DETERMINA DEL DIRETTORE DELLA AREA VASTA N. 3
N. 116 DEL 4 FEB. 2016

Oggetto: Autorizzazione allo Studio di Fase III randomizzato in aperto per valutare l'efficacia di MPDL3280A in combinazione con carboplatino+nab-Paclitaxel in pazienti affetti da carcinoma polmonare -codice:GO29537-Sperimentatore Dott. L.Latini.

IL DIRETTORE DELLA AREA VASTA N. 3

-.-.-

VISTO il documento istruttorio, riportato in calce alla presente determina, dal quale si rileva la necessità di provvedere a quanto in oggetto specificato;

RITENUTO, per i motivi riportati nel predetto documento istruttorio e che vengono condivisi, di adottare il presente atto;

VISTA l'attestazione del Dirigente del Servizio Bilancio e del Servizio Controllo di Gestione;

-DETERMINA-

1. di autorizzare la conduzione dello Studio di Fase III, multicentrico, randomizzato, in aperto per valutare l'efficacia di MPDL3280A in combinazione con carboplatino+nab-Paclitaxel in pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule non squamoso di stadio IV non precedentemente trattati con chemioterapia -codice: GO29537, come da parere favorevole espresso nella seduta del 17/12/2015 prot. 2015 0464 AS, dal Comitato Etico Regionale delle Marche;

2. di dare atto che lo Studio sarà condotto dallo sperimentatore Dott. Luciano Latini presso l'U.O. di Oncologia dell'Area Vasta 3 del Presidio Ospedaliero di Macerata;

3. di approvare e sottoscrivere la convenzione con PPD Italy s.r.l., con sede legale in a Segrate (MI) che agisce in nome e per conto dello Sponsor F.Hoffmann-La Roche LTd, che si allega al presente atto quale parte integrante e sostanziale dello stesso;

4. di dare atto che la presente determina non è sottoposta a controllo ai sensi dell'art. 4 della Legge 412/91 e dell'art. 28 della L.R. 26/96 e s.m.i.;

5. di trasmettere il presente atto al Collegio Sindacale a norma dell'art. 17 della L.R. 26/96 e s.m.i..

IL DIRETTORE AREA VASTA
Dott. Alessandro Maccioni

Per il parere infrascritto:

SERVIZIO U.O.C. CONTROLLO DI GESTIONE E U.O.C. SERVIZIO BILANCIO

Vista la dichiarazione espressa dal Responsabile del Procedimento, si attesta che dalla presente determina non deriva alcuna spesa.

Il Dirigente del Controllo di Gestione
(Paolo Gubbinelli)

Il Dirigente del Servizio Bilancio
(Dott.ssa Lucia Busebi)

La presente determina consta di n. 28 pagine di cui n. 23 pagine di allegati cartacei

- DOCUMENTO ISTRUTTORIO -

U.O. C. Legale Contenzioso e Assicurativo

Normativa di riferimento

- *D.M. 15/07/1997 "Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche e medicinali"*
- *D.M. 18/03/1998 "Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei comitati etici per la sperimentazione clinica dei medicinali"*
- *D.M. 12/05/2006 "Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei comitati etici per le sperimentazioni cliniche e medicinali"*
- *Determina DG Asur n. 3 del 3/01/2008 "Linee guida in materia di istituzione, organizzazione e funzionamento dei Comitati Etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali"*
- *Determina DG Asur n. 381 del 9/05/2008 "Integrazione e modifica della Determina n. 3 del 3/01/2008 concernente l'istituzione e costituzione del Comitato Etico dell'Asur"*
- *D.G.R. Marche n. 1031 del 18/09/2006 "Malattie rare – revisione dell'applicazione in ambito regionale del D.M. 279/2001. Individuazione di altre funzioni di interesse regionale"*
- *Parere del Comitato Etico. Prot. n. 2015 0464 AS del 17/12/2015*

Motivazione:

La PPD Italy s.r.l., con sede legale in Segrate (MI) che agisce in nome e per conto dello Sponsor F.Hoffmann-La Roche LTd, ha proposto al Comitato Etico Regionale delle Marche la sperimentazione di uno "Studio di Fase III, multicentrico, randomizzato, in aperto per valutare l'efficacia di MPDL3280A in combinazione con carboplatino+nab-Paclitaxel in pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule non squamoso di stadio IV non precedentemente trattati con chemioterapia -codice GO29537" da effettuarsi presso l'U.O. di Oncologia dell'Area Vasta 3 del Presidio Ospedaliero di Macerata.

Il Comitato Etico Regionale delle Marche ha espresso nella seduta del 17/12/2015, parere favorevole prot. n. 2015 0464 AS, alla sperimentazione di cui trattasi.

Il programma dello Studio in oggetto, verrà condotto e sviluppato dallo sperimentatore principale Dott. Luciano Latini Dirigente Medico dell'U.O. di Oncologia del Presidio Ospedaliero di Macerata.

Le somme come stabilite dalla convenzione, allegata alla presente determina, una volta introitate dalla Area Vasta 3 potranno essere corrisposte in una percentuale comunque non superiore in ogni caso all'80% al personale medico della Divisione che ha effettuato lo studio, a condizioni che versi in regime di rapporto esclusivo con il SSN ed in presenza di relativo credito orario.

Gli aventi titolo all'interno dell'Unità Operativa sono individuati dallo sperimentatore ed ugualmente la percentuale di riparto tra gli stessi, allo sperimentatore compete, inoltre, di relazionare e quantificare le spese sostenute dall'Area Vasta 3 per l'esecuzione del presente studio in quanto non soggette a specifico rimborso da parte della Società.

Ove la realizzazione dello studio comporti oneri di spesa non previsti né prevedibili al momento della stipula, la quota da destinarsi all'equipe sarà proporzionalmente ridotta.

Lo studio dovrà essere condotto nel rispetto delle vigenti normative in materia di studi clinici nonché nel rispetto delle disposizioni di cui al D. Lgs. 196/2003 ss.mm.ii. in materia di privacy ed alle linee guida del 24/07/2008 del Garante per la protezione dei dati personali.

Alla luce di quanto sopra esposto, esaminato il testo della convenzione che regolamenta il rapporto fra le parti, formulata dalla PPD Italy s.r.l., che agisce in nome e per conto dello Sponsor F.Hoffmann-La Roche LTd si propone:

- di autorizzare la conduzione dello Studio di "Fase III, multicentrico, randomizzato, in aperto per valutare l'efficacia di MPDL3280A in combinazione con carboplatino+nab-Paclitaxel in pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule non squamoso di stadio IV non precedentemente trattati con chemioterapia -codice: GO29537", come da parere favorevole espresso nella seduta del 17/12/2015 prot. 2015 0464 AS, dal Comitato Etico Regionale delle Marche;

- di dare atto che lo Studio sarà condotto dallo sperimentatore Dott. Luciano Latini presso l'U.O. di Oncologia dell'Area Vasta 3 del Presidio Ospedaliero di Macerata;

- di approvare e sottoscrivere la convenzione con PPD Italy s.r.l., con sede legale in a Segrate (MI) che agisce in nome e per conto dello Sponsor F.Hoffmann-La Roche LTd si allega al presente atto quale parte integrante e sostanziale dello stesso;

- di dare atto che la presente determina non è sottoposta a controllo ai sensi dell'art. 4 della Legge 412/91 e dell'art. 28 della L.R. 26/96 e s.m.i.;

- di trasmettere il presente atto al Collegio Sindacale a norma dell'art. 17 della L.R. 26/96 e s.m.i..

Il Funzionario Istruttore
Dott.ssa Caterina Di Marzio
Caterina Di Marzio

Il Responsabile del Procedimento
Dott. Franco Copparo
Franco Copparo

U.O.C. Legale Contenzioso e Assicurativo

Il sottoscritto attesta la regolarità tecnica e la legittimità del presente provvedimento e ne propone l'adozione al Direttore dell'Area Vasta n. 3.

Il Dirigente U.O.C. Legale Contenzioso Assicurativo
Dott. Franco Copparo
Franco Copparo

- ALLEGATI -

Allegato in forma cartacea

Imposta di bollo assolta in modo virtuale.
Autorizzazione N. 28877/2015 del 5/02/2015
Agenzia delle Entrate - Ufficio Territoriale Milano 2

Dell.To Det. N. 116
del 04 FEB. 2016

DICHIARAZIONE DI CONTRATTO
Numero del protocollo: F. Hoffmann-La Roche Ltd. GO29537

IL PRESENTE CONTRATTO stipulato a far data dall'ultima sottoscrizione qui apposta ("Data effettiva") da e tra, **PPD Italy s.r.l.**, con sede legale in Via San Bovio 3, 20090 San Felice - Segrate (Milano), Italia ("PPD/CRO"), che agisce in nome e per conto dello Sponsor **F. Hoffmann-La Roche Ltd.** con sede a Grenzacherstrasse 124, 4070 Basilea, Svizzera ("Sponsor") e **l'** ASUR Marche – Area Vasta n. 3- con sede legale in via Caduti del Lavoro n. 40 – 60131 Ancona , e sede operativa in Largo Belvedere R. Sanzio n. 1- 62100 Macerata (Partita IVA e Codice Fiscale 02175860424) nella persona del Direttore di Area Vasta n.3, Dott. Alessandro Maccioni, autorizzato alla firma del presente contratto,("Istituto/Azienda") ("Contratto") per la conduzione della seguente sperimentazione clinica:

GO29537 "STUDIO DI FASE III, MULTICENTRICO, RANDOMIZZATO, IN APERTO PER VALUTARE L'EFFICACIA E LA SICUREZZA DI MPDL3280A (ANTICORPO ANTI-PD-L1) IN COMBINAZIONE CON CARBOPLATINO+NAB-PACLITAXEL IN PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE NON SQUAMOSO DI STADIO IV NON PRECEDENTEMENTE TRATTATI CON CHEMIOTERAPIA" **("Sperimentazione/Studio")**

Il Contratto è stato firmato convenendo che il Dr. Luciano Latini, dipendente dell'Istituto, sarà designato come lo sperimentatore ("Sperimentatore") responsabile in prima persona per conto dell'Istituto relativamente alla conduzione della Sperimentazione descritta di seguito. Se lo Sperimentatore non fosse disponibile o diventasse indisponibile a condurre la Sperimentazione, PPD potrà risolvere immediatamente il presente Contratto senza ulteriore responsabilità.

1.0 Introduzione

PPD è stata debitamente autorizzata dallo Sponsor ad assolvere a determinati obblighi dello Sponsor per la conduzione della Sperimentazione, in conformità ai termini del presente Contratto e a sottoscrivere contratti per la sperimentazione clinica con gli istituti. PPD e lo Sponsor sono lieti che l'Istituto abbia accettato di partecipare a questa Sperimentazione. Il presente Contratto definisce i termini e le condizioni applicabili alla conduzione della Sperimentazione.

2.0 Conduzione della Sperimentazione

2.1 L'Istituto garantisce di avere l'esperienza, le capacità, l'adeguata popolazione di soggetti e le risorse per condurre la Sperimentazione in modo professionale e competente e di essere pienamente consapevole delle normative applicabili; inoltre l'Istituto accetta di non partecipare ad altra sperimentazione che, per sua natura, impedisca all'Istituto di adempiere ai propri obblighi rispetto alla presente Sperimentazione.

2.2 L'Istituto accetta di condurre la Sperimentazione in conformità a quanto segue:

2.2.1 Numero del protocollo **GO29537** "STUDIO DI FASE III, MULTICENTRICO, RANDOMIZZATO, IN APERTO PER VALUTARE L'EFFICACIA E LA SICUREZZA DI MPDL3280A (ANTICORPO ANTI-PD-L1) IN COMBINAZIONE CON CARBOPLATINO+NAB-PACLITAXEL IN PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE NON SQUAMOSO DI STADIO IV NON PRECEDENTEMENTE TRATTATI CON CHEMIOTERAPIA" (il "Protocollo") e successive modifiche approvate dallo Sponsor, da PPD e dal Comitato etico preposto.

2.2.2 I principi della Dichiarazione di Helsinki dell'Associazione Medica Mondiale; in particolare, l'Istituto non dovrà mai mettere a repentaglio la salute o il benessere dei pazienti proseguendo ingiustificatamente il Protocollo.

2.2.3 Le leggi nazionali applicabili (comprese le leggi sulla protezione dei dati, tra cui il Decreto Legislativo 196/2003 – il cosiddetto Codice relativo alla protezione dei dati personali – e gli emendamenti successivi).

2.2.4 Le Linee guida sulla buona pratica clinica (GCP) della Conferenza internazionale sull'armonizzazione (ICH) dei requisiti tecnici per la registrazione di prodotti farmaceutici per uso umano adottate in Italia con il Decreto Ministeriale 15/7/1997, il Decreto Legislativo 211/2003 e con altre linee guida applicabili generalmente accettate della ICH o della Comunità Europea e con eventuali altre leggi o regolamenti validi per la Sperimentazione.

2.2.5 Le condizioni del presente Contratto.

2.3 In caso di conflitto tra il Protocollo e il Contratto, prevalgono i termini del presente Contratto.

3.0 <u>Inizio e durata</u>

3.1 Il presente Contratto avrà inizio a partire dalla Data effettiva e si protrarrà sino al completamento o sino a quando non sarà terminato in conformità alle disposizioni della sezione 17.0 seguente.

3.2 Il Comitato Etico preposto ha già autorizzato la Sperimentazione nella sua seduta del [_17-12-2015]. L'Istituto, che dovrà avere ottenuto anche tutte le altre autorizzazioni necessarie da parte delle eventuali autorità competenti, acconsente a condurre la Sperimentazione presso il centro della sperimentazione U.O. Oncologia Medica dell'Ospedale Civile di Macerata , via S.Lucia n. 2 – 62100 – Macerata (di seguito denominato "Centro della sperimentazione"), sotto la responsabilità scientifica dello Sperimentatore. Si stima che l'arruolamento dei pazienti inizi a Febbraio 2016 e sia ultimato entro Agosto 2016; si stima che l'intera Sperimentazione sarà portata a termine indicativamente entro il mese di ottobre 2018. Si prevede l'arruolamento di circa 6 pazienti (indicativamente n.4 per Braccio A; n.2 per Braccio B) presso questo Istituto. Trattandosi di studio con

arruolamento competitivo il numero di soggetti partecipanti potrebbe variare in funzione della capacità del centro. Nel caso in cui, durante lo svolgimento della Sperimentazione, l'Istituto non fosse in grado di completarla secondo quanto pianificato, l'Istituto stesso dovrà darne comunicazione scritta immediata a PPD, poiché ciò renderebbe necessarie disposizioni e azioni alternative. Inoltre l'Istituto fornirà tempestivamente allo Sponsor e a PPD le comunicazioni e i documenti relativi a un'eventuale revoca o sospensione dell'approvazione/opinione favorevole. L'Istituto attuerà tutti gli sforzi possibili per fornire un giudizio medico indipendente sulla compatibilità di ciascun paziente con i requisiti del Protocollo.

3.3 Alla conclusione o al termine della Sperimentazione, l'Istituto redigerà tutti gli eventuali report della Sperimentazione come specificato da PPD o dallo Sponsor. I pagamenti saranno effettuati all'Istituto in funzione dei report e/o dei dati forniti puntualmente a PPD o allo Sponsor.

4.0 Supporto finanziario

4.1 Lo Sponsor, attraverso PPD, fornirà il supporto finanziario per la conduzione della Sperimentazione in conformità ai termini del Protocollo, come stabilito nel budget qui accluso e incorporato per riferimento come Allegato A (il "Budget") del presente Contratto. I pagamenti verranno effettuati, in conformità al Budget, solo dopo che PPD avrà ricevuto regolare fattura comprensiva di IVA e tutti gli ulteriori addebiti previsti dalla legge.

4.2 L'Istituto accetta che tutti i pagamenti effettuati da PPD in relazione alla Sperimentazione saranno corrisposti direttamente all'Istituto in conformità ai termini seguenti. Eventuali importi non dovuti all'Istituto secondo il presente Contratto, ma già erogati all'Istituto, dovranno essere restituiti a PPD entro un (1) mese dalla visita finale presso il centro da parte di PPD. In caso di risoluzione del Contratto, l'importo pagabile di cui al presente Contratto sarà limitato agli oneri proporzionali. L'Istituto non sarà pagato per servizi svolti nell'ambito della conduzione della Sperimentazione e ritenuti violazioni o deviazioni rispetto al Protocollo o al presente Contratto.

4.3 L'istituto riconosce e conviene che i compensi di cui al presente Contratto sono pagamenti imputabili allo Sponsor e che PPD non avrà obblighi di pagamento fino a che detti pagamenti non saranno stati effettivamente trasmessi a PPD dallo Sponsor. PPD farà il possibile per assicurare una ricezione puntuale dei pagamenti imputabili allo Sponsor.

4.4 L'istituto accetta che il compenso ricevuto ai sensi del presente Contratto non supererà il corretto valore di mercato dei servizi forniti dall'Istituto stesso e che non sarà erogato alcun pagamento allo scopo di indurre l'Istituto ad acquistare o prescrivere farmaci, dispositivi o prodotti. L'Istituto accetta di non emettere fattura ad alcun paziente, assicuratore, agenzia governativa per prodotti, visite,

servizi o spese forniti o finanziati da PPD o dallo Sponsor. L'Istituto accetta inoltre di non fornire compensi in denaro o articoli di valore a funzionari o rappresentanti governativi allo scopo di influenzare in modo scorretto le azioni del governo.

5.0 Informazioni riservate e proprietà intellettuale

5.1 L'Istituto e i suoi dipendenti e agenti (di seguito collettivamente "Rappresentanti") non divulgheranno a terzi né utilizzeranno per qualsiasi scopo diverso dall'esecuzione della Sperimentazione dati, documentazione o altre informazioni (di seguito collettivamente le "Informazioni") trasmesse all'Istituto da PPD o dallo Sponsor o generate in conseguenza di questa Sperimentazione, senza il previo consenso scritto dello Sponsor (*o eventualmente di PPD*). Tali Informazioni resteranno riservate e di proprietà esclusiva dello Sponsor e saranno divulgate soltanto ai dipendenti o agenti dell'Istituto che hanno "necessità di conoscerle". Tali obblighi di riservatezza continueranno fino a dieci (10) anni dopo il termine della Sperimentazione, ma gli obblighi di non divulgazione non si applicheranno alle informazioni seguenti:

5.1.1 Informazioni che sono o sono state rese pubblicamente disponibili in assenza di colpa da parte dell'Istituto;

5.1.2 Informazioni trasmesse all'Istituto da terzi legalmente autorizzati a divulgare tali informazioni;

5.1.3 Informazioni già note all'Istituto, come dimostrato da precedenti documentazioni scritte, a condizione che l'Istituto avvisi lo Sponsor (o eventualmente PPD) entro venti (20) giorni dalla divulgazione delle Informazioni all'Istituto da parte di PPD o dello Sponsor;

5.1.4 Informazioni richieste dalla legge o da un'autorità governativa o per ordine di un tribunale di giurisdizione competente, a condizione che (a) tale divulgazione sia soggetta a tutte le tutele governative o giudiziarie applicabili e disponibili in materia; (b) venga data comunicazione della divulgazione con ragionevole anticipo allo Sponsor e/o PPD; e (c) l'Istituto adotti tutte le azioni ragionevoli per limitare la portata della divulgazione.

5.2 Tutte le Informazioni riservate contenenti dati personali saranno trattate in conformità con tutte le leggi applicabili, compreso in via non limitativa il Decreto Legislativo **196/2003** – il cosiddetto Codice relativo alla protezione dei dati personali (e gli emendamenti successivi). Conformemente alle disposizioni della legge summenzionata e alle linee guida pubblicate dal Garante per la protezione dei dati personali il 24 luglio 2008, l'Istituto, così come lo Sponsor, ha una funzione di titolare autonomo del trattamento dei dati.

5.3 Eventuali invenzioni o scoperte (brevettabili o meno), innovazioni, proposte, idee e relazioni effettuate o sviluppate dall'Istituto o dai suoi Rappresentanti in conseguenza di questa Sperimentazione saranno prontamente notificate allo

Sponsor e diventeranno di proprietà esclusiva dello Sponsor. Su richiesta dello Sponsor e a spese di quest'ultimo, l'Istituto intraprenderà le azioni che lo Sponsor riterrà necessarie o appropriate al fine di ottenere brevetti o altra tutela della proprietà in nome dello Sponsor relativamente a quanto sopra indicato.

5.4 Fatta eccezione per il diritto morale da riconoscere in quanto autore dell'invenzione, nei casi in cui il contributo dell'Istituto sia qualificabile come tale, né PPD né lo Sponsor trasferiranno all'Istituto, per effetto di questo Contratto, diritti di brevetto, copyright o altri diritti proprietari dello Sponsor.

5.5 In caso di cessazione della Sperimentazione, tutti i materiali, le informazioni e i dati custoditi dall'Istituto o dai suoi Rappresentanti, ad eccezione di quanto richiesto per l'archiviazione in osservanza delle linee guida GCP ICH e delle norme nazionali e locali applicabili, dovranno essere tempestivamente consegnati a PPD e, qualora le Informazioni siano in formato elettronico, dovranno essere cancellate in modo definitivo dai sistemi dello Sperimentatore e da qualsiasi altro sistema elettronico.

6.0 Approvazione del Comitato etico indipendente

Le approvazioni scritte per la conduzione della Sperimentazione, i termini del Protocollo e il Consenso informato dei soggetti che partecipano alla Sperimentazione, nonché aggiornamenti delle procedure di arruolamento dei soggetti per la Sperimentazione e altre possibili informazioni scritte da fornire ai soggetti che partecipano alla Sperimentazione o ai loro rappresentanti legali, devono essere ottenuti da un Comitato Etico appositamente costituito e prima dell'inizio della Sperimentazione. Copie di queste approvazioni, che identifichino chiaramente i documenti esaminati e approvati, nonché altri documenti richiesti dalle linee guida GCP ICH, devono essere forniti a PPD prima del consenso alla fornitura del farmaco sperimentale. Le approvazioni devono recare la data in cui sono state concesse. L'approvazione del Comitato Etico riporterà il nome e la firma del Presidente. I nomi, i ruoli e le affiliazioni con istituti dei membri del Comitato etico devono essere a loro volta trasmessi a PPD. È responsabilità dell'Istituto informare il Comitato etico di tutte le reazioni gravi e inattese al farmaco ai sensi dell'articolo 7 di cui al presente Contratto e di eventuali eventi letali che dovessero verificarsi durante la Sperimentazione, secondo quanto previsto dalle leggi e/o dai regolamenti nazionali e locali.

7.0 Segnalazione di eventi avversi e reazioni avverse al farmaco

7.1 È responsabilità dell'Istituto segnalare tutti gli eventi avversi seri (SAE) o le reazioni avverse serie al farmaco come richiesto dalla Legge sui prodotti farmaceutici e dal Protocollo. PPD dovrà essere informata immediatamente di tali segnalazioni o intenzioni di segnalazione.

7.2 Entro 24 ore dalla prima notifica di un SAE, l'Istituto deve inviarne comunicazione a PPD o allo Sponsor, secondo quanto previsto dal Protocollo o

secondo le istruzioni di PPD o dello Sponsor. Ciò si applicherà anche a ogni evento che possa pregiudicare la sicurezza dei partecipanti alla Sperimentazione o la conduzione della Sperimentazione.

8.0 Monitoraggio

8.1 La Sperimentazione sarà monitorata da PPD (o eventualmente dallo Sponsor) e l'Istituto accetta di collaborare con PPD e lo Sponsor compiendo tutti gli sforzi possibili per monitorare la Sperimentazione. In occasione di ogni visita di monitoraggio deve essere previsto un lasso di tempo ragionevole per le discussioni e le correzioni delle schede di raccolta dati ("CRF"). Le CRF saranno leggibili e completate in modo puntuale e accurato. L'Istituto consentirà a PPD e allo Sponsor di esaminare tutte le documentazioni relative alla Sperimentazione previa ragionevole notifica.

8.2 L'Istituto accetta di conservare un'adeguata documentazione in relazione all'identificazione dei soggetti, alle osservazioni cliniche, ai test di laboratorio e al ricevimento e allo smaltimento del farmaco. Qualora i dati originali siano conservati soltanto in formato elettronico, lo Sperimentatore acconsente a stampare in copia cartacea tutti i dati relativi ai pazienti pertinenti alla Sperimentazione, per consentirne la verifica. Tali copie saranno datate e sottoscritte dallo Sperimentatore e conservate quali documenti originali. Per altre documentazioni relative ai soggetti coinvolti nella Sperimentazione, necessarie a scopo di monitoraggio, audit e ispezione, l'Istituto adotterà tutte le azioni necessarie e opportune per garantire l'accesso, nel pieno rispetto delle normative applicabili in materia di protezione dei dati personali (compreso il Decreto Legislativo 196/2003 – il cosiddetto Codice relativo alla protezione dei dati personali – e gli emendamenti successivi). L'istituto consentirà l'accesso diretto ai documenti originali e ad altri dati del paziente necessari per scopi di monitoraggio, audit e ispezione. L'Istituto garantisce di avere l'autorità legale per condividere i dati clinici e la documentazione e le informazioni legate alla Sperimentazione con PPD e lo Sponsor.

9.0 Prodotto sperimentale e comodato d'uso

9.1 L'Istituto userà il prodotto sperimentale (MPDL3280A) + (Nab-Paclitaxel) forniti in relazione alla Sperimentazione solo per lo scopo della Sperimentazione. L'Istituto è responsabile per la sicurezza e la contabilità di tutti i prodotti sperimentali, i dispositivi e i materiali legati alla Sperimentazione. L'Istituto accetta di riconsegnare o distruggere i prodotti sperimentali, i dispositivi e i materiali legati alla Sperimentazione e non utilizzati al termine della Sperimentazione oppure a intervalli regolari, come indicato da PPD o dallo Sponsor.
Il Carboplatino ("NIMP") verrà rimborsato al centro previa ricezione di apposita fattura, in accordo con le tariffe/costi locali, su base annuale.

9.2 A dare in comodato d'uso gratuito all'Istituto che a tale titolo riceve ed accetta, ai sensi e per gli effetti degli artt. 1803 e s.m.i. del c.c., ai fini esclusivi della Sperimentazione, e per tutto il tempo necessario all'effettuazione della stessa, le seguenti apparecchiature (conformi alla vigente normativa):

- n.1 Acer Tablet Computer con TrialMax Software del valore indicativo di € 571,00 + IVA;
- n.1 (*per paziente*) Android Desire 310 - TrialMax Touch device del valore indicativo di € 194,00 + IVA;
- n. 1 TP-Link 3G Mobile Wifi (Model:M5350) del valore indicativo di € 180,00 +IVA;

unitamente al pertinente materiale d'uso.

L'Istituto si assume l'onere di provvedere alla custodia delle apparecchiature sopra elencate e del relativo materiale d'uso.
Lo Sponsor si assume ogni responsabilità per quanto concerne eventuali danni derivanti dall'utilizzo dell'apparecchiatura per le finalità descritte in premessa e secondo il manuale d'uso del produttore della stessa.
L'Istituto si assume la responsabilità per ogni eventuale danno che potrebbe derivare a persone, animali o cose di sua proprietà o di terzi in relazione all'uso dell'apparecchiatura al di fuori delle finalità descritte in premessa o in difformità da quanto prescritto dal manuale d'uso dello Sponsor, impegnandosi a tenere sollevato ed indenne lo Sponsor.

L'Istituto si impegna altresì ad effettuare regolare denuncia all'autorità competente, in caso di furto, danno o smarrimento delle apparecchiature, e, in ogni caso, ad avvisare immediatamente il Promotore. Lo Sponsor si impegna a tenere indenne l' Istituto in caso di furto o incidente connesso all'uso delle apparecchiature.
Lo Sponsor si impegna ad accollarsi le eventuali spese di manutenzione e riparazione di dette apparecchiature per l'uso riguardante la Sperimentazione. Al termine delle attività richiedenti l'utilizzo delle Apparecchiature o, comunque, al termine della Sperimentazione, lo Sponsor si farà carico di ritirare le apparecchiature sopra menzionate.

10.0 <u>Protezione dei dati/Pubblicità</u>

10.1 L'Istituto si atterrà e richiederà a tutte le persone e gli enti che prestano i servizi per suo conto di attenersi a tutte le leggi, le norme, i regolamenti e le linee guida applicabili che regolano la riservatezza dei dati personali e delle informazioni sulla salute di pazienti, tra cui, ma non limitatamente ad esso, il Decreto Legislativo 196/2003 – il cosiddetto Codice relativo alla protezione dei dati personali (e gli emendamenti successivi).

10.2 Prima e durante lo svolgimento della Sperimentazione, all'Istituto può essere chiesto di fornire i dati personali (come stabilito dalla legislazione applicabile sulla protezione dei dati) relativi all'Istituto stesso, al suo staff e ad altro personale ("Dati personali del centro"). I Dati personali del centro possono comprendere nomi, informazioni di contatto, esperienza lavorativa, qualifiche, pubblicazioni, curriculum, formazione scolastica, informazioni finanziarie, informazioni sulla prestazione, strutture, capacità dello staff e altre informazioni relative alla conduzione delle sperimentazioni cliniche da parte dell'Istituto. Lo Sponsor sarà il Titolare del trattamento dei Dati personali del centro, a meno che PPD non gestisca i Dati personali del centro ai sensi del presente Contratto come farebbe un Titolare del trattamento dei dati; in tal caso PPD può fungere da Titolare del trattamento dei Dati personali del centro, come applicabile ai sensi della gestione.

10.3 L'Istituto acconsente all'uso e all'elaborazione dei Dati personali del centro e accetta di ottenere eventuali consensi aggiuntivi necessari per l'uso e l'elaborazione da parte dello staff e del personale dell'Istituto, per gli scopi seguenti: a) conduzione e interpretazione della Sperimentazione; b) revisione da parte di agenzie governative o regolatorie, dello Sponsor, di PPD e dei relativi agenti, affiliati e collaboratori; c) conformità ai requisiti legali o normativi; d) pubblicazione su www.clinicaltrials.gov e su siti web e database che perseguono uno scopo analogo; e e) conservazione in database per l'uso per la selezione di centri in sperimentazioni cliniche future. Questo consenso autorizzerà anche il trasferimento di tali Dati personali del centro in Paesi diversi da quello dell'Istituto tra cui, ma non limitatamente ad essi, gli Stati Uniti, anche se in quei paesi la protezione dei dati potrebbe essere assente o non sviluppata come quella vigente nel Paese dell' Istituto. L'Istituto garantisce che lo staff e il personale dell'Istituto sono consapevoli e acconsentono al fatto che i dati personali saranno usati, elaborati e conservati per gli scopi di cui sopra e potrebbero essere trasferiti in altri Paesi. Qualora lo staff di un Istituto che partecipa alla Sperimentazione non acconsentisse a fornire tale consenso, l'Istituto riconosce che i membri di tale staff non saranno in grado di prendere parte alla Sperimentazione.

10.4 PPD e lo Sponsor possono usare, fare riferimento a e divulgare ristampe di pubblicazioni scientifiche, mediche e di altro tipo che riportano il nome dell'Istituto, in conformità alle leggi applicabili sul copyright, a condizione che tale uso non costituisca l'approvazione di un prodotto o servizio commerciale da parte dell'Istituto. L'Istituto non renderà nota l'esistenza del presente Contratto o la sua correlazione con PPD o lo Sponsor, né userà il nome dello Sponsor o di PPD in comunicati stampa, articoli o altri mezzi di comunicazione con il pubblico generale, senza previa ed esplicita approvazione scritta della parte il cui nome è oggetto della potenziale divulgazione.

10.5 Inoltre PPD e lo Sponsor possono usare i dati di contatto dell'Istituto e lo stato della Sperimentazione in newsletter specifiche sulla Sperimentazione e sul Web allo scopo di condurre la Sperimentazione. Le newsletter possono essere distribuite a tutti i centri partecipanti e le pubblicazioni sul Web sono finalizzate a

fornire informazioni a potenziali pazienti in merito alla Sperimentazione, consentendo loro di contattare i centri partecipanti.

11.0 Consenso del paziente

11.1 Il consenso informato dovrà essere ottenuto da ogni paziente arruolato nella Sperimentazione prima dell'avvio di qualsiasi procedura a essa correlata. La politica di PPD prevede di ottenere il consenso informato scritto in ogni caso. Il metodo di spiegazione al paziente e l'ottenimento del consenso dovranno seguire le istruzioni del Comitato etico e saranno di responsabilità dello Sperimentatore. A tutti i pazienti o ai loro rappresentanti legali sarà consegnata una copia del consenso informato da conservare. Tale consenso informato sarà necessario anche per l'uso e la conservazione delle informazioni relative ai pazienti. Il modulo di consenso informato autorizzerà PPD, lo Sponsor e i rappresentanti e i collaboratori dello Sponsor, nonché altre terze parti, tra cui le autorità regolatorie, legittimamente coinvolte o che valutano la Sperimentazione, ad accedere a *od* a ottenere copie dei dati della Sperimentazione, nonché a trasferire i dati della Sperimentazione in altri Paesi, tra cui gli Stati Uniti.

11.2 L'Istituto utilizzerà il modello del modulo di consento informato fornito dallo Sponsor (o eventualmente da PPD) per la Sperimentazione ed eventuali modifiche allo stesso dovranno essere approvate da PPD e dallo Sponsor prima del suo utilizzo, tale approvazione non sarà rifiutata senza motivo.

11.3 L'Istituto inoltre comunicherà tempestivamente per iscritto al soggetto arruolato nella Sperimentazione o al suo rappresentante legale qualsiasi nuova informazione riguardante la Sperimentazione che potrebbe influire sulla volontà del soggetto di continuare a prendere parte alla Sperimentazione.

11. 4 In qualità di Titolare del trattamento dei dati, l'Istituto garantirà di conservare in modo opportuno il foglio informativo, firmato dai pazienti arruolati, per un periodo di quindici (15) anni dopo il termine della Sperimentazione.

12.0 Audit e ispezioni da parte di autorità regolatorie

Questa Sperimentazione può essere oggetto di *audit* da parte di PPD e/o dello Sponsor o di ispezioni da parte delle autorità governative o regolatorie al fine di documentare l'autenticità dei dati registrati e la conformità al Protocollo e alle leggi applicabili. L'Istituto accetta di notificare immediatamente a PPD eventuali ispezioni o audit proposti e di fornire a PPD copia di eventuali inchieste, corrispondenza o comunicazione a e da qualsiasi autorità governativa o regolatoria relativamente alla Sperimentazione, comprese, tra le altre, richieste di ispezione delle strutture dell'Istituto; l'Istituto permetterà inoltre a PPD e allo Sponsor di presenziare a tali ispezioni. I pazienti che parteciperanno alla Sperimentazione dovranno essere informati del fatto che i loro dati potranno essere esaminati a tale scopo. L'Istituto dichiara e garantisce che non vi sono audit normativi,

indagini o procedimenti in sospeso che riguardano l'Istituto o i suoi dipendenti o agenti coinvolti nelle attività della Sperimentazione, legati alla conformità alle leggi sulla conduzione delle ricerche cliniche.

13.0 Conservazione della documentazione

13.1 Tutta la corrispondenza con il Comitato etico e PPD e tutta la documentazione relativa alla Sperimentazione, ivi comprese le copie delle schede di raccolta dati, devono essere conservate per almeno quindici (15) anni o più a lungo se richiesto della politica dell'Istituto o anche per un periodo ancora più lungo, come previsto dalle linee guida sulla buona pratica clinica (GCP) e dalla legge applicabile. PPD o lo Sponsor devono essere informati per iscritto di eventuali cambiamenti di indirizzo o spostamento dei documenti della Sperimentazione intercorsi durante questo periodo. È responsabilità dello Sponsor notificare all'Istituto il momento a partire dal quale non è più necessario conservare tali documenti.

13. 2 Su ragionevole richiesta dello Sponsor, lo Sperimentatore trasmetterà report (in forma orale o per iscritto, come indicato dallo Sponsor al momento della richiesta) sull'andamento della Sperimentazione. I report scritti, tra cui quelli su stato del budget e arruolamento dei soggetti, saranno forniti entro trenta (30) giorni dalla richiesta dello Sponsor.

14.0 Pubblicazioni

I risultati di questa Sperimentazione sono proprietà dello Sponsor. L'Istituto comprende che questa Sperimentazione viene condotta in più centri di ricerca. L'Istituto è libero di pubblicare o presentare i risultati della Sperimentazione ottenuti presso l'Istituto, ma solo dopo la prima pubblicazione o presentazione che coinvolge i dati di tutti i centri oppure diciotto (18) mesi dopo il completamento della Sperimentazione, a seconda della condizione che si verifica per prima. Almeno sessanta (60) giorni prima di trasmettere o presentare un manoscritto o altro materiale relativo alla Sperimentazione a un editore, a un revisore o ad altre persone esterne, l'Istituto fornirà allo Sponsor una copia di tali manoscritti e materiali e accorderà allo Sponsor sessanta (60) giorni per esaminarli e commentarli. Se richiesto dallo Sponsor, l'Istituto eliminerà tutte le Informazioni (diverse dai risultati della Sperimentazione) prima di trasmettere o presentare il materiale e, su richiesta dello Sponsor, posticiperà la pubblicazione per novanta (90) giorni.

Sia PPD sia lo Sponsor potranno usare i dati di contatto di Istituto e Sperimentatore e lo stato della Sperimentazione in newsletter specifiche per la Sperimentazione e sul Web, allo scopo di condurre la Sperimentazione. Le newsletter (che possono essere distribuite a tutti i centri partecipanti) e le pubblicazioni sul Web sono finalizzate a fornire informazioni a potenziali pazienti in merito alla Sperimentazione, consentendo loro di contattare i centri partecipanti.

15.0 Contraente indipendente

Nelle attività svolte dall'Istituto nell'ambito della Sperimentazione, l'Istituto accetta di agire in qualità di contraente indipendente, senza alcuna capacità di vincolare legalmente PPD e di non essere né agente né dipendente di PPD o dello Sponsor.

16.0 Responsabilità per danno da prodotto e risarcimento

16.1 Lo Sponsor garantisce che il prodotto sperimentale viene realizzato in accordo con le norme di buona fabbricazione (GMP) e si assume la responsabilità per il prodotto. Lo Sponsor risarcirà l'Istituto in caso di lesioni derivate dalle condizioni causate effettivamente o presumibilmente dalle procedure attuate ai sensi del Protocollo, a condizione che la lesione non sia riconducibile a negligenza, cattiva condotta intenzionale o mancata conformità con il Protocollo o il presente Contratto. In cambio di questa copertura, l'Istituto accetta di dare immediatamente notifica scritta allo Sponsor e a PPD di qualsiasi reclamo e di collaborare appieno alla relativa gestione. Lo Sponsor verserà un indennizzo ai soggetti della Sperimentazione in caso di lesione legata alla Sperimentazione e ha sottoscritto un'opportuna polizza assicurativa per danni derivanti dalla Sperimentazione, come previsto dalla legge applicabile. Lo Sponsor e PPD saranno mantenuti indenni e risarciti per qualunque reclamo, perdita, azione, sentenza o rivendicazione derivante da danni o lesioni causati dall'Istituto o dai suoi rappresentanti. Inoltre lo Sponsor e PPD non si assumono alcuna responsabilità nell'eventualità in cui il consenso informato scritto non sia stato ottenuto dal paziente o da un rappresentante debitamente autorizzato.

16.2 L'Istituto dichiara di aver adottato le necessarie misure di sicurezza all'interno del Centro della sperimentazione, comprese le procedure previste dal Decreto Legislativo n. 81/2008 per la sicurezza del luogo di lavoro e gli emendamenti successivi.

16.3 L'Istituto conviene che lo Sponsor e PPD non saranno ritenuti responsabili e che l'Istituto risarcirà, difenderà e manterrà lo Sponsor e PPD indenni da qualsiasi perdita, lesione, danno, reclamo, azione legale, procedimento, richiesta, costo o spesa, comprese senza limitazione le ragionevoli spese legali sostenute dallo Sponsor o da PPD in seguito a colpa grave, cattiva condotta intenzionale o violazione del presente Contratto da parte dell'Istituto e/o dei relativi dipendenti e agenti oppure riconducibili ad attività di ricerca contrarie alle disposizioni del Protocollo o ad altre informazioni fornite all'Istituto dallo Sponsor o PPD.

16.4. PPD risarcirà, difenderà e manterrà indenne l'Istituto da qualsiasi perdita, lesione, danno, reclamo, azione legale, procedimento, richiesta, costo o spesa, comprese senza limitazione le ragionevoli spese legali sostenute dall'Istituto in seguito a colpa grave, cattiva condotta intenzionale o violazione del presente Contratto da parte di PPD.

16.5 L'Istituto garantisce di avere e mantenere, a proprie spese e in conformità alle ragionevoli franchigie o trattenute, un'assicurazione completa di responsabilità generale, un'assicurazione di responsabilità professionale comprendente la copertura per cattiva condotta medica per la partecipazione e la conduzione di sperimentazioni cliniche sull'uomo e qualsiasi altro tipo di assicurazione richiesta per coprire gli obblighi e le responsabilità dell'Istituto di cui al presente documento. L'Istituto manterrà questa copertura per la durata del Contratto e per i successivi tre (3) anni.

16.6 Lo Sponsor e PPD non saranno responsabili e non sono parti in causa nelle garanzie non autorizzate fornite dall'Istituto o dai suoi dipendenti e agenti in relazione al prodotto.

17.0 Risoluzione

17.1 PPD e/o lo Sponsor potranno risolvere il Contratto con effetto immediato, dandone comunicazione scritta, per uno dei seguenti motivi:

17.1.1 lo Sponsor termina la Sperimentazione;

17.1.2 risoluzione del Contratto tra PPD e lo Sponsor;

17.1.3 i dati disponibili supportano la conclusione della Sperimentazione per un motivo qualsiasi, compresi la sicurezza e il benessere dei pazienti della Sperimentazione;

17.1.4 nel caso in cui sia stato raggiunto l'arruolamento complessivo della Sperimentazione, anche se l'arruolamento presso l'Istituto non è stato completato;

17.1.5 l'ingresso di pazienti ammissibili alla Sperimentazione è troppo lento e non rispetta le scadenze previste;

17.1.6 l'autorizzazione e l'approvazione alla conduzione della Sperimentazione vengono ritirate dalle autorità regolatorie locali competenti;

17.1.7 l'Istituto non si attiene ai termini del Protocollo oppure i dati vengono sempre registrati in modo non accurato o incompleto;

17.1.8 inosservanza da parte dell'Istituto dei termini del presente Contratto; oppure

17.1.9 di comune accordo, per iscritto, tra PPD e l'Istituto.

17.2 Appena ricevuta la comunicazione sulla risoluzione, l'Istituto cesserà immediatamente tutte le operazioni di reclutamento di soggetti, seguirà le procedure specifiche per la conclusione della Sperimentazione, garantirà che tutte

le necessarie procedure di follow-up dei soggetti vengano portate a termine e compirà ogni ragionevole sforzo per ridurre al minimo ulteriori costi.

18.0 Certificazione di interdizione

18.1 L'Istituto dichiara e garantisce che né l'Istituto né alcuno dei suoi dipendenti o delle altre persone che l'Istituto incaricherà della conduzione della Sperimentazione in ottemperanza al presente Contratto, (i) è sotto indagine per interdizione da parte della FDA o di altra agenzia regolatoria locale o è attualmente interdetto in ottemperanza al Generic Drug Enforcement Act del 1992 e successivi emendamenti (ai sensi di 21 U.S.C. §301 et seq) o (ii) ha un procedimento di inabilitazione in corso o è stato inabilitato dalla FDA in ottemperanza al 21 CFR Sezione 312.70 o alle disposizioni seguenti oppure (iii) ha una licenza medica o una certificazione applicabile revocata o sospesa. L'Istituto dichiara e garantisce inoltre di non aver intrapreso alcuna condotta o attività che potrebbe portare i soggetti precedentemente menzionati a essere oggetto delle suddette azioni di inabilitazione, interdizione revoca o sospensione. Qualora, nel periodo di validità del presente Contratto, l'Istituto o altre persone impiegate o incaricate della conduzione della Sperimentazione (i) vengano indagate per interdizione o inabilità da parte della FDA; (ii) vengano interdette o inabilitate; o (iii) vengano coinvolte in un'indagine che potrebbe portare alla revoca o alla sospensione di una licenza o certificazione medica; (iv) si vedano revocata o sospesa una licenza o certificazione medica oppure (v) intraprendano una condotta o attività che potrebbe portarli a essere oggetto delle suddette azioni di interdizione, inabilitazione, revoca o sospensione, dette parti dovranno immediatamente darne notifica a PPD.

18.2 Ai fini del presente Contratto, i riferimenti all'FDA e al Generic Drug Enforcement Act dovranno essere considerati riferimenti anche a ogni altra autorità governativa o regolatoria avente competenza nella materia specifica della Sperimentazione ovvero a ogni altra legge e normativa applicabile alla Sperimentazione.

19.0 Dichiarazione finanziaria

Secondo quanto previsto dai requisiti normativi statunitensi, l'Istituto accetta che per ogni sperimentatore o assistente sperimentatore elencato o indicato come direttamente coinvolto nel trattamento o nella valutazione dei soggetti di ricerca, l'Istituto trasmetta prontamente a PPD un modulo di dichiarazione finanziaria compilato e firmato da tale sperimentatore o assistente sperimentatore, che dichiari eventuali interessi applicabili di tali sperimentatori o assistenti sperimentatori, dei rispettivi coniugi o dei figli a carico. PPD può sospendere i pagamenti se non riceverà un modulo compilato da ciascuno sperimentatore e assistente sperimentatore. L'Istituto garantirà che tutti i moduli siano tempestivamente aggiornati come necessario, affinché conservino la loro accuratezza e completezza durante la Sperimentazione e per un (1) anno dopo la sua conclusione. L'Istituto accetta che i moduli compilati possano essere soggetti a revisione da parte della agenzie governative e regolatorie, dello Sponsor, di PPD e dei loro agenti; l'Istituto

acconsente a tale revisione. L'Istituto acconsente inoltre al trasferimento dei dati delle dichiarazioni finanziarie negli Stati Uniti, anche se la protezione dei dati negli USA potrebbe essere assente o non sviluppata come quella vigente nel Paese dell'Istituto.

20.0 Spedizione di merci pericolose e materiali infettivi

La spedizione di merci pericolose e materiali infettivi (*compresi campioni infetti dei soggetti*) è soggetta a leggi e regolamenti locali, nazionali e internazionali. L'Istituto è responsabile di garantire che chiunque imballi o maneggi merci pericolose o materiali infettivi per spedirli dall'Istituto a un'altra sede rispetti tutte le leggi e i regolamenti applicabili.

21.0 Varie ed eventuali

21.1 Il presente Contratto sarà vincolante per le parti, i loro rappresentanti legali, i successori e i delegati; non potrà essere modificato o emendato se non attraverso un atto scritto firmato dalle parti; e sostituisce tutti i precedenti accordi e dichiarazioni, in forma scritta e orale, tra le parti relativamente all'oggetto del presente Contratto. L'Istituto non potrà cedere o trasferire i propri diritti o obblighi di cui al presente Contratto senza il previo consenso scritto dello Sponsor e/o di PPD. Su richiesta dello Sponsor, lo Sponsor e/o PPD potranno cedere il presente Contratto a terzi (e PPD, su richiesta dello Sponsor, potrà cedere allo Sponsor i propri diritti e obblighi previsti dal Contratto) e lo Sponsor e/o PPD (a seconda del caso) non saranno responsabili di eventuali obblighi o responsabilità previsti dal presente Contratto che dovessero emergere successivamente alla data della cessione; l'Istituto acconsente a tale cessione. L'Istituto riceverà una notifica tempestiva della cessione dalla parte a favore della quale è avvenuta. La mancata applicazione di qualsivoglia termine del presente Contratto non implicherà la deroga degli stessi. Nell'eventualità in cui una parte del presente Contratto sia ritenuta inapplicabile, le restanti parti del Contratto rimarranno in essere. Tutti gli obblighi contenuti nel presente Contratto di cui è richiesta l'osservanza dopo la risoluzione resteranno validi anche dopo la risoluzione stessa.

21.2 Tutte le comunicazioni di cui è richiesta o consentita la trasmissione da entrambe le parti in virtù del presente Contratto dovranno essere formulate per iscritto e saranno considerate trasmesse nella data in cui vengono ricevute se recapitate personalmente, per mezzo di un corriere accreditato o tramite fax, oppure cinque (5) giorni dopo la data del timbro postale se spedite per raccomandata con ricevuta di ritorno e con spese postali prepagate ai seguenti indirizzi:

Per PPD:

PPD Italy S.r.l.
San Bovio 3, 20090 San Felice - Segrate (Milano)
Italia
All'attenzione di: CRA/Monitor di Studio
Telefono:+39 02 210811

Fax:+39 02 2152912

Con copia a:

PPD Development, LP
929 North Front Street
Wilmington, NC 28401
Telefono: (910) 251-0081
Fax: 910 762 5820
All'attenzione di: Assistant General Counsel

Per l'Istituto:

pec : areavasta3.asur@emarche.it
Telefono:0737/639593-0733/2572667
Fax: 0737/639575
All'attenzione di:
Dott. Franco Copparo
Direttore U.O.C. Affari Legali,
Contenzioso ed Assicurativo AV3

Per lo Sperimentatore:

Telefono: 0733/2572272-2572207
Fax: 0733/2572526
All'attenzione di:
Dott. Luciano Latini
U.O. Oncologia Ospedale Civile di Macerata
via S. Lucia n.2 – 62100 - Macerata

Per lo Sponsor:

F. Hoffman La Roche Ltd.
Grenzacherstrasse 124
4070 Basilea, Svizzera
Telefono: +41 61688 1111
Fax: +41 61691 9391

Ciascuna delle parti potrà modificare l'indirizzo e la persona da contattare per le comunicazioni dandone notifica nel modo indicato nel presente documento.

21.3 Eventuali controversie relative al presente Contratto che le parti non riescano a risolvere in via amichevole saranno risolte in conformità alla legge italiana presso il Tribunale di Macerata.

21.4 Il presente Contratto ed eventuali modifiche successive saranno sottoscritti in più copie e tali copie, nel loro complesso, saranno considerate come un solo Contratto. La trasmissione via fax del presente Contratto firmato, che reca la firma per conto di una parte, sarà legalmente vincolante per tale parte, a

condizione che le parti sostituiscano le copie con gli originali firmati a penna appena ne avranno la possibilità.

21.5 Imposta di bollo assolta in modo virtuale ai sensi dell'art.15 DPR 642/72 con autorizzazione N. 28877/2015 del 5 febbraio 2015 dell'Agenzia delle Entrate - Ufficio Territoriale Milano 2. Il presente contratto è redatto in più copie di cui **due** in bollo

PPD Italy S.r.l.
In nome e per conto di F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Sottoscritto da:_____
Nome: Dr. Sandro Carducci
Titolo: Procuratore Speciale
data ..15/01/2016..

ASUR Marche- Area Vasta n.3

Sottoscritto da:_____
Nome: dott. Alessandro Maccioni
Titolo: Direttore Area Vasta n. 3
data .....

SPERIMENTATORE

Sottoscritto da:_____
Nome: Dr. Luciano Latini
data .....

A norma degli artt. 1341 e 1342 del codice civile italiano, le clausole contenute nelle sezioni 2 (Conduzione della Sperimentazione), 4 (Supporto finanziario), 5 (Informazioni e proprietà intellettuale), 14 (Pubblicazioni), 15 (Contraente indipendente), 16 (Risarcimento e responsabilità per danno da materiale difettoso), 17 (Risoluzione), 18 (Certificazione di interdizione) e 21 (Varie) vengono qui esaminate, comprese e accettate nella loro totalità.

ALLEGATO A GO29537

Programmazione del budget e dei pagamenti

1. I pagamenti che seguono saranno effettuati in base alle visite dello studio del soggetto. Tutti i pagamenti indicati qui sono comprensivi di spese generali.

Lo Sponsor tramite la CRO acconsente ad eseguire i pagamenti al centro dello studio per le voci e le procedure richieste dal Protocollo secondo i budget allegati nella Tabella 1 fino a € 41.690,40 per il Braccio A e fino a € 20.511,12 per il Braccio B. I precedenti importi sono basati sul pagamento di importi fino a € 10.422,60 per soggetto arruolato nel Braccio A, presupponendo l'arruolamento di quattro (4) soggetti, e fino a € 10.255,56 per soggetto arruolato nel Braccio B, presupponendo l'arruolamento di due (2) soggetti. Per i soggetti che non completano tutte le visite, come indicato nei Bracci A e B della Tabella 1, i pagamenti ad essi relativi saranno proporzionalmente ripartiti di conseguenza.

I pagamenti avverranno secondo lo schema seguente:

a. I pagamenti saranno corrisposti al centro dello studio con cadenza trimestrale secondo il calendario, in base alle visite dello studio del soggetto condotte nel precedente trimestre di calendario.

b. Il dieci per cento (10%) di ciascun pagamento specificato nella precedente sottosezione a sarà trattenuto fino al termine dello studio e incluso nel pagamento finale.

c. Il pagamento finale sarà corrisposto quando lo Sponsor tramite la CRO avrà ricevuto tutte le schede di raccolta dati ("CRF") completate per ciascuno dei soggetti partecipanti allo studio con tutti i quesiti risolti. Il centro dello studio avrà sessanta (60) giorni dalla data di ricevimento del pagamento finale per contestare eventuali discrepanze relative ai pagamenti eseguiti ai sensi della presente Sezione 1.

2. I seguenti pagamenti saranno corrisposti quando lo Sponsor tramite la CRO avrà ricevuto (quando applicabile) una fattura ragionevolmente dettagliata, e se pertinente, la documentazione di supporto. Tutti i pagamenti indicati qui sono comprensivi di spese generali.

a. Comitato etico: l'onorario del Comitato Etico sarà pagato dallo Sponsor o da PPD e non è incluso nella sovvenzione per paziente.
b. Il Carboplatino ("NIMPs") verrà rimborsato al centro previa ricezione di apposita fattura, in accordo con le tariffe/costi locali, su base annuale.

c. Per i soggetti che hanno firmato un consenso informato, si sono sottoposti a tutte le procedure di screening ai sensi del Protocollo durante la prima visita di screening e conseguentemente risultano non eleggibili per lo Studio ("mancate qualificazioni allo screening"), lo Sponsor tramite la CRO rimborserà il centro dello studio per un massimo di due (2) mancate qualificazioni allo screening fino ad un importo massimo di € 784,00

per ciascuno. Ciò equivale ai costi sostenuti per il personale del centro dello studio e per le procedure di screening durante la prima visita di screening. Le mancate qualificazioni allo screening saranno pagate su base trimestrale. Nel caso in cui il centro dello studio raggiungesse questo numero massimo di mancate qualificazioni allo screening, il centro dello studio contatterà lo Sponsor tramite la CRO per l'autorizzazione prima di proseguire lo screening.

Se le procedure di screening devono essere ripetute per stabilire l'eleggibilità del soggetto alla partecipazione allo studio, lo Sponsor tramite la CRO rimborserà il centro dello studio per procedure di screening effettuate dopo la prima visita di screening, secondo il punto 2.d dell'Allegato A. Le procedure di screening non possono essere ripetute più di quattro (4) volte per soggetto.

d. Le scansioni e le procedure, incluse letture o interpretazioni, eseguite in conformità al Protocollo ed eventuali trattamenti non standard sono inclusi nel budget indicato nell'Allegato A Tabella 1 del presente documento. In conformità al paragrafo sottostante, lo Sponsor tramite la CRO rimborserà il centro dello studio per scansioni e procedure aggiuntive del soggetto, considerate trattamento non standard dalla specifica assicurazione del soggetto e che siano richieste dal Protocollo, fino ai limiti massimi stabiliti nell'Allegato A Tabella 1. I pagamenti per tali scansioni e procedure saranno corrisposti fino alle quote massime riportate nelle tabelle del budget (che includono le spese generali).

   Il centro dello studio dovrà confermare che la competente terza parte pagante non considera standard di cura tali scansioni e/o procedure. Il centro dello studio comprende e concorda che lo Sponsor tramite la CRO non potrà rimborsare al centro dello studio stesso eventuali scansioni e/o procedure per le quali una terza parte pagante abbia corrisposto un pagamento totale o parziale. Nel caso in cui tali scansioni o procedure siano eseguite presso il centro di una terza parte, lo Sponsor tramite la CRO rimborserà al centro dello studio l'effettiva spesa sostenuta, fino agli importi sopraindicati.

e. Se le circostanze richiedono un rinnovato consenso del soggetto, lo Sponsor tramite la CRO corrisponderà al centro dello studio € 29,00 per soggetto per ogni consenso informato modificato necessario.

f. In conformità al paragrafo sottostante, lo Sponsor tramite la CRO rimborserà il centro dello studio per una visita non programmata non espressamente indicata nel Protocollo, ma altrimenti richiesta per lo studio ("Visita non programmata"). Il pagamento per una Visita non programmata sarà effettuato fino al seguente importo, a condizione che sia la Visita non programmata che l'importo siano stati approvati in precedenza dallo Sponsor:

   € 229,68 per ogni Visita non programmata effettuata durante lo studio

   Il centro dello studio comprende e concorda che né lo Sponsor né la CRO potrà rimborsare al centro dello studio eventuali procedure per cui una terza parte pagante abbia corrisposto un pagamento totale o parziale. Nel caso in cui tale procedura sia eseguita presso il centro di una terza parte, lo Sponsor tramite la CRO rimborserà al

centro dello studio l'effettiva spesa sostenuta, fino agli importi sopraindicati.

g. Lo Sponsor tramite la CRO pagherà oppure, a sua scelta, rimborserà ragionevoli spese di viaggio, vitto e alloggio (il viaggio aereo si dovrà effettuare con mezzi diversi dalla prima classe o classe business) allo Sperimentatore o ad altro personale del centro dello studio nel caso in cui debbano partecipare a riunioni relative allo studio su richiesta dello Sponsor.

h. Le fatture riporteranno il nome dello Sperimentatore, il numero di Protocollo e, se inviate alla CRO, la denominazione dello "Sponsor", e saranno inviate a:

PPD Italy Srl
Via San Bovio 3
San Felice – Segrate (Milano) 20090
E-Mail: centralinvestigator.paymentssm@ppdi.com

Non saranno prese in considerazione altre richieste di finanziamento senza il preventivo consenso scritto dello Sponsor o della CRO.

i. Tutte le fatture dovranno essere presentate allo Sponsor tramite la CRO (se applicabile) entro (6) sei mesi dal sostenimento della spesa in questione o dalla chiusura del database, a seconda di quale di questi due eventi si verifichi per primo. Il centro dello studio comprende che ad un certo punto dopo il suddetto periodo, lo Sponsor chiuda i registri relativi allo studio.
I pagamenti all'AZIENDA verranno effettuati mediante bonifico bancario intestato a
ASUR Marche – Area Vasta n.3 – Macerata
PARTITA IVA E CODICE FISCALE 02175860424
via Belvedere R. Sanzio n. 1 – 62100 – Macerata
Banca delle Marche S.P.A.
IBAN IT 80E060 5502 6000 0000 0008 173

Segue tabella 1

STUDY PHASE III - Braccio A	Screening	Cicli di Trattamento									Visita fine-Interruzione Trattamento	Follow-Up di Sopravvivenza (Visita) (x2)	Follow-Up di Sopravvivenza (telefonico) (x2)
Cicli	Giorni -28 a -1	Fase di Induzione Ciclo 1		Fase di Induzione Cicli 2 & 4		Fase di Induzione Ciclo 3		Fase di Induzione Cicli 5 & 6		Fase di mantenimento - Cicli		Ogni 3 mesi dopo l'interruzione del Trattamento	
Giorno		1	8 & 15	1	8 & 15	1	8 & 15	1	8 & 15	1	≤ 30 Giorni - dopo l'ultima dose		
PROCEDURE - COSTI													
Firma Consenso Informato	X												
Esame Fisico Completo (inclusi demographics, medical history, baseline conditions, weight, height, vitals)	X												
Esame Fisico Limitato	X	SOC		SOC		SOC		SOC		SOC	X		
Segni Vitali		X		X		X		X		X			
Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)	X	X		X		X		X		X	X		
12 lead - ECG (inclusi refertazione e report)	X	INV		INV		INV		INV		INV	INV		
Ematologia	X	SOC		SOC		SOC		SOC		SOC	X		
Esami sul Siero - chimica	X	SOC		SOC		SOC		SOC		SOC	X		
Magnesio, Fosforo ed LDH	X	X		X		X		X		X	X		
Test Coagulazione (aPTT)	X										X		
Test Gravdanza - Siero	INV												
Test Gravdanza - Urine		INV		INV		INV		INV		INV	INV		
TSH, free T3, free T4	X	INV		INV		INV		INV		INV	INV		
EBV, HIV, HBV, HCV Sierologia	X	X											
Analisi urine	X	X		X		X		X		X	X		
Somministrazione MPDL3280A		X		X		X		X		X			
Somministrazione Carboplatino, incluse pre-medicazioni		SOC		SOC		SOC		SOC					
Somministrazione Nab-paclitaxel , includse pre-medicazioni		SOC	SOC	SOC	SOC	SOC	SOC	SOC	SOC			X	
Tumor Response Assessments (RECIST)	X	X		X		X		X		X	X	SOC/INV	
Scansioni - *esami radiologici*	SOC/INV	SOC/INV		SOC/INV		SOC/INV		SOC/INV		SOC/INV	SOC/INV		
Biopsia Tumore *(tessuto d'archivio)*	INV											X	X
Eventi Avversi	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cure Concomitanti	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	INV
Esiti: Patient-Reported Outcomes (EORTC QLQ-C30 , EORTC QLQ-LC13, PGIS, and EQ-5D-3L)		X		X		X		X		X			
Laboratorio Centrale (campioni siero per esame MPDL3280A ATA, campione siero per PK sampling, campione di sangue TBNK, PD biomarkers)		X		X		X				INV	X		
Laboratorio Centrale *(RCR Opzionale)*		INV	INV	INV	INV	INV	INV	INV	INV	INV	INV	INV	INV
NON-PROCEDURE - COSTI													
Gestione Studio	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Staff coinvolto	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Data Management - gestione dati	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Totale Costi Per Soggetto/Paziente	**784.00**	**586.00**	**126.00**	**441.00**	**126.00**	**486.00**	**126.00**	**420.00**	**126.00**	**394.00**	**447.00**	**274.00**	**71.00**
Overhead Costs - Spese generali 16%	**125.44**	**93.76**	**20.16**	**70.56**	**20.16**	**77.76**	**20.16**	**67.20**	**20.16**	**63.04**	**71.52**	**43.84**	**11.36**
Totale per Visita inclusa Overhead	**909.44**	**679.76**	**146.16**	**511.56**	**146.16**	**563.76**	**146.16**	**487.20**	**146.16**	**457.04**	**518.52**	**317.84**	**82.36**
Totale Costi per Soggetto (per tutte le visite) inclusa Overhead	**909.44**	**679.76**	**292.32**	**1,023.12**	**584.64**	**563.76**	**292.32**	**974.40**	**584.64**	**3,199.28**	**518.52**	**635.68**	**164.72**
Totale Costo per Soggetto; inclusa Overhead	**10,422.60**												

STUDY PHASE III - Braccio B	Screening	All Treatment Cycles									Visita fine-Interruzione Trattamento	Follow-Up di Sopravvivenza (Visita) (x2)	Follow-Up di Sopravvivenza (telefonico) (x2)
Cicli		Fase di Induzione Ciclo 1		Fase di Induzione Cicli 2 & 4		Fase di Induzione Ciclo 3		Fase di Induzione Cicli 5 & 6		Fase di mantenimento - Cicli		Ogni 3 mesi dopo l'interruzione del Trattamento	
Giorno	Giorni -28 a -1	1	8 & 15	1	8 & 15	1	8 & 15	1	8 & 15	1	≤ 30 Giorni - dopo l'ultima dose		
PROCEDURE - COSTI													
Firma Consenso Informato	X												
Esame Fisico Completo (inclusi demographics, medical history, baseline conditions, weight, height, vitals)	X												
Esame Fisico Limitato	X	SOC		SOC		SOC		SOC		SOC	X		
Segni Vitali		X		X		X		X		X			
Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)	X	X		X		X		X		X	X		
12 lead - ECG (inclusi refertazione e report)	X	INV		INV		INV		INV		INV	INV		
Ematologia	X	SOC		SOC		SOC		SOC		SOC	X		
Esami sul Siero - chimica	X	SOC		SOC		SOC		SOC		SOC	X		
Magnesio, Fosforo ed LDH	X	X		X		X		X		X	X		
Test Coagulazione (aPTT)	X										X		
Test Gravdanza - Siero	INV												
Test Gravdanza - Urine		INV		INV		INV		INV		INV	INV		
TSH, free T3, free T4	X	X						INV		INV	X		
EBV, HIV, HBV, HCV Sierologia	X												
Analisi urine	X	X		X		X		X		X	X		
Somministrazione Carboplatino, incluse pre-medicazioni		SOC		SOC		SOC		SOC					
Somministrazione Nab-paclitaxel, includse pre-medicazioni		SOC	SOC	SOC	SOC	SOC	SOC	SOC	SOC				
Tumor Response Assessments (RECIST)	X	X		X		X		X		X	X	X	
Scansioni - *esami radiologici*	SOC/INV	SOC/INV		SOC/INV		SOC/INV		SOC/INV		SOC/INV	SOC/INV	SOC/INV	
Biopsia Tumore *(tessuto d'archivio)*	INV												
Eventi Avversi	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cure Concomitanti	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Esiti: Patient-Reported Outcomes (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, PGIS, and EQ-5D-3L)		X		X		X		X		X		X	INV
Laboratorio Centrale (campioni siero per esame MPDL3280A ATA, campione siero per PK sampling, campione di sangue TBNK, PD biomarkers)		X		X		X				INV	X		
Laboratorio Centrale *(RCR Opzionale)*		INV	INV	INV	INV	INV	INV	INV	INV	INV	INV	INV	INV
NON-PROCEDURE - COSTI													
Gestione Studio	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Staff coinvolto	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Data Management - gestione dati	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Totale Costi Per Soggetto/Paziente	911.00	557.00	126.00	474.00	126.00	510.00	126.00	453.00	126.00	344.00	399.00	274.00	71.00
Overhead Costs - Spese generali 16%	145.76	89.12	20.16	75.84	20.16	81.60	20.16	72.48	20.16	55.04	63.84	43.84	11.36
Totale per Visita inclusa Overhead	1,056.76	646.12	146.16	549.84	146.16	591.60	146.16	525.48	146.16	399.04	462.84	317.84	82.36
Totale Costi per Soggetto (per tutte le visite) inclusa Overhead	1,056.76	646.12	292.32	1,099.68	584.64	591.60	292.32	1,050.96	584.64	2,793.28	462.84	635.68	164.72
Totale Costo per Soggetto; inclusa Overhead	10,255.56												

Esami/Procedure Fatturabili	Costo Unitario (*inclusa OH - spese generali*)	No. Prestazioni	No. Soggetti	Totale presunto Costi per prestazione
Corrispettivo di Attivazione - Start Up (include preparazione documenti, set-up farmacia, training dello staff e studio del Protocollo)	1,235.00	1	N/A	1,235.00
Unscheduled Visit - Visite non Previste	229.68	1	6	1,378.08
Screen Failure Allowance	784.00	2	N/A	1,568.00
Revisione Consenso Informato - ICF Revision: ri-consenso	29.00	1	6	174.00
Esame Fisico Limitato	78.88	1	6	473.28
12 lead - ECG (inclusi refertazione e report)	11.60	4	6	278.40
Ematologia	19.72	9	6	1,064.88
Esami sul Siero - chimica	40.60	9	6	2,192.40
Test Gravdanza - Siero	23.20	18	6	2,505.60
Test Gravdanza - Urine	11.60	13	6	904.80
Urinalysis - Analisi urine	9.00	4	6	216.00
TSH, free T3, free T4	55.68	3	6	1,002.24
HCV RNA	118.32	1	6	709.92
HBV DNA	81.20	1	6	487.20
Ossimetria - Pulse Oximetry	18.56	1	6	111.36
Pulmonary Function Test (Dlco)	75.40	1	6	452.40
Laboratorio Centrale (campioni siero per esame MPDL3280A ATA, campione siero per PK sampling, campione di sangue TBNK, PD biomarkers) per120 giorni dopo l'ultima dose di MPDL3280A	11.00	1	4	44.00
TAC cranio con contrasto (inclusi refertazione e report)	160.00	1	6	960.00
RM cranio con contrasto (inclusi refertazione e report)	350.00	1	6	2,100.00
TAC Addome con contrasto (inclusi refertazione e report)	200.00	1	6	1,200.00
TAC Pelvi con contrasto (inclusi refertazione e report)	175.00	1	6	1,050.00
TAC Torace con contrasto (inclusi refertazione e report)	175.00	1	6	1,050.00
RM Torace con contrasto (inclusi refertazione e report)	251.00	9	6	13,554.00
RM Addome con contrasto (inclusi refertazione e report)	250.00	9	6	13,500.00
RM Pelvi con contrasto (inclusi refertazione e report)	250.00	9	6	13,500.00
TAC Collo con contrasto (inclusi refertazione e report)	160.00	9	6	8,640.00
RM Collo con contrasto (inclusi refertazione e report)	240.00	9	6	12,960.00
Esiti: Patient-Reported Outcomes (EORTC QLQ-C30 , EORTC QLQ-LC13, PGIS, and EQ-5D-3L)	84.00	2	6	1,008.00
Scintigrafia Ossea - Bone Scan	160.00	9	6	8,640.00
Biopsia Tumore (tessuto d'archivio)	63.00	4	6	1,512.00
Opzionale - Tessuto tumorale fresco	202.00	2	6	2,424.00
Biopsia (*tessuto fresco*) sino a	385.12	1	6	2,310.72
Laboratorio Centrale (RCR Opzionale)	23.00	1	6	138.00

Totale per Esami/Procedure Fatturabili				99,344.28
Totale per Soggetti Braccio A	10,422.60	N/A	4	41,690.40
Totale per Soggetti Braccio B	10,255.56	N/A	2	20,511.12
Compenso massimo per lo Studio - solo indicativo				161,545.80

"SOC" = standard of care - procedura di routine/Standard, come tale non rimborsata.

"INV" = Voce fatturabile, rimborsata da parte dello Sponsor in accordo con le tabelle del Budget-pagamenti.
Tutte le cifre-rimborsi includono i costi per le Spese Generali/OH.

I pagamenti verranno ricalcolati in base al lavoro effettivamente svolto (numero visite completate; detti pagamenti avverranno in base alle schede raccolta dati completate - CRFs).

* Totale per Soggetto; Calcolato sulla base dell'effettuazione di 13 Cicli; Ulteriori Cicli addizionali oltre al Ciclo 13 verranno pagati alla medesima cifra prevista per la fase di Mantenimento/Maintenance Phase.
** Nel caso vengano effettuate più visite di Follow Up rispetto a quelle previste nel totale a paziente (cioè n.2) dette visite verranno rimborsate sulla base dei dati raccolti nelle CRF per ciascun soggetto, in base alla tipologia di FU effettuato (visita clinica o FU telefonico).

REGIONE MARCHE

Numero	116/AV3
Data	04/02/2016

DETERMINA N. 116/AV3 DEL 04/02/2016

Autorizzazione allo Studio di Fase III randomizzato in aperto per valutare l'efficacia di MPDL3280A in combinazione con carboplatino+nab-Paclitaxel in pazienti affetti da carcinoma polmonare -codice:GO29537-Sperimentatore Dott. L.Latini.

PUBBLICAZIONE:

dal 04/02/2016 al 18/02/2016

ESECUTIVITA':

- La Determina è stata dichiarata immediatamente esecutiva il 04/02/2016
- La Determina è esecutiva il _____ (dopo il 10° giorno della pubblicazione)

Determina pubblicata sulla Extranet SI [X] NO [ ]

Certificato di pubblicazione

Si attesta che del presente atto è stata disposta la pubblicazione all'Albo Pretorio in data odierna, per quindici giorni consecutivi.

IL FUNZIONARIO INCARICATO

04/02/2016 Stefania Scarponi

Collegio Sindacale: inviata con nota del 4-2-2016

Atto soggetto al controllo della Regione: SI [ ] NO [X]

Inviato con nota n. _____ del _____