

CONTRATTO PER SPERIMENTAZIONE CLINICA

TRA

Bristol-Myers Squibb International Corporation (Belgium Branch) con sede legale in Chaussee de la Hulpe 185, 1170-Bruxelles (Belgio) – VAT BE0415033504 che ha incaricato (a norma dell'art 19 della Direttiva 2001/20/EC) l'affiliata Italiana, Bristol-Myers Squibb S.r.l. con sede legale in Sermoneta (LT) Via del Murillo Km. 2,800 e sede secondaria in Roma Via Virgilio Maroso n.50, di gestire le attività di sperimentazione clinica in Italia (in seguito denominata "B-MS"),

E

L'AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA, con sede e domicilio fiscale in Sassari, Via Michele Coppino, 26, Codice fiscale e Partita I.V.A 02268260904 rappresentata dal Dott. Alessandro Cattani in qualità di Direttore Generale (di seguito denominata "ENTE") (singolarmente e/o collettivamente di seguito denominate "la/le Parte/Parti")

PREMESSO CHE

- I. B-MS ha attivato, sotto la responsabilità scientifica del prof. Nicola Glorioso, una sperimentazione clinica denominata "*CV185-048 - Apixaban verso Acido Acetilsalicilico (ASA) nella prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale che abbiano fallito o non siano sottoponibili al trattamento con antagonisti della Vitamina K: studio randomizzato in doppio cieco*" a seguito dell'approvazione da parte del competente Comitato Etico dell'Azienda Sanitaria Locale n°1 di Sassari che ha espresso parere favorevole nella seduta del 15 gennaio 2008.
- II. Essendo venute meno le condizioni per la permanenza dell'incarico del prof. Glorioso presso l'Azienda Sanitaria Locale n°1 di Sassari, il Comitato Etico di competenza ha rivalutato e in data 17 gennaio 2011 ha espresso parere favorevole allo svolgimento della sperimentazione insieme all'emendamento n°6 a d essa correlato inerente la fase "Long Term Open Label Extension" (LTOLE) presso l'Ambulatorio di Ipertensione Arteriosa Clinica Medica Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari.
- III. L'ENTE è dotato delle necessarie ed idonee strutture per l'esecuzione della Sperimentazione.
- IV. L'ENTE si è dichiarato disposto a svolgere la Sperimentazione in accordo con le norme di Buona Pratica Clinica, in particolare accettando le procedure di verifica, *audit* ed ispezione.
- V. L'ENTE ha approvato la Sperimentazione con delibera del Direttore Generale n. del/...../.....

Tutto ciò premesso,

SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE

ART. 1- OGGETTO

1.1 B-MS affida all'ENTE, che accetta alle condizioni di seguito indicate, la prosecuzione dell'esecuzione della Sperimentazione clinica secondo il Protocollo e relativi Emendamenti già approvati così come indicato nella premessa.

1.2 Nel rispetto delle norme vigenti in materia di sperimentazione, il Protocollo potrà essere modificato per iscritto, di comune accordo, dalle Parti, a richiesta di una di esse.

1.3 A chiusura di arruolamento già avvenuta lo scorso Dicembre 2009, la Sperimentazione attualmente comprende 24 pazienti di cui 21 randomizzati.

ART. 2- RESPONSABILI DELLA SPERIMENTAZIONE. PERSONALE.

2.1 Il responsabile scientifico della Sperimentazione per l'ENTE è il prof. Nicola Glorioso (di seguito lo "Sperimentatore"), che si assume la responsabilità della stessa. Egli potrà essere coadiuvato dal personale medico e/o infermieristico che abbia dato la propria disponibilità. Nessun personale estraneo all'ENTE, al di fuori di quello menzionato, potrà essere impiegato nella Sperimentazione.

2.2 Il referente B-MS per la conduzione scientifica della Sperimentazione è il Dr. Luigi Nardacchione.

2.3 La sperimentazione è monitorata da PPD Italy srl.

ART. 3 - MODALITÀ DI CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE

3.1 La Sperimentazione dovrà essere condotta in conformità con le vigenti disposizioni in materia ed eseguita secondo le clausole ed i metodi descritti nel Protocollo e negli altri documenti già consegnati, visionati ed accettati mediante sottoscrizione dello Sperimentatore.

3.2 L'ENTE s'impegna a condurre la Sperimentazione in conformità alle norme di Buona Pratica Clinica, previste come da D.M. 15 luglio 1997 e successive modifiche ed integrazioni.

3.3 B-MS s'impegna a fornire gratuitamente il Prodotto in studio nella quantità adeguata alla corretta esecuzione della Sperimentazione.

Inoltre, s'impegna a fornire allo Sperimentatore tutto il materiale scientifico in suo possesso (pubblicazioni, relazioni, ecc.) relativo alla ricerca in atto, compresa ogni informazione, non precedentemente nota concernente il Prodotto in esame che possa avere rilevanza ai fini della sicurezza e/o del risultato scientifico della Sperimentazione.

ART. 4 – CONSENSO INFORMATO

Lo Sperimentatore, prima di iniziare la Sperimentazione, deve aver acquisito il consenso informato al trattamento dei dati firmato dal paziente. Tale consenso dovrà essere prestato anche ai sensi e per gli effetti del D. Lgs. 196/03 Codice Privacy.

Le Parti, in qualità di titolari autonomi del trattamento dei dati ai sensi della Deliberazione n. 52 del 24 luglio 2008 del Garante per la Protezione dei Dati Personali, ciascuno per gli ambiti di propria competenza, si impegnano a rispettare il Codice in materia di protezione dei dati personali (D.lgs n. 196/2003) nonché le norme della Buona Pratica Clinica ex D.Lgs n. 211/2003. Si impegnano, inoltre, a trattare i dati dei pazienti arruolati, in particolare quelli sulla salute, esclusivamente in funzione della realizzazione della Sperimentazione e ai fini di farmacovigilanza.

ART. 5 – DURATA

5.1 Il presente Contratto decorre dalla data della sua sottoscrizione e si riterrà concluso al termine della Sperimentazione, che dovrà avvenire entro il 31 dicembre 2013.

5.2 Alla sua scadenza la Sperimentazione potrà essere proseguita con specifico accordo scritto tra le Parti, qualora lo giudichino necessario ed opportuno. In tal caso, le Parti concorderanno sia il periodo di rinnovo sia la somma da corrispondere all'ENTE per la sua esecuzione. In mancanza di accordo scritto il presente Contratto sarà considerato terminato alla data della sua scadenza e nulla sarà più dovuto all'ENTE.

5.3 B-MS potrà recedere dal presente Contratto, qualora ragioni fondate ed oggettive di natura organizzativa, funzionale o amministrativa rendessero oggettivamente impossibile la prosecuzione della Sperimentazione.

5.4 Al termine della Sperimentazione lo Sperimentatore consegnerà a B-MS una relazione finale sui risultati conseguiti. Lo sperimentatore principale deve conservare i documenti dello studio, nel rispetto di quanto previsto dalle GCP e dalla normativa vigente, per almeno 7 anni dal termine dello studio. Detta documentazione deve essere conservata nell'ambito della struttura di appartenenza dello sperimentatore principale. In caso di cessazione dal servizio, in seguito di dimissioni, trasferimento o per qualsiasi altra causa, i doveri di cui al presente comma faranno capo al direttore della struttura, se non diversamente disposto da quest'ultimo.

5.5 Resta inteso che le obbligazioni di cui ai successivi articoli 7 (Responsabilità Civile ed Assicurazione), 8 (Confidenzialità), 9 (Proprietà Industriale), 10 (Pubblicazioni) e 11 (Tutela dei dati personali), sopravvivranno all'estinzione, per qualsiasi causa, del presente Contratto.

ART. 6 – CORRISPETTIVO E MODALITÀ DI PAGAMENTO

6.1 Per l'esecuzione della Sperimentazione oggetto del presente Contratto, B-MS si impegna a versare all'Ente il corrispettivo (dettagliato nella Tabella A) per le visite

relative alla fase in doppio cieco effettuate presso l'Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari a partire dalla visita indicata nella Tabella B.

Tabella A	
Screening	592,00
Day 1	385,00
Month 1	177,00
Month 3	177,00
Month 6	177,00
Month 9	177,00
Month 12	393,00
Month 15	177,00
Month 18	177,00
Month 21	177,00
Month 24	258,00
Month 27	177,00
Month 30	177,00
Month 33	177,00
Month 36 EOT	393,00
1 Month post treatment Follow up	72,00

Tabella B	
Paziente	Visita
Pt 001	Month 18
Pt 002	Month 18
Pt 004	Month 18
Pt 005	Month 18
Pt 007	Month 12
Pt 008	Month 9
Pt 009	Month 9
Pt 010	Month 9
Pt 011	Month 9
Pt 012	Month 9
Pt 013	Month 9
Pt 014	Month 9
Pt 015	Month 9
Pt 016	Month 9
Pt 017	Month 6
Pt 018	Month 6
Pt 019	Month 6
Pt 020	Month 3
Pt 021	Month 3
Pt 022	Month 3
Pt 023	Screening
Pt 024	Screening

Inoltre, B-MS si impegna a versare all'Ente il corrispettivo come dettagliato nella Tabella C, per ogni paziente arruolato nella fase "Long Term Open Label Extension" (LTOLE).

Tabella C	
Initial LTOLE	179,00
Month 1 LTOLE	285,00
Month 6 LTOLE	300,00
Month 12 LTOLE	366,00
Month 18 LTOLE	300,00
Month 24 LTOLE	366,00
Month 30 LTOLE	300,00
Month 36 LTOLE	366,00
End of treatment LTOLE	370,00
Totale per paziente nella LTOLE	2.832,00

Successivamente al "Month 36 LTOLE" B-MS si impegna a versare all'Ente la somma di € 300,00 (trecento Euro) per ogni visita semestrale e la somma di € 366,00 (trecentosessantasei Euro) per ogni visita annuale.

Inoltre BMS corrisponderà per la fase in doppio cieco la somma di € 114,00 (centoquattordici Euro) per ogni visita non programmata eseguita per motivi di sicurezza e per ogni visita telefonica, e per la fase "Long Term Open Label Extension" (LTOLE) la somma di € 77,00 (settantasette Euro) per ogni visita non programmata eseguita per motivi di sicurezza e per ogni visita telefonica.

Per eventuali pazienti che a seguito della visita di screening dovessero risultare non arruolabili ai fini del Protocollo (Screening Failure) B-MS corrisponderà la somma di € 542,00 (cinquecentoquarantadue Euro). Il numero massimo di pazienti "Screening Failure" che possono essere rimborsati è specificato nella tabella sottostante ed è correlato al numero di pazienti randomizzati per centro.

Numero totale di pazienti randomizzati	Numero di Screen Failures pagabili
0 - 5 pazienti	2
6 - 10 pazienti	4
11 - 15 pazienti	6
16 - 20 pazienti	8
21 - 25 pazienti	10

Tali somme verranno corrisposte al termine della sperimentazione per ogni paziente arruolato e valutabile (correttamente trattato con il Prodotto in studio e del quale vi sia la valutazione completa della visita finale), i cui dati risultino analizzabili ai fini statistici previsti dal Protocollo, in base alle attività effettivamente eseguite e solo a seguito della verifica delle Schede Raccolta Dati (CRF) e la risoluzione soddisfacente di tutte le eventuali richieste di informazioni supplementari (Queries).

Per eventuali pazienti arruolati ed usciti dalla Sperimentazione prima della conclusione della stessa, verrà concordato un adeguato compenso proporzionale.

6.2 Tali somme verranno corrisposte all'ENTE entro sessanta giorni dalla data di ricevimento della fattura mediante bonifico bancario presso il Banco di Sardegna Ag. N. 1 c/c: 70188747 Codice ABI: 01015 Codice CAB: 17200 IBAN: IT.75.E.01015.17201.000070188747.

Le fatture dovranno essere intestate a Bristol-Myers Squibb International Corporation, Belgium Branch, Chaussée de la Hulpe 185, 1170-Bruxelles (Belgio) – Partita IVA: BE 0415033504 - e inviate a Bristol Myers Squibb - Regional Clinical Operations - Via Virgilio Maroso 50 – 00142 Roma.

Le prestazioni di cui al presente Contratto sono escluse dal campo di applicazione IVA ai sensi dell'art. 7 del DPR 633/72.

6.3 Per eventuali pazienti arruolati ed usciti dalla Sperimentazione prima della conclusione della stessa, verrà concordato un adeguato compenso in proporzione alle visite eseguite ed alle prestazioni erogate fino al momento dell'uscita del paziente dalla Sperimentazione.

6.4 Nel caso in cui la Sperimentazione dovesse essere interrotta per una delle ragioni di cui al precedente Art. 5, B-MS corrisponderà all'ENTE un importo proporzionale al periodo in cui la Sperimentazione si è svolta regolarmente.

6.5 Il compenso pattuito è comprensivo del valore d'uso, deterioramento e consumo delle apparecchiature e dei servizi già esistenti, nonché delle attività amministrative prestate dall'Ente.

ART. 7 – RESPONSABILITÀ CIVILE E ASSICURAZIONE

7.1 L'ENTE solleva B-MS da ogni responsabilità per eventuale inosservanza di disposizioni di legge imputabili allo stesso ENTE, nonché da ogni responsabilità per danni provocati ai pazienti nel caso di dolo o colpa grave da parte dell'ENTE.

L'ENTE s'impegna a prendere tutte le precauzioni in modo da garantire i pazienti da eventuali danni provocati dalla Sperimentazione.

7.2 B-MS dichiara di essere munita di idonea polizza assicurativa per responsabilità civile verso terzi derivante da sperimentazioni cliniche, per i danni causati alla salute dei pazienti e per i pregiudizi economici da essi conseguenti nonché per effetti collaterali, purché sia provato il nesso di causalità con il Prodotto oggetto della Sperimentazione.

Nella specie, la relativa polizza è stipulata con la compagnia assicuratrice B-MS International Insurance Company Limited ed è conforme alla normativa italiana attualmente in vigore.

ART. 8 – CONFIDENZIALITÀ

L'ENTE, nella persona dello Sperimentatore e dei suoi collaboratori, s'impegna ad osservare la massima riservatezza nei confronti di qualsiasi persona non autorizzata da B-MS sia circa i risultati ottenuti nel corso della Sperimentazione, sia circa fatti, informazioni, cognizioni e

documenti qualora ne venga a conoscenza sia casualmente sia attraverso informazioni fornite da B-MS stessa.

ART. 9 - PROPRIETÀ INDUSTRIALE

9.1 Le Parti convengono che i risultati della Sperimentazione sono di proprietà esclusiva di B-MS, che potrà liberamente utilizzare le relazioni e/o i risultati derivanti dalla stessa.

9.2 Per quei risultati suscettibili di brevettazione, le Parti riconoscono che tutti i diritti di sfruttamento ad essi relativi, in Italia ed all'estero, spettano in via esclusiva a B-MS, salvo il diritto degli inventori ad essere riconosciuti tali, nel rispetto delle normative vigenti.

L'ENTE non avrà diritto a nessun pagamento a titolo di royalty o ad altri compensi addizionali in merito ai suddetti risultati od invenzioni.

ART. 10 – PUBBLICAZIONI

10.1 Le Parti concordano che ogni e qualsiasi pubblicazione relativa ai risultati della Sperimentazione da parte dell'Ente, dello Sperimentatore e/o di eventuali altre persone potrà avvenire dopo la pubblicazione dei risultati dello studio multicentrico.

10.2 Qualora nessuna pubblicazione avvenga dopo 12 (dodici) mesi dal completamento della Sperimentazione, lo Sperimentatore potrà pubblicare i risultati della Sperimentazione seguendo la seguente procedura: a) lo Sperimentatore invierà a B-MS una copia del manoscritto per revisione ed eventuali modifiche prima della data di sottomissione al relativo giornale; b) B-MS rivedrà il manoscritto e potrà proporre modifiche ad esso entro il termine di 60 giorni. B-MS in ogni caso non potrà rifiutare il suo consenso alla pubblicazione senza una causa ragionevole. Lo Sperimentatore s'impegna a prendere in considerazione le modifiche proposte da B-MS a patto che non condizioneranno l'esattezza e/o il valore scientifico della pubblicazione.

Ulteriormente, nel caso che B-MS intenda proteggere con un diritto di proprietà intellettuale qualsiasi informazione contenuta nella pubblicazione, B-MS potrà richiedere di ritardare la pubblicazione per un periodo massimo di 90 giorni, per poter registrare brevettualmente e/o far valere in qualsiasi forma i suoi diritti di proprietà intellettuale. Tale periodo potrà essere prolungato mediante accordo scritto tra le Parti, qualora lo giudichino necessario ed opportuno.

ART. 11 – TUTELA DEI DATI PERSONALI.

B-MS e l'ENTE, debitamente informati in merito a quanto previsto dagli artt. 7 e 13 del D. Lgs. 196/03 - Codice Privacy, prestano il loro consenso e danno espressa autorizzazione affinché i loro dati personali vengano da loro stessi reciprocamente trattati e/o comunicati, per le seguenti finalità: a) adempimento di specifici obblighi contabili e fiscali; b) gestione ed esecuzione del rapporto e degli obblighi contrattuali; c) attività di ricerca e sperimentazione;

d) finalità connesse ad obblighi previsti da leggi, da regolamenti o dalla normativa comunitaria nonché da disposizioni impartite da Autorità a ciò legittimate dalla legge; e) gestione del contenzioso; f) finalità statistiche; g) servizi di controllo interno.

I medesimi dati potranno essere comunicati e/o trasmessi alle società appartenenti al gruppo B-MS, all'interno e/o all'esterno del territorio nazionale.

Le previsioni di cui al presente articolo assolvono i requisiti d'informativa e consenso di cui al D. Lgs. 196/03 - Codice Privacy.

ART. 12 - RISOLUZIONE PER INADEMPIENZA E DIRITTO DI RECESSO

Qualora una delle Parti sia inadempiente anche ad una sola delle proprie obbligazioni e non rimedi a tale inadempimento entro 30 (trenta) giorni dal ricevimento della relativa diffida ad adempiere trasmessa tramite raccomandata AR, l'altra Parte potrà risolvere immediatamente il presente Contratto dando comunicazione scritta tramite raccomandata AR.

ART. 13 – CONTROVERSIE

Per qualsiasi controversia fra le Parti, relativa all'interpretazione, esecuzione e risoluzione del presente Contratto, ed a qualsiasi inerente ragione di dare o avere, sarà competente in via esclusiva il Foro di Sassari.

ART. 14- SPESE CONTRATTUALI E FISCALI

Il presente contratto è soggetto a registrazione solo in caso d'uso e a tassa fissa ai sensi degli artt. 5 e 40 del D.P.R. n.131 del 26.4.1986. Le spese di registrazione saranno comunque a carico della Parte che la richiede.

ART. 15 - CLAUSOLE GENERALI.

15.1 Il presente Contratto (comprese le sue Premesse e gli Allegati) è, entro i limiti del suo oggetto, l'unica fonte attualmente in vigore per il regolamento dei relativi rapporti intercorrenti tra le Parti e annulla e sostituisce ogni precedente accordo verbale o scritto tra le Parti avente lo stesso oggetto.

15.2 Ciascuna delle Parti dichiara e garantisce all'altra che i firmanti sotto indicati hanno pieno titolo e diritto per stipulare il presente Contratto e di non essere a conoscenza di alcun impedimento che possa invalidare la propria capacità di eseguire i propri obblighi in base al presente Contratto.

15.3 L'eventuale invalidità o nullità di una o più clausole del presente Contratto non importa la nullità dell'intero Contratto.

Le clausole devono essere interpretate nel senso in cui possano avere qualche effetto e in armonia con quello che è lo scopo del presente Contratto.

15.4 Tutte le comunicazioni inerenti al presente Contratto dovranno essere inviate per fax e/o posta elettronica all'ultimo indirizzo dichiarato dall'altra Parte, ad eccezione dei casi nei quali si richiede espressamente la conferma mediante lettera raccomandata A.R.

15.5 Il presente Contratto non può essere emendato o modificato se non per mezzo di un nuovo documento scritto, firmato dalle Parti.

15.6 Le Parti si danno atto e riconoscono che ogni singola clausola e obbligazione del presente Contratto è stata debitamente redatta, compresa e accettata da ciascuna Parte come risultato di giuste e reciproche negoziazioni; di conseguenza non sono applicabili gli articoli 1341 e 1342 del Codice Civile.

Letto, approvato e sottoscritto nelle date sottoindicate.

BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION (Belgium Branch)

Firma _____

Nome/Titolo _____

Data _____

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI SASSARI

Firma _____

Dott. Alessandro Cattani/Direttore generale

Data _____

LO SPERIMENTATORE

Firma _____

Prof. Nicola Glorioso

Data _____