

Contratto per Studio Osservazionale Non Interventistico ML25728 TRUST

*“Pazienti con artrite reumatoide in trattamento con Tocilizumab nella reale pratica clinica:
benefici clinici e profilo di safety”*

Tra

- **Roche S.p.A.** - società unipersonale, 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 Sociale € 34.056.000 i.v., rappresentata dai procuratori Dr.ssa Antonella Ferrario e Dr.ssa Rossana Benetti (d’ora innanzi denominata semplicemente “Roche”)

e

- **Azienda Ospedaliero - Universitaria di Sassari** con sede legale in Via Michele Coppino, 26, 07100 Sassari, Codice Fiscale e Partita IVA n.02268260904 nella persona del Direttore Generale Dr. Alessandro Carlo Cattani (d’ora innanzi denominata semplicemente “Azienda”) dall’altra,

PREMESSO:

- a) che Roche opera nel settore della ricerca, produzione e commercializzazione di farmaci ed ha perciò interesse a sviluppare progetti di studio osservazionale e ricerca clinica;
- b) che Roche è interessata all’esecuzione dello studio osservazionale ML25728 TRUST *“Pazienti con artrite reumatoide in trattamento con Tocilizumab nella reale pratica clinica: benefici clinici e profilo di safety”*;
- c) che l’Azienda possiede le competenze tecniche e scientifiche per condurre e coordinare lo studio in questione, presso il Servizio di Reumatologia dell’A.O.U. di Sassari, sotto la diretta responsabilità del Prof. Giuseppe Passiu ;
- d) che Roche ha ottenuto il Parere Unico dal Comitato Etico del Centro Coordinatore Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo di Pavia in data 14/02/2011;

e) che Roche ha ottenuto dal Comitato Etico "Comitato di Bioetica della ASL di Sassari" in data 13/06/2011(verbale n. 971) il parere favorevole all'esecuzione dello studio;

Tutto ciò premesso, quale parte integrante e sostanziale, tra le parti

SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE

Articolo 1

Protocollo

Il presente studio osservazionale, da effettuarsi presso il Servizio di Reumatologia dell'A.O.U. di Sassari, sarà svolto in conformità al protocollo numero ML25728 TRUST intitolato "*Pazienti con artrite reumatoide in trattamento con Tocilizumab nella reale pratica clinica: benefici clinici e profilo di safety*".

A tal fine l'Azienda espressamente dichiara di conoscere e di approvare il suddetto protocollo, garantendo altresì di essere in grado e di impegnarsi a condurre lo studio secondo le procedure previste dallo stesso.

Eventuali modifiche al protocollo dovranno essere concordate dalle parti in forma scritta.

Roche si impegna ad inviare al Comitato Etico ogni eventuale emendamento sostanziale apportato al protocollo.

Articolo 2

Inizio e durata dello studio

Lo studio avrà la durata di circa 2 anni, con un periodo di arruolamento di 12 mesi dall'apertura del primo centro clinico. Lo studio ha avuto inizio a livello internazionale ad aprile 2011 e sarà completato a dicembre 2013.

Le parti potranno modificare per iscritto e di comune accordo la data di termine del presente contratto in relazione all'andamento dell'arruolamento dei pazienti ed al raggiungimento degli end point previsti.

Articolo 3

Numero pazienti arruolati

Per la conduzione dello studio è stato previsto il coinvolgimento di circa 60 centri con arruolamento di circa 300 pazienti, pari a 5 pazienti/centro. Essendo l'arruolamento di tipo competitivo, tale numero potrà variare in base alle necessità dell'arruolamento e comunque nel rispetto di quanto previsto nel Protocollo.

Il mancato arruolamento di almeno 3 pazienti entro 6 mesi dall'apertura del centro attribuirà a Roche la facoltà di interrompere lo studio con effetto immediato senza che ciò comporti alcun diritto di risarcimento in capo all'Azienda.

Articolo 4

Aspetti finanziari

Roche provvederà al supporto finanziario dello studio, secondo il prospetto di pagamento accluso (Allegato A) e facente parte integrante di questo accordo, secondo le condizioni stabilite nello stesso.

Articolo 5

Eventi avversi seri

Tutti gli eventi avversi seri insorti durante lo studio, devono essere descritti negli appositi moduli e comunicati a Roche secondo i tempi stabiliti dal protocollo, nonché secondo quanto previsto dalla normativa vigente.

Il referente per le procedure di farmacovigilanza di Roche è il Dr. Mauro Piatti.

Articolo 6

Documenti e materiale (occorrenti per lo studio osservazionale)

Tutto il materiale necessario alla conduzione dello studio, relativamente alle procedure espressamente richieste dal protocollo, sarà fornito gratuitamente da Roche. Tale materiale deve essere utilizzato solo per lo studio in oggetto e non può essere utilizzato per qualsiasi altro scopo ed in tal senso l'Azienda si obbliga espressamente.

L'Azienda si impegna a restituire a Roche, alla fine dello studio, il materiale non utilizzato.

L'Azienda si obbliga a conservare e custodire la documentazione relativa allo studio assumendosi ogni responsabilità per quanto attiene alla sicurezza della conservazione e alla contabilità di tutto il materiale fornito per lo studio osservazionale.

Articolo 7

Consenso del soggetto

L'Azienda per il tramite dello sperimentatore incaricato, si impegna ad ottenere, prima di qualsiasi attività inerente allo studio, il consenso informato sottoscritto da ciascun paziente nella versione approvata dal Comitato Etico.

A tal fine l'Azienda, per il tramite dello sperimentatore incaricato, si impegna a fornire al soggetto tutte le informazioni relative allo studio in conformità alle vigenti disposizioni di legge ed in conformità ai principi etici contenuti nella dichiarazione di Helsinki.

L'Azienda si impegna altresì, per il tramite dello sperimentatore incaricato, ad ottenere la sottoscrizione da parte del paziente di un nuovo consenso informato, ogni qualvolta tale documento sia modificato e tale modifica sia approvata dal Comitato Etico.

Sarà cura di Roche fornire all'Azienda i documenti di informazione destinati ai soggetti da arruolarsi e da consegnare agli stessi al fine di ottenere il consenso informato.

Articolo 8

Privacy

Le Parti, nelle rispettive qualità di Titolari autonomi del trattamento dei dati, si impegnano a rispettare le disposizioni di cui al D. Lgs. 196/03 e successive modifiche ("Codice della privacy"), nonché le "Linee guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali" con particolare riferimento ai profili relativi alle modalità di trattamento dei dati, ai requisiti dei dati, alla designazione di Responsabili ed Incaricati e alla custodia e sicurezza delle informazioni.

Le Parti si impegnano, ciascuna per la parte di propria competenza, ad adottare tutte le misure di sicurezza sia tecniche sia organizzative imposte dalle norme applicabili per proteggere i dati raccolti nell'esecuzione dello Studio contro ogni accidentale o illegittima distruzione o accidentale perdita e danno, alterazione, divulgazione o accesso non autorizzati e contro tutte le altre illegittime e non autorizzate forme di trattamento.

Roche, in particolare, predispone idonea informativa che verrà fornita agli interessati dall'Azienda con indicazioni specifiche relative a:

- a. il ruolo svolto da Roche riguardo al trattamento dei dati e le finalità e modalità di quest'ultimo;
- b. i soggetti o le categorie di soggetti ai quali i dati possono essere comunicati o che possono venirne a conoscenza in qualità di Responsabili o di Incaricati;
- c. la natura dei dati trattati da Roche e la circostanza che tali dati possano essere trasmessi all'estero, anche al di fuori dell'Unione Europea;
- d. l'esercizio del diritto d'accesso e gli altri diritti in materia di dati personali nei confronti di Roche e degli altri soggetti eventualmente destinatari dei dati (artt. 7 e 8 del Codice della privacy).

Roche inoltre predispone il modulo per l'acquisizione del consenso al trattamento dei dati, che verrà sottoposto agli interessati tramite l'Azienda con cui gli interessati autorizzano gli Sperimentatori a far esaminare la documentazione medica originale dei pazienti da parte del personale di Roche addetto al monitoraggio (o delle società esterne che eseguono per conto di Roche il monitoraggio e la verifica dello studio), dei componenti del Comitato Etico e delle Autorità sanitarie competenti al fine di verificare le procedure dello studio e/o l'accuratezza dei dati raccolti.

L'Azienda provvederà a raccogliere e a conservare presso i propri archivi - unitamente alla documentazione relativa allo studio, per il periodo indicato nell'art. 10 - il consenso al trattamento da parte di Roche dei dati personali dei pazienti partecipanti allo studio.

I dati personali degli Sperimentatori coinvolti nello studio e comunicati a Roche saranno oggetto di trattamento da parte di quest'ultima conformemente a quanto previsto dal Codice della privacy.

Con riferimento ai propri dati personali, le Parti, debitamente informate in merito a quanto previsto dall'art. 13 del Codice della privacy, nonché ai sensi dell'art. 24 lett. b) del Codice stesso, danno espressa autorizzazione affinché i loro dati vengano reciprocamente trattati e/o comunicati, per le seguenti finalità:

- adempimento degli obblighi contrattuali;
- verifica del corretto adempimento degli obblighi contrattuali;
- amministrazione dei fornitori;
- gestione dei contratti, degli ordini, delle spedizioni e delle fatture;



- adempimento di obblighi di legge anche di natura fiscale e contabile;
- esigenze difensive;
- pubblicazioni siti internet.

Articolo 9 Monitoraggio

Lo studio osservazionale sarà monitorato da personale della CRO Yghea, Divisione di Bioikos Ambiente S.r.l. che dovrà essere autorizzato ad avere accesso a tutte le informazioni risultanti da questo studio, che sono di esclusiva proprietà di Roche.

L'Azienda si impegna a garantire al monitor, ai sensi del D.M. 15/07/1997 e 19/03/1998, la possibilità di verificare gli esami di laboratorio ed ogni altro documento relativo ai pazienti allo scopo di verificare la corretta compilazione del consenso informato, l'attendibilità dei dati contenuti nelle schede di raccolta dati (d'ora in poi definite Case Report Forms o CRFs) e la coerenza e correttezza dei dati riportati, nel rispetto della D. Lgs. 196/2003 e delle Linee guida del Garante della Privacy del 24/07/2008.

La segretezza delle informazioni relative ai pazienti verrà rispettata, in accordo con le vigenti leggi italiane.

Articolo 10 Source Documents e Schede Raccolta Dati (CRF)

L'Azienda si impegna:

- a compilare, per ogni soggetto che partecipa allo studio, la CRF appositamente realizzata da Roche (o suo delegato) e garantisce espressamente la completezza, l'accuratezza e la veridicità dei dati riportati;
- a tenere distinte ed aggiornate le CRF e le cartelle cliniche ospedaliere (e relativi documenti allegati) allo scopo di verificare l'attendibilità dei dati;
- a conservare e custodire tutta la documentazione relativa allo studio in un luogo sicuro per quindici (15) anni dalla conclusione dello stesso.

Articolo 11 Ispezione e controllo di qualità

Il presente studio osservazionale potrà eventualmente essere sottoposto ad ispezione, in qualunque momento, da parte delle Autorità Sanitarie (italiane o straniere) e/o da parte di Roche o suoi rappresentanti allo scopo di verificare l'autenticità dei dati raccolti e l'aderenza della ricerca al protocollo di studio.

In conseguenza di ciò, l'Azienda si impegna ad informare i pazienti che parteciperanno allo studio che i documenti clinici ad essi relativi potrebbero essere ispezionati anche da parte di terzi non espressamente coinvolti nella ricerca.

La segretezza delle informazioni relative ai soggetti verrà rispettata, in accordo con le vigenti disposizioni di legge.

Articolo 12

Norme di Buona Pratica Clinica

Roche e l'Azienda dichiarano e si impegnano a condurre lo studio osservazionale in conformità alle leggi e alle Norme di Buona Pratica Clinica e alle normative applicabili vigenti in materia di studi osservazionali attualmente in vigore in Italia.

Articolo 13

Risoluzione

Roche si riserva il diritto di richiedere la risoluzione del presente contratto, fatto salvo il risarcimento del danno, e quindi l'interruzione immediata dello studio osservazionale, nel caso di violazione da parte dell'Azienda di termini o degli obblighi assunti con il presente contratto, nonché di quelli contenuti nel protocollo.

Tuttavia nel caso in cui le suddette irregolarità nella conduzione dello studio siano suscettibili di rettifica, Roche potrà, a sua discrezione, assegnare un termine di trenta (30) giorni entro il quale l'Azienda dovrà provvedere alla loro rettifica. Qualora ciò non avvenga nel suddetto termine, lo studio dovrà considerarsi risolto.

Articolo 14

Recesso

Ciascun contraente ha il diritto di recedere dal presente contratto con un preavviso scritto di almeno trenta (30) giorni.

Qualora Roche receda dal presente contratto si impegna a rimborsare all'Azienda tutte le spese sostenute in esecuzione dello studio fino al momento dello scioglimento del contratto compreso il contributo previsto per ogni paziente arruolato in conformità al protocollo di studio fino a quel momento, senza che null'altro sia dovuto ad alcun titolo.

Sia nel caso in cui receda l'Azienda sia nel caso in cui receda Roche, quest'ultima manterrà la piena proprietà sui dati raccolti fino al momento del recesso.

Tutte le CRF incomplete dovranno essere completate e restituite a Roche assieme alle restanti CRF ed al rimanente materiale per lo studio.

Articolo 15

Diritti di proprietà

Tutti i risultati derivanti dallo studio osservazionale ML25728 TRUST sono di proprietà esclusiva di Roche che potrà liberamente utilizzare le relazioni e/o i risultati derivanti dallo stesso. Ogni e qualsiasi presentazione a congressi scientifici e/o pubblicazione relativa ai risultati dello studio da parte degli Sperimentatori ed eventuali altre persone, non potranno avvenire senza la preventiva autorizzazione scritta da Roche S.p.A.: ciò consentirà a Roche di proteggere la proprietà delle

informazioni generate e di fornire commenti basati su dati provenienti da altri studi ancora non disponibili agli Sperimentatori.

Nel caso che da questo studio risulti qualsiasi innovazione e/o miglioramento, attesi o meno, Roche avrà diritto di brevetto su di essi e le predette innovazioni/migliorie rimarranno di proprietà di Roche. Gli sperimentatori coinvolti nello studio accettano di fornire a Roche tutta l'assistenza richiesta per ottenere qualsiasi brevetto, compresa l'esecuzione di documenti legali.

Articolo 16

Pubblicazione dei risultati

Roche si impegna a garantire la pubblicazione e la divulgazione dei risultati derivanti dallo studio ML25728 TRUST una volta concluso lo studio, anche in caso di risultati negativi e a darne comunicazione a tutti gli Sperimentatori.

I risultati saranno pubblicati riportando i nominativi dei referenti dei centri in base alla numerosità dei pazienti arruolati alla visita basale. Centri che completeranno il follow-up a 12 mesi limitatamente ad un numero di pazienti inferiore a 4 non saranno citati.

Roche, in qualità di promotore, avrà il diritto di proprietà e sfruttamento economico dei dati dello studio complessivamente raccolti presso tutti i centri partecipanti, fermo restando il diritto di utilizzazione da parte di ogni centro sperimentale, dei dati raccolti presso il centro medesimo in accordo con art. 5, comma 3 del D.M. del 12/05/2006 a fini didattici e di ricerca all'interno dell'Azienda stessa.

Eventuali presentazioni e/o analisi dei risultati da parte degli sperimentatori, prima della loro pubblicazione, potranno essere effettuate in accordo con Roche.

In accordo agli standard editoriali e agli aspetti etici, Roche fornirà, in linea generale, supporto a pubblicazioni che scaturiranno dall'elaborazione dei dati aggregati provenienti dalla raccolta multicentrica nella loro interezza e non dalla raccolta dei dati provenienti dai singoli centri. Nell'eventualità si presentassero queste ultime condizioni, sarà designato un coordinatore scientifico attraverso opportuno accordo tra le parti.

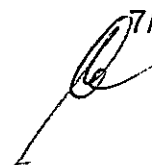
L'Azienda si impegna ad inviare a Roche, prima della comunicazione al pubblico, gli abstract, gli articoli e quant'altro, almeno quarantacinque giorni prima, affinché Roche possa valutare se all'interno della documentazione inviata sussistano o meno informazioni confidenziali. In caso affermativo il centro sperimentale su richiesta di Roche provvederà alla loro rimozione.

Articolo 17

Violazione ai criteri di arruolamento

L'Azienda si impegna ad arruolare nello studio soltanto i soggetti che rispondano ai requisiti di inclusione ed esclusione relativi allo studio stesso, contenuti nel protocollo.

Qualora dei soggetti arruolati non soddisfino o violino i criteri di inclusione/esclusione sopra indicati, Roche non corrisponderà il contributo economico previsto, per ogni paziente, nell'allegato A.

 7/11

Articolo 18

Esclusione di rapporto di impiego

Nulla in questo accordo configura un rapporto di impiego tra le parti.

Articolo 19

Incarico

Entrambe le parti convengono che questo accordo implica la personale direzione e partecipazione allo studio da parte del Prof. Giuseppe Passiu, in qualità di Sperimentatore Principale.

Il presente studio osservazionale non potrà essere affidato dall'Azienda a terzi senza il consenso scritto di Roche.

Articolo 20

Legge vigente

Questo accordo è da considerarsi preparato in conformità con e sottoposto alle vigenti leggi italiane.

Articolo 21

Disposizioni generali

Questo contratto, unitamente agli allegati e al protocollo cui si riferisce, approvato dal Comitato Etico come indicato in premessa e successivi eventuali emendamenti, costituisce l'accordo fra le parti contraenti per la conduzione dello studio osservazionale.

Qualora sorgessero conflitti di interpretazione fra il protocollo e questo contratto, essi saranno decisi in base a quest'ultimo.

Qualsiasi modifica al presente contratto non sarà valida e vincolante ove non risulti da uno scritto firmato dalla parte nei cui confronti viene invocata.

Qualsiasi comunicazione da inviarsi ai sensi del presente contratto dovrà essere effettuata per iscritto e inviata a mezzo raccomandata a.r. , telegramma o telefax ai seguenti indirizzi:

Roche S.p.A. – società unipersonale

Direzione Medical Affairs

& Clinical Operations

Viale G. B. Stucchi n. 110

20900 MONZA (MB)

Dr.ssa Arianna Avitabile

Tel. 039/2474732 – fax n. 039/2475117

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari

Via Michele Coppino n°26

07100 SASSARI

Att. Dr.ssa Chiara Seazzu

Tel.0792830632-fax 0792830601

L'eventuale tolleranza di una delle parti di comportamenti dall'altra posti in essere in violazione delle disposizioni contenute in questo contratto non costituisce rinuncia ai diritti derivanti dalla disposizioni violate né al diritto di esigere l'esatto adempimento di tutti i termini e condizioni qui previsti.



Le rubriche dei singoli capitoli sono state poste al solo scopo di facilitare la lettura di questo contratto e, pertanto, di esse non dovrà tenersi conto ai fini dell'interpretazione dello stesso. Questo contratto (e così i relativi allegati) è redatto e sottoscritto in tre originali, uno per Roche e due per l'Azienda.

Le disposizioni previste nel presente contratto sono state oggetto di ampia contrattazione negoziale tra le parti e sono state condivise ed accettate di comune accordo senza alcuna imposizione da una parte nei confronti dell'altra.

Articolo 22

Foro competente

Qualsiasi controversia dovesse sorgere tra le parti circa la validità, l'interpretazione, l'esecuzione e la risoluzione del presente contratto, sarà attribuita alla competenza esclusiva del tribunale di Sassari.

Letto, confermato, sottoscritto

Monza, 19 ottobre 2011

Roche S.p.A.

Dr.ssa Antonella Ferrario

Ethics and Administrative Trial Manager

Dr.ssa Rossana Benetti

Affiliate Process & Training Manager

Sassari, li 29.10.2014

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari

Dr. Alessandro Carlo Cattani

Il Direttore Generale

PROSPETTO ECONOMICO

1. Rimborso spese per l'esame del protocollo ML25728 TRUST da parte del Comitato Etico
€ 2.584,09
2. Nr. pazienti previsti: circa 5
3. Importo riconosciuto per ogni caso completato e valutabile, inteso come paziente arruolato che abbia completato i 12 mesi di follow-up: € 700,00 (*settecento/00*) + IVA
4. Per ogni eventuale ulteriore paziente trattato dal Centro sarà riconosciuto lo stesso importo di € 700,00 (*settecento/00*) + IVA purchè completato e valutabile.
5. Non vi sarà contributo per violazione dei criteri di inclusione/esclusione.
6. La cifra concordata include i seguenti oneri finanziari ed organizzativi:
 - attività professionale dello Sperimentatore e dei suoi collaboratori inclusa la compilazione di tutta la documentazione relativa allo studio;
 - utilizzo di ambienti ed apparecchiature dell'Azienda per i fini del protocollo;
7. Per la conduzione dello studio e per tutta la sua durata Roche si farà carico direttamente dei seguenti oneri:
 - materiali cartacei d'uso (scheda raccolta dati, ecc.);
 - attività di training per la compilazione della scheda raccolta dati;
 - elaborazione dei dati finali, compresa l'analisi statistica e la stesura del rapporto finale;
 - spese di viaggio, vitto ed alloggio degli sperimentatori per la eventuale partecipazione a riunioni organizzative (es. Investigator's meeting).

Tranches di pagamento

- € 300,00 (*trecento/00*) + IVA/paziente arruolato (firma del Modulo di Consenso Informato)
- € 400,00 (*quattrocento/00*) + IVA/paziente completato e valutabile (per paziente completato e valutabile si intende un paziente arruolato che abbia completato i 12 mesi di follow-up)

Per paziente arruolato si intende un paziente che soddisfi i criteri di selezione previsti dal protocollo. Per paziente valutabile si intende un paziente arruolato nello studio i cui dati possano essere utilizzati in tutto e in parte ai fini degli obiettivi dello studio.

Per paziente completato si intende un paziente che abbia seguito tutto l'iter previsto dal protocollo.

Il pagamento delle tranches sopra riportate verrà effettuato entro 60 giorni dalla presentazione di regolare fattura con scadenza annuale, sulla base dei pazienti effettivamente arruolati, completati e valutabili durante l'anno per ogni anno di osservazione.

Le fatture potranno essere emesse solo successivamente alla comunicazione da parte di Roche del numero d'ordine relativo. Si richiede, pertanto, di contattare Roche, sig.ra Federica Araldi (tel. 039/247.517, e-mail: federica.araldi@roche.com)

Fatturazione

intestazione fattura

Roche S.p.A.
V.le G.B. Stucchi 110
20900 Monza (MB)
P.IVA 00747170157

spedizione fattura

in formato pdf al seguente indirizzo di posta elettronica:
monza.fornitori@roche.com
oppure, in alternativa, spedita per posta al seguente
indirizzo:
Roche S.p.A.
Att.ne Ufficio Contabilità Fornitori Monza
V.le G.B. Stucchi 110
20900 Monza (MB)

anticipandone una copia via fax al numero 039/247 5117 – att. Sig.ra Federica Araldi (tel. 039/247 5178- e.mail: federica.araldi@roche.com)


Il contributo di cui al punto 3) del prospetto economico, verrà corrisposto annualmente, sulla base dell'attività effettivamente svolta dall'Azienda mediante bonifico bancario intestato a:

IBAN: IT75E0101517201000070188747

Inoltre nella fattura dovrà essere indicato quanto segue:

- numero dello studio e nome dello sperimentatore a cui il pagamento si riferisce;
- numero di conto corrente bancario e relativa intestazione, nome e indirizzo banca con relativi codici ABI, CAB e CIN e IBAN;
- numero di telefono e nominativo dell'ente responsabile della fatturazione.

Il pagamento delle fatture sarà effettuato a 60 giorni data fattura fine mese (d.f.f.m.), dietro presentazione di regolare fattura rilasciata dall'Azienda.

 11/11