

- 8 APR. 2015



**Contratto per Sperimentazione Clinica
Codice protocollo BO29448**

TRA

Roche S.p.A. – società unipersonale, che agisce per conto di F.Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Svizzera, Promotore della sperimentazione, con sede legale in Milano, Piazza Durante, 11 e sede amministrativa in Monza, Viale G.B. Stucchi 110, CF/P. IVA/Registro delle Imprese di Milano n. 00747170157, Capitale € 34.056.000 i.v., rappresentata dai procuratori Dott.ssa Ilaria Maruti e Dott.ssa Emanuela Roccato, (di seguito “**Roche**”),

E

L’ Azienda U.S.L. N. 8 di Cagliari con sede legale in Selargius (Su Planu), Via Piero della Francesca, 1 C.F./P.I. 02261430926, nella persona del responsabile legale Commissario straordinario Dott.ssa Savina Ortu (di seguito “**Azienda**”)

di seguito collettivamente “**le parti**”

Premesso:

- che Roche intende effettuare la sperimentazione clinica dal titolo “STUDIO MULTICENTRICO DI FASE IB, IN DOPPIO CIECO, RANDOMIZZATO E CONTROLLATO CON PLACEBO, VOLTO A VALUTARE LA SICUREZZA DELL’AGGIUNTA DI TOCILIZUMAB ALLE PREMEDICAZIONI STANDARD PRIMA DELLA SOMMINISTRAZIONE DI OBINUTUZUMAB IN COMBINAZIONE CON CLORAMBUCILE IN PAZIENTI AFFETTI DA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA A CELLULE B NON PRETRATTATA E COMORBIDITÀ”, codice protocollo BO29448, numero EudraCT 2014-004594-16 (di seguito la “**sperimentazione**” o lo “**studio**”), presso S.C. di Ematologia dell’Ospedale Oncologico Businco (di seguito “**centro**”) sotto la diretta responsabilità del Dr. Emanuele Angelucci.
- che la sperimentazione clinica sui pazienti potrà essere condotta solo nel pieno rispetto della dignità dell’uomo e dei suoi diritti fondamentali, in conformità alla Convenzione di Oviedo, alla Dichiarazione di Helsinki e aggiornamenti, alle norme di “Good Clinical Practice” (GCP) emanate dalla Comunità Europea e così come recepite a livello nazionale, ai contenuti dei codici deontologici relativi alle professioni sanitarie, ai regolamenti vigenti in materia e nel rispetto di quanto previsto dal D. Lgs. 211/2003 e s.m.i. nonché da tutta la normativa vigente

- in materia, compresa quella relativa all'anticorruzione;
- che la sperimentazione dovrà essere condotta nel più scrupoloso rispetto del protocollo e dei suoi aggiornamenti;
 - che costituiscono parte integrante del presente contratto il protocollo, i suoi aggiornamenti e tutti i documenti inviati e approvati dal Comitato Etico, anche se non allegati al presente contratto;
 - che l'inizio della sperimentazione, nonché l'efficacia del presente contratto, sono subordinate all'acquisizione del parere favorevole del Comitato Etico e all'approvazione dell'Autorità Competente, in conformità alla vigente normativa;
 - che la sperimentazione non può avere inizio prima della sottoscrizione del presente contratto da entrambe le parti;

SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE

ART. 1 - PREMESSA

Le premesse costituiscono parte integrante del presente contratto.

ART. 2 - REFERENTI DELLA SPERIMENTAZIONE

L'**Azienda** nomina quale Responsabile della sperimentazione (di seguito "**Sperimentatore Principale**"), a seguito di formale accettazione, il Dr. Emanuele Angelucci, in servizio presso la struttura di S.C. di Ematologia dell'Ospedale Oncologico Businco.

Lo Sperimentatore Principale sarà coadiuvato, nell'esecuzione della sperimentazione, da personale medico e non medico (di seguito "**sperimentatori**") designato dallo stesso e operante sotto la sua responsabilità, che abbia dato formale disponibilità a partecipare alla sperimentazione, in accordo con Roche.

Il referente tecnico scientifico della sperimentazione per conto di Roche sarà la Dr.ssa Emanuela Roccato.

ART. 3 - NUMERO PAZIENTI

Presso il centro sperimentale dell'Ente saranno arruolati circa 3-4 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 e dell'andamento complessivo dell'arruolamento.

Le Parti prendono atto che un eventuale aumento del numero di pazienti da arruolare presso il centro sperimentale dell'**Azienda** dovrà essere preventivamente concordato tra lo Sperimentatore

Principale e Roche; lo Sperimentatore Principale ha la responsabilità della notifica dell'ampliamento al Comitato Etico. Resta inteso che l'aumento della casistica, effettuato alle suddette condizioni, non richiede la stipula di un atto integrativo al presente contratto; le condizioni economiche pattuite per le attività di sperimentazione relative al singolo paziente nel presente contratto, si applicheranno a tutti i pazienti aggiuntivi.

Il mancato arruolamento di almeno un paziente entro 3 mesi dall'apertura del centro attribuirà a Roche la facoltà di interrompere la sperimentazione, con un preavviso di 15 giorni, senza che ciò comporti alcun diritto di risarcimento in capo all'**Azienda**.

Roche comunicherà tempestivamente per iscritto allo Sperimentatore Principale la data di chiusura dell'arruolamento, o per raggiungimento del numero di pazienti complessivamente richiesto a livello internazionale o per scadenza dei tempi previsti, e lo Sperimentatore Principale sarà quindi tenuto a svolgere la sperimentazione solo su quei pazienti già arruolati alla data di detta comunicazione.

Roche non avrà alcuna responsabilità e non riconoscerà alcun compenso per le attività di sperimentazione relative a pazienti arruolati dallo Sperimentatore Principale, su sua iniziativa, oltre il numero massimo concordato o in data successiva a quella della comunicazione di interruzione dell'arruolamento.

ART. 4 - OBBLIGAZIONI DELLE PARTI

4.1 Roche si impegna:

a) a fornire all'**Azienda**, tramite la farmacia dello stesso i prodotti oggetto dello studio/farmaci destinati alla sperimentazione (*Obinutuzumab, Tocilizumab e placebo di Tocilizumab*), 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. L'**Azienda** utilizzerà i prodotti sperimentali forniti da Roche solo ed esclusivamente ai fini della sperimentazione.

L'**Azienda** assicura l'idonea conservazione e distribuzione dei prodotti sperimentali adottando tutte le necessarie misure, nel rispetto di quanto previsto dalla normativa vigente e dalle GCP; qualora il farmaco risultasse non conservato correttamente, l'**Azienda** nella persona dello sperimentatore assicura che ne venga data tempestiva e accurata informazione a Roche.

L'**Azienda** nella persona dello sperimentatore si impegna a restituire a Roche i volumi residuali dei farmaci in studio, con spesa a carico di Roche, la quale provvederà al ritiro dello stesso, salvo diverso accordo con l'**Azienda**.

- b) A corrispondere all'Azienda, 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 da Roche, gli importi sotto indicati, in base alle attività effettivamente svolte (importi in euro, IVA esclusa). Il corrispettivo massimo totale a paziente completato e valutabile sarà di € 8.500,00 (ottomilacinquecento/00) + IVA.

Visita	Compenso/paziente
Visita di screening	€ 1.200,00 + I.V.A.
Ciclo 1 giorno 1	€ 1.000,00 + I.V.A.
Ciclo 1 giorno 2	€ 600,00 + I.V.A.
Ciclo 1 giorno 3	€ 300,00 + I.V.A.
Ciclo 1 giorno 8	€ 600,00 + I.V.A.
Ciclo 1 giorno 15	€ 600,00 + I.V.A.
Ciclo 2 giorno 1	€ 600,00 + I.V.A.
Ciclo 3 giorno 1	€ 600,00 + I.V.A.
Ciclo 4 giorno 1	€ 600,00 + I.V.A.
Ciclo 5 giorno 1	€ 600,00 + I.V.A.
Ciclo 6 giorno 1	€ 600,00 + I.V.A.
Visita di Safety	€ 300,00 + I.V.A.
Visita di fine studio	€ 900,00 + I.V.A.
TOTALE	€ 8.500,00 + I.V.A.

Gli importi di cui sopra devono ritenersi comprensivi di tutte le attività necessarie alla conduzione della sperimentazione (ad esempio, ma non limitatamente: visite specialistiche, indagini strumentali, esami di laboratorio effettuati localmente o centralizzati), così come richieste dal Protocollo e specificate nell'Allegato M. Tali eventuali esami strumentali e di laboratorio, qualora effettuati nelle strutture Aziendali, verranno rimborsati dallo Sponsor/Promotore in misura non inferiore al tariffario di cui al D.P.R. del 17/02/92 "Approvazione della tariffa minima nazionale degli onorari per le prestazioni medico-chirurgiche ed odontoiatriche". Pertanto non graveranno in alcun modo sull'Azienda e sul Servizio Sanitario Nazionale.

Roche provvederà, inoltre, a rimborsare all'Azienda 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. Il rimborso sarà



effettuato solo a condizione che tali attività e i relativi costi come da tariffario dell'Azienda siano stati tempestivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto a Roche (fermo restando l'anonimato del paziente).

In caso di violazione dei criteri di inclusione e, comunque, nel caso di non corretta e completa osservanza del protocollo e/o della normativa vigente, Roche si riserva di non corrispondere il corrispettivo pattuito, ad eccezione degli oneri fissi del Comitato Etico/Segreteria, salva in ogni caso la facoltà di esercitare la risoluzione del contratto secondo quanto previsto all'art. 10.

Gli importi del presente articolo, ove non diversamente specificato, saranno corrisposti all'Azienda su base annuale a fronte di emissione di regolare fattura da parte dello stesso dopo il pagamento.

L' Azienda provvederà all'emissione di una pre-fattura a cui seguirà dopo il bonifico la fattura definitiva, come da seguenti indicazioni:

Intestazione fattura	Spedizione fattura
Roche S.p.A. Viale G.B. Stucchi 110 20900, Monza (MB) cod. fiscale/ P.IVA 00747170157	in formato .pdf al seguente indirizzo di posta elettronica monza.fornitori@roche.com italy.studymgmt@roche.com
	per posta in formato cartaceo al seguente indirizzo: Roche S.p.A. Viale G.B. Stucchi 110 20900 Monza (MB) Att. FORNITORI MONZA

L'Ente deve inoltre indicare nella fattura quanto segue:

- codice della sperimentazione e nome dello Sperimentatore Principale a cui il pagamento si riferisce;
- numero d'ordine (come da rendiconto annuale)
- numero di conto corrente bancario e relativa intestazione, nome e indirizzo banca con relativi codici IBAN, ABI, CAB e CIN;
- numero di telefono e nominativo dell'ente responsabile della fatturazione.

L' Azienda è tenuto a comunicare tassativamente per iscritto l'eventuale cambio di appoggio bancario (Nome banca, IBAN, ABI, CAB, CIN, ecc.) direttamente al seguente indirizzo di posta elettronica: italy.studymgmt@roche.com.

Roche provvederà a saldare la pre-fattura emessa dall'Ente entro 60 giorni dalla data di tale documento a fine mese: 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 SARDIT31 Codice SWIFT: BPMOIT22XXX

Il saldo sarà effettuato in ogni caso solo in seguito alla ricezione da parte di Roche di tutte le CRF compilate, alla risoluzione delle queries e di tutte le attività eventualmente in sospeso previste dal Protocollo.

4.2 L'Azienda e lo Sperimentatore Principale s'impegnano ad osservare tutte le istruzioni, le direttive e le raccomandazioni precisate nel parere del Comitato Etico.

4.3 L' Azienda, per tramite dello Sperimentatore Principale, si obbliga a tenere informati costantemente Roche e il Comitato Etico sull'andamento della sperimentazione e sul verificarsi di eventi avversi direttamente o non direttamente correlati alla somministrazione del farmaco sperimentale, come stabilito dalla normativa vigente e secondo quanto descritto nel protocollo.

4.4 La documentazione inerente alla sperimentazione che rimarrà in possesso dell'Azienda, dovrà essere conservata per 15 anni dalla conclusione della stessa.

4.5 L' Azienda accetta le visite di monitoraggio, di auditing e le ispezioni che verranno eseguite presso l'Azienda stessa, da parte del personale di Roche, di società terza incaricata da Roche o da enti regolatori, al fine di verificare il corretto andamento della sperimentazione.

ART.5 - TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI

5.1 Ai sensi e per gli effetti della normativa vigente, L' Azienda e Roche sono, ciascuno per gli ambiti di propria competenza, titolari autonomi, o a seconda dei casi, cotitolari del trattamento dei dati dei pazienti che prendono parte alla sperimentazione oggetto del presente contratto. Per l'Azienda, Responsabile del trattamento dei dati è lo Sperimentatore Principale di cui al precedente art. 2, il quale, prima di iniziare la sperimentazione deve ottenere dal paziente il relativo consenso al trattamento dei dati personali. L' Azienda sarà responsabile della conservazione di tale documento. L'informativa e il consenso dei pazienti al trattamento dei dati personali saranno conformi a quanto approvato e condiviso dal Comitato Etico e alle indicazioni previste dal provvedimento del Garante per il trattamento dei dati personali (Linee Guida per i trattamenti dei dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali del 24 luglio 2008) e s.m.i. Lo Sponsor/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.

5.2 Lo studio sarà monitorato da personale di Roche o da essa incaricato, ad esempio CRO. Quest'ultima, nominata da Roche quale Responsabile del trattamento dei dati relativi allo svolgimento della sperimentazione dovrà essere autorizzata ad avere accesso a tutte le informazioni ed ai documenti inerenti lo studio, limitatamente alle attività ad esso legate.

5.3 Roche e la CRO potranno inoltre comunicare, nel pieno rispetto della normativa vigente, i dati personali e sensibili raccolti nel corso della sperimentazione ad altre società dei rispettivi gruppi di appartenenza ed a società con cui collaborano a livello internazionale per l'esecuzione di specifiche attività relative alla sperimentazione stessa. I dati potranno essere trasmessi in territori situati al di fuori dell'Unione Europea. Roche, i Responsabili designati e tutti i soggetti, a vario titolo coinvolti nei processi di trattamento dei dati personali raccolti nel corso della sperimentazione, adotteranno adeguate misure di sicurezza per la tutela dei dati rispettivamente trasferiti.

La CRO dovrà eseguire solo le operazioni di trattamento necessarie allo svolgimento della sperimentazione, attenendosi alle istruzioni scritte impartite da Roche e sotto la vigilanza della medesima, e dovrà designare come incaricati del trattamento le persone fisiche operanti alle sue dipendenze a che, nel corso della sperimentazione trattano dati personali e sensibili.

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 del presente Contratto.

ART. 6 - DATI DEI CONTRAENTI

Con la sottoscrizione del presente Contratto, ciascuna Parte dichiara di essere informata e acconsente all'utilizzo dei propri dati, ai fini della stipula ed 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 del presente Contratto e per l'adempimento degli obblighi di legge ad esso correlati.

ART. 7 – DATI SCIENTIFICI: SEGRETEZZA, PROPRIETÀ, RISULTATI E POLITICA DI PUBBLICAZIONE

7.1 Salvo quanto disposto dal presente articolo 7, l'Azienda manterrà le informazioni correlate alla sperimentazione nel più stretto riserbo e non divulgherà tali informazioni riservate a terzi senza il consenso scritto di Roche. L' Azienda garantisce che l'obbligo alla riservatezza sarà esteso allo Sperimentatore Principale e ai suoi collaboratori e a qualunque altra persona, estranea all' Azienda, che, per qualsiasi motivo, dovesse venire a conoscenza di dati riservati. I presenti obblighi di riservatezza continueranno anche dopo la fine (o l'interruzione prematura) della sperimentazione e comprenderanno anche la conoscenza dei dati ottenuti nel corso della stessa, finché le informazioni non saranno rese di dominio pubblico da parte di Roche.

7.2 La divulgazione dei dati dovrà avvenire secondo quanto previsto dalla vigente normativa. Roche si assume inoltre la responsabilità della preparazione e diffusione del riassunto della relazione clinica della sperimentazione, dell'invio dello stesso nell'apposita sezione dell'OsSC, secondo quanto previsto dalla normativa vigente. Laddove, entro dodici (12) mesi dalla fine della sperimentazione multicentrica non sia stata avviata una pubblicazione ad opera di Roche, o del terzo da questi designata, lo Sperimentatore Principale potrà pubblicare i risultati ottenuti presso l'Azienda, nel rispetto di quanto contenuto nel presente articolo.

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 ed i risultati in qualsiasi forma generati nel corso dell'esecuzione della sperimentazione, sono di proprietà di Roche, alla quale vengono trasferiti in virtù del presente contratto. Eventuali risultati suscettibili di brevetto, derivanti direttamente dalla sperimentazione, saranno in ogni caso di proprietà di Roche nel rispetto delle normative vigenti.

Fermo restando il diritto di Roche di avere il tempo necessario per ottenere un'adeguata tutela della proprietà intellettuale e del segreto industriale, in caso di pubblicazione da parte dello Sperimentatore Principale, quest'ultimo dovrà inviare tutti gli articoli, gli abstract e quant'altro a Roche, la quale avrà 45 giorni, dal ricevimento degli stessi, per suggerire modifiche prima della sua sottomissione per la pubblicazione e valutare se all'interno della documentazione inviata sussistano o meno informazioni confidenziali.

L' Azienda, per tramite dello Sperimentatore Principale accetterà di incorporare nella pubblicazione commenti che non siano in contrasto con l'attendibilità dei dati, con i diritti, con la sicurezza ed il benessere dei pazienti.

Laddove la sperimentazione sia multicentrica, resta inteso che ogni eventuale pubblicazione da parte dello Sperimentatore Principale potrà avvenire solo dopo la pubblicazione multicentrica effettuata da Roche o da terzo da questa designato.

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 del presente contratto.



ART. 8. - COPERTURA ASSICURATIVA

Si dà atto che Roche ha stipulato con la compagnia Allianz una polizza di assicurazione a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche, secondo quanto previsto dal DM 14/7/2009, la polizza copre il danno fino al massimale di Euro 5.000.000,00 per protocollo, con un sottolimito per soggetto di Euro 1.000.000,00.

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" e che la suddetta polizza è stata approvata dal Comitato Etico.

ART. 9. - DECORRENZA DEL CONTRATTO

Il presente contratto avrà validità a decorrere dalla data di ultima sottoscrizione dello stesso da ambo le Parti, e rimarrà in vigore fino alla data di chiusura formale del centro sperimentale presso l'Ente previsto per la data agosto 2017.

ART. 10. - RECESSO - INTERRUZIONE ANTICIPATA

10.1 Roche si riserva il diritto di recedere in qualunque momento, con preavviso scritto di 30 giorni, dal contratto stesso.

Tale preavviso sarà inoltrato tramite lettera raccomandata o PEC ed avrà effetto dal momento del ricevimento dell'altra parte.

10.2 Ciascuna delle parti del presente contratto 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. Al verificarsi dell'interruzione anticipata della sperimentazione, Roche corrisponderà all'Ente i rimborsi spese e i compensi effettivamente sostenuti fino a quel momento, fatto salvo quanto previsto dai precedenti commi.

10.3 Costituisce motivo di risoluzione espressa ex art 1456 del codice civile e pertanto la risoluzione del presente contratto avverrà di diritto nel momento in cui Roche deciderà di avvalersi della presente clausola, da comunicarsi all'Ente a mezzo raccomandata con ricevuta di ritorno, la violazione degli adempimenti previsti dalla normativa vigente in materia di sperimentazioni cliniche e la violazione delle norme di Buona Pratica Clinica in vigore.

N. 413 DEL - 8 APR. 2015IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO IL DIRETTORE SANITARIO
Dott.ssa Antonella Carreras ~~Dott. Pina Paolo Pani~~IL COMMISSARIO STRAORDINARIO
Dott.ssa Savina Ortu**ART. 11. - REGISTRAZIONE E BOLLI.**

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

ART. 12. - FORO COMPETENTE E NORMATIVA APPLICABILE.

La normativa applicabile al presente contratto è quella dello Stato Italiano.
Per ogni eventuale controversia relativa all'interpretazione e/o all'esecuzione del presente contratto, non risolvibile in via amichevole, è competente, in via esclusiva, il Foro di Cagliari.

ART 13 - MODIFICHE ED INTEGRAZIONI

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

Le parti si danno reciprocamente atto che il contratto è stato negoziato in ogni sua parte e che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui agli artt. 1341 e 1342, c.c.

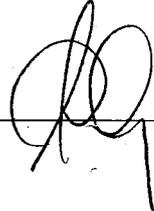
Letto, approvato e sottoscritto.

p. l'Azienda

Il delegato Commissario Straordinario

Dott.ssa Savina Ortu

Data : _____

Firma : 

p. il Promotore

Roche S.p.A.

I Procuratori

Dott.ssa Ilaria Maruti

Data : 13/03/15

Firma : 

Dott.ssa Emanuela Roccato

Data : 13 Marzo 2015

Firma : 

Il responsabile della sperimentazione (Sperimentatore Principale)

(per presa visione)

Dott. Emanuele Angelucci

Data : 20/03/2015

Firma : 