

**DETERMINA DEL DIRETTORE DELLA
AREA VASTA N. 5**

N. 77/AV5 DEL 27/01/2016

Oggetto: Autorizzazione all'uso compassionevole del Farmaco "Nivolumab" fornito gratuitamente dalla Ditta Bristol Myers Squibb, da effettuare presso l'U.O.C. di Oncologia.

**IL DIRETTORE DELLA
AREA VASTA N. 5**

.....

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 Bilancio in riferimento al bilancio annuale di previsione;

- DETERMINA -

- di autorizzare, sulla base del parere favorevole del Comitato Etico Regionale Marche espresso nella seduta del 14/10/2016, l'uso terapeutico compassionevole su paziente designato del farmaco "Nivolumab", fornito gratuitamente dalla Ditta Bristol-Myers Squibb, presso l'U.O.C. di Oncologia, su proposta del Dr. Giorgio De Signoribus, sottoscrivendone il relativo Programma, che si allega in copia al presente atto di cui costituisce parte integrante e sostanziale (*Allegato n. 1*);
- di dare atto che, per l'uso terapeutico in parola, non è previsto alcun compenso per gli sperimentatori, né alcun costo a carico dell'Amministrazione;
- di prendere atto che non è prevista stipula di alcuna convenzione economica tra le parti;
- di trasmettere copia del presente atto, per l'esecuzione e quant'altro di competenza, alla Segreteria Comitato Etico Asur, nonché al Collegio Sindacale a norma dell'art. 17 della L.R. 26/96 e s.m..

**IL DIRETTORE DI AREA VASTA 5
(Avv. Giulietta Capocasa)**

La presente determina consta di n. 19 pagine di cui n. 16 pagine di allegati che formano parte integrante della stessa.

- DOCUMENTO ISTRUTTORIO -

U.O.C. URP E QUALITA'

Il Decreto del Ministero della Salute del 12.5.2006 detta disposizioni in merito ai requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali.

Con determina del Direttore Generale dell'Asur n. 3 del 3.1.2008, in applicazione del citato Decreto Ministeriale, si è provveduto all'istituzione e costituzione del Comitato Etico dell'Asur ed all'approvazione del relativo statuto.

Il Dr. Giorgio De Signoribus, Direttore dell'U.O.C. di Oncologia, in data 11/12/2015, con nota acquisita al protocollo con ID n. 649723 del 7/1/2016, ha sottoposto con urgenza al Comitato Etico Regione Marche, il Protocollo di Expanded Access Program, per poter effettuare l'uso compassionevole, su paziente designato, del farmaco Nivolumab.

Con successiva nota dell'11/12/2015, acquisita al protocollo con ID 649723 del 7/1/2016, , il Dr. De Signoribus ha chiesto l'autorizzazione alla Direzione di Area Vasta n. 5, per l'attivazione del citato Protocollo Terapeutico, trasmettendone il Confidentiality Agreement tra la U.O.C. Oncologia dell'Area Vasta 5 e la Ditta fornitrice Bristol-Myers Squibb e precisando che l'approvazione dello stesso, da parte del Comitato Etico Regione Marche, consente l'uso compassionevole per singolo paziente.

Con nota prot. n. 1067 del 7/1/2016, è stata trasmessa al Comitato Etico Regione Marche la documentazione relativa alla richiesta di parere sulla sperimentazione in parola.

Il Comitato Etico Regionale Marche, nella seduta del 14/1/2016, il cui verbale è stato trasmesso con nota prot. Asur n. 4491 del 18/1/2016, ha espresso parere favorevole all'uso compassionevole del citato medicinale sottoposto a sperimentazione clinica, proposto dal Dr. Giorgio De Signoribus, presso l'U.O.C. di Oncologia.

Con nota Id. n. 654706 del 19/1/2016, il Dr. De Signoribus ha trasmesso al Direttore dell'Area Vasta, ai fini della sottoscrizione, il Programma relativo all'uso compassionevole in parola, in duplice copia e già firmato dal legale rappresentante della Ditta Bristol-Myers Squibb, che si allega in copia al presente atto, quale parte integrante e sostanziale.

Si ritiene, pertanto, di poter procedere ad autorizzare l'uso terapeutico in parola, tenuto conto che:

- a) lo stesso sarà condotto nel pieno rispetto della dichiarazione di Helsinki ed in conformità alle norme di buona pratica clinica (D.M. 27.4.1992 pubblicato sulla G.U. Suppl. n. 139 del 15.6.92), al D.M. 12.5.2006 ed alle relative Linee guida di cui alla determina DG Asur n. 3/2008;
- b) per la conduzione dello studio suddetto non è previsto alcun compenso per gli sperimentatori né alcun costo a carico dell'Amministrazione;
- c) non è prevista stipula di alcuna convenzione economica tra le parti.

Per le considerazioni sopra esposte,

SI PROPONE

- di autorizzare, sulla base del parere favorevole del Comitato Etico Regionale Marche espresso nella seduta del 14/10/2016, l'uso terapeutico compassionevole su paziente designato del farmaco "Nivolumab", fornito gratuitamente dalla Ditta Bristol-Myers Squibb, presso l'U.O.C. di Oncologia, su proposta del Dr. Giorgio De Signoribus, sottoscrivendone il relativo Programma, che si allega in copia al presente atto di cui costituisce parte integrante e sostanziale (*Allegato n. 1*);
- di dare atto che, per l'uso terapeutico in parola, non è previsto alcun compenso per gli sperimentatori, né alcun costo a carico dell'Amministrazione;
- di prendere atto che non è prevista stipula di alcuna convenzione economica tra le parti;
- di trasmettere copia del presente atto, per l'esecuzione e quant'altro di competenza, alla Segreteria Comitato Etico Asur, nonché al Collegio Sindacale a norma dell'art. 17 della L.R. 26/96 e s.m..

**IL DIRETTORE U.O.C.
(Dr. Massimo Esposito)**

ATTESTAZIONE DEL DIRIGENTE /RESPONSABILE DELL'U.O. ECONOMICO FINANZIARIA

Il sottoscritto, vista la dichiarazione espressa dal Responsabile del Procedimento, attesta che il presente atto non comporta oneri a carico del Budget.

**Il Dirigente ff
U.O.C. Attività Economiche e Finanziarie
(Dott. Cesare Milani)**

- ALLEGATI -

- Allegato n. 1: Programma per l'uso compassionevole del Farmaco "Nivolumab"



Page 1
November 26th 2015

Dott. Giorgio De Signoribus

Ospedale Civile Madonna del Soccorso
U.O. Oncologia Medica
Via Manara 7
63074, San benedetto del tronto

Contatto locale di BMS:

Dr. Giovan Battista Leproux
Medical Executive Director Italy
Bristol Myers Squibb
Via V. Maroso 50
00142 – Rome (RM)

26 novembre 2015

Oggetto: Programma di uso compassionevole /trattamento con NIVOLUMAB (BMS 936558) per pazienti con NSCLC non squamoso

A chi di competenza,

La presente Lettera di Accordo definisce le condizioni in base alle quali la società Bristol-Myers Squibb ("BMS") Via Virgilio Maroso, 50- 00142 Roma, fornirà, su richiesta del Dott. Giorgio De Signoribus ("Medico"), un'adeguata quantità del farmaco sperimentale NIVOLUMAB (BMS-936558) [("Farmaco Sperimentale"), in modo tale che i pazienti debitamente autorizzati e inclusi in base alle Linee Guida "General Guidance Document" (Allegato 1) approvate dal Comitato Etico competente ("CE") possano essere trattati con il citato farmaco sperimentale, sotto le cure del Medico ("Pazienti").

Dott. Giorgio De Signoribus

Ospedale Civile Madonna del Soccorso
U.O. Oncologia Medica
Via Manara 7
63074, San benedetto del tronto

Contatto locale di BMS:

Dr. Giovan Battista Leproux
Medical Executive Director Italy
Bristol Myers Squibb
Via V. Maroso 50
00142 – Rome (RM)

November 26th 2015

Re: Compassionate use program /Treatment with NIVOLUMAB (BMS 936558) for patients with non squamous NSCLC

To whom it may concern,

This Letter Agreement sets forth the terms under which Bristol-Myers Squibb Company ("BMS") Via Virgilio Maroso, 50- 00142 Roma will supply, at the request of Dr Giorgio De Signoribus, ("Physician") appropriate quantity of the investigational drug NIVOLUMAB (BMS-936558) [("Investigational Drug") such as the patients duly authorized and included in accordance with the General Guidance Document (Attached 1) approved by the relevant Ethics Committee ("EC") can be treated by the Investigational Drug, under Physician's care ("Patients").



Il programma di uso compassionevole viene attivato ai sensi del Decreto 8 maggio 2003, paragrafo 1, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 173 del 28 luglio 2003.

1. Per ciascun Paziente individuato per la somministrazione del Farmaco Sperimentale, il Medico dichiara di aver soddisfatto tutti i requisiti, comprese la compilazione e la sottoscrizione dei moduli per il consenso informato del Paziente, nel rispetto della normativa Italiana applicabile e delle linee guida in materia di programmi di uso compassionevole in vigore in Italia.
2. Il programma di uso compassionevole sarà condotto nel rispetto delle Linee Guida "General Guidance Document" (Allegato 1), su pazienti selezionati, presso l'ospedale "Ospedale Civile Madonna del Soccorso" indicato dal Medico ("Ospedale").
3. Il trattamento dei Pazienti dovrà avvenire in conformità con il dossier dello sperimentatore pertinente [versione n° 14 – Allegato 2] e le linee guida di BMS ["Linee Guida del Programma di Accesso Allargato Nominale del trattamento con nivolumab dei pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule non squamoso" (versione del 8 aprile 2015) – [Allegato 1]; a tal fine si precisa che il programma di uso compassionevole non costituisce in alcun modo una sperimentazione clinica.
4. Il Medico è consapevole che il trattamento dei Pazienti con il Farmaco Sperimentale potrà iniziare solo a completamento del training avente ad oggetto "Expanded Access Single Named Patient Program of Nivolumab in Patients with Non Squamous Non Small Cell Lung Cancer" che il Medical Science Manager

The compassionate use program is granted under the Decree May 8, 2003 article 3, paragraph 1, published in the Official Gazette no. 173 July 28, 2003.

1. For each Patient identified by the Physician for receiving the Investigational Drug, the Physician declares having fulfilled all the requirements (including filled out and signed Patient Consent Forms), in accordance with Italian applicable laws and any applicable guidelines on compassionate use programs in Italy.



(MSM) di BMS si impegnano ad effettuare al Medico a seguito della firma del presente Accordo.

5. Il Medico non farà richiesta di approvazione del trattamento con il Farmaco Sperimentale per quanto eccede l'ambito sopra descritto.
6. Il programma sarà condotto e il Farmaco Sperimentale sarà utilizzato nel rispetto degli obblighi del Medico previsti dalla normativa Italiana vigente per la somministrazione a pazienti selezionati nell'ambito di programmi di uso compassionevole, nonché nel rispetto del presente Accordo.
7. Il Medico riconosce che il Farmaco Sperimentale non è stato approvato per l'uso commerciale da parte delle autorità italiane.

Il Medico riconosce altresì che l'uso del Farmaco Sperimentale, in virtù delle norme vigenti, è giustificato esclusivamente per finalità di uso compassionevole.

Con la presente il Medico dichiara e garantisce nei confronti di BMS che:

- (i) la patologia di cui è affetto il Paziente è potenzialmente mortale ed è possibile prevederne un esito fatale;
- (ii) i Pazienti sono refrattari o intolleranti, oppure presentano controindicazioni, a tutti i farmaci disponibili in commercio per il trattamento della propria condizione medica e non sono disponibili ulteriori opzioni di trattamento;
- (iii) in base al proprio giudizio, ritiene che il Farmaco Sperimentale rappresenti il

2. The compassionate use Program is conducted according to the General Guidance Document (Attached 1) on a patient basis, at hospital "Ospedale Civile Madonna del Soccorso", this hospital being selected by the Physician ("Institution")
3. Treatment to the Patients must be in accordance with the relevant Investigator Brochure, (version n° 13 – Attached 2) and the General Guidance Document "Expanded Access Single Named Patient Guidance Document for the use of Nivolumab for the treatment of Non Squamous Nonsmall Cell Lung Carcinoma (version of 8th April 2015) – [Attached 1], being precised this compassionate use program is absolutely not a clinical trial.
4. The Physician is aware that the treatment of the Patients with the Investigational Drug can be initiated only after the completion of a training concerning the "Expanded Access Single Named Patient Program of Nivolumab in Patients with Non Squamous Non Small Cell Lung Cancer" that the BMS Medical Science Managers (MSMs) will perform to the Physician further to the signature of this Agreement.
5. The Physician will not request for treatment approval of the Investigational Drug out of the above described scope.
6. The Program will be conducted and the Investigational Drug used in accordance with the Physician's obligations under Italian applicable laws for individual patient supply under Compassionate use Programs, and in accordance with the terms of this agreement.

- trattamento più idoneo attualmente disponibile per i Pazienti;
- (iv) Il Medico possiede le necessarie conoscenze e dati scientifici circa il Farmaco Sperimentale per determinare se quest'ultimo sia idoneo per i Pazienti;
- (v) Il Medico ha informato i Pazienti di tutti i rischi per la sicurezza associati all'uso del Farmaco Sperimentale, nonché del fatto che la sicurezza e l'efficacia del Farmaco Sperimentale non sono state stabilite e non sono ancora pienamente note;
- (vi) Il Medico ha informato i Pazienti che, in questa circostanza, BMS metterà a disposizione gratuita esclusivamente una quantità di Farmaco Sperimentale fino al completamento del trattamento del Paziente e comunque non oltre le tempistiche specificate al Punto 10 della presente Lettera di Accordo.
- (vii) Il Medico non farà uso del Farmaco Sperimentale per altre finalità.
8. Il Medico avrà la responsabilità esclusiva di ottenere (e dichiara altresì di aver ottenuto) tutte le approvazioni e autorizzazioni richieste per la somministrazione ai Pazienti del Farmaco Sperimentale, nel rispetto dei citati documenti di BMS (dossier dello sperimentatore, linee guida di BMS "General Guidance Document") e per le finalità previste dalla presente Lettera d'Accordo, comprese:
- (i) l'approvazione da parte delle competenti autorità nazionali, regionali e locali;
- (ii) l'approvazione e l'autorizzazione dei Pazienti
7. The Physician acknowledges that the Investigational Drug has not been approved for commercial use by the Italian authorities.
- The Physician further acknowledges that the use of the Investigational Drug is only justified on the basis of applicable Laws, for compassionate use reasons.
- The Physician hereby represents and warrants to BMS that:
- (i) the Patients' illness is life-threatening and death is foreseeable;
- (ii) the Patients are refractory or intolerant to, or have contraindications to all market-approved drugs to treat the Patients' medical condition and that there is no further approved treatment available for the treatment of the Patients;
- (iii) Physician believes, in his judgment, that Investigational Drug would be the most appropriate treatment at this time for the Patients;
- (iv) the Physician has the necessary scientific knowledge and data on the Investigational Drug to make a determination whether it is appropriate for the Patients;
- (v) the Physician has informed the Patients of all pertinent safety risks associated with the use of Investigational Drug, and has informed the Patients that the safety and effectiveness of Investigational Drug have not been established and are not fully known at this time;
- (vi) Physician has informed the Patients that



- (iii) tramite consenso informato, nonché le autorizzazioni richieste a livello locale;
- (iii) l'approvazione delle Linee Guida da parte del CE;
- (iv) notifica delle Linee Guida all'Ufficio Ricerca e Sperimentazione Clinica dell'AIFA;
- (v) il consenso dei Pazienti richiesto dalle vigenti norme di legge per la comunicazione a BMS di pertinenti informazioni sanitarie che non ne consentano l'identificazione e affinché BMS possa utilizzare, conservare e divulgare, per quanto strettamente necessario, tali informazioni all'interno del gruppo BMS a livello mondiale per il solo fine di valutare la richiesta del Medico, assolvere gli obblighi in capo a BMS in forza del presente Accordo e ottemperare agli obblighi legali di conservare informazioni di safety in relazione al Farmaco Sperimentale.

9. Il Medico inoltre dichiara, garantisce e si impegna a somministrare il Farmaco Sperimentale ai Pazienti ed a svolgere le attività di cui alla presente Lettera Accordo nel rispetto di tutte le leggi vigenti e delle norme in materia emanate dalle autorità, dei documenti sopra citati di BMS (dossier dello sperimentatore, Linee Guida di BMS) e degli standard generalmente accettati di buona pratica clinica.

Sulla base di quanto precede e delle condizioni qui specificate, BMS metterà a disposizione del Medico una quantità sufficiente di Farmaco Sperimentale da somministrare ai Pazienti coinvolti, nel rispetto di tutte le condizioni previste dalla presente Lettera di Accordo.

10. BMS informerà tempestivamente il Medico a mezzo di notifica scritta dell'approvazione da parte di EMA di nivolumab nel carcinoma polmonare non a piccole cellule non

BMS will only make available at this time sufficient quantity of Investigational Drug free of charge until the completion of the treatment and, in any case, accordingly to the timelines described at Point 10 of this Letter of Agreement.

(vii) Physician shall not use the Investigational Drug for any other purpose.

8. The Physician is solely responsible for obtaining, and the Physician represents that the Physician has received, all required approvals or authorizations needed to administer Investigational Drug to the Patients in accordance with the above BMS mentioned documents (Investigator Brochure, General Guidance Document) and for the purposes set forth in this Letter Agreement, including :

- (i) approval of the relevant National/Regional/Local Authorities;
- (ii) the approval and authorization of the Patients through the informed consent and authorization locally required;
- (iii) EC approval of the General Guidance Document
- (iv) Notice to the Research and Clinical Trials Office of AIFA;
- (v) consent of the Patients as may be required by applicable laws for the disclosure of relevant non-identifying health information to BMS and for BMS to use, store and disclose such information on a "need to know" basis within the global BMS group of companies for the sole purpose of assessing the Physicians request, performing BMS' obligations, under this agreement and for complying with BMS' legal obligations to retain safety information with respect to the Investigational Drug.



squamoso. A far data dall'approvazione da parte di EMA nessun nuovo Paziente sarà approvato per partecipare nel programma. Per i Pazienti già inclusi nel programma, BMS continuerà a fornire gratuitamente il Farmaco Sperimentale fino ad un mese dopo la pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale Italiana della determina AIFA di prezzo e rimborso per questa indicazione.

11. Nessuna richiesta di pagamento o rimborso potrà essere inviata a soggetti pubblici o privati relativamente al Farmaco Sperimentale fornito ai sensi della presente Lettera di Accordo.

Resta inteso che il rapporto tra BMS ed il Medico/Ospedale ai fini della presente Lettera di Accordo è indipendente ed estraneo a qualsiasi altro rapporto esistente o futuro tra le parti. BMS fornirà il Farmaco Sperimentale ai soli fini della presente Lettera di Accordo ed indipendentemente da qualsiasi valutazione o acquisto dei prodotti commercializzati da BMS da parte del Medico/Ospedale.

BMS non avrà alcun obbligo finanziario circa le spese sostenute per il trattamento dei Pazienti nell'ambito del programma di uso compassionevole, in quanto le stesse saranno completamente a carico del Medico e/o dell'ente. Il medico e l'ente saranno altresì responsabili in solido per qualsiasi rivendicazione o responsabilità derivante dal trattamento dei Pazienti con il Farmaco Sperimentale.

12. BMS richiede che vengano forniti i seguenti documenti:
 - La presente Lettera di Accordo, firmata dal destinatario.
 - Una dichiarazione scritta che attesti la debita sottoscrizione dei moduli di consenso informato da parte del paziente.

9. The Physician further represents, warrants, and covenants that he/she will administer the Investigational Drug to the Patients and otherwise perform the services and actions that are the subject of this Letter Agreement in accordance with all applicable laws, all applicable policies and rules issued by the Authorities, BMS above mentioned documents (Investigator Brochure, BMS General Guidance Document), and generally accepted standards of good clinical and medical practice.

Based on the foregoing and the terms set forth herein, BMS will supply the Physician with sufficient quantity of Investigational Drug to be administered to the concerned Patients in accordance with all the provisions of this Letter Agreement.

10. BMS will inform the Physician about the EMA Approval for nivolumab in non squamous non small cell lung cancer by written notice. As of the date of the EMA approval no new Patients will be approved for the Program. For those Patients already included in the Program, BMS will supply such Investigational Drug free of charge until one month after publication on the Italian Official Gazette of the price and reimbursement decree for this indication.
11. No claim will be submitted for payment or reimbursement for the Investigational Drug being supplied under this Letter Agreement to any public or private health plan or payor.

It is agreed that the relationship of BMS and the Physician/Institution for purposes of this Letter Agreement is completely independent and unrelated

- Una dichiarazione scritta che attesti l'approvazione delle Linee Guida da parte del CE nonché l'avvenuta notifica delle Linee Guida all'Ufficio Ricerca e Sperimentazione Clinica dell'AIFA.

Una volta ricevuti i documenti indicati, la fornitura di Farmaco Sperimentale sarà inviata al Medico; se richiesto dalle norme Italiane vigenti, ciò avverrà per tramite dell'ospedale. Nel caso in cui il trattamento non abbia successo o venga interrotto in qualsiasi momento, il Medico provvederà immediatamente a smaltire tutte le quantità non utilizzate di Farmaco Sperimentale in accordo alla normativa locale vigente.

Lei e il Suo staff vi impegnate a preparare, mantenere aggiornate ed inviare a BMS, in accordo con le leggi vigenti, i documenti relativi ai dati ed alla storia medica dei pazienti come richiesto nelle Linee Guida o nelle CRF (Case Report Form, allegato 3) fornite da BMS, e di conservare tale documentazione anche oltre il completamento del programma, in accordo con le leggi vigenti.

13. Eventi avversi; comunicazioni/relazioni (allegato 4)

- Il richiedente dovrà segnalare tutti gli eventi avversi correlati al Farmaco alle competenti autorità di vigilanza, come previsto dalle norme di legge applicabili in materia.
- Contemporaneamente, il Medico dovrà includere in copia BMS Italia nell'invio di tutte le relazioni e le altre comunicazioni alle autorità di vigilanza e/o comitati etici circa il Farmaco Sperimentale o la presente Lettera di Accordo, così come per quanto riguarda qualsiasi altra comunicazione richiesta dalle autorità italiane. Il Medico dovrà segnalare a BMS qualunque evento avverso serio sia esso in relazione o meno al farmaco, entro 24 ore da quando ne sia venuto a conoscenza (sette giorni per gli eventi avversi non seri), usando il modulo BMS AE od altro modulo equivalente.

to any other relationship that exists or may exist in the future between the parties. BMS provides the Investigation Drug pursuant to this Letter Agreement independent of the Physician's/Institution's consideration or purchase of BMS products.

No financial obligation for expenses incurred in treating Patients under the compassionate use Program will be assumed by BMS, all of which shall be the responsibility of Physician and/or Institution. Physician and Institution assume joint and several responsibilities for any claims or liability based upon or arising out of the treatment of the Patients with Investigational Drug.

12. BMS requires that you provide the following documents:

- This Letter Agreement signed by you
- The written confirmation that patient informed consent forms have been duly signed.
- A written confirmation that the BMS General Guidance Document has been approved by the EC and that it has been noticed to the Research and Clinical Trials Office of AIFA.

Once these documents have been received, the supply of Investigational Drug will be shipped to the Physician, through the Institution if required by Italian Laws. If treatment is unsuccessful or halted at any time, the Physician will promptly dispose of all unused supply of Investigational Drug according with applicable laws and local requirements.

You and your staff agree to prepare, to keep up to date and to send, in accordance with applicable laws, the documents relating to data and medical history of all patients, documented as required by the General

Informazioni di contatto di BMS per la segnalazione di eventi avversi:

Sede centrale di BMS (per tutti gli eventi avversi, iniziali e successivi):

E-mail: worldwide.safety@bms.com

Fax: +1 609 818 3804

BMS Italia (per tutti i casi segnalati all'AIFA):

Ufficio Farmacovigilanza

E-mail: safety_italy@bms.com (si prega di non omettere il trattino basso tra le parole "safety" e "Italy")

Fax: +39 06 5039 6464

Per lo scopo di questo accordo, un **evento avverso ("AE")** è qualsiasi evento sfavorevole che si manifesta in un paziente a cui è stato somministrato un farmaco (prodotto BMS o combinazione farmaco/dispositivo) che non deve necessariamente avere un rapporto causale con il trattamento ricevuto. Un evento avverso può quindi essere un segno sfavorevole e inatteso (ad esempio, una scoperta di laboratorio anormale), sintomo o malattia temporalmente associata all'uso di un medicinale, anche se non considerate correlate alla somministrazione del farmaco.

Nota: I seguenti eventi se associabili alla somministrazione di un prodotto BMS dovranno essere comunicati a BMS anche se non rientrano nella sopra riportata definizione di evento avverso: esposizione (al feto) durante la gravidanza, esposizione (su neonati) durante l'allattamento e esposizione paterna, overdose, carenza di efficacia, abuso, uso sbagliato, uso *fuori indicazione*, esposizione occupazionale, errore terapeutico e potenziale errore terapeutico, sospetta trasmissione di un agente infettante (es: qualsiasi organismo, virus, particella patogena e non patogena, tramite prodotto medicinale)

Guidance Document or the CRF (Case Report Form, attached 3) as suggested or provided by BMS, and to retain such data and records even after the completion of the program in accordance with applicable laws.

13. Adverse Events; Submissions/Reports (Attachment 4).

- Requester shall report all adverse events relating to Drug to the relevant Regulatory Authorities in accordance with all applicable Laws.

- Physician shall copy BMS Italy simultaneously on all reports and other submissions to regulatory authorities and/or ethics committees relating to the Investigational Drug or this Letter Agreement, and on any reporting required to be provided to the Italian Authorities.

Physician shall report to BMS SAE adverse event whether or not related to Drug, within 24 hours of first knowledge (seven days for Non SAE), using either the BMS SAE reporting form or any other adverse event reporting form approved by relevant health authorities.

Adverse Event Reporting BMS Contact Details:

BMS HQs (For All adverse events, initials and follow ups):

Email: worldwide.safety@bms.com

Fax: +1 609 818 3804

BMS Italy (for all cases reported to AIFA):

Ufficio Farmacovigilanza

Email: safety_italy@bms.com (please note the underscore between "safety" and "Italy")

Fax: +39 06 5039 6464

For the purposes of this Agreement, an **Adverse Event (AE)** is defined as: Any untoward medical occurrence in a patient or clinical investigation subject

Un "grave evento avverso" ("SAE") si definisce come una circostanza medica inattesa e a qualsiasi dosaggio, che:

1. causi il decesso;
2. sia potenzialmente mortale;
3. richieda il ricovero ospedaliero o causi il prolungamento di un ricovero esistente;
4. comporti una disabilità o incapacità persistente o significativa;
5. sia un'anomalia o difetto congenito; e/o
6. costituisca un evento medico importante

Valutazione Causalità

La correlazione col prodotto medicinale sarà determinata dal segnalatore al momento della segnalazione e dovrà essere usata per la valutazione di tutti gli eventi avversi.

Confidenzialità

14. Tutte le informazioni relative al Farmaco Sperimentale, siano esse in forma scritta o verbale, ricevute dal Medico e/o dai suoi collaboratori da BMS, nonché i risultati ottenuti dal Medico con l'uso del Farmaco Sperimentale, dovranno essere considerati confidenziali per un periodo di dieci anni a decorrere dalla data della presente Lettera Accordo e non dovranno essere divulgati a meno di previa approvazione scritta da parte di BMS, eccezion fatta nei confronti delle autorità nazionali competenti secondo quanto previsto dalla normativa applicabile.

Al Medico si richiede di:

- garantire che le informazioni confidenziali di proprietà di BMS non saranno pubblicate
- Accettare di presentare i dati idonei alla pubblicazione a BMS, prima di effettuare qualsiasi pubblicazione, ciò al fine di verificare l'assenza di qualsiasi informazione riservata di

administered a pharmaceutical product (BMS medicinal product or a BMS combination product i.e. drug/device, biologic/device), and which does not necessarily have to have a causal relationship with this treatment. An adverse event (AE) can therefore be any unfavorable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding, for example), symptom, or disease temporally associated with the use of a medicinal product, whether or not considered related to the medicinal product.

Note: Although not always adverse events by regulatory definition, the following events associated with a BMS product must be reported:

- Exposure (to fetus) during pregnancy, exposure (to infant) during lactation, and paternal exposure
- Overdose
- Lack of efficacy
- Abuse
- Misuse
- Off-label use
- Occupational exposure
- Medication error and potential medication error
- Suspected transmission of an infectious agent e.g., any organism, virus or infectious particle pathogenic or nonpathogenic, via the medicinal product

A **serious AE (SAE)** is any untoward medical occurrence that at any dose:

- results in death
- is life-threatening
- requires inpatient hospitalization or causes prolongation of existing hospitalization,
- results in persistent or significant disability/incapacity,
- is a congenital anomaly/birth defect,
- is an important medical event

Causality Assessment

proprietà di BMS.

15. BMS potrà risolvere o sospendere la presente Lettera di Accordo, con effetto immediato a decorrere dalla ricezione della comunicazione scritta inviata al Medico:

- i. per problematiche di sicurezza o altre ragioni previste dalla normativa applicabile;
- ii. qualora il Medico desideri sottoporre il Programma di Uso Compassionevole a modifiche non accettate da BMS.

BMS non fornirà più il farmaco sperimentale al Medico a decorrere dalla data della suddetta comunicazione scritta.

16. L'Ospedale e il Medico dovranno congiuntamente difendere, risarcire e manlevare BMS e le sue collegate, così come i loro dirigenti, funzionari, dipendenti, fornitori e agenti (i quali vengono denominati singolarmente "soggetto tutelato" e congiuntamente "soggetti tutelati"), per qualsiasi danno, perdita, responsabilità, costo, spesa o altro importo (includere, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, le spese legali e altre spese di lite sostenute in misura ragionevole), pagato o dovuto da un soggetto tutelato a terzi e derivante da rivendicazioni, procedimenti legali o cause (collettivamente "rivendicazioni") avanzate o avviate da terzi in ragione di una lesione personale (incluso il decesso) subita dai pazienti interessati, a causa, a titolo esemplificativo e non esaustivo, della somministrazione o dell'uso del Farmaco Sperimentale o delle Linee Guida di trattamento, nell'ambito del quale viene somministrato il farmaco, o del trattamento della patologia del paziente o delle sue condizioni cliniche.

17. Il Medico e l'Ospedale selezioneranno ed avranno il completo controllo dell'operato dei propri operatori sanitari, assistenti, dipendenti,

The causal relationship to the medicinal product shall be determined by the reporter at the time of reporting and should be used to assess all AEs.

Confidentiality

14. All information pertaining to Investigational Drug, written or oral, obtained by the Physician and/or his assistants from BMS, as well as the results obtained by the Physician using Investigational Drug, shall be treated as confidential for a period of ten years following the date of this Letter Agreement, and shall not be disclosed without prior written approval from BMS, except to governmental authorities where required by applicable law.

The physician is required to:

- ensure that confidential information owned by BMS will not be published
- agree to submit the data suitable for the publication to BMS, prior to making any publication for to verify the absence of any confidential information owned by BMS.

15. BMS may terminate or suspend this Letter Agreement immediately upon written notice to the Physician:

- i. for safety concerns or as otherwise required by applicable law;
- ii. if Physician wishes to make changes to the Compassionate Use Program that are not agreed by BMS

BMS will not provide the Investigational drug to the Physician at the date of the written notice.



eventuali subappaltatori (collettivamente "Ausiliari") che non saranno considerati a nessun titolo e per alcuna ragione, agenti, dirigenti, dipendenti, consulenti di BMS per gli effetti della presente Lettera di Accordo. BMS sarà esente da qualsiasi responsabilità collegata ad eventuali azioni od omissioni del Medico/Ospedale o degli Ausiliari. Il Medico/Ospedale concorda e si impegna, assumendosene la piena responsabilità, affinché i propri Ausiliari rispettino i termini e le condizioni della presente Lettera di Accordo.

18. In caso di approvazione di quanto precede, si prega di datare, firmare e restituire per accettazione la copia originale della presente Lettera di Accordo.

Distinti Saluti,

16. The Institution and the Physician will, jointly and severally, defend, indemnify and hold harmless BMS, its affiliates, and its and their directors, officers, employees, contractors, and agents (all of the foregoing persons and entities referred to individually as an "Indemnitee" and, collectively, as the "Indemnitees"), from and against any damages, losses, liabilities, costs, expenses or other amounts (including without limitation reasonable attorneys' fees and costs of litigation) paid or payable by an Indemnitee to a third party resulting from claims, legal proceedings or causes of actions (collectively, "Claims") asserted or initiated by a third party based upon personal injury (including death) to the concerned patients, including without limitation as a result of the administration or use of Investigational Drug or the design of the Program under which it is administered or the performance of medical procedures to treat Patient's disease or condition.

17. The Physician and Institution shall select and shall have full and complete control for all actions of any of the health operators, assistants and auxiliaries of any nature whatsoever, employees and subcontractors, if any, (collectively "Auxiliaries") and none of the Physician's/Institution's Auxiliaries shall be, or shall be deemed to be, the agents, officers, directors, employees or subcontractors of BMS for any purpose whatsoever by virtue of this Letter Agreement. BMS shall have no duty, liability or responsibility of any kind, to or for the acts or omissions of Physician/Institution or any of the Auxiliaries. Physicians/Institution hereby acknowledges and agrees, under its own responsibility, that the latter shall cause each of Auxiliaries to comply with the terms of this Letter Agreement.

18. If the foregoing terms meets with your approval, kindly confirm your acceptance thereof by dating, signing and returning to us the original copy of this Letter Agreement enclosed for that purpose.

Very truly yours,

La società BRISTOL-MYERS SQUIBB

Firmato da/Signed by: Dr. Giovan Battista Leproux

Qualifica/Title: Executive Medical Director

Firma/Signature: 

Approvato e sottoscritto/Accepted and agreed:

Dott. Giorgio De Signoribus

Data/Date: 28/11/2015

Firma/Signature: 

Dott. Giorgio De Signoribus
DIRETTORE U.O. ONCOLOGIA AV5
Ascoli Piceno - San Benedetto del Tronto
DSG GRG 53L22 H769I - Tel. 0735.793460

Approvato e sottoscritto:
Accepted and agreed:

L'ospedale/The Institution

Timbro dell'Amministratore/Administrator's Stamp



Bristol-Myers Squibb

Page 13
November 26th 2015

Nome: (nominativo del legale rappresentante dell'ospedale)
(name of the Institution's legal Representative)

Data/Date: 28/11/2015

Firma/Signature:

Al sensi e per gli effetti degli articoli 1341 e 1342 del Codice Civile, con la presente approvo espressamente gli articoli 9, 14, 15 e 16.

Approvato e sottoscritto/Accepted and agreed:

Dott. Giorgio De Signoribus

Data/Date: 28/11/2015

Firma/Signature:
Dott. Giorgio De Signoribus
DIRETTORE U.O. ONCOLOGIA AV5
Astol. Piceno - San Benedetto del Tronto
DSG CRG 35L22 H769I Tel. 0735.793460

Approvato e sottoscritto:
Accepted and agreed:

L'ospedale/The Institution

Timbro dell'Amministratore/Administrator's Stamp

Nome: (nominativo del legale rappresentante dell'ospedale)
(name of the Institution's legal Representative)

ALBO PRETORIO

Page 14
November 26th 2015

Data/Date: 28/12/2015

Firma/Signature:

ALBO PRETORIO

Allegato 1
Linee Guida "General Guidance Document"

Allegato 2
Dossier dello sperimentatore

Allegato 3
Case Report Form

Allegato 4
SAE form

Attachment 1
General Guidance Document

Attachment 2
Investigator Brochure

Attachment 3
Case Report Form

Attachment 4
SAE form

ALBO PRETORIO



Allegato 4

Grave evento avverso

Un "grave evento avverso" si definisce come una circostanza medica inattesa e a qualsiasi dosaggio, che:

1. causi il decesso;
2. sia potenzialmente mortale (definito come un evento in cui il Paziente era a rischio di morte nel momento in cui si è verificato; non si riferisce a un evento che ipoteticamente avrebbe potuto cagionare il decesso dello stesso se fosse stato di maggiore gravità);
3. richieda il ricovero ospedaliero o causi il prolungamento di un ricovero esistente;
4. comporti una disabilità o incapacità persistente o significativa;
5. sia un'anomalia o difetto congenito e/o
6. costituisca un evento medico importante (definito come un evento medico che possa non essere immediatamente mortale o causare la il decesso o il ricovero ospedaliero, ma che, sulla base di un adeguato giudizio medico e scientifico, possa mettere in pericolo il paziente o richiedere un intervento, di natura medica o chirurgica, al fine di impedire uno degli altri gravi esiti sopra elencati).

Al fini della comunicazione, circostanze quali episodi di gravidanza, anche se non problematica, sovradosaggio (sintomatico o meno), risultati anomali di test di laboratorio, cancro, uso off-label, mancanza di efficacia, uso improprio o abuso (sintomatico o meno), errore di medicazione (anche potenziali errori di medicazione), effetto benefico imprevisto, aggravamento di una condizione preesistente, interazione con altri prodotti medicinali o alimenti e trasmissione di agenti infettivi dovranno essere considerate come SAE.

Attachment 4

Serious Adverse Event

A "serious adverse event" is defined as any untoward medical occurrence at any dose that

1. results in death,
2. is life-threatening (defined as an event in which Patient was at risk of death at the time of the event - it does not refer to an event which hypothetically might have caused death if it were more severe),
3. requires inpatient hospitalization or causes prolongation of existing hospitalization,
4. results in persistent or significant disability/incapacity,
5. is a congenital anomaly/birth defect, and/or
6. is an important medical event (defined as a medical event that may not be immediately life-threatening or result in death or hospitalization but, based upon appropriate medical and scientific judgment, may jeopardize Patient or may require intervention, such as medical or surgical intervention, to prevent one of the other serious outcomes listed above).

For reporting purposes hereunder, events of pregnancy even if uneventful, overdose (symptomatic or not), abnormal results of laboratory tests, cancer, off label use, lack of efficacy, misuse or abuse (symptomatic or not), medication error (also potential medication errors), unintended beneficial effect, worsening of a pre-existing condition, Interaction with other medicinal products or food, transmission of infectious agent must be handled as SAEs.