

25 FEB. 2015

CONTRATTO PER SPERIMENTAZIONE CLINICA

Tra

L'Azienda U.S.L. N. 8 di Cagliari (qui di seguito per brevità 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 Commissario Straordinario Dott.ssa Savina Ortu.

E

Celgene Corporation, con sede principale al numero 86 di Morris Avenue, Summit, NJ 07901, USA (d'ora innanzi chiamata "**Società**"/"**Promotore**") rappresentato a fini del presente Contratto da **Celgene International S.à.r.l.**, società a responsabilità limitata organizzata conformemente alle leggi della Svizzera e con sede principale presso Route de Perreux, 2017 Boudry, Svizzera. rappresentata dal Isabelle Coudert

premesse

- che la Società conduce attività nel settore dello sviluppo di prodotti, composti e reagenti terapeutici;
- che l'Azienda ha acquisito competenza nella conduzione di studi di ricerca clinica e nella valutazione di test di laboratorio e ha altresì istituito e preservato strutture atte all'esecuzione di tali attività;
- che PPD Global Limited, con sede legale a Granta Park, Great Abington, Cambridge, United Kingdom, CB21 6GQ (PPD Global Limited) attraverso la sua affiliata PPD Italy s.r.l con sede operativa in Palazzo Verrocchio Centro Direzionale Milano Due, 20090 Segrate (Milano), Italia Codice Fiscale 02303270124, P. IVA No. 12349730155 e numero di registrazione al registro delle imprese di Milano 87210/1998 (qui di seguito per brevità denominata "PPD" o "CRO") è un'organizzazione di ricerca clinica impegnata principalmente nella progettazione, creazione e gestione di sperimentazioni cliniche su soggetti umani e altri servizi correlati, per conto di aziende farmaceutiche;

- che la Società ha selezionato CRO perché fornisca assistenza nella gestione e nel monitoraggio della Sperimentazione (come di seguito meglio identificata) e ha altresì delegato e autorizzato CRO ad agire per suo conto relativamente alla gestione della stessa;
- che è interesse della Società effettuare una sperimentazione denominata "STUDIO DI FASE 3, MULTICENTRICO, RANDOMIZZATO, IN DOPPIA CECITÀ, CHE SI PROPONE DI CONFRONTARE L'EFFICACIA E LA SICUREZZA DELL'AZACITIDINA ORALE SOMMINISTRATA INSIEME ALLA MIGLIOR TERAPIA DI SUPPORTO CON IL PLACEBO SOMMINISTRATO INSIEME ALLA MIGLIORE TERAPIA DI SUPPORTO A SOGGETTI CON ANEMIA TRASFUSIONE-DIPENDENTE E TROMBOCITOPENIA CAUSATE DA SINDROMI MIELODISPLASTICHE A PIÙ BASSO RISCHIO SECONDO L'IPSS", Protocollo AZA-MDS-003 (di seguito detti rispettivamente SPERIMENTAZIONE e Protocollo). Tutte le Parti concordano che il Protocollo è parte di quest Contratto anche se non può essere incluso come allegato ad esso
- che la Società ha chiesto all'Azienda la pertinente autorizzazione a svolgere la sopra descritta sperimentazione clinico-farmaceutica individuando lo sperimentatore nel Prof. Emanuele Angelucci, operante c/o la U.O. Ematologia e CTMO Ospedale Oncologico A. Businco di Cagliari;
- che la Società ha provveduto al versamento di Euro 3.002,00+IVA per diritti di segreteria per la valutazione dello studio;
- che il Comitato dell'Azienda USL N.8 , nella seduta del 28/01/15, con verbale 2.18 ha espresso il proprio parere favorevole all'esecuzione della sperimentazione in oggetto;
- - che la Società ha stipulato apposita polizza assicurativa n. ITCANP01345 con la compagnia ACE European Group Limited, a copertura della responsabilità civile connessa alla SPERIMENTAZIONE ai sensi dell'art. 3 comma 1. f) del D.Lgs 211/2003;
- - 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. Emanuele Angelucci, Responsabile della U.O. Ematologia e CTMO dell'Azienda U.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 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, la Società nomina il Dr. Barry Skikne quale responsabile del monitoraggio 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 Società.

Art . 3

La sperimentazione clinica sarà eseguita secondo i principi etici fissati dalla dichiarazione di Helsinki e successive modifiche, in conformità a quanto stabilito dalla Buona pratica Clinica, dalle disposizioni normative applicabili secondo le clausole del protocollo, visionato ed accettato dal responsabile della sperimentazione, 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 espresso consenso al trattamento dei dati personali.

Art. 5

La Società si impegna a fornire gratuitamente, per tutta la durata della sperimentazione e nella quantità preventivata, il farmaco oggetto della sperimentazione AZACITIDINE Orale. 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 5 pazienti, la Società 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 :IT29G010150480000070188775**

BIC SARDIT31 Codice SWIFT: BPMOIT22XXX

gli importi come riportati nell'Allegato A.

Gli esami strumentali e di laboratorio eseguiti nella normale pratica clinica e utilizzati dallo Sponsor/Promotore ai fini della ricerca devono essere assimilati a quelli extra routinari e pertanto posti a carico dello Sponsor/Promotore, come previsto dall'art.7 del Regolamento Aziendale per la gestione delle sperimentazioni approvato con deliberazione n.1773 del 04/12/2014.

L'elenco dettagliato degli esami è riportato in allegato alla presente convenzione Per i pazienti selezionati/randomizzati che terminassero il trattamento prima di quanto previsto dal Protocollo, la Società riconoscerà all'Azienda solo una quota proporzionale alla durata reale del trattamento ricevuto da ciascun paziente. Gli importi di cui all'Allegato A verranno corrisposti all'Azienda, previa richiesta di fatturazione da parte dello Sponsor, inviata anche allo Sperimentatore per le verifiche di competenza. Detta richiesta di fatturazione dovrà contenere l'importo dovuto e la precisazione se questo sia da riferirsi alla chiusura dello studio o si tratti di una tranche di pagamento, nel qual caso dovrà essere indicato il periodo di riferimento. La richiesta di fatturazione dovrà dettagliare inoltre la modalità di calcolo dell'importo da versare all'Azienda (per esempio numero di pazienti per costo unitario, numero di esami suddivisi per tipologia e per costo unitario). Alla richiesta di fatturazione seguirà l'emissione di una nota di pagamento da parte della Asl e solo dopo la ricezione del bonifico verrà emessa regolare fattura.

La causale del bonifico deve contenere il numero di protocollo dell' avviso di pagamento emesso dalla ASL e il nominativo dello sperimentatore.

Tale importo al netto degli esami strumentali e di laboratorio (allegati al presente atto).

Art . 7

La Società dichiara di aver stipulato idonea polizza assicurativa (n. ITCANP01345 scadenza 30 giugno 2017) con la compagnia Assicurativa ACE European Group Limited, la polizza copre il danno fino al massimale di un milione di euro per soggetto e cinque milioni di euro per Protocollo,

“Tale limitazione non inibisce comunque il diritto del soggetto danneggiato ad ottenere il risarcimento da parte del responsabile dell'eventuale danno, art.1 p.to.6 Decreto 14 luglio 2009”.

a copertura delle responsabilità civili che si assume per danni arrecati a persone o cose derivanti dalla partecipazione alla 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 Società solleva l'Azienda ed il personale da essa dipendente da ogni responsabilità connessa alla sperimentazione, salvo il caso di danni imputabili a dolo degli sperimentatori o di altro personale dipendente dall'Azienda, secondo quanto previsto dall'art.3 lettera f) e dal comma 3 del Decreto Legislativo N. 211/2003, dal DM del 14 luglio 2009 e comunque dalla normativa vigente; resta salva l'eventuale più ampia copertura assicurativa garantita dalle polizze stipulate. La società si impegna ad inviare copia del rinnovo della polizza per tutta la durata dello studio.

Art. 8

Il presente atto avrà inizio dal giorno della sua sottoscrizione e terminerà al momento della conclusione del programma di ricerca prevista per il luglio 2018, salvo proroga o anticipato scioglimento per mutuo consenso.

Dal presente atto ciascuna parte potrà tuttavia recedere prima della scadenza, dando un congruo preavviso mediante raccomandata con avviso di ricevimento. In caso di recesso anticipato la Società 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.

Nessun'altra pretesa potrà essere avanzata dalle parti in conseguenza dell'anticipata cessazione dell'atto. Sono a carico della Società 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 dalla Società, o comunque acquisite nel corso della sperimentazione, sul prodotto o sui risultati della sperimentazione stessa. Questi ultimi dovranno essere sempre discussi dal medico responsabile della sperimentazione (e/o Gruppo di ricerca) insieme al Rappresentante della Società prima della pubblicazione e, in ogni caso nessuna pubblicazione verrà presa in considerazione fino a quando tutti i pazienti in tutti i centri avranno completato il trial e i dati saranno elaborati.

L'Azienda e per essa lo sperimentatore e la Società 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.

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 e il Promotore, richiamato quanto previsto dal regolamento aziendale per la privacy, 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.

Lo Sponsor/CRO si assume l'obbligo di:

- a) trattare i dati sensibili ai fini della ricerca;
- b) adempiere agli obblighi previsti dal Codice per la protezione dei dati personali;
- c) rispettare le istruzioni specifiche eventualmente ricevute per il trattamento dei dati personali;
- d) informare sulle misure di sicurezza adottate e sulle successive modifiche;
- e) informare immediatamente l'Azienda Sanitaria Locale n.8 di Cagliari in caso di situazioni anomale o di emergenze.



Art. 10

Il Responsabile della sperimentazione terrà informata la Società e la CRO sull'andamento della ricerca e provvederà a comunicare alla stessa l'eventuale verificarsi, nel corso della sperimentazione, di eventi avversi o effetti collaterali gravi direttamente od indirettamente correlabili alla somministrazione del farmaco ai pazienti osservati.

Art. 11

In caso di conflitto tra il Protocollo e il presente accordo, il Protocollo ha la precedenza per le questioni in materia scientifica e conduzione dello studio. Per tutti gli altri conflitti, la precedenza va ai termini del presente accordo. Per tutte le controversie derivanti dall'interpretazione ed esecuzione del presente contratto, non risolvibili mediante bonario componimento, sarà competente il Foro di Cagliari.

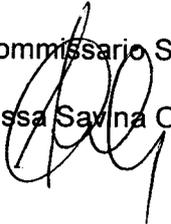
Art. 12

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

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

IL Commissario Straordinario

Dott.ssa Savina Ortu



Data: _____

Il **Responsabile della Sperimentazione** (per consenso)

Prof. Emanuele Angelucci



Data: 10.02.2015

Per **Celgene International S.à.r.l**

Il Legale Rappresentante

Isabelle Coudert

Director Clinical Monitoring EU



Data: 04 Feb 2015

ALLEGATO A

BUDGET E TERMINI & CONDIZIONI DI PAGAMENTO

N. Protocollo Celgene: AZA-MDS-003

Nome Sperimentatore: Prof. Emanuele Angelucci

Nome Istituto: Ospedale Oncologico A. Businco

Per Partecipante allo Studio Completato: € 8.737,00

Numero stimato di arruolati: 5

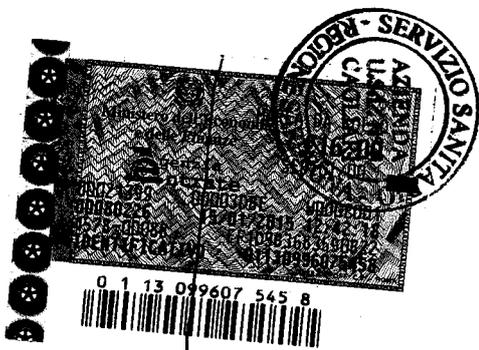
I pagamenti saranno effettuati trimestralmente in base ai termini riportati oltre. Gli importi di cui sotto vengono pagati all'Istituto dallo Sponsor solo conformemente alla Sezione 6 del presente Contratto, ossia in considerazione dello svolgimento dello Studio da parte dell'Azienda/Sperimentatore ai sensi del presente Contratto. Tutti gli importi sono in "Valuta Euro" (€)

Sono consentiti i seguenti pagamenti aggiuntivi dopo l'approvazione delle fatture presentate.

Soggetto Escluso: Viene qui definito Soggetto Escluso ogni Partecipante allo studio che abbia firmato un consenso informato ma che non è stato effettivamente inserito nello Studio ai sensi dei criteri di inclusione/esclusione o per altri motivi. Sarà pagato un massimo di 2 Soggetti Esclusi durante lo studio per un importo pari a 857,00 per Soggetto Escluso.

Visite non previste: Per visite o procedure aggiuntive non previste, il pagamento sarà eseguito a seconda dei casi e dietro previa autorizzazione scritta della Società / CRO. Per ottenere il rimborso è necessario presentare le fatture per le visite non previste autorizzate.

Costi di Laboratorio: Un importo per la raccolta e il processamento dei campioni è incluso nel budget per Partecipante. I campioni saranno analizzati in un laboratorio centrale e l'Istituto non dovrà sostenere alcun costo di analisi.

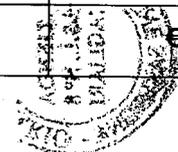


0 1 13 099607 545 8



BUDGET DETTAGLIATO – CALENDARIO DELLE VISITE & VOCI FATTURABILI

Periodo	Visita	Costo Visita	
	Screening e Randomizzazione	€ 1,143.00	
Fase Trattamento	Ciclo 1	Giorno 1	€ 478.00
		Giorno 8	€ 156.00
		Giorno 15	€ 156.00
		Giorno 22	€ 156.00
	Ciclo 2	Giorno 1	€ 478.00
		Giorno 8	€ 156.00
		Giorno 15	€ 156.00
		Giorno 22	€ 156.00
	Ciclo 3	Giorno 1	€ 908.00
		Giorno 15	€ 156.00
	Ciclo 4	Giorno 1	€ 435.00
		Giorno 15	€ 156.00
	Ciclo 5	Giorno 1	€ 435.00
		Giorno 15	€ 156.00
	Ciclo 6	Giorno 1	€ 925.00
		Giorno 15	€ 156.00
	Ciclo 7	Giorno 1	€ 435.00
		Giorno 15	€ 156.00
	Ciclo 8	Giorno 1	€ 435.00
		Giorno 15	€ 156.00
		Visita Interruzione del Trattamento	€ 753.00
	Fase Follow Up	Follow Up; Mese 1	€ 55.00
		Follow Up; Mese 2	€ 55.00
		Follow Up; Mese 3	€ 55.00
Follow Up; Mese 4		€ 55.00	
Follow Up; Mese 5		€ 55.00	
Follow Up; Mese 6		€ 55.00	
Follow Up; Mese 7		€ 55.00	
Follow Up; Mese 8		€ 55.00	
Totale	Include Cicli da 1 a 8, Visita Interruzione del Trattamento & n.8 Visite di Follow Up	€ 8,737.00	



Tutti i Partecipanti che interrompano il trattamento per qualunque ragione, verranno seguiti tramite un Follow Up di sopravvivenza, successive terapie per MDS, progressione ad AML e SPM. Dopo che un Partecipante abbia eseguito la Visita di Interruzione del Trattamento, può effettuare solo le Visite di Follow Up.

Procedure opzionali i Biomarkers:

Procedura opzionale	Visita	Costo
Campione Sangue periferico	Giorno1 dei Cicli 3, 6, e 12, e ogni 6 Cicli dopo il Ciclo 12 (eg, Giorno1 dei Cicli 18, 24, etc.) e Giorno15 dei Cicli 3, 6, e 12	€30.00 per procedura
Campione Midollo Osseo	Giorno1 dei Cicli 3, 6, e 12, e ogni 6 Cicli dopo il Ciclo 12 (eg, Giorno1 dei Cicli 18, 24, etc.).	€30.00 per procedura

Cicli aggiuntivi:

Periodo	Visita		Costo Visita
Fase Trattamento	Ciclo 9-11	Giorno 1	€ 435.00
		Giorno 15	€ 156.00
	Ciclo 12	Giorno 1	€ 470.00
		Giorno 15	€ 156.00
	Ciclo 13+		€ 445.00
Fase Follow up	Follow UP, mesi 9+		€ 55.00

La somma mostrata include tutti i pagamenti dovuti in relazione alla conduzione dello Studio, inclusi i pagamenti della Farmacia, salvo diversamente indicato. A scanso di equivoci, le somme riportate includono tutti i pagamenti dovuti per tutti gli esami inclusi ma non limitatamente a quegli esami che possono portare ad extra-costi per l'Istituto

Beneficiario (Istituto):	Azienda U.S.L. N. 8 di Cagliari
Indirizzo:	
Dettagli di contatto:	XXXXX
N. di telefono:	XXXXX

Partita IVA; N. di Registro (ove applicabile):	
---	--

DETTAGLI PER PAGAMENTI DA EFFETTUARE A MEZZO BONIFICO BANCARIO

Intestatario del conto:	Azienda U.S.L. N. 8 di Cagliari
N. di c/c:	XXXXX
Banca	Banco Di Sardegna Servizio Tesoreria – Viale Bonaria - Cagliari
Sort Code:	XXXXX
IBAN:	IT29G0101504800000070188775
BIC (SWIFT) Code:	BPMOIT22XXX

Informazioni sulle Fatture

Le Fatture relative allo Studio, in originale, debbono essere intestate a Celgene ed inviate al seguente indirizzo:

Celgene International S.a.r.l.
c/o PPD Central Investigator Payments
929 North Front Street
Wilmington NC 28401
USA

Tutte le fatture devono includere i seguenti dettagli:

N. del Protocollo: AZA-MDS-003

Sperimentatore: Prof. Emanuele Angelucci

Nome del Centro: Azienda U.S.L. N. 8 di Cagliari

Indirizzo: Selargius (Su Planu), Via Piero della Francesca, 1

Dettagli di contatto del Centro:

Dettagli di contatto (Nome e Telefono):

N. totale di partecipanti allo Studio: 5

Corrispettivo a Partecipante (al netto): € 8.737,00

P.IVA dell'Istituto: 02261430926

TERMINI GENERALI DI PAGAMENTO:

- i) I pagamenti verranno effettuati ogni tre mesi, previo invio di regolare fattura.
- ii) Tutti o costi qui menzionati sono da intendersi al netto; IVA esclusa.
- iii) I corrispettivi ricevuti devono essere debitamente dichiarati (ai fini fiscali) dall'Istituto.



ALLEGATO B
APPARECCHIATURE FORNITE ALL'ISTITUTO

Lo Sponsor fornisce in comodato d'uso gratuito al centro i seguenti beni:

- N. 1 TAB CL910 – SitePro Tablet fornito da Invivo Data per compilazione questionario sulla qualità della vita in versione elettronica (Valore Commercial € 832,00)

N. 1 termometro, Modello RT801, fornito da Re5al BV (Valore Commerciale € 15,00)



**TEMPISTICA
(Sezione 2.1.1)**

Data primo soggetto in screening (presunta): Nov 2012

Data primo soggetto randomizzato (presunta): Dec 2012

Data ultimo soggetto randomizzato (presunta): Dec 2016

Data ultima visita dell'ultimo soggetto (presunta): Jul 2018

Data ricezione ultima CRF(presunta) : TBC

ALLEGATO ALLA DELIBERAZIONE

N. 251 DEL 25 FEB 2015

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO IL DIRETTORE SANITARIO
Dot.ssa Antonella Carreras Dott. Pier Paolo Panti

IL COMMISSARIO STRAORDINARIO
Dot.ssa Savina Ortu

Il presente allegato è com-
posto da n° 15 fogli
di n° 19 pagine.

2-