CONVENZIONE PER SPERIMENTAZIONE CLINICA

Tra

OPIS s.r.l. (qui di seguito per brevità anche C.R.O.), con sede Legale in Via Matteotti n. 10, 20033 Desio, Codice Fiscale e P. IVA n. 12605350151, in persona del legale rappresentante pro – tempore Dr. Aldo Poli

e

L'Azienda Ospedaliero - Universitaria di Sassari, di seguito denominata "Azienda", con sede legale in Sassari, Via Michele Coppino 26 – 07100 Sassari, Codice Fiscale e Partita IVA 02268260904, in persona del Commissario Straordinario Dott. Giovanni Cavalieri, domiciliato per la carica presso la sede legale dell'Azienda; di seguito singolarmente/collettivamente "la parte/le parti"

Premesso che

- Novartis Farma S.p.A. (di seguito per brevità anche il Promotore) intende effettuare lo studio clinico multicentrico internazionale e di Fase IIIb dal titolo "A Phase IIIb, multicentre, open-label study of nilotinib in adult patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome and/or BCR-ABL positive CML in chronic phase" (di seguito per brevità "Sperimentazione") avente ad oggetto il Protocollo CAMN107EIC01, Codice Identificativo 2009-017775-19 (di seguito "Protocollo"), presso l'U.O. di Ematologia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari;

- il Promotore con scrittura privata ha affidato ad OPIS s.r.l. l'incarico di gestire lo Studio;
- OPIS s.r.l. è una C.R.O. (*Contract Research Organization*) in possesso dei requisiti previsti dalla normativa vigente per l'esecuzione dell'incarico affidato;
- l'oggetto dell'incarico affidato ad OPIS s.r.l. dal Promotore comprende l'attività di Medical Writing, Project Management, Trial Start Up, Monitoraggio, Gestione Archivio, Gestione pagamenti agli Enti (rimborso oneri di funzionamento dei Comitati Etici, rimborso grant pazienti);
- l'U.O. di Ematologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari è dotata delle necessarie ed idonee strutture per l'esecuzione della Sperimentazione, conformemente a quanto previsto dal D.M. 15/7/1997 e dal D. Lgs. 211/03;
- che il Promotore ha ottenuto, ai sensi dell'art. 7 del D.Lgs 211/03, parere unico favorevole all'effettuazione della Sperimentazione da parte del Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, in qualità di Centro Coordinatore della Sperimentazione, nella seduta del 15.04.2010;
- che il Comitato Etico Competente della ASL n.1 di Sassari, nella seduta del ……..., ha accettato il parere unico favorevole emesso dal Centro Coordinatore;

- che il Promotore ha stipulato, a copertura delle responsabilità civili derivanti dalle proprie sperimentazioni cliniche ed in conformità alla normativa vigente, un'idonea assicurazione;
- che l'Azienda con deliberazione n. …….. del / / ha autorizzato l'esecuzione della sperimentazione presso la U.O. di Ematologia.

Tutto ciò premesso,

si conviene e si stipula quanto segue

Art. 1

Le premesse e gli allegati fanno parte integrante della presente convenzione.

Art. 2

L'Azienda autorizza, ai sensi di Legge, il Prof. Maurizio Longinotti, Direttore dell'U.O. di Ematologia dell' Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari, a condurre la Sperimentazione (di seguito per brevità "Responsabile della Sperimentazione").

Il Responsabile della Sperimentazione sarà coadiuvato, nell'esecuzione della Sperimentazione, dal personale medico strutturato o non strutturato (d'ora in avanti denominati "Sperimentatori") che al riguardo abbia dato la propria disponibilità, come da espressa dichiarazione scritta agli atti dell'Azienda.

Il Promotore nomina la Dr.ssa Maura Loprevite quale responsabile scientifico della ricerca e referente medico, domiciliata per la carica presso

il Dipartimento Medico del Promotore, la quale potrà avere contatti con gli Sperimentatori.

La CRO, in nome e per conto del Promotore, nomina la Dr.ssa Laura Ambrosoli quale responsabile della conduzione scientifica. La suddetta Dr.ssa Laura Ambrosoli sarà rappresentata dal monitor designato dalla CRO per la Sperimentazione.

Art. 3

La Sperimentazione avrà una durata presumibile di circa 33 mesi dall'inizio della Sperimentazione stessa, che in questo centro é previsto per il mese di luglio 2010, secondo la pianificazione internazionale; il termine dell'arruolamento é previsto per il 30.03.2011 e il completamento della Sperimentazione é previsto per il 10.04.2013, salvo eventuale prolungamento.

Art. 4

La Sperimentazione dovrà essere condotta nel più scrupoloso rispetto del Protocollo, visionato ed accettato dal Responsabile della Sperimentazione, approvato dal Comitato Etico di riferimento ed in conformità a tutte le normative nazionali e comunitarie applicabili alle sperimentazioni cliniche ed ai principi etici e deontologici che ispirano l'attività medica.

La Sperimentazione sarà, altresì, condotta in conformità alla Dichiarazione di Helsinki, alle GCP e ICH ed alle procedure descritte nel Protocollo e nei documenti specifici della Sperimentazione. Con la sottoscrizione della

presente convenzione, l'Azienda ed il Responsabile della Sperimentazione dichiarano di conoscere ed accettare i suddetti documenti.

Art. 5

Il Responsabile della Sperimentazione, prima di iniziare la Sperimentazione, deve acquisire dal paziente il prescritto documento di consenso informato scritto che dovrà essere prestato anche ai sensi e per gli effetti del D.L.gs 196/03.

Art. 6

Il Promotore si impegna a fornire gratuitamente per tutta la durata della sperimentazione e fino alla disponibilità locale del farmaco per l'indicazione in studio, nella quantità preventivata, il prodotto farmaceutico oggetto della Sperimentazione *(Nilotinib 150 mg)* e gli eventuali test di controllo e, per gli esami centralizzati, anche il materiale del laboratorio centralizzato, se previsti dal Protocollo. Le quantità saranno adeguate alla numerosità della casistica trattata.

Il Farmaco verrà inviato dal Promotore alla farmacia dell'Azienda, la quale provvederà alla loro registrazione, appropriata conservazione e consegna al Responsabile della Sperimentazione, come previsto dall'art. 7 del D.M. 21/12/2007.

Art. 7

7.1 In relazione all'attività oggetto della presente convenzione, che prevede un numero minimo di 1 paziente, la CRO, in nome e per conto del Promotore si impegna a riconoscere all'Azienda i seguenti importi:

- € 3.500,00 (euro tremilacinquecento/00) + I.V.A. per ogni paziente che abbia completato l'intero ciclo di visite previste dal Protocollo.

- 1^ Visita (*screening*): € 500,00 + I.V.A.
- 2^ Visita: € 200,00 + I.V.A.
- 3^ Visita: € 200,00 + I.V.A.
- 4^ Visita: € 400,00 + I.V.A.
- 5^ Visita: € 400,00 + I.V.A.
- 6^ Visita: € 200,00 + I.V.A.
- 7^ Visita: € 400,00 + I.V.A.
- 8^ Visita: € 200,00 + I.V.A.
- 9^ Visita: € 400,00 + I.V.A.
- 10^ Visita: € 200,00 + I.V.A.
- 11^ Visita: € 400,00 + I.V.A.

Per i pazienti selezionati (*screened*), la CRO, in nome e per conto del Promotore riconoscerà all'Azienda l'importo maturato per la visita di selezione.

Gli importi di cui sopra devono intendersi comprensivi delle spese sostenute per gli esami di laboratorio e strumentali previsti dal protocollo e per le analisi citogenetiche effettuati localmente.

Le valutazioni mutazionali (che saranno effettuate solo in caso di assenza o perdita della risposta) potranno essere effettuate localmente oppure potranno essere centralizzate presso un laboratorio esterno. In ogni caso il costo deve intendersi compreso nell'importo di cui sopra.

Le indagini molecolari verranno centralizzate presso i Laboratori EUTOS di Bologna - Prof. Martinelli, Napoli - Prof. Pane e Orbassano (TO) – Prof. Saglio.

Il Vostro Centro afferirà al laboratorio EUTOS di Bologna – Prof. Martinelli.

Inoltre segnaliamo che le valutazioni di farmacocinetica saranno effettuate centralmente presso il laboratorio del Prof. Molimard di Bordeaux.

7.2 Gli importi di cui sopra comprendono lo svolgimento di tutte le attività necessarie alla conduzione della Sperimentazione, così come previsto dal Protocollo, fino al completamento di tutte le schede raccolta dati per i pazienti inclusi nella Sperimentazione. Si precisa sin d'ora che al fine di garantire lo svolgimento della Sperimentazione con diligenza, il Responsabile della Sperimentazione si impegna a compilare la Scheda Raccolta Dati (CRF) entro 5 giorni dopo l'effettuazione di ciascuna visita ai pazienti in studio e a risolvere le richieste di chiarimento (*queries*) generate dal Data Management entro 10 giorni dal ricevimento delle stesse. Tali tempistiche possono essere ridotte in caso di analisi ad interim o chiusura del database di studio.

7.3 Resta inteso che l'Azienda non riceverà alcun importo per pazienti non valutabili, a causa di inosservanza del Protocollo o di violazione delle GCP, e/o delle ICH e/o di leggi applicabili e/o nei documenti specifici della Sperimentazione.

Qualora durante l'esecuzione della Sperimentazione, a seguito della somministrazione dei farmaci in studio, si rendessero necessarie, a giudizio dello Sperimentatore e a garanzia del paziente, indagini e/o procedure non previste dal protocollo di studio e opportunamente documentate, si conviene che la CRO, in nome e per conto del Promotore rimborserà integralmente all'Azienda i relativi importi.

7.4. Nell'ipotesi in cui nel corso dello svolgimento della Sperimentazione si verifichi la necessità di un maggiore supporto agli Sperimentatori rispetto a quello previsto nel presente contratto - ad esempio a mero titolo esemplificativo e non esaustivo, in conseguenza di un maggiore arruolamento di pazienti richiesto dal Promotore - la presente convenzione potrà essere soggetta ad integrazione con l'Azienda, in ragione della maggiore operatività richiesta.

Art. 8

Gli importi di cui al precedente articolo 7, verranno erogati all'Azienda tramite bonifico bancario presso il Banco di Sardegna Ag. N. 1 n. c/c: 70188747 Codice ABI: 01015 Codice CAB: 17200

IBAN: IT.75.E.01015.17201.000070188747, entro 90 giorni fine mese data fattura, con le seguenti cadenze:

- l'Azienda provvederà a fatturare con cadenza semestrale quanto maturato nel periodo di riferimento. La CRO, in nome e per conto del Promotore provvederà a fornire con congruo anticipo l'indicazione degli importi che risultano maturati dall'Azienda.

L'eventuale quota a saldo maturata al termine della Sperimentazione, verrà corrisposta al momento della completa raccolta dei dati e risoluzione di eventuali chiarimenti relativi ai dati stessi.

Art. 9

Il Promotore dichiara di aver stipulato, in conformità della normativa vigente, idonea polizza assicurativa - come riportato in premessa - a copertura delle responsabilità civili su di essa gravanti in qualità di promotore della Sperimentazione. Il Promotore solleva inoltre l'Azienda ed il personale da essa dipendente dalle responsabilità connesse alla Sperimentazione, nei termini di cui all'art. 5.8.1 del Decreto Ministeriale 15.07.1997 (G.U. n. 162 del 18.08.1997) e dall'art. 3 del Decreto Legislativo n. 211 del 24.06.2003 (G.U. n. 184 del 09.08.2003) e comunque dalla normativa vigente; resta salva l'eventuale più ampia copertura assicurativa garantita dalla polizza stipulata.

Art. 10

La presente convenzione avrà validità dal giorno della sua sottoscrizione e terminerà il 10.04.2013, salvo il caso di anticipato scioglimento. Qualora la sperimentazione dovesse proseguire oltre detto termine, il contratto si

intenderà tacitamente rinnovato sino all'effettiva conclusione della Sperimentazione medesima.

Ciascuna parte potrà recedere, prima della scadenza, dal presente atto, mediante raccomandata con avviso di ricevimento. In caso di recesso anticipato, la CRO, in nome e per conto del Promotore corrisponderà all'Azienda le spese non revocabili che questa documenti di avere già sostenuto per l'utile esecuzione della Sperimentazione ed i compensi maturati fino al momento del recesso. Il Promotore – per il tramite della CRO – avrà diritto di ricevere, come proprietaria a titolo originario, tutti i risultati, anche parziali, raggiunti dall'Azienda, entro 30 (trenta) giorni dallo scioglimento del rapporto. La documentazione inerente la Sperimentazione che rimarrà in possesso dell'Azienda, dovrà essere conservata per un periodo di almeno quindici anni dal termine della Sperimentazione.

Nessun'altra pretesa potrà essere avanzata dall'Azienda, in conseguenza dell'anticipata cessazione della presente convenzione.

Resta inteso che le obbligazioni di cui agli articoli 10, 11, 12, 14, 17 e 18 sopravviveranno all'estinzione, per qualsiasi causa, della presente convenzione.

Art. 11

L'Azienda si impegna a mantenere segrete tutte le informazioni, ricevute dal Promotore – anche per il tramite della CRO, o comunque acquisite nel

corso della Sperimentazione, sul prodotto o sui risultati della Sperimentazione stessa.

Art. 12

In considerazione di quanto previsto dal D.M. 12 maggio 2006, art. 5, comma 3 lett. c), le parti concordano che i risultati della Sperimentazione dovranno essere sempre discussi dal Responsabile della Sperimentazione (e/o Gruppo di ricerca) insieme al rappresentante del Promotore – eventualmente per il tramite della CRO - prima della pubblicazione, anche ai fini della tutela brevettuale e che, in ogni caso, nessuna pubblicazione verrà presa in considerazione fino a quando tutti i pazienti in tutti i centri avranno completato il Protocollo i dati saranno stati elaborati. Inoltre, sempre in considerazione di quanto previsto dal citato D.M., le parti concordano altresì che, per quanto riguarda la pubblicazione dei risultati della Sperimentazione, il Promotore si atterrà a quanto contenuto nella propria policy interna dal titolo «Policy on communication and publication of clinical research results», i cui principi sono sinteticamente riportati nell'Allegato A alla presente convenzione e a cui l'Azienda, il Responsabile della sperimentazione e gli Sperimentatori si atterranno.

Art. 13

L'Azienda si impegna a trattare i dati personali di cui venga per qualsiasi motivo a conoscenza durante la Sperimentazione, in conformità a quanto disposto dal D.Lgs. 196/03 e successive modifiche ed integrazioni.

Ai sensi delle Linee Guida emanate dal Garante per la Protezione dei dati Personali, il Promotore assume il ruolo di titolare in riferimento ai dati della sperimentazione; la CRO è stata nominata da parte del Promotore responsabile esterna del trattamento dei dati con apposito atto di nomina che permarrà efficace per tutta la durata del presente studio. Il Promotore ha fornito altresì alla CRO le istruzioni scritte cui la medesima dovrà attenersi.

Ai sensi delle Linee Guida per il trattamento dei dati personali (cfr. punto 6), sarà cura dello Sperimentatore individuare e designare quali responsabili del trattamento dei dati personali eventuali strutture esterne (incluse altre Unità Operative coinvolte) presso le quali verranno svolti esami e/o analisi previste dal protocollo.

Art. 14

I risultati della Sperimentazione appartengono in via esclusiva al Promotore anche per ciò che riguarda eventuali diritti brevettabili, fermo il diritto degli inventori di esserne riconosciuti autori. L'Azienda potrà servirsi, previa autorizzazione del Promotore, di tali eventuali invenzioni esclusivamente per scopi di ricerca e scientifici all'interno dell'Azienda.

Art. 15

Il Responsabile della Sperimentazione terrà informato il Promotore sull'andamento della Sperimentazione 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 e/o allo svolgimento

della Sperimentazione, secondo quanto previsto dal Protocollo e/o dalle GCP e/o delle ICH e/o dalle leggi applicabili e/o dai documenti specifici della Sperimentazione.

Art. 16

La presente convenzione ha carattere fiduciario e, pertanto, non potrà dall'Azienda venire ceduto né comunque trasferito a terzi, senza preventivo assenso scritto del Promotore.

Art. 17

Con la sottoscrizione della presente Convenzione ciascuna parte consente esplicitamente all'altra parte l'inserimento dei propri dati, ivi inclusi quelli relativi agli sperimentatori coinvolti nella Sperimentazione, alla descrizione della casistica fornita da ciascun Centro: numero pazienti selezionati, randomizzati, esclusi prematuramente ("drop out"), conclusi, valutabili e non valutabili, nelle rispettive banche dati. Ciò al fine di garantire la raccolta delle informazioni inerenti lo svolgimento della Sperimentazione e di mantenere negli archivi aziendali informazioni in merito al numero e tipologia di studi clinici svolti in ciascun centro, alle modalità di realizzazione ed al numero di soggetti coinvolti.

Ciascuna delle parti consente espressamente all'altra parte di comunicare i propri dati a terzi, qualora tale comunicazione sia necessaria in funzione degli adempimenti, diritti ed obblighi connessi all'esecuzione della presente convenzione, ovvero renda più agevole la gestione dei rapporti dallo stesso derivanti. Le parti prendono altresì atto dei diritti a loro riconosciuti

dall'art. 7 del D.Lgs. 196/03 (Codice in materia di protezione dei dati personali) ed in particolare del diritto di richiedere l'aggiornamento, la rettifica o la cancellazione degli stessi.

Art. 18

Per tutte le controversie derivanti dall'interpretazione ed esecuzione della presente convenzione, non risolvibili mediante bonario componimento, sarà competente in via esclusiva il Foro di Sassari.

Art. 19

Ogni rilevante modifica della presente convenzione dovrà essere formalizzata per iscritto. Il presente atto viene firmato dall'Azienda e dalla CRO, in nome e per conto del Promotore e sottoscritto per consenso dal Responsabile della Sperimentazione. Le spese di bollo sono a carico della CRO, in nome e per conto del Promotore, l'eventuale registrazione in caso d'uso sarà a carico della parte interessata.

Desio li, _____
Sassari li, _____

Per l'AZIENDA OSPEDALIERO – UNIVERSITARIA di~~DI~~ SASSARI
Il Commissario Straordinario
Dott. Giovanni Cavalieri

_____

Il Responsabile della sperimentazione (per consenso)
Prof. Maurizio Longinotti

_____

Per NOVARTIS FARMA S.p.A
OPIS s.r.l.
Dott. Aldo Poli

_____

Ai sensi dell'art. 1341, 2° comma, Codice Civile, si approvano espressamente le seguenti clausole: art. 4, art. 6, art. 7, art. 9, art. 10, art. 11, art. 12, art. 16, art.18 e art. 19.

Per l'AZIENDA OSPEDALIERO – UNIVERSITARIA di~~DI~~ SASSARI
Il Commissario Straordinario
Dott. Giovanni Cavalieri

Il Responsabile della sperimentazione (per consenso)
Prof. Maurizio Longinotti

Per NOVARTIS FARMA S.p.A
OPIS s.r.l.
Dott. Aldo Poli

ALLEGATO A

(Art.13)

Sintesi della procedura interna della Società dal titolo: «Policy on communication and publication of clinical research results».

*** * * ***

La Società considera importante ed incoraggia la pubblicazione, su riviste biomediche, dei risultati delle proprie ricerche - anche se negativi - purchè essi siano presentati in maniera accurata e siano in linea con gli standard etici che governano la ricerca biomedica.

I diritti della Società di salvaguardare informazioni confidenziali e/o brevettabili vanno altresì salvaguardati.

La Società rispetta il diritto delle riviste biomediche di stabilire regole che assicurino l'indipendenza dei ricercatori che partecipano a studi sponsorizzati dall'industria farmaceutica.

In accordo alle Linee Guida dell' "International Committee of Medical Journal Editors", la scelta degli autori deve riflettere accuratamente il contributo dato all'ideazione, disegno e conduzione dello studio clinico, alla raccolta, valutazione ed interpretazione dei dati e, infine, alla stesura e revisione del manoscritto. La selezione degli autori e l'ordine di elencazione devono essere determinati con il mutuo accordo dei partecipanti allo studio, che devono altresì rispettare le linee guida della rivista cui il manoscritto sarà sottomesso. Gli autori sono autorizzati a trasferire il copyright della pubblicazione alla rivista o all'editore, ma non possono trasferire la

proprietà intellettuale dei dati che la pubblicazione contiene o ai quali essa si riferisce.

La Società si riserva il diritto di rivedere le comunicazioni pianificate da parte degli Sperimentatori in anticipo rispetto all'invio all'editore per la presentazione o pubblicazione, al fine di:

- confermare la accuratezza dei dati;
- verificare che informazioni confidenziali appartenenti alla Società non stiano per esser involontariamente divulgate;
- proteggere i diritti di proprietà intellettuale;
- fornire eventuali nuove informazioni rilevanti.

La Società si impegna a rivedere il testo di abstract / comunicazioni orali in 15 (quindici) giorni e di manoscritti in 45 (quarantacinque) giorni. In casi particolari di materiale contenente informazioni potenzialmente brevettabili, potrebbero essere necessari fino ad ulteriori 4 mesi per la finalizzazione dei documenti brevettuali, prima dell'invio della pubblicazione / presentazione all'editore.

In caso di ricerche multicentriche, la Società scoraggia la pubblicazione di dati parziali. Sulla base del principio del rigore metodologico-scientifico ed intendendo garantire il rispetto che si deve a tutti i ricercatori coinvolti in uno studio clinico, la prassi della Società relativamente a studi multicentrici è la seguente:

- la prima pubblicazione deve essere basata sui dati consolidati di tutti i centri, analizzati come descritto nel Protocollo e come approvato dai ricercatori prima dell'inizio dello studio stesso;
- poichè gli studi multicentrici sono disegnati specificatamente per trarre conclusioni affidabili dalla totalità del campione studiato, la Società scoraggia la presentazione e/o la pubblicazione di dati parziali o relativi a sottogruppi di pazienti, a meno che ciò non sia approvato da tutti i ricercatori partecipanti allo studio e da Novartis. Poichè tuttavia le analisi centro-specifiche sono caratterizzate da una più ampia variabilità, i risultati ottenuti sono intrinsecamente meno affidabili. Pertanto valide conclusioni riguardanti la variabile principale dello studio possono essere tratte solo dalle analisi definite nel Protocollo;
- le riviste cui sono stati sottomessi manoscritti relativi a ricerche sponsorizzate dalla Società possono ricevere, a richiesta, una sinopsi del protocollo ed il pre-definito piano della analisi statistica. Questi documenti ed il loro contenuto sono di proprietà della Società.