

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
Dr.ssa Savina Ortu

E

CliREst S.r.l. (P.IVA 01591370380) con sede legale in Ferrara, via Valdicuore n.17,
in persona del legale rappresentante,(di seguito denominata "CliREst") che agisce in
qualità di organizzazione di ricerca a contratto in nome e per conto del Dipartimento
di Biotecnologie Molecolari e Scienze per la Salute in persona del vice direttore Prof.
Silvio Aime, via Nizza 52, 10126 Torino, Italia, (P.IVA 02099550010) ivi domiciliato
per sua carica (qui di seguito per brevità indicata come Società),

premesso

- che è interesse del Promotore effettuare la sperimentazione clinica denominata
**"A MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN LABEL PHASE II STUDY OF
CARFILZOMIB, CYCLOPHOSPHAMIDE AND DEXAMETHASONE (CCyd) as pre
transplant INDUCTION and post transplant consolidation or CARFILZOMIB,
LENALIDOMIDE AND DEXAMETHASONE (CRd) as pre transplant INDUCTION
and post transplant consolidation or continuous treatment with CARFILZOMIB,
LENALIDOMIDE AND DEXAMETHASONE (12 cycles) without transplant, all
followed by MAINTENANCE with LENALIDOMIDE (R) versus LENALIDOMIDE
AND CARFILZOMIB (CR) IN NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA (MM)
PATIENTS ELEGIBLE FOR AUTOLOGOUS TRANSPLANT"** - Protocollo
Numero: UNITO-MM-01/FORTE

- che la Società ha chiesto all'Azienda la pertinente autorizzazione a svolgere la
sopra descritta sperimentazione clinico-farmaceutica individuando lo sperimentatore
nel Dr. Antonio Ledda, Dirigente Medico dell'U.O. di Ematologia – Centro Trapianti di
Midollo Osseo, del P.O. Binaghi di Cagliari;

- che il Comitato dell'Azienda USL N.8 , nella seduta del _____ con verbale _____ ha espresso il proprio parere favorevole all'esecuzione della sperimentazione in oggetto;

che il Promotore ha stipulato, a copertura delle responsabilità civili derivanti dalle proprie sperimentazioni cliniche ed in conformità alla normativa vigente, polizza assicurativa n. 390-01587530, valida dal 01/12/2014 al 01/12/2020;

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 Dottor Antonio Ledda, Dirigente Medico della U.O. di Ematologia – Centro Trapianti di Midollo Osseo, del P.O. Binaghi 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, il Promotore nomina quale responsabile del monitoraggio della ricerca e referente medico il il Prof. Antonio Palumbo, domiciliato per la carica presso l'Ematologia I dell'Ospedale Le Molinette di Torino - Dipartimento di Biotecnologie Molecolari e Scienze per la Salute - via Nizza 52, 10126 Torino, a cui sono attribuite le responsabilità previste dalle normative di legge, DM 15/07/1997 e successive modificazioni.

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

I Farmaci Carfilzomib e Lenalidomide (di seguito denominati "Farmaci in Studio") verranno forniti gratuitamente dal Promotore, in quantità sufficiente per la conduzione dello Studio.

I Farmaci Ciclofosfamide e Desametasone verranno rimborsati dal Promotore come meglio specificato in seguito.

L'Azienda manterrà l'esclusivo controllo dei Farmaci in Studio e li gestirà e li conserverà nel rispetto della normativa applicabile e come descritto nel Protocollo. L'Azienda e lo Sperimentatore faranno uso dei Farmaci in Studio unicamente allo scopo di condurre lo Studio nel più rigoroso rispetto del protocollo e per nessun altro scopo, e solo per i pazienti che saranno arruolati nello studio stesso, e non trasferiranno per nessun motivo i Farmaci in Studio a terzi.

I farmaci non utilizzati e/o scaduti dovranno essere smaltiti dal Servizio di Farmacia al termine della ricerca secondo le procedure interne.

Art. 6

Quale corrispettivo per l'attività oggetto della presente convenzione, che prevede un numero di circa 10 (dieci) pazienti nell'arco di 12 mesi, il Promotore 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

i seguenti importi:

€ 800,00 + IVA per ogni paziente valutabile secondo il seguente prospetto di pagamento:

1. € 350,00 per paziente verranno corrisposti all'Azienda trascorsi 12 mesi dall'ingresso del paziente nello studio, per un minimo di due (2) mesi di terapia effettuata;
2. € 350,00 per paziente verranno corrisposti all'Azienda alla conclusione del periodo di mantenimento per un minimo di sei (6) mesi di terapia effettuata;
3. € 100,00 per paziente verrà corrisposto all'Azienda alla conclusione del periodo di follow-up.

Il compenso sopra indicato si intende inclusivo delle spese di tutti gli esami/procedure previsti dal protocollo (se tali esami sono da eseguirsi localmente).

Si precisa che il compenso a paziente è comprensivo anche del rimborso dei farmaci ciclofosfamide e desametasone.

I pagamenti saranno effettuati dal Promotore successivamente al completamento e alla revisione della CRF da parte del Promotore stesso, per ogni paziente eleggibile e valutabile, incluso e trattato secondo il Protocollo e per il quale sarà stata inviata al Promotore la relativa CRF elettronica ("E-Case Report Form") debitamente completata.

Un soggetto viene definito valutabile qualora soddisfi, all'ingresso nello studio, i criteri di inclusione/esclusione definiti nel protocollo e si sottoponga al periodo di trattamento (compresi eventuali follow-up) secondo quanto definito nel protocollo stesso.

Non vi sarà compenso, per violazione dei criteri di inclusione e, comunque nel caso di non corretta e completa osservanza del protocollo. Gli importi di cui all'Art. 6 verranno corrisposti all'Azienda, previa richiesta di fatturazione da parte del Promotore, 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). 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.



Art . 7

Il Promotore dichiara di aver stipulato idonea polizza assicurativa (n. 390-01587530-14013 - scadenza 01/12/2020), in accordo al D.M. Assicurazioni 14 Luglio 2009, con la compagnia Assicurativa HDI-Gerling Industrie Versicherung AG- Rappresentanza Generale per l'Italia, a copertura della responsabilità civile che si assume per decessi o 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, nonché a favore degli sperimentatori e verso terzi direttamente o indirettamente implicati nell'esecuzione ed in conseguenza della sperimentazione.

Il Promotore solleva inoltre l'Azienda e il personale da essa dipendente e la CRO CliREst che agisce in nome e per conto del Promotore stesso, da ogni responsabilità connessa alla sperimentazione salvo il caso di dolo.

La polizza copre il danno fino al massimale di Euro 10.000.000,00,

"Tale limitazione non inficia 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".

Il Promotore, tramite la CRO, si impegna ad inviare copia del rinnovo della polizza per tutta la durata dello studio ed allega alla documentazione per la richiesta di Parere la polizza assicurativa integrale.

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 2022, essendo la durata presunta di 7 anni 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 il Promotore 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 del Promotore 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 Promotore, 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 del Promotore prima della pubblicazione e, in ogni caso nessuna pubblicazione verrà presa in considerazione fino a quando tutti i pazienti in tutti i centri non avranno completato il trial e i dati saranno elaborati.

Tutti i materiali, inclusi i documenti, le apparecchiature, i dati, i programmi ed i suggerimenti di qualunque natura, così come i diritti sui dati (inclusi, senza limitazione le schede di raccolta dati, i data worksheet di laboratorio e i report) ottenuti durante la conduzione o generati come risultati dello Studio ("Dati dello Studio") diverranno e resteranno di proprietà del Promotore.

Tutte le invenzioni, le scoperte, i procedimenti o i miglioramenti (di seguito "Invenzioni") inerenti al farmaco in Studio o alla Sperimentazione di cui al presente contratto saranno di proprietà esclusiva del Promotore.

Il Promotore sarà altresì proprietari o delle Invenzioni sviluppate e concepite congiuntamente o disgiuntamente con uno o più Rappresentanti dell'Azienda.

L'Azienda e lo Sperimentatore dovranno prontamente notificare per iscritto al Promotore qualunque Invenzione e il Promotore avrà il diritto, tra gli altri, allo sfruttamento scientifico dei Dati della Sperimentazione e delle Invenzioni.

Sia l'Azienda sia lo Sperimentatore trasferiscono al Promotore, mediante il presente atto, qualsivoglia diritto che essi possano acquisire in relazione ai Dati dello Studio e alle Invenzioni.

L'Azienda dichiara e riconosce che il corrispettivo complessivo di cui all'articolo 6 che precede, è stato discusso negoziato ed accettato.

I risultati dello Studio appartengono al Promotore.

Il Promotore garantisce ai sensi del DM 12.05.06, art. 5, 3° comma il diritto alla diffusione e pubblicazione dei risultati da parte degli sperimentatori che hanno condotto lo Studio, nel rispetto delle disposizioni vigenti in tema di riservatezza dei dati sensibili e di tutela brevettuale, in accordo con quanto segue:

lo Sperimentatore Principale avrà il diritto di utilizzare i risultati dello studio a fini didattici, in comunicazioni a congressi e pubblicazioni scientifiche previo consenso scritto del Promotore. Il Promotore avrà a disposizione un periodo di tempo di quindici (15) giorni per gli abstract e di trenta (30) giorni per le pubblicazioni scientifiche per visionare la proposta di divulgazione/pubblicazione, la cui necessità è prevista al solo fine di proteggere eventuali informazioni riservate ivi contenute. In caso di diniego il Promotore dovrà argomentare il diniego per iscritto e concordare con lo Sperimentatore Principale la modalità di divulgazione dei dati (in termini di tempo e/o di tipologia di informazione) senza pregiudicare la divulgazione, con massima trasparenza, di informazioni utili ai fini della salute pubblica.

Per eventuali risultati suscettibili di brevetto, il Promotore riconosce il diritto dell'Inventore ad esserne riconosciuto autore.

L'Azienda e per essa lo sperimentatore e il Promotore 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)** e il Promotore e l'Azienda, 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,**

Il Promotore/CRO si assume l'obbligo di:

- a) trattare i dati ai soli 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 il Promotore 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.

Tutti gli eventi avversi seri che dovessero verificarsi nel corso dello studio devono immediatamente ed entro 24 ore essere segnalati dal medico Sperimentatore al Servizio di Farmacovigilanza del Promotore:

EMN Data Center

Tel.: +39/0116334301; Fax: +39/0116963737

E-mail: glupparelli@yahoo.com

oppure a:

Divisione Di Ematologia – Università di Torino

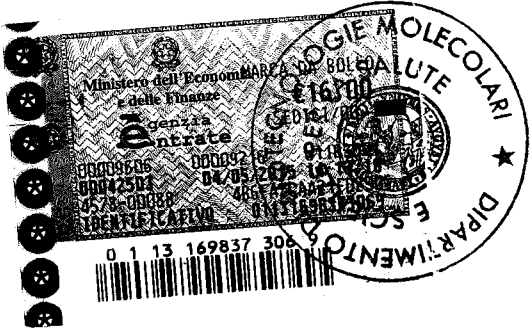
Tel.: +39/0116336107-4301; Fax no.: +39/0116963737;

E-mail: clinical.trials@unito.it; gismm2001@yahoo.com

Lo stesso avverrà anche nel caso in cui un evento possa mettere a rischio la sicurezza dei pazienti o la conduzione dello Studio stesso.

Tali eventi si segnaleranno alla Farmacovigilanza del Promotore (sopra indicata) con rapporti scritti dettagliati ad eccezione di quelli che il Protocollo o altro documento identifichi come eventi che non necessitano di essere segnalati immediatamente. Tali rapporti, iniziali e di follow-up, dovranno identificare i soggetti mediante un codice unico assegnato ai soggetti che partecipano allo Studio, evitando tassativamente l'inserimento dei nomi dei soggetti, di numeri di identificazione personale dei soggetti (es.: tessere sanitarie) e/o dell'indirizzo dei soggetti.

A sua volta il Servizio di Farmacovigilanza del Promotore si impegna a comunicare all'Azienda qualsiasi reazione avversa seria ed inattesa che dovesse verificarsi in qualsiasi altra sede, nel corso dello Studio, e a notificare all'Autorità Competente gli eventi avversi secondo quanto previsto dalle normative vigenti. L'Azienda si impegna, da parte Sua, a informare il proprio Comitato Etico di riferimento.





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 risolubili mediante bonario componimento, sarà competente il Foro di Cagliari.

Le norme che regolano il presente contratto sono interdipendenti ed inscindibili e pertanto la violazione di una sola di esse darà diritto alla parte adempiente di risolvere per giusta causa il contratto dando comunicazione alla controparte con raccomandata A.R. da inviare all'indirizzo indicato nel presente atto. In caso di risoluzione anticipata del contratto, troverà applicazione la disciplina prevista dall'Articolo 8 della presente convenzione, relativamente all'ipotesi di scioglimento anticipato del contratto.

Art. 12

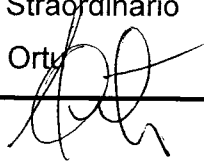
Ogni rilevante modifica della presente convenzione dovrà essere formalizzata per iscritto. Il presente atto viene firmato dalle parti contraenti e sottoscritto per consenso dal Responsabile della sperimentazione. Le spese di bollo e di registrazione, in caso d'uso, sono a carico del Promotore.

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

IL Commissario Straordinario

Dott.ssa Savina Ortu

Firma



18/01/2016
Data

Per la CRO CiREst srl

Il legale rappresentante

Dott.ssa Paola Granata

Firma

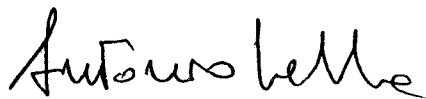


11/12/2015
Data

Il **Responsabile Medico** della Sperimentazione (per accettazione)

Dr. Antonio Ledda

Firma



Data 22/12/2015

Per il **Promotore** DIPARTIMENTO DI BIOTECNOLOGIE MOLECOLARI E
SCIENZE PER LA SALUTE-Università degli Studi di Torino
Prof. Silvio Aime (Vice Direttore di Dipartimento)

Firma



Data

30/03/2015

ALLEGATO ALLA DELIBERAZIONE

N. 21 DEL 18 GEN. 2016

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO Dott.ssa Annabella Carreras IL DIRETTORE SANITARIO Dott. Pier Paolo Pani

IL COMMISSARIO STRAORDINARIO
Dott.ssa Savina Ortu

Il presente allegato è com-
posto da n° 10 fogli
di n° 12 pagine

Dr