e di ogni altra informazione e materiali (inclusi informazioni non pubblicate in relazione alla Sperimentazione) riservato o di proprietà divulgate o fornite da, o per conto della CRO o del Promotore, o generate, sviluppate e / o scoperte come risultato di o in connessione con l'esecuzione della Sperimentazione (compresa la brochure dello Sperimentatore, il Protocollo, le cartelle di lavoro (se applicabili), le crf, i metodi di analisi, i segreti commerciali, i registri privilegiati e i dati scientifici di base) (collettivamente, "Informazioni riservate") sono e resteranno di proprietà esclusiva della CRO o del Promotore e resterà di proprietà esclusiva della CRO o del Promotore, a seconda dei casi. L'Ente garantisce che l'obbligo alla riservatezza sarà esteso allo Sperimentatore e ai suoi collaboratori e a qualunque altra persona, estranea all'Ente, che, per qualsiasi motivo, dovesse venire a conoscenza di dati riservati. I presenti obblighi di riservatezza e confidenzialità rimarranno in vigore finché i Dati della Sperimentazione non saranno resi di dominio pubblico da parte del Promotore.
- 7.2 La divulgazione dei Dati della Sperimentazione dovrà avvenire secondo quanto previsto dalla vigente normativa.
 - Il Promotore si assume inoltre la responsabilità della preparazione del rapporto clinico finale, dell'inserimento dello stesso nell'apposita sezione dell'OsSC e dell'invio tempestivo allo Sperimentatore.





Nessuna pubblicazione, estratto o presentazione della Sperimentazione potrà esserci senza la previa autorizzazione scritta da parte della CRO. E nella misura in cui i Servizi stabiliti nella presente Convenzione lo prevedono, l'Ente può pubblicare o presentare i risultati della Sperimentazione raccolti dall'Ente, a condizione che tale pubblicazione venga effettuata solo dopo che il Promotore abbia effettuato la prima pubblicazione o presentazione dei risultati della Sperimentazione (la "Prima pubblicazione") o dodici (12) mesi dopo il completamento della Sperimentazione applicabile in tutti i centri, a seconda di quale dei due è il primo. Inoltre, il Promotore si riserva il diritto di pubblicare i risultati dell'analisi provvisoria e tale pubblicazione dell'analisi provvisoria non sarà considerata una prima pubblicazione. Inoltre, l'Ente fornirà una copia di qualsiasi pubblicazione o manoscritto proposto alla CRO e al Promotore almeno sessanta (60) giorni prima di inviarlo per la pubblicazione per fornire alla CRO e al Promotore l'opportunità di rivedere e commentare il documento per impedire la perdita dei diritti di brevetto su dati non di dominio pubblico e per identificare qualsiasi informazione riservata che l'Ente dovrà rimuovere a richiesta della CRO o del Promotore. L'elenco delle paternità verrà concordato dal comitato direttivo pertinente e rivisto dalla CRO prima della pubblicazione.

Nonostante quanto sopra, il Promotore o la CRO fornirà all'Ente e allo Sperimentatore commenti sui contenuti delle pubblicazioni e l'Ente e lo Sperimentatore considererà tali commenti in buona fede. CRO e il Promotore riconoscono che la revisione e l'approvazione delle pubblicazioni devono essere svolte allo scopo di redigere e / o eliminare il riferimento alle Informazioni riservate e / o alla protezione dei diritti di proprietà del Promotore solo nei dati della Sperimentazione.

L'Ente e/o lo Sperimentatore accetterà di:

- (a) dare conto, in ciascuna pubblicazione che presenti i risultati della Sperimentazione, della sponsorizzazione e del sostegno finanziario offerti dal Promotore ai fini della Sperimentazione;
- (b) cancellare qualsiasi Dato della Sperimentazione riservato, fatta eccezione per tutte le informazioni relative alla Sperimentazione o al prodotto da essa derivante che siano necessarie ai fini di un'adeguata presentazione scientifica o della comprensione dei risultati della Sperimentazione; e, in ogni caso,
- (c) rispettare elevati standard etici in tema di pubblicazione e diritto d'autore.

Laddove la Sperimentazione sia multicentrica, resta inteso che ogni eventuale pubblicazione da parte dello Sperimentatore potrà avvenire solo dopo la pubblicazione multicentrica effettuata dal Promotore, o da terzo da questi designato. Laddove entro dodici (12) mesi dalla fine della sperimentazione multicentrica non sia stata avviata una pubblicazione ad opera del Promotore, o del terzo da questi designato, lo Sperimentatore potrà pubblicare i risultati ottenuti presso l'Ente, nel rispetto di quanto contenuto nel presente art. 7.

7.3 Tutti i dati privi di elementi identificativi e quanto prodotto in relazione alla Sperimentazione, incluse tutte le schede raccolta dati, la documentazione, le informazioni, i materiali – compresi i risultati delle analisi sui campioni biologici ed i risultati in qualsiasi forma generati nel corso dell'esecuzione della Sperimentazione, sono di proprietà del Promotore, al quale vengono trasferiti e assegnati in virtù della presente Convenzione, escludendo tutte le cartelle cliniche e note dei medici, che sono di proprietà dell'Ente.-

Resta inteso che non potrà essere effettuata alcuna copia o fotocopia della documentazione sanitaria di ogni tipo dei pazienti, comprese le cartelle cliniche.

Eventuali risultati o invenzioni suscettibili di brevetto derivanti dalla Sperimentazione, saranno in ogni caso di proprietà del Promotore nel rispetto delle normative vigenti, fatto salvo il diritto degli inventori ad essere riconosciuti autori, ai sensi di legge; l'Ente e lo Sperimentatore, per quanto possibile, patto e warrant rispettivamente, che deve facilitare e far sì che tutto il Personale di Trial che fornisce i Servizi ai sensi della presente Convenzione, a spese del Promotore, esegua tutti i documenti necessari affinché il Promotore ottenga i brevetti in qualsiasi paese o altrimenti proteggere gli interessi del Promotore in tali risultati o informazioni.

Il Promotore si impegna a pubblicare i risultati della Sperimentazione anche in caso di risultati negativi.

Il Promotore si impegna ad osservare quanto prescritto dall'art.5, comma 2, lett. c) del D.M. 8 Febbraio 2013.

7.4 Gli obblighi e le disposizioni del presente articolo continueranno ad essere pienamente validi ed efficaci anche a seguito della risoluzione o cessazione per qualsiasi causa della presente Convenzione.

8. COPERTURA ASSICURATIVA

Si dà atto che il Promotore, conformemente alle normative vigenti, ha stipulato con la compagnia HDI-GLOBAL SE una polizza di assicurazione responsabilità civile sperimentazioni cliniche n. 390-01579150-14037 approvata dal Comitato Etico.

L'Ente e lo Sperimentatore dichiarano e garantiscono di possedere e mantenere, a proprie spese, un'assicurazione generale di responsabilità generale, un'assicurazione di responsabilità professionale, compresa la copertura per la partecipazione e la conduzione di sperimentazione su pazienti e altri tipi di assicurazione (o auto- assicurazione) richiesti per coprire i loro obblighi di indennizzo e le loro responsabilità. Senza limitare in alcun modo la generalità di copertura tale Sperimentatore manterranno l'Ente 10 quanto sopra, per la durata della presente Convenzione e per un periodo di tre (3) anni successivi. L'Ente e tutto il personale dedicato alla Sperimentazione dovrà fornire prova di tutte le assicurazioni richieste alla CRO su sua richiesta. L'Ente sarà tenuto a fornire alla CRO un preavviso scritto minimo di trenta (30) giorni di qualsiasi annullamento o modifica di tali assicurazioni.



9. DECORRENZA DEL CONTRATTO

Le parti convengono che l'efficacia della presente Convenzione decorra dalla data di ultima sottoscrizione della stessa, e la presente Convenzione rimarrà in vigore fino alla data di chiusura formale del centro sperimentale presso l'Ente, ovvero fino alla data anteriore di cessazione della Sperimentazione ai sensi dell'articolo 10 che segue.

La data di termine della Sperimentazione è prevista indicativamente per Maggio 2026.

10. RISOLUZIONE - RECESSO - INTERRUZIONE ANTICIPATA

- 10.1 La CRO e l'Ente si riservano il diritto di recedere in qualunque momento, con preavviso scritto di trenta (30) giorni, dalla Convenzione stessa.
- 10.2 Tale preavviso verrà inoltrato tramite lettera raccomandata o PEC ed avrà effetto dal momento del ricevimento dell'altra parte.
- 10.3 Ciascuna delle parti della presente Convenzione si riserva il diritto di interrompere immediatamente la Sperimentazione per gravi e documentate inadempienze dell'altra parte e in qualunque momento nel caso si abbia motivo, valido e documentabile, di ritenere che la prosecuzione della Sperimentazione possa rappresentare un rischio non accettabile per i pazienti, in base agli attuali standard di cure mediche. Qualora la parte che si fosse resa responsabile della violazione non vi ponesse rimedio entro trenta (30) giorni, l'altra potrà risolvere unilateralmente la presente Convenzione con ffetto immediato, con preavviso scritto inviato a mezzo raccomandata A/R a controparte.
- 10.4 Al verificarsi dell'interruzione anticipata della Sperimentazione, il Promotore corrisponderà all'Ente i rimborsi spese e i compensi ragionevolmente sostenuti e non cancellabili connessi allo svolgimento della Sperimentazione e conformi al *budget* della presente Convenzione fino a quel momento, fatto salvo quanto previsto dai precedenti commi, e la presente Convenzione si intenderà risolta di diritto ai sensi dell'articolo 1456 c.c. qualora la Sperimentazione non venga condotta in conformità al d.lgs. 6.11.2007 n. 200, al d.lgs. 24.06.2003 n. 211 e secondo le norme di buona pratica clinica in vigore.

11. ANTI-CORRUZIONE

11.1 L'Ente, lo Sperimentatore e/o i collaboratori coinvolti nell'esecuzione della Sperimentazione si impegnano a rispettare la normativa anti-corruzione vigente in Italia. In ogni caso, l'Ente e lo Sperimentatore dichiarano di non aver (direttamente o indirettamente) offerto, corrisposto, ricevuto, ovvero autorizzato l'offerta, corresponsione o accettazione a/da alcuno di denaro, beni o qualsiasi utilità – e si impegnano ad astenersi dall'offrire, corrispondere, ricevere, ovvero autorizzare l'offerta, corresponsione o accettazione a/da alcuno di denaro, beni o qualsiasi utilità, ovvero dal compiere qualsiasi altra attività – con l'obiettivo di influenzare



impropriamente o indebitamente l'attività di un pubblico ufficiale o di un qualunque altro soggetto col fine di ottenerne un indebito vantaggio.

- 11.2 In connessione alla presente Convenzione e alla Sperimentazione, il Promotore e la CRO si impegnano a rispettare la normativa anti-corruzione vigente in Italia.
- Qualora il Promotore avesse fondata notizia del mancato rispetto della normativa anticorruzione vigente in Italia, ovvero della violazione dei principi contenuti nel Piano aziendale di prevenzione della corruzione ai sensi della Legge 6 novembre 2012, n. 190, il Promotore/la CRO potrà immediatamente risolvere la presente Convenzione.
- 11.4 L'Ente provvederà a portare a conoscenza del Promotore il Piano aziendale di prevenzione della corruzione con gli strumenti ritenuti più idonei.

12. REGISTRAZIONE E BOLLI

Il presente atto è soggetto a registrazione solo in caso di uso. Le spese di bollo sono a carico della CRO.

13. FORO COMPETENTE E NORMATIVA APPLICABILE

La normativa applicabile alla presente Convenzione è quella dello Stato italiano, senza riferimento alle sue norme sul conflitto di leggi e alle leggi italiane ivi applicabili.

Per ogni eventuale controversia relativa all'interpretazione e/o all'esecuzione della presente Convenzione, non risolvibile in via amichevole, è competente, in via esclusiva, il Foro di Roma, con espressa esclusione di qualsiasi altro Foro, generale e facoltativo.

14. CESSIONE, MODIFICHE ED INTEGRAZIONI

La CRO, previa comunicazione, potrà liberamente cedere, in tutto o in parte, i propri diritti e le proprie obbligazioni rivenienti dalla presente Convenzione, oltre alla stessa posizione di parte contraente della presente Convenzione, al Promotore ovvero a una società soggetta al controllo del Promotore, a condizione che il cessionario si impegni ad attenersi alle condizioni ed agli obblighi della presente Convenzione.

L'Ente non potrà trasferire in capo a terzi diritti o obblighi rivenienti dalla presente Convenzione senza il preventivo consenso scritto della CRO.

Eventuali modifiche alla presente Convenzione potranno essere effettuate, previo accordo fra le Parti, solo tramite stesura di apposite modifiche scritte.

Le parti si danno reciprocamente atto che la presente Convenzione è stata negoziata in ogni sua parte e che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui agli artt. 1341 e 1342, c.c..

La presente Convenzione è stipulata sia in Inglese che in Italiano. In caso di conflitto di interpretazione delle disposizioni della presente Convenzione, prevarrà la versione italiana.

W





Letto, Approvato e sottoscritto

Per l'Ente:

Il Direttore Scientifico IRE

Prof. Gennaro Ciliberto

Data: 19/00/2019

Firma

Per la CRO:

Direttore Strategie e Collaborazioni Cliniche

Matthieu RUPIN

Data: 22/09/2019.

Eirma

Pur non essendo parte di questo contratto, la dott.ssa Alessandra FABI ha letto il contratto, compreso e accettato i termini del contratto in relazione alle sue attività di investigatore principale

Sperimentatore Principale

dott.ssa Alessandra FABI

Data: 18/09/2019

Firmas

ALLEGATO 1

Visita	Compenso-paziente + I.V.A. (se dovuta)		
Visita di Screening	€879,45		
Visita 1 – Giorno 1 C1D1	€ 366,03		
Visit 1 – Giorno 15 C1D15	€ 303,60.		
Visit 2 – Giorno 1 C2D1	€ 375,10		
Visit 2 – Giorno 15 C2D15	€ 265,10		
Visita 3 C3	€ 391,60		
Visita 4 C4	€ 492,53		
Visita 5 C5	€ 375,10		
Visita 6 C6	€ 391,60		
Visita 7 C7	€ 451,83		
Visita 8 C10	€391,60		
Visita 9 C13	€ 476,03		
Visita 10 C16	€ 451,83		
Visita 11 C19	€ 451,83		
Visita 12 C22	€ 451,83		
Visita 13 C25	€ 476,03		
Visita 14 C28	€ 358,60		
Visita 15 C31	€ 451,83		

Visita 16 C34	€ 358,60	
Visita 17 C37	€ 545,60	
	*	
Visita 18 C40	€ 20,90	
Visita 18		
30G post Ribociclib Safety Follow Up	€ 28,22	
Visita 19 C43	€ 167,20	
Visita 20 C46	€ 20,90	
Visita 21 C49	€ 191,40	
Visita 22 C52	€ 20,90	
Visita 23 C55	€ 167,20	
Visita 24 C58	. €20,90	
Visita 25 C61	€ 191,40	
Visita 26 C64	€ 20,90	
Visita 27 C67	€ 146,30	
Visita 28 EOT	€ 524,43	
Visita 29 30G safety follow up	€ 42,63	
Visita 30 Survival 1	€ 102,85	
Visita 31 Survival 2	€ 102,85	
Totale / Total	€ 10.474,64	

ALTRI SERVIZI	COMPENSI (dovuti all'attivazione del centro Sperimentale)	
Start up fees	€ 1.500,00	
Archiving & Admin fees	€ 500,00	
Pharmacy fees (excluding start-up)	€ 500,00	

ALTRE PROCEDURE	DESCRIZIONE	COSTO UNITARIO	COSTO CON OH (10%)
Mammography	Screening mammography, bilateral (2-view study of each breast), including computer-aided detection (CAD) when performed.	€ 40,00	€ 44,00
12 lead ECG	Electrocardiogram, routine ECG (EKG) with at least 12 leads, 12 lead ECG, 12-lead ECG: tracing only	€ 15,00	€ 16,50
Serum pregnancy test	Serum pregnancy, gonadotropin chorionic (hCG) (BetahCG); quantitative	€ 18,00	€ 19,80
Urinary pregnancy test	Urine pregnancy test; by visual color comparison methods	€ 11,00	€ 12,10
Menopausal status	Gonadotropin; follicle stimulating hormone (FSH)	€ 32,00	€ 35,20
Menopausal status	Estradiol, oestradiol (Es-1) (Es-2) (E2); blood, serum	€ 37,00	€ 40,70
PG Blood (Optional)	Combined: Blood Draw, venipuncture, phlebotomy specimen collection with lab handling and shipping; Simple - PG sample	€ 7,00	€ 7,70
Tumor Tissue (Biopsy)	Biopsy; Staining and preparation of the slides including shipping and handling	€ 44,00	€ 48,40
Tumor Tissue (Biopsy)	Ultrasonic guidance for needle placement (eg, biopsy, aspiration injection, localization device), imaging supervision and interpretation	. € 65,00	€ 71,50
Tumor Tissue (Biopsy)	Fine needle aspiration; with imaging guidance	€ 90,00	€ 99,00

