

CONVENZIONE PER SPERIMENTAZIONE CLINICA

TRA

La Società AbbVie S.r.l., C.F./P.IVA n. 02645920592 con sede legale in Campoverde di Aprilia (Latina) Strada Regionale 148 Pontina KM 52 snc, di seguito "AbbVie", rappresentata dal Dott. Umberto di Luzio Papparatti in qualità di Procuratore Speciale, in virtù della procura speciale rilasciata dall'Amministratore Delegato il 14 marzo 2016, la quale agisce altresì come rappresentante autorizzato in Italia di AbbVie Deutschland GmbH & Co KG con sede in Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen Germany sponsor dell'interno dell'Unione Europea così come definito dal Regolamento (EU) n. 536/2014 relativo alla Direttiva 2001/20/EC e del D.Lgs 211/2003 (in qualità di "Sponsor" e "Promotore")

E

L'ASUR Area Vasta n. 2, con sede legale in Ancona, via Oberdan n. 2 e sede amministrativa a Fabriano, Via F. Turati n. 52, Codice Fiscale e Partita IVA n. 02175860424, rappresentata dall'Ing. Maurizio Bevilacqua in qualità di Direttore di Area Vasta (nel seguito chiamata "Azienda")

PREMESSO

- (a) che la sperimentazione clinica e farmacologica è uno degli obiettivi del S.S.N.;
- (b) che lo Sponsor intende effettuare la Sperimentazione clinica dal titolo *"A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing ABT-494 to Placebo on Stable Conventional Synthetic Disease-Modifying Anti-*

Rheumatic Drugs (csDMARDs) in Subjects with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis with Inadequate Response or Intolerance to Biologic DMARDs (bDMARDs)” (nel seguito denominata “la Sperimentazione”), identificata presso l’Osservatorio Nazionale Sperimentazione Cliniche dell’AIFA con il Codice EudraCT n° 2015-003335-35 Prot. M13-542;

- (c) che l’Azienda, avendo ottenuto per quanto di propria competenza, ogni necessaria autorizzazione da parte degli organi a ciò deputati, è disponibile ad eseguire la Sperimentazione all’interno della Clinica di Reumatologia dell’Ospedale di Jesi dell’Area Vasta n. 2 dell’Azienda;
- (d) che il Prof. Fausto Salaffi della Clinica di Reumatologia (in seguito denominato “Centro”), ha dichiarato la propria disponibilità ad effettuare la Sperimentazione;
- (e) che lo Sponsor, ai sensi del D.L.vo 211/2003 ha ottenuto il Parere favorevole da parte del Comitato Etico Regione Marche nella seduta del 13 Ottobre 2016 prot. n. -----;
- (f) che, nell’ambito di detto parere, è da comprendersi il Protocollo sopra descritto;
- (g) che lo Sponsor non ha ricevuto, entro i termini di Legge, obiezioni motivate da parte dell’Autorità Competente;
- (h) che con Determina n. ----/AV2 del ----- l’Azienda ha autorizzato lo svolgimento della sperimentazione in oggetto ed ha approvato la stipula della presente convenzione;

TUTTO CIÒ PREMESSO,

LE PARTI CONVENGONO QUANTO SEGUE

Premesse

Le premesse costituiscono parte integrante e sostanziale del presente contratto (il “Contratto”).

1. Oggetto del contratto

a) AbbVie per conto dello Sponsor conferisce all’Azienda, che accetta, l’incarico di condurre la Sperimentazione.

b) La Sperimentazione, che si avvarrà del personale e delle strutture dell’Azienda, dovrà essere eseguita all’interno del Centro, sotto la responsabilità del Prof. Fausto Salaffi (nel seguito denominato “il Responsabile della Sperimentazione”).

L’Azienda dichiara e garantisce che non è, né darà incarico, direttamente o indirettamente, a nessuna persona (ivi incluso a titolo esemplificativo lo Sperimentatore ed i co-sperimentatori) di eseguire i servizi oggetto del presente Contratto qualora detta persona, per quanto a conoscenza dell’Azienda, sia stata o è attualmente o sia sottoposta a procedimento giuridico che possa portarla a diventare, se applicabile:

- persona interdetta ai sensi del Titolo 21 del Codice degli Stati Uniti (USC) sezione 335a; ;

- persona esclusa, interdetta, sospesa o dichiarata inidonea a partecipare a programmi federali di assistenza sanitaria;

- persona inserita nell’elenco dei ricercatori clinici Dequalificati/Preclusi dalla

Food and Drug Administration (FDA); (d) una persona condannata per i reati

di cui al Titolo 42 del Codice degli Stati Uniti ("USC") 1320a Sezione – 7 (a),

ma non ancora dichiarata esclusa, interdetta, sospesa o comunque non idonea.

Nell'ipotesi in cui l'Azienda riceva notizia, o venga a conoscenza

dell'interdizione, di una proposta di interdizione o dell'esclusione,

sospensione, restrizione o sospensione di una persona che fornisca servizi

nell'ambito dell'esecuzione del presente Contratto, l'Azienda ne darà

immediata comunicazione ad AbbVie e AbbVie avrà il diritto risolvere

immediatamente il presente Contratto. In tal caso, lo Sponsor tramite AbbVie

corrisponderà all'Azienda le spese non revocabili che questa documenti di

avere già sostenuto per l'utile esecuzione della Sperimentazione, e avrà diritto

di ricevere, come proprietaria a titolo originario, tutti i risultati, le

informazioni e le conoscenze, anche parziali, fino ad allora raggiunti

dall'Azienda, entro 30 giorni dallo scioglimento del rapporto.

Nessun'altra pretesa, per qualsivoglia titolo, potrà essere avanzata

dall'Azienda in conseguenza dell'anticipata cessazione del presente Contratto.

c) La Sperimentazione verrà condotta su un numero indicativo di 4 pazienti

fino ad un massimo di 25 pazienti randomizzati, che abbiano espresso il loro

consenso informato, il cui ottenimento costituisce un obbligo a carico

dell'Azienda e, per essa, del Responsabile della Sperimentazione, che ne

informerà lo Sponsor/AbbVie.

Resta inteso che l'Azienda potrà arruolare più di 4 pazienti a condizione che:

(a) prima di iniziare ulteriori arruolamenti abbia ottenuto la preventiva

autorizzazione scritta di AbbVie; e (b) il numero complessivo dei pazienti randomizzati non sia superiore a 25.

d) Si precisa che, nell'ambito di questa Sperimentazione, il reclutamento dei pazienti è di tipo competitivo e potrà quindi essere chiuso, al raggiungimento del numero di pazienti totali previsti dal protocollo di Sperimentazione, indipendentemente dal fatto che l'Azienda e il Responsabile della Sperimentazione abbiano raggiunto il loro obiettivo in termini di arruolamento. Nella predetta ipotesi che sarà comunicata da AbbVie, l'Azienda e il Responsabile della Sperimentazione interromperanno immediatamente l'arruolamento di nuovi soggetti.

e) Resta inteso che, nell'ambito del reclutamento, sarà obbligo dell'Azienda attivarsi per il rispetto delle disposizioni in vigore dal 1° gennaio 2004 in conformità al D.Lgs n°196/2003 ("Codice in materia di protezione dei dati personali"), in qualità di titolare del trattamento, con particolare riguardo a quanto stabilito in ordine all'informativa, all'acquisizione del consenso, al trattamento, all'adozione di misure protettive e alla comunicazione dei dati sensibili, e, successivamente, sarà cura dello Sponsor e AbbVie osservare la citata normativa in qualità di co-titolari autonomi del trattamento e nell'ambito dell'eventuale trasferimento all'estero dei dati medesimi.

f) Lo Sponsor e AbbVie in qualità di contitolari del trattamento e l'Azienda in qualità di autonomo titolare del trattamento si impegnano a rispettare le disposizioni del D. Lgs. 196/03 e successive modifiche ed integrazioni, le Linee Guida del Garante per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle

Sperimentazioni Cliniche di medicinali (con particolare riferimento ai profili relativi alle modalità di trattamento dei dati, ai requisiti dei dati, alla notificazione, alla designazione di Incaricati e Responsabili, alla custodia e sicurezza delle informazioni. Lo Sponsor, AbbVie e l'Azienda si impegnano, ciascuna per la parte di propria competenza, ad adottare tutte le misure di sicurezza sia tecniche che organizzative imposte dalle norme applicabili e linee guida, per proteggere i dati raccolti nell'esecuzione della Sperimentazione contro ogni accidentale o illegittima distruzione o accidentale perdita e danno, alterazione, divulgazione o accesso non autorizzati e contro tutte le altre illegittime e non autorizzate forme di trattamento.

Per quanto riguarda l'eventuale trattamento di dati personali relativi a dipendenti dell'Azienda, partecipanti alla Sperimentazione (ivi compresi i dettagli relativi a nome e cognome, indirizzo, qualifiche ed esperienza nell'ambito degli studi clinici, l'Azienda assicura di adempiere a tutti gli obblighi derivanti dalla legge in materia di tutela dei dati personali e che pertanto AbbVie e lo Sponsor possono, in esecuzione del presente Contratto, effettuare lecitamente i trattamenti di eventuali dati personali necessari e strettamente indispensabili per l'esecuzione della Sperimentazione e per la registrazione pubblica della Sperimentazione sul sito dell'Agenzia Italiana del farmaco **Errore. Riferimento a collegamento ipertestuale non valido.** (www.agenziafarmaco.it), per le valutazioni di AbbVie Group sull'idoneità dello Sperimentatore per studi futuri e per scopi di conformità alle leggi

applicabili, nonchè possono, se necessario per tali scopi, essere messe a disposizione di comitati etici, autorità governative e altre società all'interno del gruppo AbbVie con sede nel paese in cui si svolge la Sperimentazione e in altri paesi, ivi inclusi gli Stati Uniti o altrove, conformemente ai requisiti di legge applicabili o se necessario ai fini della Buona Pratica Clinica o delle revisioni o ispezioni per la protezione dei dati. Pertanto AbbVie, lo Sponsor possono, in esecuzione della presente Convenzione, effettuare lecitamente i trattamenti di eventuali dati personali relativi a dipendenti dell'Azienda, partecipanti alla Sperimentazione senza ulteriori adempimenti nei confronti dei suddetti terzi.

L'Azienda nomina quale Responsabile del trattamento il Responsabile della Sperimentazione, domiciliato per la funzione presso l'Azienda.

g) La Sperimentazione sarà condotta, secondo le vigenti disposizioni in materia, nel più scrupoloso rispetto del Protocollo, letto, datato e sottoscritto, per accettazione, dal Responsabile della Sperimentazione, in conformità a tutte le normative nazionali e comunitarie che disciplinano la Sperimentazione clinica e nel rispetto dei principi etici e deontologici che ispirano l'attività medica.

2. Obblighi del Responsabile della Sperimentazione

Nella conduzione della Sperimentazione, il Responsabile della Sperimentazione dovrà:

a) condurre la stessa in accordo al Protocollo.

b) verificare che tutte le informazioni riportate sulle Schede Raccolta Dati

(CRF) siano accurate, complete e corrispondano esattamente con i dati originali.

c) trasmettere regolarmente allo Sponsor e AbbVie tutti i dati relativi alla Sperimentazione.

d) avvisare lo Sponsor/AbbVie ed il C.E.R.M. della insorgenza di qualsiasi evento avverso grave ed inatteso correlato al Farmaco Sperimentale.

e) mantenere un elenco di identificazione dei pazienti che partecipano alla Sperimentazione, delle osservazioni cliniche, delle ricevute del farmaco sperimentale spedito presso la Farmacia Ospedaliera dell'Azienda e la documentazione attestante la distribuzione dello stesso nel corso della Sperimentazione come specificato successivamente.

f) informare, almeno con trenta (30) giorni di anticipo, AbbVie della necessità di ricevere ulteriori Schede Raccolta Dati o quantità di farmaco sperimentale:

g) fornire tutti gli ulteriori servizi richiesti per la conduzione della Sperimentazione concordati con lo Sponsor/AbbVie.

h) cooperare con il personale dello Sponsor e AbbVie durante il monitoraggio della Sperimentazione. Il Responsabile della Sperimentazione e tutto il personale coinvolto nella conduzione della stessa dovranno essere a disposizione, per un tempo ragionevole e dato un preavviso adeguato, per eventuali incontri di aggiornamento sulla

conduzione della Sperimentazione con i Referenti dello Sponsor e di AbbVie.

- i) qualora lo Sperimentatore terminasse il proprio rapporto di lavoro con l'Azienda durante il periodo di validità del presente Contratto, comunicarlo tempestivamente per iscritto ad AbbVie e, nel rispetto della normativa vigente, si coordinerà al meglio con la Società al fine di individuare prontamente uno sperimentatore che sia accettabile anche per lo Sponsor.

L'Azienda assicura di possedere l'organizzazione necessaria per l'esecuzione della Sperimentazione, salvo per quanto riguarda la strumentazione indicata nel successivo articolo 4.

I Referenti dello Sponsor/AbbVie, responsabili della gestione della presente convenzione e della conduzione scientifica della Sperimentazione sono tenuti ad uniformarsi ai regolamenti disciplinari e di sicurezza in vigore presso il Centro di di Sperimentazione.

Il Referente Scientifico dello Sponsor/AbbVie è il Dott. Umberto di Luzio Papparatti.

3. Corrispettivo e suo pagamento

a) Il corrispettivo della Sperimentazione viene fissato come segue:

Euro 8.087.00 (ottomilaottantasette/00) + IVA per ogni soggetto completato e valutabile nel Periodo 1 (si considera come soggetto valutabile un soggetto che sia entrato nella sperimentazione nel rispetto dei criteri di inclusione ed esclusione elencati nel Protocollo, che abbia ricevuto il Prodotto con le

modalità e nei tempi previsti dal Protocollo ed i cui controlli siano stati effettuati agli intervalli di tempo appropriati. Si considera come soggetto completato nel Periodo 1 il soggetto che abbia eseguito tutte le visite previste dal Protocollo dalla visita di screening fino alla visita della settimana 24° e Visita di follow-up a 30 giorni, così come meglio dettagliato nell'Appendice 1 all'Allegato A "Ripartizione per Paziente nel Periodo 1".

Euro 12.331,16 (dodicimilatrecentotrentuno/16) + IVA per ogni soggetto completato e valutabile nel Periodo 2 (si considera come soggetto valutabile un soggetto che sia entrato nella sperimentazione nel rispetto dei criteri di inclusione ed esclusione elencati nel Protocollo, che abbia ricevuto il Prodotto con le modalità e nei tempi previsti dal Protocollo ed i cui controlli siano stati effettuati agli intervalli di tempo appropriati. Si considera come soggetto completato nel Periodo 2 il soggetto che abbia eseguito tutte le visite previste dal Protocollo dalla visita della settimana 36 fino alla visita della settimana 240 e Visita di follow-up a 30 giorni, così come meglio dettagliato nell' Appendice 2 all'Allegato A "Ripartizione per Paziente nel Periodo 2".

- Euro 892,00 (ottocentonovantadue/00) + IVA per ogni soggetto completato e valutabile partecipante alla ricerca esplorativa e studi di convalida (facoltativi) (si considera come soggetto valutabile un soggetto che sia entrato nella sperimentazione nel rispetto dei criteri di inclusione ed esclusione elencati nel Protocollo, che abbia partecipato alla ricerca esplorativa e studi di convalida (facoltativi) in ottemperanza al Protocollo. Si considera come soggetto completato il soggetto che abbia eseguito tutte le visite previste dalla

ricerca esplorativa e studi di convalida (facoltativi)), così come meglio dettagliato nell'Appendice 3 all'Allegato A "Ripartizione per Paziente per la ricerca esplorativa e studi di convalida (facoltativi)".

Nel caso in cui non vengano effettuate tutte le visite programmate per ciascun paziente, lo Sponsor/AbbVie provvederà al pagamento soltanto delle visite già effettuate da parte dell'Azienda.

b) I corrispettivi dovuti matureranno a favore dell'Azienda in ragione dello stato di avanzamento della Sperimentazione in relazione alle visite effettivamente effettuate nei confronti dei singoli pazienti secondo l'Allegato A Appendici 1, 2, 3, 4, 5 e 6.

Tale allegato A "Sintesi del Budget e termini di pagamento" e le Appendici 1, 2, 3, 4, 5 e 6 costituiscono parte integrante della presente convenzione.

Nella somma precedentemente indicata sono comprese tutte le spese che, per l'impiego del personale occorrente, per l'utilizzo di cose o per qualsiasi altro titolo, l'Azienda dovrà sostenere per l'esatta esecuzione della Sperimentazione (comprendendo la conservazione della documentazione dello studio a termini di Legge).

Né AbbVie, né lo Sponsor saranno tenute al pagamento di visite o procedure eseguite in violazione del Protocollo.

Resta inteso che i farmaci sperimentali ABT-494 e Placebo (di seguito denominati il "farmaco") saranno forniti dallo Sponsor nella quantità necessaria all'esecuzione della Sperimentazione, senza alcun onere a carico dell'Azienda.

L'Azienda si farà carico di imputare e ripartire internamente il corrispettivo ricevuto secondo le proprie procedure interne di contabilità e gestione.

c) Il corrispettivo per le prestazioni rese sarà fatturato dall'Azienda con scadenze semestrali e AbbVie provvederà al pagamento delle fatture ricevute dall'Azienda, entro 60 (sessanta) giorni dal ricevimento delle fatture tramite bonifici bancari intestati a:

ASUR MARCHE AREA VASTA N. 2 SEDE DI JESI

Banca delle Marche

Codice IBAN : IT06D0605502600000000008172

Codice BIC (SWIFT) : BAMAIT3A

La fattura dovrà essere intestata a:

Ragione Sociale: AbbVie S.r.l., Direzione Medica, SS.R. 148 Pontina, Km 52

Snc 04011 Campoverde di Aprilia (LT) C.F. e P. IVA 02645920592.

La fattura dovrà essere inviata a: (se indirizzo diverso dalla sede legale)

Indirizzo: AbbVie S.r.l., Clinical Operations, SS.R. 148 Pontina, Km 52 Snc

04011 Campoverde di Aprilia (LT) Alla c.a.Dott.ssa Valeria Fiorelli

4. Comodato d'uso

Lo Sponsor tramite AbbVie fornirà in comodato d'uso gratuito all'Azienda, esclusivamente per scopi di ricerca scientifica, le attrezzature specifiche e l'eventuale materiale aggiuntivo (inclusi i manuali e i materiali fornitile dai fornitori) necessario per il corretto funzionamento delle attrezzature alle condizioni qui di seguito indicate. Tutta l'attrezzatura fornita da AbbVie ai sensi del presente Contratto è meglio descritta nell'Allegato B ("Attrezzatura

ovvero Apparecchiatura”). In particolare lo Sponsor tramite AbbVie concederà in comodato d’uso gratuito all’Azienda:

- n. 1 ePRO Device del valore di € 560.00 (cinquecentosessanta/00) + IVA (come meglio descritto nell’Allegato B), per tutta la durata degli Studi Clinici AbbVie Prot. M13-542 e Prot M13-549 (quest’ultimo se ed in quanto sia approvato dal CERM) ed esclusivamente ai fini della loro esecuzione, da svolgersi presso la Clinica Reumatologica dell’Azienda;
- n. 1 termometro per la verifica della temperatura di conservazione dei prodotti medicinali sperimentali (come meglio descritto nell’Allegato B), per tutta la durata della Sperimentazione ed esclusivamente ai fini della sua esecuzione.

Per tutta l’Attrezzatura fornita da AbbVie, l’Azienda, tramite il Responsabile della Sperimentazione, si impegna a:

- ispezionare prontamente l’Attrezzatura dopo la ricezione e a verificare, prima dell’uso, la sua idoneità per le necessità della Sperimentazione e, qualora rilevasse danni o malfunzionamenti dell’Attrezzatura, a darne immediata comunicazione ad AbbVie.
- utilizzare l’Apparecchiatura, sotto la responsabilità del Responsabile della Sperimentazione ed esclusivamente per le finalità e la conduzione degli Studi (come meglio sopra specificato), in conformità al manuale d’uso e/o ad altre istruzioni fornite con l’Attrezzatura, escludendo quindi qualsiasi altra forma di utilizzo, per la quale l’Azienda e i propri collaboratori verranno ritenuti responsabili.

- custodire e conservare l'Attrezzatura, in modo da proteggerla dall'uso non autorizzato, dal furto o dal danneggiamento e adottare la stessa diligenza che l'Azienda adotta con la propria attrezzatura della stessa tipologia e valore assimilabile ed a servirsene appropriatamente per l'uso cui è destinata, in conformità alle norme vigenti ed ai regolamenti interni, sollevando AbbVie da ogni responsabilità in tal senso. Qualora, a causa di negligenza, imprudenza o dolo da parte dell'Azienda o del Personale dell'Azienda, l'Attrezzatura venisse smarrita o danneggiata, l'Azienda sosterrà il costo ragionevole di sostituzione o di riparazione, a seconda dei casi, il quale non potrà superare il valore stimato indicato all'Allegato B.

Su indicazione e a spese di AbbVie, al termine della Sperimentazione o al termine del presente Contratto, se dovesse verificarsi prima, il termometro di cui all'Allegato B sarà restituito nel luogo indicato da AbbVie.

Al termine dei due Studi Clinici da svolgersi presso la Clinica Reumatologia dell'Azienda (studi clinici Prot. M13-542 e Prot M13-549 (quest'ultimo se ed in quanto approvato dal CERM)) a spese dello Sponsor, n. 1 ePRO Device di cui all'Allegato B sarà restituito nel luogo indicato da AbbVie.

Il materiale aggiuntivo sarà restituito allo stesso modo.

Per quanto riguarda il programma di software installato nell'Apparecchiatura, la AbbVie dichiara di essere munita delle regolari licenze d'uso.

L'Azienda si impegna a utilizzare detto software esclusivamente nei limiti e per le finalità della Sperimentazione e dello Studio Prot M13-549 (quest'ultimo se ed in quanto approvato dal CERM), a non trasferire a terzi a

qualsiasi titolo, né a copiare, duplicare, tradurre, adattare, trasformare, modificare e/o riprodurre detto software.

Le spese di trasporto e di installazione, nonché di manutenzione e di verifiche periodiche saranno a carico dello Sponsor e/o di AbbVie . Lo Sponsor e/o di AbbVie provvederà altresì, a proprie spese e per tutta la durata della Sperimentazione, a garantire la disponibilità di un servizio di assistenza tecnica (help desk) per l'apparecchiatura hardware e per il relativo software forniti, oltre che la fornitura del materiale di consumo necessario al loro utilizzo.

Resta inteso che, per quanto non espressamente previsto, si applicano gli Articoli 1803 e successivi del Codice Civile.

5. Farmaco in sperimentazione

a. AbbVie per conto dello Sponsor, si impegna a fornire i quantitativi di farmaco necessari per la conduzione dell'intera Sperimentazione.

b. I quantitativi prefissati dovranno essere consegnati in conformità alle indicazioni fornite dall'Azienda.

c. L'Azienda utilizzerà i quantitativi stessi solo ed esclusivamente ai fini della Sperimentazione, impegnandosi inoltre a riconsegnare agli stessi i volumi residuali al termine della Sperimentazione.

d. AbbVie, al termine della Sperimentazione, provvederà con oneri a proprio carico, al ritiro dei farmaci e delle forniture cliniche o di altra natura non utilizzati.

6. Durata

Il presente contratto decorre dalla data di sottoscrizione del Contratto effettuata dall'ultimo firmatario e scadrà alla conclusione della Sperimentazione, orientativamente prevista per Agosto 2020, salvo proroga della Sperimentazione per estensione dei pazienti reclutati o del solo periodo di reclutamento, salva comunque possibilità di risoluzione anticipata per mutuo consenso, e salva comunque la facoltà di recedere e/o risolvere il Contratto ai sensi dell'art. 1 lett.b) e 8 del Contratto.

Resta inteso che l'eventuale estensione significativa del numero dei pazienti reclutati dovrà essere preventivamente concordata dalle parti in forma scritta.

7. Assicurazione

a) AbbVie ha stipulato idonea copertura assicurativa in accordo a quanto richiesto dal D.M. del 14/07/2009 e s.m.i..

b) In ogni caso, l'Azienda, tramite il Responsabile della Sperimentazione, si impegna a dare allo Sponsor e alla AbbVie comunicazione tempestiva in merito ad ogni danno diretto o indiretto, attuale o potenziale, così come di ogni evento avverso serio o inconveniente evidenziatosi nel corso della Sperimentazione, al fine di consentire allo Sponsor l'immediata attivazione di ogni azione ritenuta opportuna per la tutela dei diritti dei terzi e propri.

c) lo Sponsor si impegna a sostenere i costi per il trattamento medico, anche successivo alla partecipazione alla ricerca, dei soggetti arruolati, qualora si verificassero complicanze causate dalla Sperimentazione, purché condotta nello scrupoloso rispetto del Protocollo, delle normative vigenti e del

Presente Contratto e nei limiti di quanto previsto dalla normativa applicabile

d) Lo Sponsor si impegna a mantenere indenne l'Azienda, gli sperimentatori e loro collaboratori coinvolti nello studio da qualsiasi domanda risarcitoria avanzata da terzi per qualunque danno direttamente derivante dalla sperimentazione fatti salvi i casi di dolo e colpa grave, purché la sperimentazione sia effettuata rigorosamente a norma del Protocollo, della normativa vigente e del presente Contratto e nei limiti di quanto stabilito dalla normativa applicabile.

e) lo Sponsor si impegna, altresì, ad assicurare, in ogni grado di giudizio, protezione legale agli sperimentatori e ai loro collaboratori per eventuali danni causati dagli stessi e non imputabili a dolo o colpa grave, purché la sperimentazione sia stata condotta in osservanza del protocollo, nei limiti di quanto stabilito dalla normativa applicabile e dalla polizza di assicurazione emessa dalla Società ACE European Group Ltd n. ITCANQ08704 in data 2 febbraio 2016 ed approvata dal Comitato etico.

f) Qualora la Compagnia receda in caso di sinistro, lo Sponsor e/o AbbVie si impegnano a darne tempestiva comunicazione al Direttore Generale e al C.E.R.M.

8. Risoluzione e recesso

Ciascuna delle parti potrà chiedere la risoluzione del presente Contratto con effetto immediato, tramite comunicazione scritta inviata a mezzo raccomandata A.R., nel caso in cui l'altra parte non dovesse adempiere alle

obbligazioni della convenzione stessa, a meno che la parte in difetto non rimedi all'inadempimento entro 30 (trenta) giorni dalla data della ricezione della comunicazione sopra indicata.

Se la presente convenzione è risolta per inadempimento dello Sponsor e/o AbbVie, l'Azienda avrà diritto all'importo maturato dall'Azienda fino alla data di risoluzione del Contratto.

Se la presente convenzione viene risolta dallo Sponsor e/o AbbVie per inadempimento dell'Azienda, la stessa non sarà tenuta a restituire i pagamenti già effettuati dallo Sponsor/AbbVie e relativi ad attività già svolte.

La presente convenzione potrà inoltre essere risolta da AbbVie o dall'Azienda con effetto immediato, con la medesima procedura descritta al comma precedente:

(i) in caso di interruzione della Sperimentazione da parte della Food and Drug Administration degli Stati Uniti (in seguito "FDA") o da parte di qualsiasi autorità governativa o regolatoria;

(ii) qualora AbbVie e/o lo Sponsor, a suo insindacabile giudizio, interrompesse la Sperimentazione per validi motivi scientifici, per motivi di sicurezza del farmaco, per motivi amministrativi o se lo scopo della stessa diviene superato dal punto di vista scientifico.

In tal caso, lo Sponsor/AbbVie corrisponderà all'Azienda gli importi maturati dall'Azienda fino alla risoluzione del Contratto.

Ciascuna delle parti potrà comunque recedere, unilateralmente e in qualsiasi momento, dalla presente convenzione, con preavviso scritto di 30 giorni da

inviare all'altra parte con raccomandata A.R. In tal caso, sono fatte salve le spese già sostenute e gli impegni assunti alla data dell'invio della comunicazione di recesso, con espressa esclusione di qualsiasi risarcimento per mancato guadagno.

La risoluzione o la scadenza del presente Contratto non avrà effetto su alcuno dei diritti o degli obblighi esistenti prima della suddetta scadenza o risoluzione. In caso di risoluzione anticipata del presente Contratto, o di recesso di AbbVie l'Azienda ritirerà e interromperà in modo opportuno la partecipazione di tutti i soggetti arruolati fino a quel momento o completerà lo Studio per i soggetti arruolati fino a quel momento, laddove richiesto dalla comune pratica clinica.

Entro 30 (trenta) giorni dalla cessazione del Contratto per qualsiasi causa AbbVie avrà diritto di ricevere, come proprietaria a titolo originario, tutti i risultati, le informazioni e le conoscenze, anche parziali, fino ad allora raggiunti dall'Azienda.

9. Proprietà

Tutti i risultati, le invenzioni, le informazioni e le conoscenze di cui l'Azienda entrerà in possesso in via diretta o indiretta, nel corso della Sperimentazione e da quest'ultima originati, inclusi gli eventuali diritti di proprietà industriale e/o intellettuale, saranno oggetto di proprietà esclusiva da parte dello Sponsor e/o AbbVie e per nessun titolo potranno essere comunicati a terzi, divulgati o fatti oggetto di pubblicazioni scientifiche, senza il preventivo consenso scritto dello Sponsor e/o AbbVie, salvo comunque il diritto del personale

dell'Azienda ad esserne riconosciuto ed evidenziato come autore (art.2589 c.c.). L'Azienda con il presente assegna ad AbbVie tutti i diritti dell'Azienda, titoli ed interessi relativi a tale proprietà intellettuale .

10. Pubblicazione dei Risultati

Lo Sponsor adotta i principi per il riconoscimento della titolarità dei dati dettagliati nel "Uniform Requirements for Submission of Manuscripts to Biomedical Journals" (ICMJE, 5th Edition, 1997) e gestirà la pubblicazione dei Risultati in stretta collaborazione con gli autori.

Salva la tutela dei propri diritti di proprietà industriale e/o intellettuale (vedi articolo 9), lo Sponsor riconosce il diritto dello Sperimentatore Principale di richiedere la pubblicazione dei risultati, ovvero di divulgare i medesimi in accordo alla buona pratica di ricerca.

Prima di ogni pubblicazione o divulgazione dei risultati, lo Sperimentatore dovrà fornire allo Sponsor, entro 30 giorni dalla sottomissione della pubblicazione e/o della presentazione, una bozza della pubblicazione e/o presentazione (sia che si riferisca ad un intervento in sede congressuale, sia che riguardi articoli scritti).

Lo Sponsor avrà un periodo di 30 giorni dal ricevimento del manoscritto finale proposto per rivederlo, e avrà il diritto, in questo lasso di tempo, di esigere un posticipo della pubblicazione o della divulgazione; qualora a seguito della revisione del manoscritto finale si rilevelino elementi tali da supportare il deposito della domanda brevettuale da parte dello Sponsor, quest'ultimo avrà il diritto di posticipare l'eventuale richiesta di pubblicazione

o la divulgazione dei dati da parte del Centro sino all'esito della procedura brevettuale.

Ogni pubblicazione dovrà riportare la seguente frase: "This research was sponsored and funded by AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG."

Resta inteso che AbbVie e lo Sponsor devono garantire una rapida diffusione delle informazioni acquisite attraverso lo studio.

Resta inteso che il rinvio della pubblicazione non può essere a tempo indeterminato, ma deve essere limitato al periodo strettamente necessario ed indispensabile alla tutela dei diritti di proprietà intellettuale ed industriale dello Sponsor.

11. Segretezza

L'Azienda si impegna a mantenere segrete tutte le informazioni, ricevute dallo Sponsor, o comunque acquisite nel corso della sperimentazione, sul farmaco e sui risultati della Sperimentazione stessa, e a non usarle per qualsiasi scopo diverso da quello indicato nel presente contratto o a comunicarle a terzi, in forma scritta o verbale, senza il preventivo consenso scritto dello Sponsor.

Gli obblighi di segretezza descritti nel presente articolo non riguardano informazioni che:

- siano attualmente di dominio pubblico o che lo diventeranno successivamente senza una diretta responsabilità dell'Azienda;
- siano ottenute da terzi che ne hanno il diritto legale di utilizzo e di divulgazione;
- siano già in possesso dell'Azienda ancora prima di averle ottenute dallo

Sponsor e che esistano prove scritte che dimostrino tale anteriorità del possesso;

- siano richieste per legge di essere divulgate.

12. Obbligo di informazione

a. L'Azienda, e per essa il Responsabile della Sperimentazione, è tenuta ad informare lo Sponsor e/o AbbVie sull'andamento della Sperimentazione ogni qualvolta questa gliene faccia richiesta, a mezzo dei propri referenti tecnico-scientifici sopra indicati, i quali avranno la facoltà di accedere liberamente nei locali delle strutture in cui si svolge la Sperimentazione, con l'osservanza delle prescritte cautele.

b. L'Azienda si impegna sin da ora a consentire, ai rappresentanti delle Autorità regolatorie nazionali ed estere a ciò preposte ed al personale dello Sponsor e/o di AbbVie specificatamente autorizzato, l'accesso diretto ed occasionale ai dati dei pazienti coinvolti nella Sperimentazione, fermo restando l'obbligo a carico di tali soggetti di limitare la consultazione alle esigenze derivanti dalla funzione svolta e, in qualità di responsabili del trattamento dei dati personali, nel rispetto della necessaria riservatezza e delle misure di sicurezza prescritte dalla normativa in materia di privacy. L'Azienda da parte sua si impegna ad assistere i rappresentanti delle Autorità regolatorie nei loro compiti, qualora sia richiesto.

c. I dati clinici, le informazioni tecniche, incluse le Schede Raccolta Dati generati durante la Sperimentazione, dovranno altresì essere completamente accessibili al Clinical Monitor a seguito di richiesta, ma saranno acquisiti in

forma assolutamente anonima e non più riconducibile ai soggetti dello studio.

d. Solo il personale dell'Azienda potrà accedere alle cartelle cliniche, ma si impegnerà ad assicurare che tutti i dati, rapporti, tabulati e qualsiasi altra documentazione prodotta sia veritiera.

d. Salvo nei casi vietati dalla legge, l'Azienda informerà immediatamente AbbVie e lo Sponsor della ricezione di eventuali richieste, da parte delle autorità regolatorie, di ispezione o di accesso ai documenti relativi alla Sperimentazione e fornirà tempestivamente ad AbbVie ed allo Sponsor una copia di tali richieste, comprese copie di eventuali documenti ricevuti dalle autorità normative o forniti alle stesse.

L'Azienda ha l'obbligo di conservare i documenti della Sperimentazione, in conformità a tutte le leggi, alle normative applicabili o al Protocollo, secondo il periodo di conservazione più lungo previsto. Su richiesta e a spese di AbbVie, l'Azienda conserverà i documenti della Sperimentazione per un periodo superiore rispetto al suddetto periodo di conservazione. A tal fine, l'Azienda dovrà comunicare ad AbbVie, con un preavviso scritto di almeno sessanta (60) giorni, la propria volontà di eliminare eventuali documenti relativi allo Studio dai propri archivi.

13. Legge applicabile, Foro Competente

Le parti convengono che il presente Contratto sarà regolato dalla Legge Italiana. In caso di controversia per qualsiasi questione, derivante da ovvero relativa al presente Contratto, questa verrà in prima istanza definita in via

amichevole.

~~Qualsiasi controversia di carattere giudiziale sarà devoluta alla sola ed esclusiva competenza del Foro di Ancona, che le parti con il presente Contratto accettano espressamente.~~

14. Modifiche

Le disposizioni del presente Contratto potranno essere modificate successivamente, soltanto in forma scritta, da persone munite di idonei poteri di rappresentanza in nome e per conto dei contraenti.

15. Oneri fiscali

Il presente atto viene redatto in bollo in n. 2 originali, una per ognuna delle parti contraenti; é soggetto a registrazione in caso d'uso ai sensi degli artt. 5, 6, 39 e 40 del D.P.R. 131 del 26.04.1986.

Le spese di bollo sono a carico dello Sponsor; le spese dell'eventuale registrazione sono a carico della parte che la richiede.

Letto, confermato e sottoscritto

Per AbbVie S.r.l.

il Direttore Medico

Dr. Umberto di Luzio Papparatti

Data : _____ Firma : _____

Per l'Azienda

Il Direttore di Area Vasta

Ing. Maurizio Bevilacqua

Data : _____ Firma : _____

Prof.Fausto Salaffi

Sperimentatore Principale

Data : _____ Firma : _____

Ai sensi e per gli effetti dell'articolo 1341 del C.C., si approvano espressamente e specificamente le clausole di cui agli articoli 1 lett. b), 7, e 8 15

Per AbbVie S.r.l.

il Direttore Medico

Dr. Umberto di Luzio Papparatti

Data : _____ Firma : _____

Per l'Azienda

Il Direttore di Area Vasta

Ing. Maurizio Bevilacqua

Data : _____ Firma : _____

Prof.Fausto Salaffi

Sperimentatore Principale

Data : _____ Firma : _____

Allegato A

(Sintesi del budget e termini di pagamento)

SPERIMENTATORE

Prof. Fausto Salaffi

NOME E INDIRIZZO ASUR Marche Area Vasta n. 2, con sede legale in Ancona, via Oberdan

DELL'AZIENDA n. 2 e sede amministrativa a Fabriano, via Turati, 51.

FARMACI: ABT-494 PROTOCOLLO: M13-542 **Visite per il Periodo 1:** dalla visita di
e Placebo Screening fino alla visita della

settimana 24° e Visita di follow-up a 30
giorni

Visite per il Periodo 2: dalla visita della
settimana 36 fino alla visita della
settimana 240 e Visita di follow-up a
30 giorni

**Numero di soggetti presso l'Azienda richiesti dal
Protocollo/Studio**

Circa 4 fino a un massimo di 25
soggetti randomizzati

L'Azienda potrà arruolare più di 4 pazienti a condizione che: (a) prima di iniziare ulteriori
arruolamenti abbia ottenuto la preventiva autorizzazione scritta di AbbVie; e (b) il numero
complessivo dei pazienti randomizzati non sia superiore a 25

Costo totale per soggetto completato e valutabile nel Periodo 1 (si 8.087,00 + IVA
veda l'Appendice 1 all'Allegato A "Ripartizione per Paziente nel
Periodo 1"; pagamenti da effettuare in base al programma di
Pagamenti per Visite Soggetti, descritto di seguito)

Costo totale per tutti i soggetti completati e valutabili nel Periodo 1 202.175,00 + IVA

(importo calcolato sulla base di 25 soggetti completati e valutabili nel Periodo 1)

Costo totale per soggetto completato e valutabile nel Periodo 2 (si 12.331,16 + IVA

veda l'Appendice 2 all'Allegato A "Ripartizione per Paziente nel Periodo 2"; pagamenti da effettuare in base al programma di Pagamenti per Visite Soggetti, descritto di seguito)

Costo totale per tutti i soggetti completati e valutabili nel Periodo 2 308.279,00 + IVA

(importo calcolato sulla base di 25 soggetti completati e valutabili nel Periodo 2)

Costo per soggetto completato e valutabile partecipante alla ricerca 892,00 + IVA

esplorativa e studi di convalida (facoltativi) (si veda l'Appendice 3 all'Allegato A "Ripartizione per Paziente per la ricerca esplorativa e studi di convalida (facoltativi)"; pagamenti da effettuare in base al programma di Pagamenti per Visite Soggetti, descritto di seguito)

Costo totale per tutti i soggetti completati e valutabili partecipanti alla 22.300,00 + IVA

ricerca esplorativa e studi di convalida (facoltativi) (importo calcolato sulla base di n. 25 soggetti che abbiano partecipato alla ricerca esplorativa e studi di convalida (facoltativi) e siano completati e valutabili)

SPESE AGGIUNTIVE PER LO STUDIO: I pagamenti saranno effettuati come segue, conformemente all'art. 3 (Corrispettivo e suo pagamento) del Contratto.

Attività di Start-up: AbbVie corrisponderà all'Azienda la somma di euro 1.557,00 + IVA

1.557,00 (millecinquecentocinquantesette/00) + IVA per l'attività di start-up ivi incluso a titolo esemplificativo la compilazione dei documenti regolatori, la revisione del Protocollo e dell'Investigator's Brochure e il training al personale dell'Azienda coinvolto nello Studio. Il pagamento relativo all'Attività di Start-up sarà effettuato da AbbVie all'attivazione del centro entro 60 giorni data fattura.

Attività di Start-up relative alla farmacia: AbbVie corrisponderà 1.282,00 + IVA

all'Azienda la somma di euro 1.282,00 (milleduecentottantadue/00) + IVA per l'attività di start-up relative alla farmacia.

Il pagamento riguardante l'Attività di Start-up relative alla farmacia sarà effettuato da AbbVie all'attivazione del Centro entro 60 giorni data fattura.

Spese aggiuntive per lo studio: AbbVie corrisponderà un importo 4.484,00 + IVA

massimo di Euro 4.484,00 + IVA

(quattromilaquattrocentoottantaquattro/00) per spese aggiuntive incluso a titolo esemplificativo le spese corriere e ghiaccio secco. Tali spese saranno sostenute dalla AbbVie sulla base di un'analisi preventiva dei costi approvata dalla AbbVie.

Il pagamento sarà effettuato da AbbVie almeno annualmente entro 60 giorni data fattura.

Screening failures:

Verranno rimborsati fino ad un massimo di n. 35 screening failures per 31.815,00 + IVA

centro (AbbVie rimborserà i primi 10 screening failures inoltre rimborserà

n. 1 screening failure per ciascun soggetto randomizzato).

Per gli screening failure AbbVie corrisponderà all'Azienda un importo

massimo di € 909,00 (novecentonove/00) + IVA per la visita di Screening e

fino ad un importo massimo di € 31.815,00

(trentunomilaottocentoquindici/00) + IVA per cento.

Gli Screening failures verranno pagati in base alle procedure/visite

effettuate dal soggetto secondo quanto indicato nell'Appendice 4

all'Allegato A "Ripartizione dei costi per procedura nel Periodo 1"

Per "Screening Failure" s'intende un soggetto che abbia almeno

sottoscritto il consenso informato alla partecipazione alla

Sperimentazione ed al relativo trattamento dei dati personali da parte di

AbbVie/Promotore, ma non sia stato randomizzato nella

Sperimentazione.

I pagamenti relativi agli Screening Failures saranno effettuati insieme ai

"Pagamenti per Visite Soggetti", come descritto di seguito.

Unscheduled Visits: AbbVie corrisponderà all'Azienda un importo

massimo omnicomprensivo di € 472,00 (quattrocentosettantadue/00) + 70.800,00+ IVA

IVA per ciascuna visita non programmata fino ad un importo massimo di

euro 70.800,00 (settantamilaottocento/00) + IVA per cento. Le visite non

programmate verranno pagate in base alle procedure effettuate dal

soggetto secondo quanto indicato nell'Appendice 4 all'Allegato A

"Ripartizione dei costi per procedura nel Periodo 1".

Attività effettuate al di fuori delle attività di studio richieste dal

Protocollo ma necessarie per approfondimenti sugli eventi avversi seri,
per le visite di rescreeing e per i test di gravidanza non pianificati.

I pagamenti relativi alle Unsheduled Visits saranno effettuati insieme ai
"Pagamenti per Visite Soggetti", come descritto di seguito.

Preparazione di documenti per la sottomissione iniziale al Comitato 151,00+ IVA

Etico: AbbVie corrisponderà l'importo di euro 151,00

(centocinquantuno/00) + IVA per la preparazione e la presentazione di
documenti da inviare al Comitato Etico per la sottomissione iniziale (fino
ad un massimo di n. 1 preparazione di documenti per la sottomissione
iniziale).

Il pagamento riguardante l'Attività di Preparazione di documenti per la
sottomissione iniziale sarà effettuato da AbbVie all'attivazione del Centro
entro 60 giorni data fattura.

Preparazione di documenti per le modifiche al protocollo da 732,00+ IVA

sottomettere al Comitato Etico: AbbVie corrisponderà l'importo di euro
122,00 (centoventidue/00) + IVA per la preparazione di documenti per
ciascun emendamento al protocollo (fino ad un massimo di n. 6
preparazioni di documenti per gli emendamenti al protocollo).

Il pagamento sarà effettuato da AbbVie almeno annualmente entro 60
giorni data fattura.

Spese relative ai nuovi consensi: AbbVie corrisponderà l'importo di euro 8.750,00 + IVA

35,00 (trentacinque/00) + IVA per ciascun nuovo consenso sottoscritto a
seguito di una revisione dei consensi dovuta ad un emendamento al

Protocollo o all'Investigator Brochure per un importo massimo di euro di

8.750,00 (ottomilasettecentocinquanta/00) + IVA (pari a n. 250 nuovi consensi per centro).

Il pagamento sarà effettuato da AbbVie almeno annualmente entro 60 giorni data fattura.

Attività di Chart review: AbbVie corrisponderà all'Azienda un importo di 2.700,00 + IVA

euro 45,00 (quarantacinque/00) + IVA per ciascuna cartella

clinica/documentazione medica revisionata ("Chart Review") dall'Azienda,

al fine di identificare i pazienti eleggibili alla partecipazione allo Studio,

tenendo conto dei criteri di inclusione ed esclusione elencati nel

Protocollo per un importo massimo di euro di 2.700,00

(duemilasettecento/00) + IVA (pari a n. 60 cartelle

cliniche/documentazione mediche revisionate).

AbbVie corrisponderà all'Azienda l'importo sopra menzionato qualora

l'Azienda abbia: (i) ottenuto l'approvazione da parte del Comitato Etico

competente per l'attività di Chart Review; (ii) effettuato l'attività di Chart

Review in conformità alle norme applicabili in materia di protezione dei

dati, sicurezza dei dati e leggi sulla privacy (iii) compilato il modulo di

"Chart Review Validation" fornito dal AbbVie; e (iv) presentato ad AbbVie

il modulo completato di "Chart Review Validation".

Il pagamento sarà effettuato da AbbVie almeno annualmente entro 60

giorni data fattura.

Spese relative all'evento avverso serio: AbbVie corrisponderà 1.125,00 + IVA

all'Azienda un importo di Euro 45,00 (quarantacinque/00) + IVA per ciascun evento avverso serio (come definito nel Protocollo) che è stato riportato ad AbbVie, per la compilazione e la sottomissione dei documenti relativi al SAE inclusi i rapporti successivi inviati ad AbbVie entro le tempistiche definite dal Protocollo (fino ad un massimo di 25 eventi avversi seri per centro).

Il pagamento sarà effettuato da AbbVie almeno annualmente entro 60 giorni data fattura.

Conservazione della documentazione: AbbVie corrisponderà all'Azienda 996,00+ IVA.

un importo di euro 996,00 (novecentonovantasei/00) + IVA per la conservazione della documentazione.

Il pagamento riguardante l'Attività di Conservazione della documentazione sarà effettuato da AbbVie all'attivazione del Centro entro 60 giorni data fattura.

Telefonata di Follow-up a 30 giorni per ciascun soggetto che esce 2.025,00 + IVA

prematuramente dallo studio come da Protocollo: AbbVie corrisponderà l'importo di euro 81,00 (ottantuno/00) + IVA per ciascuna telefonata per un importo massimo di euro di 2.025,00 (duemilaventicinque/00) + IVA (pari a n. 25 telefonate per centro).

I pagamenti relativi saranno effettuati insieme ai "Pagamenti per Visite Soggetti", come descritto di seguito.

PROCEDURE AGGIUNTIVE (1 DI 2): AbbVie corrisponderà all'Istituzione

per le procedure aggiuntive un importo massimo onnicomprensivo di €

66.030,00 (sessantaseimilatrenta/00) + IVA. Le procedure aggiuntive

verranno pagate in base alle procedure effettuate dal soggetto ed in base

agli importi di seguito riportati:

PPD Test: AbbVie rimborserà all'Azienda un importo di euro 17,00

(diciassette/00) + IVA per ciascun PPD per un importo massimo di euro

2.720,00 (duemilasettecentoventi/00) + IVA per centro (pari a n. 160 PPD

Test per centro inclusi screening failures). Tale importo è comprensivo del

costo sostenuto dall'Azienda per l'acquisto delle provette.

Radiografia toracica (due proiezioni frontale e laterale): è previsto il

rimborso di Euro 103,00 (centotré/00) + IVA per ciascuna Radiografia

toracica per un importo massimo di euro 16.480,00

(sedicimilaquattrocentoottanta/00) + IVA per centro (fino ad un massimo

di n. 160 per centro inclusi screening failures).

Interpretazione e refertazione della radiografia toracica (due proiezioni

frontale e laterale): è previsto il rimborso di Euro 21,00 (ventuno/00) +

IVA per ciascuna Interpretazione e refertazione della radiografia toracica

per un importo massimo di euro 3.360,00 (tremilatrecentosessanta/00) +

IVA per centro (fino ad un massimo di 160 per centro inclusi screening

failures).

PROCEDURE AGGIUNTIVE (2 DI 2):

Procedure

Elettrocardiogramma a 12 derivazioni (solo il tracciato): è previsto il **aggiuntive:**

rimborso di Euro 34,00 (trentaquattro/00) + IVA per ciascuna **66.030,00 + IVA**

Elettrocardiogramma a 12 derivazioni (solo il tracciato) per un importo massimo di euro 6.290,00 (seimiladuecentonovanta/00) + IVA per centro (fino ad un massimo di n. 185 per centro inclusi screening failures).

Interpretazione e refertazione dell'elettrocardiogramma a 12 derivazioni: è previsto il rimborso di Euro 18,00 (diciotto/00) + IVA per ciascuna Interpretazione e refertazione dell'elettrocardiogramma a 12 derivazioni per un importo massimo di euro 3.300,00 (tremilatrecento/00) + IVA per centro (fino ad un massimo di n. 185 per centro inclusi screening failures).

Esame fisico per valutare i sintomi riferiti: è previsto il rimborso di Euro 78,00 (settantotto/00) + IVA per ciascuna Esame fisico per valutare i sintomi riferiti per un importo massimo di euro 33.150,00 (trentatremilacentocinquanta/00) + IVA per centro (fino ad un massimo di n. 425 per centro).

Dispensazione del farmaco alla settimana 24: AbbVie rimborserà all'Azienda un importo di euro 28,00 (ventotto/00) + IVA per ciascuna dispensazione di farmaco alla settimana 24 per un importo massimo di euro 700,00 (settecento/00) + IVA per centro (pari a n. 25 dispensazione di farmaco per centro).

I pagamenti relativi alle Procedure Aggiuntive saranno effettuati insieme ai "Pagamenti per Visite Soggetti", come descritto di seguito.

COMPENSO TOTALE (Importo massimo) 725.201,00 +

PROGRAMMA DI PAGAMENTI PER VISITE SOGGETTI: I pagamenti saranno effettuati come segue, conformemente all'Art. 3. (Corrispettivo e suo pagamento) del Contratto.

Pagamenti per Visite Soggetti: I pagamenti per le visite dei soggetti saranno effettuati almeno annualmente dopo l'arruolamento del primo soggetto. I pagamenti saranno effettuati dopo l'inserimento, come indicato da AbbVie, dei dati nei campi delle e-CRF da parte dell'Azienda e dopo la revisione di AbbVie e corrisponderanno agli importi riportati nell'Allegato A. L'Azienda comprende che tali pagamenti sono soggetti a successiva verifica da parte di AbbVie e saranno rettificati in base all'art. 3. (Corrispettivo e suo pagamento) del Contratto, se necessario.

Tutti i pagamenti dovuti ai sensi del presente Contratto saranno effettuati in Euro

(L'accuratezza delle informazioni deve essere garantita ai fini della FDA)

Il compenso previsto è comprensivo del costo relativo al collegamento alla rete internet.

Il costo delle analisi di laboratorio (dettagliate nel Protocollo) da effettuarsi presso il laboratorio centralizzato (Covance) sarà interamente a carico di AbbVie, così come il costo di spedizione dei campioni che dovranno essere inviati dall'Azienda al laboratorio centralizzato dove verranno effettuate le analisi.

La somma riportata nell'Allegato A e nelle Appendici 1, 2, 3, 4, 5 e 6 dell'Allegato A, con l'eccezione delle spese di cui al successivo comma, è comprensiva di ogni e qualsiasi spesa sostenuta dall'Azienda per l'espletamento della Sperimentazione, sicché null'altro potrà essere richiesto, ad alcun titolo, dall'Azienda alla AbbVie.

Qualora si verifichi la necessità, constatata congiuntamente, e per iscritto, dalla AbbVie e dall'Azienda, di espletare esami di laboratorio e/o ulteriori indagini non previsti dal Protocollo, le spese relative saranno sostenute dalla AbbVie sulla base di un'analisi preventiva dei costi approvata dalla AbbVie per iscritto.

Appendice 1 all'Allegato A "Ripartizione dei costi per procedura nel Periodo 1"

Per l'espletamento della Sperimentazione la AbbVie corrisponderà all'Azienda un importo globale massimo omnicomprendivo di Euro 8.087,00 (ottomilaottantasette/00) + IVA per ogni soggetto completato e valutabile *(si considera come soggetto valutabile un soggetto che sia entrato nella sperimentazione nel rispetto dei criteri di inclusione ed esclusione elencati nel Protocollo, che abbia ricevuto il Prodotto con le modalità e nei tempi previsti dal Protocollo ed i cui controlli siano stati effettuati agli intervalli di tempo appropriati. Si considera come soggetto completato nel Periodo 1 il soggetto che abbia eseguito tutte le visite previste dal Protocollo dalla visita di screening alla visita della settimana 24 compresa la visita di follow-up a 30 giorni)*, come qui di seguito riportato:

Euro 909,00 (novecentonove/00) + IVA per la Visita di Screening

Euro 1.092,00 (millenovantadue/00) + IVA per la Visita base-line

Euro 510,00 (cinquecentodieci/00) + IVA per la Visita della Settimana 1

Euro 574,00 (cinquecentosettantaquattro/00) + IVA per la Visita della Settimana 2

Euro 853,00 (ottocentocinquantequattro/00) + IVA per la Visita della Settimana 4

Euro 644,00 (seicentoquarantaquattro/00) + IVA per la Visita della Settimana 8

Euro 877,00 (ottocentosettantasette/00) + IVA per la Visita della Settimana 12

Euro 644,00 (seicentoquarantaquattro/00) + IVA per la Visita della Settimana 16

Euro 620,00 (seicentoventi/00) + IVA per la Visita della Settimana 20

Euro 996,00 (novecentonovantasei/00) + IVA per la Visita della Settimana 24/PD

Euro 368,00 (trecentosessantotto/00) + IVA per la Visita di Follow-up a 30 giorni

Per i soggetti che interromperanno prematuramente la partecipazione allo Studio, AbbVie riconoscerà il compenso relativo ad ogni visita/procedura effettuata, secondo lo schema

sopra riportato, purché, per ciascuna visita eseguita, i dati clinici e anamnestici previsti dal protocollo siano stati inseriti in eCRF.

Il compenso previsto è comprensivo delle valutazioni previste dal Protocollo da effettuarsi presso l'Azienda (valutazioni riportate nell'Appendice 4 all'Allegato A "Ripartizione dei costi per procedura nel Periodo 1").

Appendice 2 all'Allegato A "Ripartizione dei costi per procedura nel Periodo 2"

Per l'espletamento della Sperimentazione la AbbVie corrisponderà all'Azienda un importo globale massimo onnicomprensivo di Euro 12.331,16 (dodicimilatrecentotrentuno/16) + IVA per ogni soggetto completato e valutabile (*si considera come soggetto valutabile un soggetto che sia entrato nella sperimentazione nel rispetto dei criteri di inclusione ed esclusione elencati nel Protocollo, che abbia ricevuto il Prodotto con le modalità e nei tempi previsti dal Protocollo ed i cui controlli siano stati effettuati agli intervalli di tempo appropriati. Si considera come soggetto completato nel Periodo 2 il soggetto che abbia eseguito tutte le visite previste dal Protocollo dalla visita della settimana 36 alla visita della settimana 240 compresa la visita di follow-up a 30 giorni*), come qui di seguito riportato:

Euro 649,48 (seicentoquarantanove/48) + IVA per la Visita della settimana 36

Euro 862,48 (ottocentosessantadue/48) + IVA per la Visita della settimana 48

Euro 577,48 (cinquecentosettantasette/48) + IVA per la Visita della Settimana 60

Euro 737,48 (settecentotrentasette/48) + IVA per la Visita della Settimana 72

Euro 577,48 (cinquecentosettantasette/48)+ IVA per la Visita della Settimana 84

Euro 754,48 (settecentocinquantaquattro/48) + IVA per la Visita della Settimana 96

Euro 577,48 (cinquecentosettantasette/48) + IVA per la Visita della Settimana 108

Euro 737,48 (settecentotrentasette/48) + IVA per la Visita della Settimana 120

Euro 577,48 (cinquecentosettantasette/48) + IVA per la Visita della Settimana 132

Euro 754,48 (settecentocinquantaquattro/48)+ IVA per la Visita della Settimana 144

Euro 577,48 (cinquecentosettantasette/48) + IVA per la Visita della Settimana 156

Euro 737,48 (settecentotrentasette/48) + IVA per la Visita della Settimana 168

Euro 577,48 (cinquecentosettantasette/48) + IVA per la Visita della Settimana 180

Euro 754,48 (settecentocinquantaquattro/48) + IVA per la Visita della Settimana 192

Euro 577,48 (cinquecentosettantasette/48) + IVA per la Visita della Settimana 204

Euro 737,48 (settecentotrentasette/48) + IVA per la Visita della Settimana 216

Euro 577,48 (cinquecentosettantasette/48) + IVA per la Visita della Settimana 228

Euro 663,00 (seicentosessantatre/00) + IVA per la Visita della Settimana 240/PD

Euro 323,00 (trecentoventitre/00) + IVA per la Visita di Follow-up a 30 giorni

Per i soggetti che interromperanno prematuramente la partecipazione allo Studio, AbbVie riconoscerà il compenso relativo ad ogni visita/procedura effettuata, secondo lo schema sopra riportato, purché, per ciascuna visita eseguita, i dati clinici e anamnestici previsti dal protocollo siano stati inseriti in eCRF.

Il compenso previsto è comprensivo delle valutazioni previste dal Protocollo da effettuarsi presso l'Azienda (valutazioni riportate nell'Appendice 5 all'Allegato A "Ripartizione dei costi per procedura nel Periodo 2").

Appendice 3 all'Allegato A "Ripartizione dei costi per procedura per la ricerca esplorativa e studi di convalida (facoltativi)"

Per l'espletamento della Sperimentazione la AbbVie corrisponderà all'Azienda un importo globale massimo omnicomprendivo di Euro 892,00 (ottocentonovantadue/00) + IVA per ogni soggetto completato e valutabile (*si considera come soggetto valutabile un soggetto che sia entrato nella sperimentazione nel rispetto dei criteri di inclusione ed esclusione elencati nel Protocollo*, che abbia partecipato alla ricerca esplorativa e studi di convalida (facoltativi). Si considera come soggetto completato il soggetto che abbia eseguito tutte le visite previste dalla ricerca esplorativa e studi di convalida (facoltativi), come qui di seguito riportato:

Euro 23,00 (ventitre/00) + IVA per la Visita di Screening

Euro 193,00 (centonovantatre/00) + IVA per la Visita base-line

Euro 169,00 (centosessantanove/00) + IVA per la Visita della Settimana 2

Euro 169,00 (centosessantanove/00) + IVA per la Visita della Settimana 4

Euro 169,00 (centosessantanove/00) + IVA per la Visita della Settimana 12

Euro 169,00 (centosessantanove/00) + IVA per la Visita della Settimana 24/PD

Per i soggetti che interromperanno prematuramente la partecipazione allo Studio, AbbVie riconoscerà il compenso relativo ad ogni visita/procedura effettuata, secondo lo schema sopra riportato, purché, per ciascuna visita eseguita, i dati clinici e anamnestici previsti dal protocollo siano stati inseriti in eCRF.

Il compenso previsto è comprensivo delle valutazioni previste dal Protocollo da effettuarsi presso l'Azienda (valutazioni riportate nell'Appendice 6 all'Allegato A "Ripartizione dei costi per procedura per la ricerca esplorativa e studi di convalida (facoltativi)").

Appendice 5 all'Allegato A "Ripartizione dei costi per procedura nel Periodo 2"

Procedure	Budget	Wk 18	Wk 48	Wk 90	Wk 72	Wk 84	Wk 96	Wk 108	Wk 120	Wk 132	Wk 144
1 Adverse Event Assessments	23,00	23,00	23,00	23,00	23,00	23,00	23,00	23,00	23,00	23,00	23,00
2 Concomitant Therapy	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00
3 Patient Global Assessment (PGA)	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00
4 Pain VAS	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
5 HAQ-DI	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00
6 Morning stiffness (severity and duration)	9,00	9,00	9,00	9,00	9,00	9,00	9,00	9,00	9,00	9,00	9,00
7 PII-SD-11	21,00										
8 SF-36	25,00										
9 ISI	16,00										
10 Latent TB Risk Factor Questionnaire	17,00						17,00				
11 Vital signs, weight and height @ Screening Only	35,00	35,00	35,00	35,00	35,00	35,00	35,00	35,00	35,00	35,00	35,00
12 Physical Exam	115,00										115,00
13 Physician Global Assessment (PGA)	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00
14 TC66/SJC66 (Qty 2.5 per visit to account for additional counts over standard of STJC28)	44,00	110,00	110,00	110,00	110,00	110,00	110,00	110,00	110,00	110,00	110,00
15 Urine pregnancy test	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00
16 Blood Draws for Central Lab Tests	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00
17 Urine Collection for Central Lab Tests & Urine Pregnancy	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00
18 Lab handling and/or shipping of Central Lab Tests	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
19 ESR (Local Lab)	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
20 Blood Samples for In vivo PD biomarkers	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00
21 Lab handling and/or shipping of In vivo PD biomarkers	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00
22 Diary Instruction	27,00										
23 Pharmacy, Simple - Dispense Drug - Per Visit	27,00	27,00	27,00	27,00	27,00	27,00	27,00	27,00	27,00	27,00	27,00
24 Review and copy subject dosing diary and performing drug reconciliation	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00
25 Physician, Simple - Per Visit	106,00	106,00	106,00	106,00	106,00	106,00	106,00	106,00	106,00	106,00	106,00
26 Study Coordinator, Simple - Per Visit	64,00	64,00	64,00	64,00	64,00	64,00	64,00	64,00	64,00	64,00	64,00
27 Study Coordinator, Electronic Data Capture (EDC) - Per Hour	34,00	34,00	34,00	34,00	34,00	34,00	34,00	34,00	34,00	34,00	34,00
28 Study Coordinator IVRS - Per Hour (20% TC/SJC Calculation for Drug Assignment)	31,00	2,48	2,48	2,48	2,48	2,48	2,48	2,48	2,48	2,48	2,48
Totals	849,48		867,48	877,48	727,48	877,48	754,48	877,48	737,48	877,48	734,48

Procedure	Budget	Wk 156	Wk 168	Wk 180	Wk 192	Wk 204	Wk 216	Wk 228	Wk 240/PD	300 F/U V
1 Adverse event Assessment	23,00	23,00	23,00	23,00	23,00	23,00	23,00	23,00	23,00	23,00
2 Concomitant Therapy	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00
3 Patient Global Assessment (PGA)	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00
4 Pain VAS	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
5 HAQ-DI	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00
6 Morning stiffness (severity and duration)	9,00	9,00	9,00	9,00	9,00	9,00	9,00	9,00	9,00	9,00
7 PII-SD-11	21,00									
8 SF-36	25,00									
9 ISI	16,00									
10 Latent TB Risk Factor Questionnaire	17,00						17,00			
11 Vital signs, weight and height @ Screening Only	35,00	35,00	35,00	35,00	35,00	35,00	35,00	35,00	35,00	35,00
12 Physical Exam	115,00									115,00
13 Physician Global Assessment (PGA)	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00
14 TC66/SJC66 (Qty 2.5 per visit to account for additional counts over standard of STJC28)	44,00	110,00	110,00	110,00	110,00	110,00	110,00	110,00	110,00	110,00
15 Urine pregnancy test	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00
16 Blood Draws for Central Lab Tests	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00
17 Urine Collection for Central Lab Tests & Urine Pregnancy	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00
18 Lab handling and/or shipping of Central Lab Tests	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
19 ESR (Local Lab)	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
20 Blood Samples for In vivo PD biomarkers	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00
21 Lab handling and/or shipping of In vivo PD biomarkers	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00
22 Diary Instruction	27,00									
23 Pharmacy, Simple - Dispense Drug - Per Visit	27,00	27,00	27,00	27,00	27,00	27,00	27,00	27,00	27,00	27,00
24 Review and copy subject dosing diary and performing drug reconciliation	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00
25 Physician, Simple - Per Visit	106,00	106,00	106,00	106,00	106,00	106,00	106,00	106,00	106,00	106,00
26 Study Coordinator, Simple - Per Visit	64,00	64,00	64,00	64,00	64,00	64,00	64,00	64,00	64,00	64,00
27 Study Coordinator, Electronic Data Capture (EDC) - Per Hour	34,00	34,00	34,00	34,00	34,00	34,00	34,00	34,00	34,00	34,00
28 Study Coordinator IVRS - Per Hour (20% TC/SJC Calculation for Drug Assignment)	31,00	2,48	2,48	2,48	2,48	2,48	2,48	2,48	2,48	2,48
Totals	877,48	737,48	877,48	877,48	754,48	877,48	737,48	877,48	893,00	323,00

Appendice 6 all'Allegato A "Ripartizione dei costi per procedura per la ricerca esplorativa e studi di convalida (facoltativi)"

Procedure	Budget	SV	BL	Wk 2	Wk 4	Wk 12	Wk 24/PD
1 Genomics consent; DNA consent; Genetics	23,00	23,00					
2 Blood Sample for Pharmacogenetic analysis	24,00		24,00				
3 Blood Sample for Epigenetic analysis	24,00		24,00	24,00	24,00	24,00	24,00
4 Blood Sample for Transcriptomic and epigenetic analysis	24,00		24,00	24,00	24,00	24,00	24,00
5 Blood Sample for Proteomic and targeted protein investigation (plasma and serum)	18,00		36,00	36,00	36,00	36,00	36,00
6 Lab handling and/or shipping of specimen(s)	21,00		21,00	21,00	21,00	21,00	21,00
7 Study Coordinator, Simple - Per Visit	64,00		64,00	64,00	64,00	64,00	64,00
Totals	23,00	193,00	169,00	169,00	169,00	169,00	169,00

ALLEGATO B
ATTREZZATURA DA FORNIRSI A CURA DI ABBVIE

Produttore	N. modello	Descrizione generale dell'Attrezzatura e del materiale aggiuntivo	Valore di sostituzione dell'Attrezzatura
Control Company USA	n. 620-1582	n. 1 termometro per la verifica della temperatura di conservazione dei prodotti medicinali sperimentali.	Euro 35,50 I.V.A. esclusa.
HP	Elite	n. 1 ePRO Device	\$560.00 Dollari U.S.A. I.V.A. esclusa.