

CONVENZIONE PER SPERIMENTAZIONE CLINICA

TRA

L'Azienda U.S.L. N. 8 di Cagliari in seguito denominata "Azienda", Codice Fiscale e Partita I.V.A. N. 02261430926, con sede legale in Selargius (Su Planu), Via Piero della Francesca, 1 nella persona del Legale Rappresentante Dott. Emilio Simeone.

E

la Società Dimensione Ricerca S.r.l., in seguito denominata "Committente" con sede in Viale Parioli 12, 00197 Roma C.F. e P. IVA 03777201009, in persona del Suo rappresentante legale Dottor Stefano Marini, autorizzata a stipulare questa Convenzione con l'Azienda da Ferrokin BioSciences Inc. (consociata di Shire Development LLC) in seguito denominata "Sponsor", con sede legale in 725 Chesterbrook Blvd, Wayne, PA 19087- USA, rappresentata dal Dr. Gary Sender., quale legale rappresentante della ditta medesima in quanto infralegittimato in forza di CEO di Ferrokin BioSciences Inc.,

premesse

- che è interesse del Committente effettuare una sperimentazione denominata *"STUDIO IN APERTO, MULTICENTRICO, DI FASE 2, FASE DI PROLUNGAMENTO VOLTA A VALUTARE LA SICUREZZA E TOLLERABILITÀ DEL FARMACO NEI MINORI, ADOLESCENTI ED ADULTI AFFETTI DA SOVRACCARICO DI FERRO TRASFUSIONALE CHE ASSUMONO FBS0701 (SSP-004184)"*
- che il Committente ha chiesto all'Azienda la pertinente autorizzazione a svolgere la sopra descritta sperimentazione clinico-farmaceutica individuando lo sperimentatore principale nel Prof. Renzo Galanello, operante c/o la 2^a Clinica Pediatrica – Ospedale Regionale delle Microcitemie di Cagliari;
- che lo Sponsor ha affidato alla CRO "Dimensione Ricerca S.r.l." con sede legale in Roma Viale Parioli 12 00197 Italia, la gestione della Sperimentazione per conto di Ferrokin BioSciences Inc. (consociata di Shire Development LLC);

- che Dimensione Ricerca S.r.l. per conto dello Sponsor ha provveduto al versamento di 2.067,64 Euro (2.065,83 + imposta di bollo di Euro 1,81) per diritti di segreteria per la valutazione dello studio;
- che il Comitato dell'Azienda USL N.8, nelle sedute del 19 Settembre 2012, con verbale n. 153/CE/12, e 17 Ottobre 2012, ha espresso il proprio parere favorevole all'esecuzione della sperimentazione in oggetto;
- che lo Sponsor ha stipulato, a copertura delle responsabilità civili derivanti dalle proprie sperimentazioni cliniche ed in conformità alla normativa vigente, certificato assicurativo Polizza Numero PIIL/GL/2011/SPD602-301 emessa da Pharma International Insurance Limited;.
- che si prende atto delle disposizioni vigenti in materia di esecuzione delle sperimentazioni cliniche, con particolare riguardo al DM 15/07/1997 e si stabilisce pertanto di dover procedere alla definizione di un accordo contrattuale con cui regolamentare i rapporti giuridici e finanziari;

si conviene e si stipula quanto segue

Art. 1

Le premesse e gli eventuali allegati si intendono parte integrante del presente atto.

Art. 2

L'Azienda autorizza ai sensi di Legge il Prof. Renzo Galanello, Responsabile della 2^a Clinica Pediatrica – Ospedale Regionale delle Microcitemie, presso l'Azienda A.S.L. n. 8 di Cagliari, a condurre la ricerca clinica dal titolo specificato in premessa. Detto Sperimentatore sarà coadiuvato, nell'esecuzione della sperimentazione, dal personale medico strutturato e, se necessario, anche non strutturato, designato e supervisionato dal medesimo, d'ora in avanti denominati aiuto sperimentatori, che al riguardo abbia dato la propria disponibilità e il cui elenco sarà tenuto aggiornato dallo sperimentatore stesso. Ai sensi del DM 15/07/1997, il Committente nomina il Prof. Renzo Galanello quale responsabile dell'esecuzione della ricerca e referente medico a cui sono attribuite le responsabilità previste dalle normative di legge, DM 15/07/1997 e successive modificazioni, domiciliato per la carica presso la 2^a Clinica Pediatrica-Ospedale Regionale per le Microcitemie ASL 8.

Art. 3

La sperimentazione clinica sarà eseguita secondo i principi etici fissati dalla dichiarazione di Helsinki del 1996 e successive modifiche, in conformità a quanto stabilito dalle linee guida ICH (inclusi le linee guida ICH, E6: Good Clinical Practice: Linea guida , "GCP"); in conformità alle procedure regolatorie in accordo a quanto previsto dal protocollo, viste ed accettate dal Ricercatore Principale inclusi ma non limitati a FDCA; le normative degli Stati Uniti che si trovano nel capitolo 21 dell' US Code of Federal Regulations (comprese le parti 11, 50, 54, 56, 312 e 314), le normative rilevanti e i regolamenti riguardanti la privacy delle informazioni sanitarie [compresa la Health Insurance Portability e Accountability Act del 1996 ("HIPAA") e successivi aggiornamenti], la Direttiva Europea sulla protezione dei dati n. 95/46/CE (collettivamente, "Norme sulla Privacy") , i termini e le condizioni indicate nel Modulo FDA 1572 firmato dal Ricercatore Principale, tutte le norme anti-corrruzione, inclusi, senza limitazioni, il Foreign Corrupt Practices Act del 1977, come modificato, 15 U.S.C. § § 78dd-1, e successivi aggiornamenti, il Bribery Act della Gran Bretagna e le norme e regolamentazioni promulgate successivamente, in accordo alle clausole e ai metodi descritti nel Protocollo, viste ed accettate dal Ricercatore Principale, e in ottemperanza a quanto disposto dal Comitato Etico, nonché nel pieno rispetto del Decreto Legislativo 211/2003 e, per quanto applicabile, al Decreto Legislativo 196/2003.

Art. 4

Lo sperimentatore responsabile, prima di iniziare la sperimentazione clinica, deve acquisire dal paziente il prescritto documento di consenso informato scritto nonché l'espresso consenso al trattamento dei dati personali. Nel corso della sperimentazione, il Ricercatore Principale deve assicurare che tutto il personale coinvolto eserciti le proprie funzioni in modo professionale, coerente con gli standard industriali, e in conformità con i termini e le condizioni della presente convenzione, e la legge applicabile; sia competente e abbia adeguate qualifiche professionali, licenze, certificazioni, corsi di formazione (compreso quello sulle GCP) e l'esperienza necessaria

per soddisfare le richieste della Committente, e assumersi le proprie responsabilità nell'ambito della sperimentazione. Su richiesta della Committente, dovrà fornire, le necessarie qualifiche, autorizzazioni, certificazioni, attestati di formazione ed esperienza, ed informerà tempestivamente la Committente se tali qualifiche siano state revocate. L'Azienda dichiara e garantisce che il Ricercatore Principale è responsabile, e in qualsiasi momento durante la durata del presente Contratto, deve trovarsi in buona condizione professionale, ed in possesso di tutte le qualifiche professionali necessarie, altamente qualificate a svolgere la sperimentazione e ad agire come Ricercatore Principale ai sensi del presente accordo; pienamente esperto e competente rispetto ad ogni problematica relativa alla sperimentazione, il Ricercatore Principale non è stato radiato dalla pratica medica o abbia avuto divieto a condurre studi clinici da parte di autorità regolatorie per interdizione, e ne abbia informato la Committente non appena possibile dopo che ne sia venuto a conoscenza. Il Ricercatore Principale è responsabile della supervisione di tutto il personale coinvolto nella sperimentazione.

Art. 5

Lo Sponsor si impegna a fornire gratuitamente, per tutta la durata della sperimentazione e nella quantità preventivata, il farmaco oggetto della sperimentazione. Le quantità saranno adeguate alla numerosità della casistica trattata.

Art. 6

Quale corrispettivo per l'attività oggetto della presente convenzione, che prevede un numero di circa 5 pazienti, Dimensione Ricerca S.r.l per conto dello Sponsor si impegna a versare all'Azienda, mediante bonifico bancario a favore dell'Azienda USL N.8 di Cagliari presso il Banco Di Sardegna Servizio Tesoreria - Viale Bonaria - Cagliari Codice IBAN :IT29G0101504800000070188775 BIC SARDIT3S gli importi riportati nella seguente tabella:

Pazienti Adulti

Visita	Compens o EURO	Overhead 15%	Compenso in EURO (comprensivo del 15% di Overhead)
Visita 1 (wk 6)	296,25	44,44	340,69
Visita 2 (wk 12)	296,25	44,44	340,69
Visita 3 (wk 18)	296,25	44,44	340,69
Visita 4 (wk 24) +RMN	1.030,95	154,64	1.185,59
Visita 5 (wk 30)	296,25	44,44	340,69
Visita 6 (wk 36)	296,25	44,44	340,69
Visita 7 (wk 42)	296,25	44,44	340,69
Visita 8 (wk 48)+RMN	1.030,95	154,64	1.185,59
Totale costi base ricorrenti dalla wk 6 alla wk 48 *(1)	3.839,40	575,91	4.415,31
Visita	Compens o EURO	Overhead 15%	Compenso in EURO (comprensivo del 15% di Overhead)
Giorno 1 pre-dose+RMN	1.030,95	154,64	1.185,59
Visita 4 (wk 24)	31,60	4,74	36,34
Visita 8 (wk 48)	31,60	4,74	36,34
Totale costi addizionali **(2)	1094,15	164,12	1.258,27
Visita	Compens o EURO	Overhead 15%	Compenso in EURO (comprensivo del 15% di Overhead)
Day 1	118,50	17,78	136,28
End of treatment/early discontinuation +RMN	1.062,55	159,38	1.221,93
Fine dello studio	395,00	59,25	454,25
Totale costi non ricorrenti ***(3)	1.603,70	240,56	1.844,26

TOTALE COSTI RICORRENTI *(1) Questi costi vengono ripetuti ogni anno dalla settimana 6 alla settimana 48 fino alla fine dello studio;

TOTALE COSTI ADDIZIONALI: ** (2) Questi costi vengono sostenuti solo nel caso un nuovo paziente (non proveniente dai protocolli già in corso) debba accedere agli esami di ingresso per entrare nello studio;

TOTALE COSTI NON RICORRENTI *(3)** Questi costi vengono sostenuti da tutti i pazienti, indipendentemente dal protocollo di origine;

Pazienti pediatrici

Visita	Compens o EURO	Overhead 15%	Compensio in EURO (comprensivo del 15% di Overhead)
Visita 1 (wk 6)	333,10	49,97	354,32
Visita 2 (wk 12)	333,10	49,97	354,32
Visita 3 (wk 18)	333,10	49,97	354,32
Visita 4 (wk 24)	475,30	71,30	517,85
Visita 5 (wk 30)	333,10	49,97	354,32
Visita 6 (wk 36)	333,10	49,97	354,32
Visita 7 (wk 42)	333,10	49,97	354,32
Visita 8 (wk 48)	475,30	71,30	517,85
Totale costi base ricorrenti dalla wk 6 alla wk 48 *(1)	2.949,20	442,38	3.391,58
Visita	Compens o EURO	Overhead 15%	Compensio in EURO (comprensivo del 15% di Overhead)
Giorno1 pre-dose	1.082,30	162,35	1.244,65
Visit 4 (wk 24)	1.027,00	154,05	1.181,05
Visita 8 (wk 48)	1.027,00	154,05	1.181,05
Totale costi addizionali **(2)	3.136,3	470,45	3.606,75
Visita	Compens o EURO	Overhead 15%	Compensio in EURO (comprensivo del 15% di Overhead)
Day 1	143,50	21,53	165,03
Fine del trattamento/interr uzione anticipata	1.240,30	186,05	1.426,35
Fine dello studio	406,85	61,03	467,88
Totale costi non ricorrenti *** (3)	1.745,90	261,89	2.007,79

TOTALE COSTI RICORRENTI *(1) Questi costi vengono ripetuti ogni anno dalla settimana 6 alla settimana 48 fino alla fine dello studio;

TOTALE COSTI ADDIZIONALI: ** (2) Questi costi vengono sostenuti solo nel caso un nuovo paziente (non proveniente dai protocolli già in corso) debba accedere agli esami di ingresso per entrare nello studio; **NB In questo totale è compreso il costo della RMI T* che verrà effettuata solo se il paziente è in grado di sottoporvisi;**

TOTALE COSTI NON RICORRENTI * (3)** Questi costi vengono sostenuti da tutti i pazienti, indipendentemente dal protocollo di origine;

COSTI RELATIVI ALLA GESTIONE DEL FARMACO

ATTIVAZIONE: (inizio studio)	\$ 1.000,00	\$ 150,00 (overhead 15%)	\$ 1.150,00
GESTIONE FARMACIA(per anno)	\$ 500,00	\$ 75,00 (overhead 15%)	\$ 575,00
VISITA DI MONITORAGGIO	\$ 50,00	\$ 7,50 (overhead 15%)	\$ 57,50

Gli esami strumentali e di laboratorio verranno rimborsati dallo Sponsor in misura pari al 100% di quanto previsto dal tariffario aziendale; per i pazienti selezionati/randomizzati che terminassero il trattamento prima di quanto previsto dal Protocollo, Dimensione Ricerca S.r.l. per conto dello Sponsor riconoscerà all'Azienda solo una quota proporzionale alla durata reale del trattamento ricevuto da ciascun paziente. L'Azienda non riceverà alcun compenso per pazienti non valutabili a causa di inosservanza del Protocollo, ma avrà diritto al rimborso dei costi effettivamente sostenuti. Gli importi di cui all'Art. 6 verranno corrisposti all'Azienda, al termine della sperimentazione, entro 30 giorni dall'emissione di nota di pagamento cui seguirà regolare fattura.

- il 30% del suddetto importo viene introitato dalla ASL N. 8 a copertura delle spese di gestione;
- il rimanente 70% al netto degli esami strumentali e di laboratorio (allegati al presente atto) andrà ripartito tra i partecipanti alla sperimentazione come stabilito dal Responsabile della Sperimentazione.

Art . 7

Lo Sponsor dichiara di aver stipulato idonea polizza assicurativa no. PIIL/GL/2011/SPD602-301 emessa da Pharma International Insurance Limited come riportato in premessa, a copertura della responsabilità civile che si assume per danni arrecati a persone o cose derivanti dalla sperimentazione ivi compresi i costi per il trattamento medico, anche successivo alla partecipazione allo studio, dei soggetti sottoposti a sperimentazione qualora si verificassero complicanze causate dalla sperimentazione. La polizza copre il danno fino al massimale di € 1.550,000 per ciascun paziente come richiesto dalla legge e € 10.000,000 per protocollo. Lo Sponsor sarà responsabile del risarcimento del danno, qualora fossero superati i limiti previsti dalla polizza. Lo Sponsor solleva l'Azienda ed il personale da essa dipendente da ogni responsabilità connessa alla sperimentazione, salvo il caso di danni imputabili a dolo e negligenza del Ricercatore Principale, degli sperimentatori, di altri collaboratori allo studio impiegati dall'Azienda, o della mancata esecuzione dello studio, in accordo a quanto previsto dal

Protocollo, da parte del Ricercatore Principale, degli sperimentatori e altri collaboratori allo studio, secondo quanto previsto dalla lettera f) del Decreto Legislativo N. 211/2003 e comunque dalla normativa vigente; resta salva l'eventuale più ampia copertura assicurativa garantita dalle polizze stipulate. Lo Sponsor si impegna ad inviare copia del rinnovo della polizza per tutta la durata dello studio.

Art. 8

Il presente atto diverrà effettivo dalla data dell'ultima firma apposta dalle Parti (data di efficacia) e terminerà al momento della conclusione del programma di ricerca prevista per Agosto 2017, salvo proroga o anticipato scioglimento per mutuo consenso. Dal presente atto ciascuna parte potrà tuttavia recedere prima della scadenza, dando un preavviso di 30 giorni mediante raccomandata con avviso di ricevimento. In caso di recesso anticipato lo Sponsor corrisponderà all'Azienda le spese non revocabili che questa documenti di avere già sostenuto per l'utile esecuzione della sperimentazione ed avrà diritto di ricevere, come proprietaria a titolo originario, tutti i risultati, anche parziali, raggiunti dall'Azienda, entro 30 giorni dallo scioglimento del rapporto. Il Centro e il Ricercatore Principale dovranno restituire allo Sponsor tutto il materiale di studio incluso il farmaco in sperimentazione. Nessun'altra pretesa (di qualsiasi pretesa) potrà essere avanzata dalle parti in conseguenza dell'anticipata cessazione dell'atto. Sono a carico del Committente le imposte e tasse inerenti conseguenti alla stipula della presente convenzione, ivi comprese l'imposta di bollo e l'imposta di registro, ove ricorra in caso d'uso.

Art. 9

L'Azienda e lo sperimentatore si impegnano a mantenere segrete tutte le informazioni, ricevute dal Committente, o comunque acquisite nel corso della sperimentazione, sul prodotto o sui risultati della sperimentazione stessa. Essendo lo studio parte di una sperimentazione multicentrica, il Centro e il Ricercatore Principale non potranno presentare o pubblicare i risultati dello studio fino al momento in cui tutti i pazienti in tutti i centri abbiano completato lo studio, tutti i dati siano stati completamente processati e i risultati di tutto lo studio multicentrico non siano stati inclusi in un Rapporto Finale dello Studio. I risultati dello studio condotto presso il Centro

dovranno essere sempre, in tutti i casi, discussi dal Ricercatore Principale (e/o Gruppo di ricerca) insieme al Rappresentante del Committente e/o dello Sponsor, prima della pubblicazione. Allo Sponsor saranno fornite copie delle presentazioni o del materiale oggetto delle pubblicazioni proposte almeno 60 giorni prima della data di presentazione o pubblicazione. Se entro 60 giorni dalla ricezione delle suddette copie lo Sponsor richieda per iscritto che le presentazioni o pubblicazioni proposte siano posticipate sulla base del fatto che tali presentazioni o pubblicazioni rendano note informazioni riservate dello Sponsor, l'Azienda dovrà ritardare la pubblicazione di ulteriori 60 giorni al fine di concedere allo Sponsor il tempo necessario per preparare e sottomettere la richiesta di brevetto, oppure rimuovere tali informazioni dalle presentazioni o pubblicazioni proposte, oppure modificare le presentazioni o pubblicazioni proposte secondo quanto lo Sponsor riterrà opportuno, dopo detto termine l'Azienda sarà libera di procedere con le presentazioni o pubblicazioni proposte.

Nulla di quanto contenuto nel presente articolo 13 dovrà impedire allo Sponsor di registrare o pubblicare i risultati dello studio, come viene richiesto dalle leggi in vigore o dal Protocollo, sotto forma di sinossi di Study Report in formato ICH-E-3 o altro formato simile, e come può essere richiesto dalla legge applicabile e dalle linee guida vigenti, su siti web di registrazione degli studi clinici come www.clintrials.gov o equivalenti.

Il Centro e lo Sperimentatore Principale garantiscono il rispetto di quanto previsto dall'articolo 9 da parte di tutto il personale coinvolto nella sperimentazione.

L'Azienda e per essa lo sperimentatore principale, il Committente e lo Sponsor si impegnano inoltre a trattare i dati personali di cui vengano per qualsiasi motivo a conoscenza durante la sperimentazione, in conformità di quanto disposto dal decreto 196/2003 in materia di protezione dei dati personali e successive modifiche ed integrazioni e di tutta la normativa sulla Privacy applicabile. A tal fine si precisa che ai sensi e a tutti gli effetti del D.lgs. 196/2003 "Codice in materia di protezione dei dati personali", nonché della Deliberazione del Garante (Del. 52 del 24/7/08) l'Azienda, lo Sperimentatore, lo Sponsor e il Committente sono, ciascuno per gli ambiti di propria competenza titolari autonomi delle operazioni di trattamento di dati correlate

all'effettuazione della sperimentazione oggetto della presente convenzione. Gli stessi dati potranno essere comunicati e/o trasmessi sia all'interno che all'esterno del territorio nazionale. Le disposizioni di cui al presente articolo sono considerate esaustive al fine della corretta applicazione del Decreto Legislativo 196/2003 sul trattamento in materia di protezione dei dati personali.

Art. 10

Il Ricercatore Principale terrà informato il Committente sull'andamento della ricerca durante il corso dello studio. Il Ricercatore Principale comunicherà immediatamente al Committente gli eventi avversi seri verificatisi nel corso della sperimentazione, direttamente o indirettamente correlabili alla somministrazione del farmaco e dovrà prontamente aggiornare la Committente con rapporti scritti e dettagliati. Per contro il Committente dovrà notificare al Centro e al Ricercatore Principale tutte le reazioni avverse serie e inaspettate rilevate in qualsiasi momento o in altri centri sperimentali durante il corso dello studio, e notificare alle Agenzie Regolatorie gli eventi avversi in accordo a quanto previsto dalle normative applicabili in materia.

Art. 11

Per tutte le controversie derivanti dall'interpretazione ed esecuzione del presente contratto, non risolvibili mediante bonario componimento, sarà competente il Foro di Cagliari.

Art. 12

Ogni rilevante modifica della presente convenzione dovrà essere formalizzata per iscritto. Il presente atto viene firmato dalle parti contraenti e sottoscritto per consenso dal Ricercatore Principale. Le spese di bollo e di registrazione, in caso d'uso, sono a carico del Committente.

Art. 13

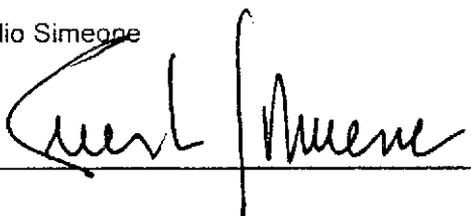
I dati risultanti dalla sperimentazione clinico-farmaceutica saranno di proprietà dello Sponsor. In caso di qualsiasi invenzione, scoperta, nuovi utilizzi, processi, o composti ("Invenzioni")

emergano direttamente dalla sperimentazione clinico-farmaceutica, anche essi saranno di proprietà dello Sponsor. Lo Sponsor avrà il diritto di attribuirsi richieste di brevetto riguardo ogni "Invenzione". Su richiesta dello Sponsor, l'Azienda fornirà allo Sponsor l'assistenza che sarà ragionevole fornire per ottenere ed assicurare protezione brevettuale nei riguardi di ogni "Invenzione", comprese la produzione di documenti legali ad essa correlate, a condizione che tutte le spese correlate, legali o di altro genere, saranno sostenute dallo Sponsor. Nulla di quanto sopra espresso sarà inteso allo scopo di garantire a ciascuna parte licenza sotto brevetto, trademark, copyright, o altri diritti detenuti dall'altra parte.

Per l'Azienda U.S.L. n. 8

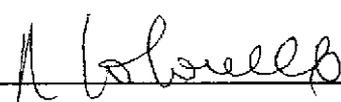
Il Direttore Generale:

Dottor Emilio Simeone


_____ Data 06 DIC. 2012

Il Responsabile della Sperimentazione (per consenso)

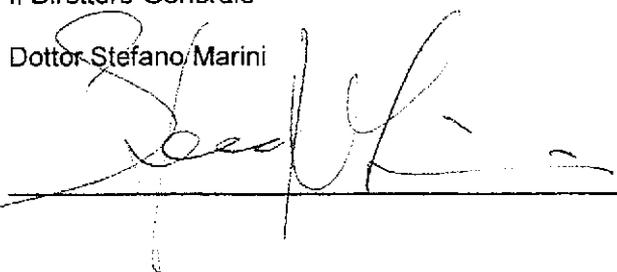
Professor Renzo Galanello


_____ Data 13. NOV. 2012

Per la CRO Dimensione Ricerca S.r.l

Il Direttore Generale

Dottor Stefano Marini


_____ Data 19 NOV. 2012

Il presente allegato è composto da n° 06 fogli
di n° 11 pagine

11

ALLEGATO ALLA DELIBERAZIONE

N. 1729 DEL 21 NOV 2012
IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO (Dott. Sergio Salis) IL DIRETTORE SANITARIO (Dott. Ugo Starelli)
IL DIRETTORE GENERALE (Dott. Emilio Simeone)