

**“FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE”
ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO
Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI**

Determina Dirigenziale N. 362 del 14/04/2020

PROPONENTE: Direttore Scientifico

OGGETTO: Autorizzazione alla esecuzione della sperimentazione clinica multicentrica sponsor denominata: “J2G-MC-JZJC - LIBRETTO-431: Studio multicentrico, randomizzato, in aperto, di Fase III, mirato a confrontare LOXO-292 alla terapia a base di Platino e Pemetrexed con o senza Pembrolizumab come trattamento di prima linea nel carcinoma polmonare non a piccole cellule in fase avanzata o metastatica con riarrangiamento del gene RET.” - (Studio multicentrico sponsor promosso da Eli Lilly and Company – Ricercatore Responsabile Dott. A. Morabito – EudraCT Number 2019-001979-36 - Prot. 62/19P del Registro) e stipula del relativo contratto di collaborazione scientifica con la Società Eli Lilly Cork Limited (IR).

- Comodato d’uso gratuito N. 2 Tablet Mod. TrialMax Touch Android A20 + N. 2 Tablet Mod. TrialMax Slate HP Devices**

“FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE”

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI

Oggetto: Autorizzazione alla esecuzione della sperimentazione clinica multicentrica sponsor denominata: “**J2G-MC-JZJC - LIBRETTO-431**: Studio multicentrico, randomizzato, in aperto, di Fase III, mirato a confrontare LOXO-292 alla terapia a base di Platino e Pemetrexed con o senza Pembrolizumab come trattamento di prima linea nel carcinoma polmonare non a piccole cellule in fase avanzata o metastatica con riarrangiamento del gene RET.” - (*Studio multicentrico sponsor promosso da Eli Lilly and Company – Ricercatore Responsabile Dott. A. Morabito – EudraCT Number 2019-001979-36 - Prot. 62/19P del Registro*) e stipula del relativo contratto di collaborazione scientifica con la Società Eli Lilly Cork Limited (IR).

- Comodato d’uso gratuito N. 2 Tablet Mod. TrialMax Touch Android A20 + N. 2 Tablet Mod. TrialMax Slate HP Devices

Il Direttore Scientifico

VISTO il Piano di Organizzazione e Sviluppo dell’IRCCS “Istituto nazionale per lo studio e la cura dei tumori – fondazione G. Pascale”, denominato “Atto Aziendale”, adottato con deliberazione del Direttore Generale n. 91 del 06.02.2017 ed approvato con decreto del Commissario ad acta per il piano di rientro n. 22 del 23.03.2017 (in BURC n. 26 del 27.03.2017) e delibera presa atto Istituto n. 225 del 28.03.2017;

- lo Statuto dell’Ente, ed in particolare il comma 2 dell’art. 2, il quale stabilisce che l’Istituto ha come scopo la promozione ed attuazione della ricerca in campo oncologico, al fine di concorrere alla individuazione di nuovi ed idonei indirizzi in materia di prevenzione, diagnosi e cura delle malattie tumorali;
- il D.M.S. 15/07/1997, (in G.U.R.I. 18/08/1997, s.o. n. 162) di recepimento delle linee guida dell’Unione Europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali;
- il Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211 “Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all’applicazione della buona pratica clinica nell’esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico”;
- la delibera n. 803 del 26/09/2008 ad oggetto “DM 21.12.2007: a) Delega al Comitato Etico Indipendente dell’Ente per la valutazione delle documentazioni tecniche di cui all’allegato 1 del Decreto medesimo; b) Nomina Responsabile Segreteria Tecnico-Scientifica del Comitato Etico;
- il Decreto Legislativo 13.09.2012, n. 158 “Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute” (G.U. n. 214 del

“FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE”

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI

13.09.2012) convertito, con modificazioni dalla L. 08 novembre 2012, n. 189 (in S.O. n. 201, relativo alla G.U. n. 263 del 10.11.2012);

- il Decreto Legislativo 14 maggio 2019, n. 52 “Attuazione della delega per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano, ai sensi dell'articolo 1, commi 1 e 2, della legge 11 gennaio 2018, n. 3. (GU n.136 del 12-6-2019);

- il Decreto del Ministero della Salute 8 febbraio 2013 “*Criteri per la composizione e il funzionamento dei Comitati Etici*”;

- la Delibera della Giunta Regionale della Campania, n. 16 del 23.01.2014 ad oggetto: “Recepimento ed esecuzione del Decreto del Ministero della Salute 08 febbraio 2013 – Riorganizzazione e Funzionamento dei Comitati Etici in Regione Campania”;

- la Disposizione del Direttore Generale n. 66 del 03.03.2014 ad oggetto: “Recepimento ed esecuzione della Delibera della Giunta Regionale della Campania, n. 16 del 23.01.2014. Nomina Comitato Etico IRCCS Pascale”;

- il nuovo Regolamento dell’Ente recante “*Disciplina delle Sperimentazioni Cliniche*” approvato con delibera n. 345 del 13.05.2014 e s.m.i.;

- il “*Nuovo Regolamento di funzionamento del Comitato Etico*” approvato con delibera n. 409 del 10.06.2014 e s.m.i.;

- la Delibera n. 272 del 31.03.2020 ad oggetto: “Proroga della composizione e delle attività del Comitato Etico IRCCS Pascale sino al 31.03.2021”;

- la delibera n. 854 del 29.10.2018, esecutiva ai sensi di legge, ad oggetto: “Conferimento delega al Direttore Scientifico per la sottoscrizione dei contratti relativi all’esecuzione di protocolli sperimentali “sponsor” e “no-profit”;

ATTESO

che la Società Eli Lilly Cork Limited, con sede legale in Island House, 4 Eastgate Rd, Eastgate Business Park Little Island, Co. Cork, Ireland, P. IVA n3508310BH ha formulato a questa Amministrazione, in qualità di Rappresentante Legale di Eli Lilly and Company, promotore dello studio in argomento, proposta di contratto di collaborazione scientifica per la esecuzione della sperimentazione clinica multicentrica *sponsor* denominata: “**J2G-MC-JZJC - LIBRETTO-431**: Studio multicentrico, randomizzato, in aperto, di Fase III, mirato a confrontare LOXO-292 alla terapia a base di Platino e Pemetrexed con o senza Pembrolizumab come trattamento di prima linea nel carcinoma polmonare non a piccole cellule in fase avanzata o metastatica con riarrangiamento del gene RET.” - (*Studio multicentrico sponsor promosso da Eli Lilly and*

“FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE”

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI

Company – Ricercatore Responsabile Dott. A. Morabito – EudraCT Number 2019-001979-36 - Prot. 62/19P del Registro);

DATO ATTO che la suddetta Società ha provveduto al versamento, mediante bonifico bancario, dell'importo stabilito dalla Regione Campania con Delibera n.16/2014 (All.1), pari a € 3.002,00 esente Iva quale pagamento dei diritti di esame e parere CEI, di cui alla fattura n. 1300000413 del 31/12/19;

ATTESO che per il protocollo di studio di che trattasi è stato rilasciato il parere favorevole del Comitato Etico IRCCS Pascale nella seduta del 08.04.2020 e dell'A.I.F.A. (Agenzia Italiana del Farmaco in data 23.01.2020);

- che lo studio sarà condotto presso la S.C. Oncologia Clinica Sperimentale Toraco-Polmonare – Dipartimento Toraco-Polmonare, sotto la responsabilità del Dott. A. Morabito, Direttore della stessa, senza alcun costo aggiuntivo per l'Ente tenuto conto che i farmaci in studio e tutto il materiale necessario alla conduzione della sperimentazione saranno forniti gratuitamente dal promotore dello studio che riconosce peraltro all'Istituto un importo pari ad € 30.242,00 (Trentamila duecento quarantadue/00) esente IVA (ai sensi dell'Art. 7-ter del DPR 633/72) per ogni paziente che abbia completato lo studio clinico secondo le modalità previste dal Protocollo;

- che il compenso per singolo paziente che non abbia completato l'intero ciclo di trattamento sarà determinato in base al numero di visite realmente effettuate, secondo gli importi disciplinati dall'accordo di collaborazione scientifica;

- che Eli Lilly Cork Limited si impegna inoltre a riconoscere all'Istituto i compensi relativi all'esecuzione di tutti gli eventuali esami strumentali e di laboratorio, screening failure, analisi esplorative, visite aggiuntive e visite di follow up non inizialmente previsti dal protocollo nonché il costo per l'impiego di eventuali farmaci per la gestione degli eventi avversi, non prevedibili a priori;

- che le somme derivanti dall'esecuzione dello studio verranno corrisposte all'Istituto, entro 60 gg. dalla data di ricezione delle fatture, emesse sulla base delle attività effettivamente svolte e verificate trimestralmente, intestata ed inviata a: Eli Lilly Cork Limited, - Island House Eastgate Road - Eastgate Business Park - Little Island, Co. Cork, Ireland, VAT Number n. IE 3508310BH (codice Univoco 5KRJQD4) anticipandone copia in formato elettronico, all'indirizzo mail: TCC_Finance_EMEA@lilly.com), da iscrivere sulla voce di conto 4020105350 “Proventi per Sperimentazione” – Prog. 62/19 P del Registro, da ripartire ai sensi dell'Art. 9 del Regolamento delle Sperimentazioni Cliniche;

- che la Società provvederà in ogni caso a fornire con congruo anticipo l'indicazione degli importi che risultano maturati dall'Istituto e l'eventuale quota a saldo maturata al

“FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE”

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI

termine della Sperimentazione, verrà corrisposta al momento della completa raccolta dei dati e risoluzione di eventuali chiarimenti relativi ai dati stessi;

- che Eli Lilly Cork Limited si impegna inoltre a riconoscere all'Istituto, ai sensi dell'Art. 5 – comma 8 del vigente Regolamento interno delle Sperimentazioni Cliniche, approvato con delibera N. 870/2019, un importo “*una tantum*” pari ad € 1.500,00 esente Iva;
- che il Dott. A. Morabito ha comunicato, ai sensi della nuova “Disciplina delle Sperimentazioni Cliniche”, che all'esecuzione dello studio parteciperà l'equipe di seguito indicata comprensiva di contrattisti e frequentatori nell'ambito delle attività loro assegnate, fermo restando che eventuali richieste di integrazioni o modifiche della stessa saranno solamente acquisite agli atti degli uffici preposti, previo parere favorevole del Direttore Scientifico:

Dott.ri

R.Costanzo - C. Sandomenico - A. Montanino - A. Manzo - V. Sforza - G. Palumbo – G. Esposito - A. Rocco – F. Laudato – A. Illiano - E. Iovine – S. Damiano (*Oncologia Clinica Sperimentale Toraco-Polmonare*);

M.C. Piccirillo (*S.C. Sperimentazioni Cliniche*);

P. Maiolino - R. D'Aniello - A. D'Avino (*S.C. Farmacia*);

C. La Manna – A. La Rocca – N. Martucci – G. De Luca (*S.C. Oncologia Chirurgica Toraco-Polmonare*);

N. Normanno - M.R. Maiello (*Laboratorio Biologia Cellulare*);

R. De Cecio (*S.C. Anatomia Patologica*);

N. Maurea (*S.C. Cardiologia*);

E. Cavalcanti (*S.C. Medicina di Laboratorio*);

A. Petrillo - C. Picone (*S.C. Radiologia*);

S. Lastoria (*S.C. Medicina Nucleare*);

F. Fiore - R. D'Angelo (*S.C. Radiologia Interventistica*);

A. Aprea – A. Napolitano – M.R. Fiorito – S. Paduano – G. Scarpato – V. Del Prete – D. Rinaldi – T. Centra – M. Formicola – R. Capasso – G. Amalfi – C. Mangiacapre – C. Pannone – L. Campitiello – M. Maione – G. Nocerino – F. Pezzella (*Infermieri*).

- che il Ricercatore Responsabile dello studio, ai sensi della vigente “Disciplina delle Sperimentazioni Cliniche” si riserva di comunicare alla SCAR la quota dei proventi economici da destinare a ciascuna unità operativa partecipante;

RITENUTO

di precisare che lo studio avrà una durata presumibile, di circa 5 anni a decorrere dalla data di approvazione del presente provvedimento e che è previsto l'arruolamento, presso questo Istituto, di almeno 2 pazienti (trattandosi di uno studio multicentrico ad arruolamento competitivo il numero di pazienti per centro può variare in funzione della capacità d'arruolamento di ciascun centro);

“FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE”

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI

● di precisare altresì che lo studio deve essere condotto nel rispetto della normativa vigente e dei regolamenti dell'istituzione presso la quale deve essere svolta, secondo i principi etici fissati nella Dichiarazione di Helsinki e della buona pratica clinica (D.M.S. 15.07.1997) e che - ai sensi dell'art. 3 – Punto 1 - del Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211 - la sperimentazione clinica può essere intrapresa esclusivamente a condizione:

- a) che i rischi e gli inconvenienti prevedibili siano stati soppesati rispetto al vantaggio per il soggetto incluso nella sperimentazione e per altri pazienti attuali e futuri. Una sperimentazione clinica può essere avviata nel singolo centro solo se il comitato etico e, ove previsto, le autorità competenti sono giunti alla conclusione che i benefici previsti, terapeutici e in materia di sanità pubblica, giustificano i rischi e può essere proseguita solo se il rispetto di tale requisito è costantemente verificato;
- b) che il soggetto che partecipa alla sperimentazione, o il suo rappresentante legale se il soggetto non è in grado di fornire il consenso informato, abbia avuto la possibilità, in un colloquio preliminare con uno degli sperimentatori, di comprendere gli obiettivi, i rischi e gli inconvenienti della sperimentazione, le condizioni in cui sarà realizzata, e inoltre sia stato informato del suo diritto di ritirarsi dalla sperimentazione in qualsiasi momento;
- c) che sia rispettato il diritto all'integrità fisica e mentale dei soggetti e alla riservatezza, come pure alla protezione dei dati che li riguardano secondo le modalità di cui al D.L. 196/2003 e Linee Guida del Garante della Privacy (Deliberazioni n. 52/2008 e 85/2012);
- d) che il soggetto che partecipa alla sperimentazione o, qualora la persona non sia in grado di fornire il proprio consenso informato, il suo rappresentante legale, abbia dato il suo consenso dopo essere stato informato della natura, dell'importanza, della portata e dei rischi della sperimentazione clinica. Se l'interessato non è in grado di scrivere, può in via eccezionale, fornire un consenso orale alla presenza di almeno un testimone, nel rispetto delle disposizioni normative vigenti in materia;
- e) che il soggetto possa rinunciare a partecipare alla sperimentazione clinica in qualsiasi momento senza alcun pregiudizio, revocando il proprio consenso informato;
- f) che il promotore della sperimentazione provvede alla copertura assicurativa relativa al risarcimento dei danni cagionati ai soggetti dall'attività di sperimentazione, a copertura della responsabilità civile dello sperimentatore e dei promotori della sperimentazione;
- g) che il centro di sperimentazione indichi ai soggetti in sperimentazione, o ai loro rappresentanti legali, una persona di riferimento dalla quale sia possibile avere ulteriori informazioni.
- h) che sia scrupolosamente osservato ogni evento avverso che si manifesti nel corso della sperimentazione, che dovrà essere comunicato al Comitato stesso, nonché al Ministero della Salute, secondo le modalità previste dalla vigente normativa;
- i) di non avviare deviazioni dal protocollo, né modifiche allo stesso, senza che il C.E. abbia espresso per iscritto approvazione o parere favorevole ad uno specifico emendamento, eccetto quando ciò sia necessario per eliminare i rischi immediati per i soggetti o quando la/le modifica/che riguarda/riguardano esclusivamente aspetti logistici o amministrativi dello studio.
- j) che lo sperimentatore/promotore deve riferire immediatamente al C.E.:
deviazioni dal protocollo o modifiche dello stesso al fine di evitare i rischi immediati per i soggetti dello studio;

“FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE”

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI

modifiche che aumentino il rischio per i soggetti e/o che incidano significativamente sulla conduzione dello studio;
tutte le reazioni avverse ai farmaci (ADR) serie ed inattese;
nuove informazioni che possano incidere negativamente sulla sicurezza dei soggetti o sulla conduzione dello studio.

- k) che deve essere garantito il diritto alla diffusione e/o pubblicazione dei risultati favorevoli o non favorevoli da parte degli sperimentatori che hanno condotto lo studio, nel rispetto delle disposizioni vigenti in tema di riservatezza dei dati sensibili e di tutela brevettuale e che non devono sussistere vincoli di diffusione e pubblicazione dei risultati da parte del promotore.

CONSIDERATO che i pazienti reclutati nello studio saranno coperti da apposita polizza assicurativa (Polizza Chubb European Group Limited SE n. ITLSCQ37341);

DATO ATTO che la sperimentazione in argomento è stata inserita nel Database del Ministero della Salute “Osservatorio sulla sperimentazione clinica” (*EudraCT Number 2019-001979-36*);

RITENUTO di approvare e sottoscrivere il contratto di collaborazione scientifica con la Società Eli Lilly Cork Limited, nel testo allegato alla presente determina quale parte integrante e sostanziale, ad oggetto la esecuzione del protocollo di sperimentazione clinica multicentrica *sponsor* denominato: “**J2G-MC-JZJC - LIBRETTO-431**: Studio multicentrico, randomizzato, in aperto, di Fase III, mirato a confrontare LOXO-292 alla terapia a base di Platino e Pemetrexed con o senza Pembrolizumab come trattamento di prima linea nel carcinoma polmonare non a piccole cellule in fase avanzata o metastatica con riarrangiamento del gene RET.” - (*Studio multicentrico sponsor promosso da Eli Lilly and Company – Ricercatore Responsabile Dott. A. Morabito – EudraCT Number 2019-001979-36 - Prot. 62/19P del Registro*);

ACCERTATO che l’entrata presunta derivante dalla esecuzione della sperimentazione pari a complessivi € 60.484,00 esente IVA (relativi a n. 2 soggetti completati e valutabili), si realizzerà a seguito di emissione delle relative fatture secondo lo schema dei pagamenti di cui al contratto di collaborazione scientifica (l’importo totale della sperimentazione si baserà comunque sul numero effettivo dei pazienti validamente arruolati che hanno completato lo studio);

DATO ATTO che i risultati della Sperimentazione appartengono in via esclusiva alla Società anche per ciò che riguarda eventuali diritti brevettabili, fermo il diritto degli inventori di esserne riconosciuti autori;

- che il promotore garantisce, ai sensi dell’art. 5 – comma 3 – lettera c del D.M 12.05.2006 “...il diritto alla diffusione e pubblicazione dei risultati da parte degli sperimentatori che hanno condotto lo studio, nel rispetto delle disposizioni vigenti in tema di riservatezza dei dati sensibili e di tutela brevettuale, e che non devono sussistere vincoli di diffusione e pubblicazione dei risultati da parte dello sponsor”;

“FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE”

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI

- che Eli Lilly Cork Limited, per l'esecuzione della sperimentazione, ha inoltre formulato richiesta per la fornitura in comodato d'uso gratuito delle apparecchiature di seguito indicate con manutenzione gratuita:

- N. 2 Tablet Mod. TrialMax Touch Android A20;
- N. 2 Tablet Mod. TrialMax Slate HP Devices

RITENUTO

di precisare che le suddette apparecchiature verranno utilizzate esclusivamente nell'ambito del protocollo sperimentale e saranno ritirate, a cura del promotore, al termine dello studio oppure alla data di risoluzione anticipata, per qualsiasi causa, della convenzione;

- di precisare altresì che tutto il materiale necessario al funzionamento delle predette apparecchiature sarà gratuitamente fornito da Eli Lilly Cork Limited;

- di specificare che le spese di trasporto e di installazione, nonché di manutenzione e di verifiche periodiche saranno a carico della suddetta Società;

- di dare mandato al Direttore della S.C. Gestione Risorse Economico-Finanziarie di emettere, a seguito dell'approvazione del presente provvedimento, fattura dell'importo di € 1.500,00 esente Iva a titolo di riconoscimento “*una tantum*” Start-Up Fee da destinare al “Fondo dedicato al funzionamento ed alle attività della CISC”, intestata ed inviata a: Eli Lilly Cork Limited, - Island House Eastgate Road - Eastgate Business Park - Little Island, Co. Cork, Ireland, VAT Number n. IE 3508310BH (codice Univoco 5KRJQD4) anticipandone copia in formato elettronico, all'indirizzo mail: TCC_Finance_EMEA@lilly.com), da iscrivere sulla voce di conto 4020302050 “*Altri Proventi Diversi/Fondo CISC*”;

ATTESTATO

che il presente provvedimento, a seguito dell'istruttoria effettuata, nella forma e nella sostanza, è legittimo e utile per il servizio pubblico;

Il Direttore Scientifico, giusta delega conferita in virtù del provvedimento n. 854/2018

DISPONE

1) di autorizzare, l'esecuzione della sperimentazione clinica multicentrica *sponsor* dal titolo: “**J2G-MC-JZJC - LIBRETTO-431**: Studio multicentrico, randomizzato, in aperto, di Fase III, mirato a confrontare LOXO-292 alla terapia a base di Platino e Pemetrexed con o senza Pembrolizumab come trattamento di prima linea nel carcinoma polmonare non a piccole cellule in fase avanzata o metastatica con riarrangiamento del gene RET.” - (Studio multicentrico *sponsor* promosso da Eli Lilly and Company – Ricercatore Responsabile Dott. A. Morabito – EudraCT Number 2019-001979-36 - Prot. 62/19P del Registro), da eseguirsi presso la S.C. Oncologia Clinica Sperimentale Toraco-Polmonare –

“FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE”

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI

Dipartimento Toraco-Polmonare, sotto la responsabilità del Dott. A. Morabito, Direttore della stessa;

2) di approvare e sottoscrivere l'allegato testo del contratto di collaborazione scientifica, che forma parte integrante e sostanziale della presente determina, con la Società Eli Lilly Cork Limited, con sede legale in Island House, 4 Eastgate Rd, Eastgate Business Park Little Island, Co. Cork, Ireland, P. IVA n3508310BH;

3) di dare atto che:

- lo studio avrà una durata presumibile, di circa 5 anni a decorrere dalla data di approvazione del presente provvedimento e che è previsto l'arruolamento, presso questo Istituto, di almeno 2 pazienti (trattandosi di uno studio multicentrico ad arruolamento competitivo il numero di pazienti per centro può variare in funzione della capacità d'arruolamento di ciascun centro);

- l'equipe partecipante allo studio è così costituita:

Dott.ri

R.Costanzo - C. Sandomenico - A. Montanino - A. Manzo - V. Sforza - G. Palumbo – G. Esposito - A. Rocco – F. Laudato – A. Illiano - E. Iovine – S. Damiano (*Oncologia Clinica Sperimentale Toraco-Polmonare*);

M.C. Piccirillo (*S.C. Sperimentazioni Cliniche*);

P. Maiolino - R. D'Aniello - A. D'Avino (*S.C. Farmacia*);

C. La Manna – A. La Rocca – N. Martucci – G. De Luca (*S.C. Oncologia Chirurgica Toraco-Polmonare*);

N. Normanno - M.R. Maiello (*Laboratorio Biologia Cellulare*);

R. De Cecio (*S.C. Anatomia Patologica*);

N. Maurea (*S.C. Cardiologia*);

E. Cavalcanti (*S.C. Medicina di Laboratorio*);

A. Petrillo - C. Picone (*S.C. Radiologia*);

S. Lastoria (*S.C. Medicina Nucleare*);

F. Fiore - R. D'Angelo (*S.C. Radiologia Interventistica*);

A. Aprea – A. Napolitano – M.R. Fiorito – S. Paduano – G. Scarpato – V. Del Prete – D. Rinaldi – T. Centra – M. Formicola – R. Capasso – G. Amalfi – C. Mangiacapre – C. Pannone – L. Campitiello – M. Maione – G. Nocerino – F. Pezzella (*Infermieri*).

- il Ricercatore Responsabile dello studio, ai sensi della vigente “Disciplina delle Sperimentazioni Cliniche”, si riserva di comunicare alla SCAR la quota dei proventi economici da destinare a ciascuna unità operativa partecipante;

- la Società Eli Lilly Cork Limited ha provveduto al versamento, mediante bonifico bancario, dell'importo pari a € 3.002,00 esente Iva quale pagamento dei diritti di esame e parere CEI, di cui alla fattura n. 1300000413 del 31/12/19;

“FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE”

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI

- lo studio sarà condotto senza alcun costo aggiuntivo per l'Ente tenuto conto che i farmaci in studio e tutto il materiale necessario alla conduzione della sperimentazione saranno forniti gratuitamente dal promotore dello studio che riconosce peraltro all'Istituto un importo pari ad € 30.242,00 (Trentamila duecento quarantadue/00) esente IVA (ai sensi dell'Art. 7-ter del DPR 633/72) per ogni paziente che abbia completato lo studio clinico secondo le modalità previste dal Protocollo;
- l'entrata presunta derivante dalla esecuzione della sperimentazione pari a complessivi € 60.484,00 esente IVA (relativi a n. 2 soggetti completati e valutabili), si realizzerà a seguito di emissione delle relative fatture secondo lo schema dei pagamenti di cui al contratto di collaborazione scientifica (l'importo totale della sperimentazione si baserà comunque sul numero effettivo dei pazienti validamente arruolati che hanno completato lo studio);
- il compenso per singolo paziente che non abbia completato l'intero ciclo di trattamento sarà determinato in base al numero di visite realmente effettuate, secondo gli importi disciplinati dall'accordo di collaborazione scientifica;
- che Eli Lilly Cork Limited si impegna inoltre a riconoscere all'Istituto i compensi relativi all'esecuzione di tutti gli eventuali esami strumentali e di laboratorio, screening failure, analisi esplorative, visite aggiuntive e visite di follow up non inizialmente previsti dal protocollo nonché il costo per l'impiego di eventuali farmaci per la gestione degli eventi avversi, non prevedibili a priori;
- le somme derivanti dall'esecuzione dello studio verranno corrisposte all'Istituto, entro 60 gg. dalla data di ricezione delle fatture, emesse sulla base delle attività effettivamente svolte e verificate trimestralmente, intestata ed inviata a: Eli Lilly Cork Limited, - Island House Eastgate Road - Eastgate Business Park - Little Island, Co. Cork, Ireland, VAT Number n. IE 3508310BH (codice Univoco 5KRJQD4) anticipandone copia in formato elettronico, all'indirizzo mail: TCC_Finance_EMEA@lilly.com), da iscrivere sulla voce di conto 4020105350 “Proventi per Sperimentazione” – Prog. 62/19 P del Registro, da ripartire ai sensi dell'Art. 9 del Regolamento delle Sperimentazioni Cliniche;
- i risultati della Sperimentazione appartengono in via esclusiva alla Società anche per ciò che riguarda eventuali diritti brevettabili, fermo il diritto degli inventori di esserne riconosciuti autori;
- il promotore garantisce, ai sensi dell'art. 5 – comma 3 – *lettera c* del D.M 12.05.2006 “...il diritto alla diffusione e pubblicazione dei risultati da parte degli sperimentatori che hanno condotto lo studio, nel rispetto delle disposizioni vigenti in tema di riservatezza dei dati sensibili e di tutela brevettale, e che non devono sussistere vincoli di diffusione e pubblicazione dei risultati da parte dello sponsor”;

4) di accettare la fornitura in comodato d'uso gratuito delle seguenti apparecchiature:

“FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE”

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI

- N. 2 Tablet Mod. TrialMax Touch Android A20;
- N. 2 Tablet Mod. TrialMax Slate HP Devices

5) di precisare che le suddette apparecchiature verranno utilizzate esclusivamente nell’ambito del protocollo sperimentale e saranno ritirate, a cura del promotore, al termine dello studio oppure alla data di risoluzione anticipata, per qualsiasi causa, della convenzione;

• di precisare altresì che tutto il materiale necessario al funzionamento delle predette apparecchiature sarà gratuitamente fornito da Eli Lilly Cork Limited e che le spese di trasporto e di installazione, nonché di manutenzione e di verifiche periodiche saranno a carico della predetta Società;

6) di dare mandato al Direttore della S.C. Gestione Risorse Economico-Finanziarie di emettere, a seguito dell’approvazione del presente provvedimento, fattura dell’importo di € 1.500,00 esente Iva a titolo di riconoscimento “*una tantum*” Start-Up Fee da destinare al “Fondo dedicato al funzionamento ed alle attività della CISC”, intestata ed inviata a: Eli Lilly Cork Limited, - Island House Eastgate Road - Eastgate Business Park - Little Island, Co. Cork, Ireland, VAT Number n. IE 3508310BH (codice Univoco 5KRJQD4) anticipandone copia in formato elettronico, all’indirizzo mail: TCC_Finance_EMEA@lilly.com), da iscrivere sulla voce di conto 4020302050 “*Altri Proventi Diversi/Fondo CISC*”;

7) di demandare al medico sperimentatore principale la responsabilità di inviare comunicazione alla Direzione Scientifica ed alla Segreteria del Comitato Etico, sullo stato di avanzamento della sperimentazione e della conclusione della stessa con l’indicazione del numero di pazienti arruolati che abbiano completato o terminato anticipatamente lo studio nonché di tutti gli esami strumentali e di laboratorio, screening failure, analisi esplorative, campioni di sangue e di tessuto, visite aggiuntive e visite di follow up non inizialmente previsti dal protocollo ai fini della determinazione degli adempimenti economici di cui ai punti che precedono;

8) di dichiarare la presente determina provvisoriamente esecutiva per consentire l’attivazione della sperimentazione;

9) dare atto che il ricavo di cui al presente provvedimento, pari a € 3.002,00 esente Iva, risulta registrato a cura della S.C. Gestione Risorse Economico-Finanziarie, sul conto 40.20.10.555 – *Diritti di delibazione CEI* – del Bilancio Economico Patrimoniale Anno 2019;

Il Dirigente responsabile della S.C. Gestione Risorse Economico-Finanziarie, S.C. Farmacia e lo Sperimentatore Responsabile dello studio sono incaricati, ciascuno per la parte di propria specifica competenza, dell’esecuzione del presente provvedimento e sono responsabili del relativo procedimento.



“FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE”

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI

Il presente atto va notificato alle seguenti Direzioni e/o SS.CC. e/o SS. Destinatario: Gestione Risorse Economico-Finanziarie, Farmacia, Controllo di Gestione e Sistemi Informativi e Ricercatore Responsabile.

IL DIRETTORE SCIENTIFICO

Dott. Gerardo Botti

CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA SUI MEDICINALI
“LIBRETTO-431: Studio multicentrico, randomizzato, in aperto, di fase III, mirato a
confrontare LOXO-292 alla terapia a base di platino e pemetrexed con o senza
Pembrolizumab come trattamento di prima linea nel carcinoma polmonare non a piccole
cellule in fase avanzata o metastatica con riarrangiamento del gene RET”

TRA

IRCCS Istituto Tumori Fondazione PASCALE (d'ora innanzi denominato/a “Ente”), con sede legale in Via M.Semmola /80131 Napoli - Italy , C.F. 00911350635 in persona del Legale Rappresentante, A.M.Bianchi, in qualità di Direttore Generale in virtù dei poteri conferitigli con delibera della Giunta Regionale della Campania n. 212 del 10 ottobre 2016, (*qualifica del direttore Generale* *firmatario*) (d'ora innanzi denominato/a “Direttore Generale”)

E

Eli Lilly Cork Limited (“Lilly o “Sponsor), con sede legale presso Island House, Eastgate Road, Eastgate Business Park, Little Island, Cork, Ireland, P. IVA IE3508310BH, Rappresentata da Saskia Carolina Van Den Brink, in qualità di Procuratore Autorizzato (d'ora innanzi denominato/a "Promotore")

di seguito per brevità denominati/e singolarmente/collettivamente "la Parte/le Parti"

Premesso che:

- è interesse del Promotore effettuare la sperimentazione clinica dal titolo: “LIBRETTO-431: Studio multicentrico, randomizzato, in aperto, di fase III, mirato a confrontare LOXO-292 alla terapia a base di platino e pemetrexed con o senza Pembrolizumab come trattamento di prima linea nel carcinoma polmonare non a piccole cellule in fase avanzata o metastatica con riarrangiamento del gene RET” (di seguito “Sperimentazione”), avente ad oggetto il Protocollo versione n. a del 7 Novembre 2019 e suoi successivi emendamenti debitamente approvati (di seguito “Protocollo”), codice EudraCT n. 2019-001979-36 pressol'Ente, sotto la responsabilità del Dott. Alessandro Morabito, in qualità di Responsabile scientifico della sperimentazione oggetto del presente Contratto (di seguito “Sperimentatore principale”), presso S.C. Oncologia Clinica Sperimentale Toraco-Polmonare (di seguito “Centro di sperimentazione”);
- il Promotore individua quale proprio referente scientifico per la parte di propria competenza il Dott. Omolara Rashidat Adetunji. Il Promotore può modificare il referente scientifico per la parte di propria competenza con notifica scritta all’Ente;
- il Centro Sperimentale possiede le competenze tecniche e scientifiche per condurre la sperimentazione ed è una struttura adeguata alla conduzione della sperimentazione nel rispetto della normativa vigente;

J2G-MC-JZJC_IT_Loa_2pty_Morabito_514_10apr20_final

- lo Sperimentatore e i collaboratori che svolgono qualsiasi ruolo nella Sperimentazione sotto la supervisione dello Sperimentatore (di seguito "Co-sperimentatori") sono idonei alla conduzione della Sperimentazione in conformità alla normativa applicabile, conoscono il Protocollo e le norme di buona pratica clinica e possiedono i requisiti normativi e regolamentari necessari, compresa l'assenza di conflitto di interessi con il Promotore, nel rispetto della normativa vigente;
- salvo quanto eventualmente, successivamente, diversamente concordato per iscritto dalle Parti, l'Ente dovrà condurre la Sperimentazione esclusivamente presso le proprie strutture;
- l'Ente, pur essendo dotato di apparecchiature idonee all'esecuzione della Sperimentazione, riceve in comodato d'uso gratuito dal Promotore, ai sensi e per gli effetti del Codice Civile, le attrezzature e/o i beni fondamentali per il buon esito della Sperimentazione, elencate all'art. 5 del presente Contratto;
- il Promotore/~~CRO~~ ha presentato ad AIFA (di seguito "Autorità Competente"), in virtù del D. L. n. 158 del 13 settembre 2012 ("Decreto Balduzzi"), convertito con L. n. 189 del 8 novembre 2012, nei termini previsti dalla normativa, la domanda di autorizzazione allo svolgimento della Sperimentazione;
- ai sensi dell'art. 7 del D. Lgs. n. 211 del 24 giugno 2003, in data 8 Gennaio 2020, il Promotore/CRO ha ottenuto il Parere Unico favorevole all'effettuazione della Sperimentazione da parte del Comitato Etico Interaziendale A.O.U San Luigi Gonzaga di Orbassano, Comitato Etico Coordinatore della Sperimentazione per l'Italia in data 8 aprile 2020, delibera 854/2018, il Comitato Etico competente ha espresso parere favorevole alla conduzione della Sperimentazione, accettando il Parere Unico favorevole di cui sopra;
- ai sensi del D.M. del 14 luglio 2009, il Promotore ha stipulato la polizza assicurativa come meglio precisato al successivo art.8 del presente Contratto.

Tutto ciò premesso, tra le Parti si conviene e si stipula quanto segue:

Art. 1 - Premesse

1.1 Le premesse, il Protocollo, anche se non materialmente accluso, e tutti gli allegati, incluso il budget (Allegato A) e il glossario relativo alla protezione dati personali (Allegato B), fanno parte integrante e sostanziale del presente Contratto.

Art. 2 - Oggetto

2.1 Il Promotore affida all'Ente l'esecuzione della Sperimentazione alle condizioni indicate nel presente Contratto, in accordo col Protocollo, con gli eventuali successivi emendamenti, nonché con le modifiche al presente Contratto/budget da questi derivanti e formalizzate mediante i necessari atti di modifica tempestivamente sottoscritti.

2.2 La Sperimentazione deve essere condotta nel più scrupoloso rispetto del Protocollo, nella

J2G-MC-JZJC_IT_Loa_2pty_Morabito_514_10apr20_final

versione vigente, accettata dallo Sperimentatore principale e approvata dal Comitato Etico e dall'Autorità Competente, in conformità alla vigente normativa in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali e ai principi etici e deontologici che ispirano l'attività medica dei professionisti a vario titolo coinvolti.

2.3 La Sperimentazione deve essere altresì condotta in conformità ai principi contenuti nella Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la Biomedicina, nella Dichiarazione di Helsinki nella versione aggiornata, nella Dichiarazione di Istanbul del 2008, nelle vigenti regole della Buona Pratica Clinica, e in conformità delle leggi applicabili in tema di trasparenza e prevenzione della corruzione, nonché di protezione dei dati personali secondo la normativa vigente.

2.4 Con la sottoscrizione del presente Contratto, le Parti dichiarano di conoscere e accettare il contenuto di quanto sopra richiamato.

2.5 Il Promotore e lo Sperimentatore principale, avendo l'obbligo di tutelare la salute dei pazienti, quando ricorrano le circostanze, possono adottare urgenti e adeguate misure a tutela della sicurezza dei pazienti, quali la sospensione temporanea dello studio (interruzione del trattamento per i pazienti già coinvolti nella sperimentazione, ovvero interruzione dell'inclusione di nuovi soggetti), anche in assenza delle necessarie approvazioni dal parte del Comitato Etico e dell'Autorità Competente, fermo restando l'obbligo per il Promotore di informare immediatamente il Comitato Etico e l'Autorità Competente, oltre che i partecipanti allo studio in merito ai nuovi eventi, alle misure intraprese e al programma di provvedimenti da adottare, completando tempestivamente le procedure previste dalla vigente normativa.

2.6 Poiché la Sperimentazione prevede l'arruolamento competitivo dei pazienti, è prevista da parte dell'Ente l'inclusione di circa 2 soggetti, con il limite del numero massimo _26 pazienti in Italia di _400 pazienti candidabili alla Sperimentazione a livello globale e dei termini previsti dal Promotore.

Il periodo previsto di inclusione è suscettibile di modifiche in funzione del suo andamento anche a livello internazionale. Al raggiungimento del numero totale dei pazienti previsti per l'intera Sperimentazione, l'inclusione di ulteriori pazienti verrà automaticamente chiusa, indipendentemente dal numero di pazienti inclusi presso l'Ente, a eccezione dei pazienti che hanno già fornito il loro consenso a partecipare alla Sperimentazione, a meno che essi stessi non ritirino il consenso. Il Promotore provvederà a inviare all'Ente adeguata e tempestiva comunicazione.

2.7 L'Ente e il Promotore conserveranno la documentazione inerente la Sperimentazione (fascicolo permanente "*trial master file*") per il periodo di tempo secondo le specifiche indicate dalla vigente legislazione. L'Ente si impegna, alla data del presente provvedimento, a conservare la documentazione per un periodo di sette anni (o per un periodo più lungo, qualora ciò sia richiesto da altre norme applicabili o da un accordo economico tra Ente e Promotore). Il Promotore ha l'obbligo di comunicare al Centro Sperimentale l'avvenuta scadenza del termine dell'obbligo di conservazione (*solo se richiesto*). A richiesta del Promotore, dopo lo spirare del termine suddetto, le Parti potranno concordare le condizioni di un ulteriore periodo di conservazione.

2.8 L'Ente e il Promotore, ciascuno per gli ambiti di propria competenza, si obbligano inoltre a

J2G-MC-JZJC_IT_Loa_2pty_Morabito_514_10apr20_final

conservare la citata documentazione adottando delle forme di digitalizzazione (o dematerializzazione) documentale. Indipendentemente dal fatto che l'archiviazione della documentazione inerente la Sperimentazione riguardi o meno dati personali (di natura particolare o meno), secondo le definizioni del Regolamento (UE) n. 679/2016, l'Ente e il Promotore dovranno adottare tutte le misure fisiche e tecniche di cui all'art. 32 del citato Regolamento (UE) n. 679/2016 ed effettuare gli eventuali controlli di sicurezza previsti dalla ISO 27011 e sue successive modificazioni, a protezione di dati, informazioni e documenti (sia cartacei che elettronici). Il sistema di archiviazione adottato dovrà garantire non solo l'integrità dei dati, delle informazioni e dei documenti cartacei ed elettronici, ma altresì la loro futura leggibilità per tutto il periodo previsto dall'obbligo di conservazione. Per l'espletamento di tale obbligazione, sia il Promotore che l'Ente potranno avvalersi di soggetti esterni che gestiscano tale obbligo di archiviazione.

- 2.9 Il Promotore, l'Ente e lo Sperimentatore principale devono rispettare le direttive, le indicazioni, le istruzioni e le raccomandazioni impartite dal Comitato Etico e dall'Autorità competente.

Art. 3 - Sperimentatore principale e Co-sperimentatori

- 3.1 Lo Sperimentatore principale sarà coadiuvato nell'esecuzione della Sperimentazione dal personale, sanitario e non sanitario, nonché da eventuali collaboratori incaricati dall'Ente stesso, designati dallo stesso e operanti sotto la sua responsabilità per gli aspetti relativi alla presente Sperimentazione, che sia qualificato per la conduzione della Sperimentazione, che abbia ricevuto preventivamente adeguata formazione prevista dalla normativa vigente dal Promotore/CRO e che abbia manifestato la propria disponibilità a partecipare alla Sperimentazione (di seguito Co-sperimentatori). Fermo quanto precede, non rientra nella definizione di 'Sperimentatori' il personale medico e non medico che nell'ambito della Sperimentazione svolga attività istituzionale propria (ad es. farmacisti ospedalieri che allestiscono i medicinali sperimentali).
- 3.2 Le Parti prendono atto che lo Sperimentatore principale è tenuto a ogni responsabilità e obbligo imposti a tale figura dalla normativa vigente in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali.
- 3.3 Il presente rapporto intercorre tra Promotore e l'Ente. Il Promotore è estraneo a rapporti esistenti tra l'Ente, lo Sperimentatore principale e Co-sperimentatori, restando quindi sollevato da qualsiasi pretesa che il personale dell'Ente coinvolto nello studio dovesse avanzare in relazione alla Sperimentazione.
- 3.4 In relazione alla Sperimentazione oggetto del presente Contratto, è fatto divieto allo Sperimentatore principale e ai Co-sperimentatori di ricevere, direttamente o indirettamente, compensi dal Promotore, così come di avere contatti o intrattenere con il Promotore rapporti di qualsiasi natura, che non siano di carattere tecnico scientifico.
- 3.5 Qualora il rapporto tra lo Sperimentatore principale e l'Ente dovesse per qualsiasi ragione concludersi, l'Ente deve informarne tempestivamente per iscritto il Promotore, indicando il nominativo di un sostituto. L'indicazione del sostituto deve essere oggetto di approvazione da parte del Promotore e del Comitato Etico competente. L'Ente garantisce che il nuovo Sperimentatore principale abbia i requisiti idonei a proseguirla, accetti i termini e le

condizioni del presente Contratto e assuma l'impegno di rispettare il Protocollo nell'esecuzione della Sperimentazione. Nelle more dell'approvazione dell'emendamento sostanziale di cambio dello Sperimentatore principale, lo sperimentatore indicato dal Promotore garantisce la necessaria attività sperimentale. Nel caso in cui il Promotore/~~CRO~~ non intenda accettare il nominativo del sostituto proposto dall'Ente oppure questi non proponga un sostituto, il Promotore potrà recedere dal presente Contratto in accordo a quanto previsto dall'art. 7.

- 3.6 Lo Sperimentatore principale prima di iniziare la Sperimentazione, deve acquisire il consenso informato del paziente o del suo rappresentante legale, secondo quanto previsto dalla vigente normativa in materia di sperimentazioni cliniche, oltre che ai sensi e per gli effetti del Regolamento (UE) 2016/679 e relativa normativa italiana di adeguamento (D.Lgs. n.196 del 30 Giugno 2003, così come modificato dal D.Lgs. n. 101 del 10 Agosto 2018). Deve essere prestato anche il consenso al trattamento dei dati personali ai sensi e per gli effetti della vigente normativa nazionale e comunitaria in materia di protezione dei dati personali e sue successive modificazioni, come successivamente declinato all'art. 11.
- 3.7 Lo Sperimentatore principale deve fornire informazioni al Promotore/CRO e al Comitato Etico in merito all'andamento della Sperimentazione e comunicare tempestivamente al Promotore/CRO l'eventuale verificarsi di eventi avversi seri, fatti salvi gli eventuali obblighi di segnalazione al Comitato Etico previsti dalla vigente normativa, e oltre ogni altra informazione clinica di rilievo per la conduzione dello studio indicato nel Protocollo (ad esempio gravidanza) direttamente o indirettamente correlabili all'esecuzione della Sperimentazione, secondo quanto previsto dal Protocollo della sperimentazione, dalle norme di Buona Pratica Clinica e dalla normativa applicabile in materia di farmacovigilanza e sperimentazioni cliniche di medicinali.
- 3.8 L'Ente garantirà che lo Sperimentatore principale si impegni altresì a garantire lo svolgimento della Sperimentazione secondo i più elevati standard di diligenza.
- 3.8.1 Lo Sperimentatore principale deve consegnare tutte le Schede Raccolta Dati (Case Report Forms-CRF) correttamente compilate, secondo termini e modalità previsti dal Protocollo della sperimentazione e dalla normativa applicabile, in formato cartaceo o elettronico, e comunque con tempestività come da GCP, entro i termini previsti dal Protocollo della sperimentazione.
- 3.8.2 Lo Sperimentatore principale si impegna altresì a risolvere le richieste di chiarimento (*queries*) generate dal Promotore/CRO entro i termini previsti dal Protocollo della sperimentazione.
- 3.8.3 Per verificare la corrispondenza tra i dati registrati nelle Schede Raccolta Dati e quelli contenuti nei documenti originali (per es. cartella clinica), l'Ente e lo Sperimentatore principale consentono l'accesso diretto ai dati originali durante le visite di monitoraggio e nel corso di eventuali *audit* promossi da Promotore/CRO e ispezioni da parte delle Autorità Competenti, incluse le modalità da remoto, purché non vengano violate le norme in materia di riservatezza e di protezione dei dati personali dei pazienti.
- 3.8.4 L'Ente e lo Sperimentatore principale, informati con congruo preavviso, devono consentire il corretto svolgimento dell'attività di monitoraggio e di auditing

J2G-MC-JZJC_IT_Loa_2pty_Morabito_514_10apr20_final

presso il Centro di Sperimentazione da parte del personale del Promotore/CRO e da parte dell'Autorità Competente, attività effettuate per garantire la regolare esecuzione della Sperimentazione.

3.9 L'Ente avviserà tempestivamente il Promotore qualora un'Autorità Competente comunichi all'Ente un avviso di ispezione/*audit* relativo alla Sperimentazione e, se non negato espressamente dall'Autorità Competente, l'Ente autorizzerà il Promotore a parteciparvi, inviando nel contempo al Promotore ogni comunicazione scritta ricevuta e/o trasmessa ai fini o in risultanza dell'ispezione/*audit*.

3.10 Tali attività non devono però pregiudicare in alcun modo lo svolgimento dell'ordinaria attività istituzionale dell'Ente.

3.11 L'Ente o il Promotore garantiscono che i campioni biologici (sangue, urine, saliva ecc.) dei pazienti coinvolti nella Sperimentazione di cui al presente Contratto saranno utilizzati esclusivamente per la Sperimentazione oggetto del presente Contratto, secondo le previsioni del Protocollo e della vigente normativa. L'eventuale conservazione e successivo utilizzo sono vincolati all'acquisizione di uno specifico consenso informato da parte del paziente (o del genitore/tutore legale), al parere favorevole del Comitato Etico, nei limiti e con le garanzie previste dalle norme vigenti e dalle linee di indirizzo di cui all'art. 1 del D. Lgs 14 maggio 2019 n.52.

3.12 L'Ente concorda sul fatto che l'ente e il ricercatore principale non sono e non sono stati banditi o esclusi dalla partecipazione alla ricerca clinica da parte di qualsiasi autorità regolatoria degli Stati Uniti o da qualsiasi altra autorità regolatoria e che non utilizzeranno o coinvolgeranno alcuna persona o organizzazione in relazione a questo studio che è o è stata bandita o esclusa da qualsiasi autorità regolatoria dalla partecipazione alla ricerca clinica. Nel caso in cui il ricercatore principale e/o l'Ente o qualsiasi persona o organizzazione che venga utilizzata o coinvolta nello studio clinico, fossero banditi o esclusi nel corso dello Studio, l'Ente informerà tempestivamente Lilly e/o la CRO per iscritto.

Art. 4 - Medicinali Sperimentali e Materiali

4.1 Il Promotore si impegna a fornire gratuitamente all'Ente, per tutta la durata della Sperimentazione e nelle quantità necessarie e sufficienti all'esecuzione della Sperimentazione, i prodotti farmaceutici oggetto della Sperimentazione:

- LOXO 292, in compresse da 160 mg;

e a fornire gratuitamente, gli altri farmaci previsti dal protocollo in ottemperanza al D.M. 21 dicembre 2007, Allegato 1, punto 3 Tabella I, inclusi i medicinali da utilizzarsi in associazione o combinazione tra loro, ogniqualevolta oggetto dello studio sia appunto l'associazione o combinazione (in seguito "Medicinali Sperimentali"), nonché a fornire ogni

J2G-MC-JZJC_IT_Loa_2pty_Morabito_514_10apr20_final

altro materiale necessario all'esecuzione della Sperimentazione (di seguito "Materiali"). Le quantità dei Medicinali Sperimentali devono essere adeguate alla numerosità della casistica trattata.

- 4.2 Medicinali Sperimentali devono essere inviati dal Promotore/~~CRO~~ alla Farmacia dell'Ente che provvederà alla loro registrazione, appropriata conservazione e consegna allo Sperimentatore principale, così come previsto dal Protocollo e dalla normativa vigente.
- 4.3 I Medicinali Sperimentali dovranno essere muniti di adeguato documento di trasporto destinato alla Farmacia, con la descrizione del tipo di farmaco, della sua quantità, del lotto di preparazione, dei requisiti per la conservazione, della scadenza e i riferimenti alla Sperimentazione (codice di protocollo, Sperimentatore principale e Centro di Sperimentazione interessato).
- 4.4 L'Ente e lo Sperimentatore principale devono utilizzare i Medicinali Sperimentali e i Materiali forniti dal Promotore esclusivamente nell'ambito e per l'esecuzione della Sperimentazione. L'Ente non deve trasferire o cedere a terzi i Medicinali Sperimentali e i Materiali forniti dal Promotore ai sensi del presente Contratto.
- 4.5 I Medicinali Sperimentali scaduti o non altrimenti utilizzabili, ovvero non utilizzati al termine della Sperimentazione, saranno integralmente ritirati dal Promotore (o suo incaricato) e successivamente smaltiti a sue spese.

Art. 5 - Comodato d'uso

5.1 Il Promotore concede in comodato d'uso gratuito all'Ente, che accetta ai sensi e per gli effetti degli artt. 1803 e ss c.c., lo/gli Strumento/i meglio descritti in appresso, unitamente al pertinente materiale d'uso (di seguito cumulativamente lo "Strumento")

- n. 2 tablet TrialMax Touch, Android: A 20 del valore di circa 325 € l'uno ;
- n. 2 tablet TrialMax Slate, HP Devices del valore di circa 1,035 € l'uno;

La proprietà dello Strumento, come per legge, non viene trasferita all'Ente. Gli effetti del presente comodato decorreranno dalla data di consegna dello/gli Strumento/i e cesseranno al termine della Sperimentazione, quando lo/gli Strumento/i dovrà/anno essere restituito/i al Promotore senza costi a carico dell'Ente.

Le Parti concordano altresì che gli eventuali ulteriori Strumenti ritenuti necessari alla conduzione dello studio nel corso della Sperimentazione, qualora ne ricorrano le caratteristiche e le condizioni, saranno concessi in comodato d'uso gratuito secondo la disciplina di cui al presente Contratto. L'Ente e il Promotore procederanno con una convenzione specifica ovvero con un addendum/emendamento al Contratto, sul comodato qualora gli Strumenti vengano forniti dopo la stipula del presente Contratto.

- 5.2 Lo/Gli Strumento/i in questione deve/sono essere munito/i di dichiarazione di conformità alle normative e direttive europee. Lo/Gli Strumento/i in questione verranno sottoposti a collaudo di accettazione da parte dei tecnici incaricati dell'Ente e, dove possibile, alla presenza di un delegato del Promotore, previ accordi, per le verifiche di corretta

J2G-MC-JZJC_IT_Loa_2pty_Morabito_514_10apr20_final

installazione e funzionalità e rispetto della normativa vigente. Al momento della consegna dei materiali forniti in comodato d'uso dal Promotore all'Ente, viene redatta idonea documentazione attestante la consegna.

- 5.3 Il Promotore si fa carico del trasporto e dell'installazione dello Strumento/i e si impegna a fornire, a propria cura e spese, l'assistenza tecnica necessaria per il suo funzionamento nonché eventuale materiale di consumo per il suo utilizzo, senza costi per l'Ente.
- 5.4 Secondo quanto previsto nel manuale tecnico dello Strumento, il Promotore svolgerà, a sua cura e spese, in collaborazione con lo Sperimentatore, tutti gli interventi tecnici necessari per il buon funzionamento dell'Apparecchiatura, quali controlli di qualità, tarature e verifiche di sicurezza periodica. In caso di disfunzione o guasto dello Strumento, tempestivamente comunicati dallo Sperimentatore, il Promotore procederà, direttamente o tramite personale specializzato, alla manutenzione correttiva o riparazione o sostituzione con analogo Strumento.
- 5.5 Il Promotore dichiara che il bene è coperto da polizza assicurativa per incendio e responsabilità civile.
- 5.6 Lo/gli Strumento/i sarà/anno utilizzato/i dal personale dell'Ente e/o dai pazienti e ai soli ed esclusivi fini della Sperimentazione oggetto del presente Contratto, conformemente a quanto previsto nel Protocollo. L'Ente si obbliga a custodire e conservare lo/gli Strumento/i in maniera appropriata e con la cura necessaria, a non destinarlo/li a un uso diverso da quello sopra previsto, a non cedere neppure temporaneamente l'uso dello/gli Strumento/i a terzi, né a titolo gratuito né a titolo oneroso, e a restituire lo/gli Strumento/i al Promotore nello stato in cui gli è/sono stato/i consegnato/i, salvo il normale deterioramento per l'effetto dell'uso.
- 5.7 Il Promotore si riserva il diritto di richiedere l'immediata restituzione dello/gli Strumento/i qualora lo/gli stesso/i venga/no utilizzato/i in maniera impropria o comunque in modo difforme dalle previsioni di cui al presente Contratto. Il Promotore è responsabile per ogni eventuale danno che dovesse derivare a persone o cose in relazione all'uso dell'apparecchiatura in oggetto se dovuto a vizio della stessa.
- 5.8 In caso di furto o perdita o smarrimento dello/gli Strumento/i, l'Ente provvederà tempestivamente dalla conoscenza dell'evento, alla presentazione di formale denuncia alla competente pubblica autorità con comunicazione dell'accaduto al Promotore nello stesso termine. In tutti gli altri casi di danneggiamento o distruzione, l'Ente dovrà darne comunicazione al Promotore tempestivamente dalla conoscenza dell'evento. L'eventuale utilizzo fraudolento o comunque non autorizzato dovrà essere segnalato immediatamente dallo Sperimentatore principale al Promotore.
- In caso di danneggiamento irreparabile o furto dello/gli Strumento/i, il Promotore provvederà alla sostituzione dello stesso/degli stessi, senza costi per l'Ente, salvo che il fatto derivi da dolo dell'Ente.
- 5.9 Resta inteso che per quanto attiene agli Strumenti che saranno direttamente maneggiati o gestiti dai pazienti/genitori/tutori legali (es. diari elettronici), il Promotore riconosce che l'Ente è sollevato da responsabilità derivanti da manomissione, danneggiamento o furto degli stessi Strumenti imputabili ai pazienti/genitori/tutori legali. In caso di guasto e/o smarrimento da parte del soggetto che partecipa allo studio, il Promotore provvederà a

J2G-MC-JZJC_IT_Loa_2pty_Morabito_514_10apr20_final

proprie spese alla sostituzione dell'attrezzatura; l'Ente si farà carico della consegna dell'attrezzatura al destinatario, compresa la registrazione e la consegna delle istruzioni del Promotore, nonché del ritiro al momento dell'uscita, per qualsiasi ragione avvenuta, del soggetto dallo studio; l'Ente si farà inoltre carico di informare tempestivamente il Promotore per qualunque mancata restituzione dell'attrezzatura da parte del soggetto che partecipa allo studio.

- 5.10 L'autorizzazione alla concessione in comodato d'uso gratuito dello/gli Strumento/i è stata rilasciata dall'Ente a seguito delle e secondo le proprie procedure interne.

Art. 6 - Corrispettivo

- 6.1 Il corrispettivo pattuito per paziente eleggibile, valutabile e completato secondo il Protocollo e per il quale è stata compilata validamente la relativa CRF/eCRF, comprensivo di tutte le spese sostenute dall'Ente per l'esecuzione della presente Sperimentazione e dei costi a compensazione di tutte le attività ad essa collegate, è pari ad € 30242,00 per paziente e (complessivi € 60484,00 per n. 2 pazienti), l'importo riconosciuto deve intendersi IVA esclusa (DPR 633/72 Art. 7), come meglio dettagliato nel Budget qui allegato (Allegato "A" parte 1). Verrà inoltre corrisposto un importo € 1.500,00 come start up fee da destinare al funzionamento ed alle attività della CISC (allegato A)

- 6.2 Il Promotore si impegna a corrispondere quanto dovuto ai sensi del presente articolo sulla base di quanto risulta da adeguato prospetto/rendiconto giustificativo, concordato tra le Parti.

Il pagamento del compenso di cui sopra verrà effettuato con la cadenza indicata nel Budget (Allegato A) sulla base del numero dei pazienti coinvolti nel relativo periodo, dei trattamenti da loro effettuati secondo Protocollo e in presenza delle relative CRF/eCRF debitamente compilate e ritenute valide dal Promotore in base alle attività svolte.

6.3

~~(a) (Nel caso in cui gli esami vengano eseguiti da un Centro esterno all'Ente)~~

Gli esami di laboratorio/strumentali, indicati in Allegato A, richiesti dal Protocollo, così come approvato dal Comitato Etico, non graveranno in alcun modo sull'Ente in quanto effettuati centralmente. Eventuali esami previsti localmente per protocollo sono integrati nell'allegato A e saranno rimborsati nel corrispettivo pattuito per paziente eleggibile.

Tutti gli esami di laboratorio/strumentali e ogni altra prestazione/attività aggiuntiva non compresa nel corrispettivo pattuito per paziente eleggibile, saranno rimborsati e fatturati dal Promotore in aggiunta al corrispettivo per paziente eleggibile. Il rimborso sarà effettuato solo a condizione che tali attività e i relativi costi come da tariffario dell'ente siano stati tempestivamente comunicati, giustificati, documentati per iscritto al promotore e autorizzati dallo stesso (fermo restando l'anonimato del paziente).

- 6.4 L'Ente non riceverà alcun compenso per pazienti non valutabili a causa di inosservanza del Protocollo, di violazione delle norme di Buona Pratica Clinica o di mancato rispetto della normativa vigente in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali. L'Ente non avrà diritto ad alcun compenso anche per pazienti coinvolti successivamente alla comunicazione

di interruzione e/o conclusione della Sperimentazione da parte del Promotore/~~CRO~~ od oltre il numero massimo di soggetti da includere ai sensi del presente Contratto, ove non concordati con il Promotore.

6.5 Il Promotore provvederà, inoltre, a rimborsare all'Ente tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche, compresi eventuali ricoveri, non previste nel Protocollo o nei successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dai compensi sopra elencati, qualora tali attività si rendano indispensabili per una corretta gestione clinica del paziente in sperimentazione. Il rimborso sarà effettuato solo a condizione che tali attività e i relativi costi vengano tempestivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto al Promotore e approvati per iscritto dallo stesso, fermo restando la comunicazione in forma codificata dei dati personali del paziente.

6.6 Se nel corso dello svolgimento della Sperimentazione si rendesse necessario aumentare il supporto economico a favore dell'Ente, il Promotore potrà integrare, con un addendum/emendamento, il presente Contratto, prevedendo l'adeguato aumento del Budget qui allegato.

6.7 In ottemperanza alla Legge di Bilancio 2018 (comma 909) che prevede l'obbligo della fatturazione elettronica per le cessioni di beni e per la prestazione di servizi anche tra privati, l'Ente emetterà fatture emesse in formato XML (Extensible Markup Language) e trasmesse tramite il Sistema di Interscambio (SDI).

Lo Sponsor comunica i dati necessari per l'emissione della fattura

RAGIONE SOCIALE Eli Lilly Cork Limited

Island House Eastgate Road, Eastgate Business Park, Little Island Co. Cork

Ireland

P.IVA IE 3508310BH

La Fattura deve essere inviata a:

Eli Lilly Cork Limited, Island House, Eastgate Road, Little Island, Cork City, Co. Cork, Ireland

Tax/VAT Number: IE3508310BH, Codice univoco per la fatturazione elettronica: 5KRJQD4 anticipandone copia al seguente indirizzo e-mail: TCC_Finance_EMEA@lilly.com

6.8 Per comunicazioni allo Sperimentatore: Dr. Alessandro Morabito – S.C. Oncologia Clinica Sperimentale Toraco-Polmonare” – INT Napoli - Via M. Semmola 80131 Napoli – Tel 081-5903631 - email: a.morabito@istitutotumori.na.it

6.9 Per comunicazioni all'Istituto (Pag. 7): Direzione Scientifica IRCCS Pascale Napoli – Via M. Semmola – 80131 Napoli (tel +39 081-5903396 – fax +39 081-59031784 – mail: comitatoetico@istitutotumori.na.it)

6.10 I pagamenti effettuati per i servizi svolti dall'Ente (i) rappresentano il corretto valore di mercato di detti servizi, poiché adeguati rispetto al tariffario applicabile presso l'Ente, (ii) sono stati negoziati a condizioni commerciali normali e (iii) non sono stati definiti sulla base del volume o valore di prescrizioni o comunque in riferimento a tali prescrizioni o altre attività economiche che si generino fra le Parti. A fronte delle attività svolte o delle spese sostenute includendo i Pazienti in Sperimentazione, al cui pagamento il Promotore sia tenuto, né l'Ente né lo Sperimentatore principale richiederanno altri rimborsi o corrispettivi ad altri soggetti per le attività svolte o i costi sostenuti per l'inclusione dei

pazienti nello studio, che lo sponsor e' obbligato a pagare. In aggiunta nè l'Ente nè l'investigatore principale dovranno pagare commissioni ad un altro medico per il reinvio dei pazienti.

Art. 7 - Durata, Recesso e Risoluzione

- 7.1 Il presente Contratto produrrà effetti a partire dalla data di ultima sottoscrizione ("Data di decorrenza") e rimarrà in vigore sino all'effettiva conclusione della Sperimentazione presso l'Ente, così come previsto nel Protocollo di studio, salvo eventuali modifiche concordate tra le Parti. Fermo restando quanto sopra, il presente Contratto produrrà i suoi effetti a seguito del rilascio di formale autorizzazione da parte dell'Autorità Competente.
- 7.2 L'Ente si riserva il diritto di recedere dal presente Contratto mediante comunicazione scritta e con preavviso di 30 giorni da inoltrare al Promotore con raccomandata A.R. o PEC. nei casi di:
- insolvenza del Promotore, proposizione di concordati anche stragiudiziali con i creditori del Promotore o avvio di procedure esecutive nei confronti del Promotore
 - cessione di tutti o di parte dei beni del Promotore ai creditori o definizione con gli stessi di un accordo per la moratoria dei debiti.
- Il preavviso avrà effetto dal momento del ricevimento da parte del Promotore della comunicazione di cui sopra.
- 7.3 Il Promotore, ai sensi dell'art. 1373, comma secondo, Codice Civile, si riserva il diritto di recedere dal presente Contratto in qualunque momento per giustificati motivi mediante comunicazione scritta inviata a mezzo raccomandata A.R. o PEC, con preavviso di 30 giorni. Tale preavviso avrà effetto dal momento del ricevimento da parte dell'Ente di detta comunicazione. In caso di recesso del Promotore sono comunque fatti salvi gli obblighi assunti e le spese effettuate dall'Ente alla data della comunicazione di recesso. In particolare, il Promotore corrisponderà all'Ente tutte le spese documentate e non revocabili che questo abbia sostenuto al fine di garantire la corretta ed efficace esecuzione della Sperimentazione (*ove applicabile*, incluse le spese sostenute dall'Ente nei confronti dei pazienti-partecipanti), nonché i compensi sino a quel momento maturati. In caso di recesso anticipato, il Promotore ha diritto di ricevere, quale proprietario a titolo originario, tutti i dati e risultati, anche parziali, ottenuti dall'Ente nel corso della Sperimentazione e anche successivamente, se derivanti da o correlati a essa.
- 7.4 Ciascuna delle Parti può interrompere la Sperimentazione in qualunque momento con effetto immediato, rispettando quanto previsto dal comma 5 dell'art. 2, qualora abbia motivo, valido e documentabile, di ritenere che la prosecuzione della Sperimentazione possa rappresentare un rischio non accettabile per la sicurezza e la salute dei pazienti. In caso di interruzione della Sperimentazione, il Promotore corrisponderà all'Ente i rimborsi delle spese e i compensi effettivamente maturati e documentati fino a quel momento.
- 7.5 Resta peraltro inteso che lo scioglimento anticipato del Contratto non comporterà alcun diritto di una Parte di avanzare nei confronti dell'altra pretese risarcitorie o richieste di pagamento ulteriori rispetto a quanto convenuto.
- 7.6 Gli effetti del presente Contratto cesseranno automaticamente ai sensi dell'art. 1454 del

Codice Civile italiano nel caso in cui una delle Parti non abbia adempiuto a uno dei principali obblighi previsti dal presente Contratto entro 30 giorni dalla richiesta scritta di adempimento presentata dall'altra parte.

Resta in ogni caso salva l'applicabilità dell'art. 1218 e seguenti del Codice Civile.

- 7.7 In caso di risoluzione del presente Contratto, non derivante da violazioni da parte dell'Ente, questo avrà diritto al rimborso delle spese effettivamente sostenute per la Sperimentazione prima del ricevimento della notifica di risoluzione e a un compenso per i servizi proporzionale all'attività svolta sino al momento della risoluzione. L'Ente si impegna a restituire al Promotore eventuali importi già liquidati e relativi ad attività non svolte.
- 7.8 L'ente deve informare tempestivamente lo sponsor / CRO nel caso in cui l'ente o lo sperimentatore principale violino uno qualsiasi dei termini e / o obbligazioni contenuti nel presente accordo o venga a conoscenza di tale violazione.
- 7.9 In tutti i casi di interruzione o di risoluzione del presente Contratto, sarà attuata ogni precauzione per garantire la massima tutela dei pazienti già coinvolti, in accordo con quanto previsto dal Protocollo approvato dal Comitato Etico, garantendo, laddove ritenuta clinicamente necessaria, la continuità terapeutica.

Art. 8 - Copertura assicurativa

- 8.1 Il Promotore dichiara di aver stipulato adeguata polizza assicurativa (n. ITLSCQ37341 , con la Compagnia Chubb European Group SE) per la responsabilità civile verso terzi, a copertura del rischio di eventuali danni derivanti ai pazienti dalla partecipazione alla Sperimentazione, secondo quanto previsto dal D.M. 14 luglio 2009). La polizza assicurativa è stata ritenuta dal Comitato Etico rispettosa dei termini di legge e adeguatamente tutelante i soggetti coinvolti nella Sperimentazione clinica.
- 8.2 Fatte salve le previsioni della L. 8 Marzo 2017, n. 24, la copertura assicurativa fornita dal Promotore è garantita rispetto alle ipotesi di responsabilità civile del Promotore, dell'istituzione sanitaria sede della Sperimentazione, dello Sperimentatore principale, e degli altri Sperimentatori coinvolti presso il Centro dell'Ente.
- 8.3 Il Promotore si fa carico delle conseguenze connesse a eventuali inadeguatezze, anche sopravvenute, della copertura assicurativa in argomento.
- 8.4 Il Promotore in particolare, nel caso in cui intenda recedere dal Contratto, garantisce che la Società assicuratrice assicuri in ogni caso la copertura dei soggetti già inclusi nello studio clinico anche per il prosieguo della Sperimentazione ai sensi dell'art. 2 comma III del D.M. 17/07/09.
- 8.5 L'Ente è tenuto a comunicare l'esistenza di coperture assicurative MEDMAL (sia a copertura dell'Ente, che del personale medico che ha somministrato il farmaco), ai sensi dell'articolo 1910 codice civile.

Art. 9 - Relazione finale, titolarità e utilizzazione dei risultati

- 9.1 Il Promotore si impegna a divulgare tutti i risultati dello studio anche qualora negativi.

J2G-MC-JZJC_IT_Loa_2pty_Morabito_514_10apr20_final

Pagina **12** of **24**

DS
SVDB

9.2 Il Promotore assume la responsabilità della preparazione del rapporto clinico finale e dell'invio entro i termini previsti dalla normativa allo Sperimentatore principale e al Comitato Etico del riassunto dei risultati della Sperimentazione stessa.

9.3 Tutti i dati derivanti dall'esecuzione della Sperimentazione e nel perseguimento degli obiettivi della stessa, trattati ai sensi dell'art. 11, e i risultati di questa, sono di proprietà esclusiva del Promotore. Inoltre, tutte le invenzioni che si otterranno dallo studio, siano esse brevettabili o meno, saranno di proprietà esclusiva dello Sponsor.

A fronte di una procedura attivata dal Promotore per il deposito di una domanda di brevetto avente a oggetto invenzioni ricavate nel corso della Sperimentazione, l'Ente e lo Sperimentatore principale si impegnano a fornire tutto il supporto, anche documentale, utile a tal fine.

9.4 Le Parti riconoscono reciprocamente che resteranno titolari dei diritti di proprietà industriale e intellettuale relativi alle proprie pregresse conoscenze (*background knowledge*) e alle proprie conoscenze sviluppate o ottenute nel corso della Sperimentazione, ma a prescindere e indipendentemente dalla sua conduzione e dai suoi obiettivi (*sideground knowledge*).

9.5 Le disposizioni del presente articolo resteranno valide ed efficaci anche dopo la risoluzione o la cessazione degli effetti del presente Contratto.

Art. 10 Segretezza e Diffusione dei dati

10.1 Con la sottoscrizione del presente Contratto, L'Ente si impegna a mantenere riservate e confidenziali tutte le informazioni di natura tecnica e commerciale, contenute nella documentazione e nel materiale sperimentale messo a disposizione dal Promotore/CRO e/o sviluppato nel corso della Sperimentazione e nel perseguimento degli obiettivi della stessa, classificabili come "Segreti Commerciali" ai sensi degli art. 98 e 99 del Codice della Proprietà Industriale (D. Lgs. n. 30/2005, come modificato dal D. Lgs. n. 63/2018 in recepimento della Direttiva UE 2016/943), adottando ogni misura (di carattere contrattuale, tecnologico o fisico) idonea per la loro protezione, anche nei confronti di propri dipendenti, collaboratori, sub-appaltatori, danti o aventi causa.

Il Promotore inoltre dichiara e garantisce quanto segue:

(i) i Segreti Commerciali del Promotore sono stati acquisiti, utilizzati e rivelati lecitamente e non vi sono – per quanto al Promotore noto – azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.

(ii) Pertanto, terrà indenne e manleverà l'Ente da azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.

A sua volta, con la sottoscrizione del Contratto, il Promotore si impegna a mantenere riservate e confidenziali tutte le informazioni di natura tecnica e commerciale, contenute nella documentazione e nel materiale sperimentale messo a disposizione dall'Ente, classificabili come "Segreti Commerciali" ai sensi degli art. 98 e 99 del Codice della Proprietà Industriale, adottando ogni misura (di carattere contrattuale, tecnologico o fisico) idonea

per la loro protezione, anche nei confronti di propri dipendenti, collaboratori, appaltatori, ulteriori sub-appaltatori, danti o aventi causa.

L'Ente inoltre dichiara e garantisce quanto segue:

- (i) i Segreti Commerciali dell'Ente sono stati acquisiti, utilizzati e rivelati lecitamente e non vi sono - per quanto all'Ente noto - azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.
- (ii) Pertanto, l'Ente terrà indenne e manleverà il Promotore da azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti."

10.2 Le parti convengono che i segreti commerciali dell'altra parte saranno mantenuti riservati per almeno 5 (cinque) anni dopo il termine o la conclusione dello studio. Le Parti sono obbligate all'adeguata e corretta diffusione e pubblicazione dei risultati della Sperimentazione e all'adeguata comunicazione dei risultati della Sperimentazione ai pazienti partecipanti e ai rappresentanti dei pazienti. Il Promotore, ai sensi della vigente normativa, è tenuto a rendere pubblici tempestivamente, non appena disponibili da parte di tutti i Centri partecipanti e comunque non oltre 12 mesi dalla conclusione della Sperimentazione, i risultati, anche eventualmente negativi, ottenuti a conclusione della Sperimentazione.

Ai sensi dell'art. 5, comma secondo, lett. c) del D.M. 8 febbraio 2013, lo Sperimentatore principale ha diritto di diffondere e pubblicare, senza limitazione alcuna, i risultati della Sperimentazione ottenuti presso l'Ente, nel rispetto delle disposizioni vigenti in materia di riservatezza dei dati sensibili, di protezione dei dati personali e di tutela della proprietà intellettuale, nonché nel rispetto dei termini e delle condizioni di cui al presente Contratto.

10.3 Per garantire la correttezza della raccolta e la veridicità dell'elaborazione dei dati, lo Sperimentatore principale dovrà trasmettere al Promotore copia del documento oggetto di presentazione o di pubblicazione almeno 60 giorni prima della sua presentazione o pubblicazione. Il Promotore avrà 60 giorni, dal ricevimento del manoscritto, per poter suggerire modifiche allo Sperimentatore principale. Nel caso in cui dovessero sorgere questioni relative all'integrità scientifica del documento e/o questioni afferenti agli aspetti regolatori, brevettuali o di tutela della proprietà intellettuale, il Promotore provvederà al riesame del documento unitamente allo Sperimentatore principale. Lo Sperimentatore principale accetterà di effettuare le modifiche suggerite dal Promotore o tenere conto dei suggerimenti del Promotore nella pubblicazione o presentazione, solo se necessarie ai fini della tutela della riservatezza delle informazioni e dei dati personali e della tutela della proprietà intellettuale, purché non in contrasto con l'attendibilità dei dati, con i diritti, la sicurezza e il benessere dei pazienti.

10.4 Il Promotore riconosce di non aver diritto di chiedere l'eliminazione delle informazioni contenute nel documento e non dovrà modificarne il contenuto, salvo quando tali richieste e modifiche siano necessarie ai fini della validità scientifica, della tutela della riservatezza dei dati, della protezione dei dati personali e della tutela della proprietà intellettuale.

10.5 Il Promotore, allo scopo di presentare una richiesta di brevetto e qualora risulti necessario, potrà chiedere allo Sperimentatore principale di differire di ulteriori 90 giorni la pubblicazione o presentazione del documento.

Lo Sperimentatore principale non potrà pubblicare i dati del proprio Centro sino a che tutti i risultati della Sperimentazione siano stati integralmente pubblicati ovvero per almeno 12 mesi dalla conclusione della Sperimentazione, dalla sua interruzione o chiusura anticipata.

Laddove la pubblicazione recante i risultati di una sperimentazione multicentrica ad opera del Promotore, o del terzo da questi designato, non venga effettuata entro mesi (*secondo la normativa vigente almeno dodici mesi*) dalla fine della Sperimentazione multicentrica, lo Sperimentatore potrà pubblicare i risultati ottenuti presso l'Ente, nel rispetto di quanto contenuto nel presente articolo.

Né lo sponsor né lo sperimentatore principale o l'ente utilizzeranno il nome o i nomi dell'altra parte o dei loro dipendenti in alcun materiale pubblicitario o promozionale di vendita o in qualsiasi pubblicazione senza previa autorizzazione scritta; a condizione, tuttavia, che l'ente sia d'accordo ad utilizzare il proprio nome e il nome del ricercatore principale nelle comunicazioni di studio, compresi i siti Web di studi clinici e le newsletter di studio.

Art. 11 - Protezione dei dati personali

11.1 Le Parti nell'esecuzione delle attività previste dal presente Contratto si impegnano a trattare i dati personali, di cui vengano per qualsiasi motivo a conoscenza durante la Indagine clinica, nel rispetto degli obiettivi di cui ai precedenti articoli e in conformità a quanto disposto dal Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016, nonché dalle correlate disposizioni legislative e amministrative nazionali vigenti, con le loro eventuali successive modifiche e/o integrazioni, incluse le Linee guida per l'elaborazione dei dati nell'ambito della sperimentazione clinica dei farmaci - 24 luglio 2008 (di seguito, collettivamente, "Leggi in materia di Protezione dei dati").

11.2 I termini utilizzati nel presente articolo, nel Contratto, nella documentazione di informativa e consenso e in ogni altro documento utilizzato per le finalità della Indagine clinica devono essere intesi e utilizzati secondo il significato a essi attribuito nell'Allegato B.

11.3 L'Ente e il Promotore si qualificano come autonomi titolari del trattamento ai sensi dell'art. 4 paragrafo 17) del RGPD.

11.4 Lo Sponsor e l'Ente concordano sul fatto che l'Ente è maggiormente in grado di gestire le richieste dei soggetti per l'accesso, la modifica, il trasferimento, il blocco o la cancellazione dei dati personali. L'Ente riconosce che, al fine di mantenere l'integrità dei risultati della sperimentazione, la capacità di modificare, bloccare o eliminare i dati personali può essere limitata dalla legge applicabile.

11.5 Per le finalità della Sperimentazione saranno trattati dati personali riferiti alle seguenti categorie di interessati: soggetti partecipanti alla sperimentazione e loro *stakeholders*; persone che operano per le Parti. Tali interessati sono informati sul trattamento che li riguarda a mezzo di idonea informativa. Per le finalità della Sperimentazione saranno trattati le seguenti tipologie di dati personali: dati di cui all'art. 4 n. 1 del RGPD; dati rientranti nelle

J2G-MC-JZJC_IT_Loa_2pty_Morabito_514_10apr20_final

categorie “particolari” di dati personali - e in particolare dati relativi alla salute e alla vita sessuale, dati genetici - di cui all’art. 9 del RGPD. Tali dati saranno trattati nel rispetto dei principi di liceità, correttezza, trasparenza, adeguatezza, pertinenza e necessità di cui all’art.5, paragrafo 1 del RGPD.

- 11.6 Le parti potranno trasmettere i dati ad altre affiliate del gruppo delle parti e a terzi operanti per loro conto, anche all'estero, in paesi al di fuori dell'Unione Europea che non offrono lo stesso livello di tutela della privacy garantito in Europa. In questo caso le parti si responsabilizzano circa l'adozione di tutte le misure necessarie a garantire una adeguata protezione dei dati personali.
- 11.7 Le Parti garantiscono che le persone da esse autorizzate a trattare dati personali per le finalità della Sperimentazione rispettino i principi posti a tutela del diritto alla protezione dei dati personali e del diritto alla riservatezza, e che le persone che hanno accesso ai dati personali siano obbligati a trattarli in conformità alle istruzioni dettate, in coerenza con il presente articolo, dal titolare di riferimento.
- 11.8 Lo Sperimentatore principale è individuato dall'Ente quale persona autorizzata al trattamento ai sensi dell’art. 29 del RGPD e quale soggetto designato ai sensi dell’art. 2 quaterdecies del Codice. Il Regolamento e le disposizioni vigenti presso l'Ente in materia di Privacy, con tutte le loro eventuali successive modifiche/integrazioni, individuano la persona autorizzata al Trattamento dei Dati in conformità di quanto disposto dall'Art. 29 del RGPD e quale soggetto designato ai sensi dell'Art. 2 quaterdecies del Codice.
- 11.9 Lo Sperimentatore principale, quando prescritto, deve informare in modo chiaro e completo, prima che abbia inizio la Sperimentazione (incluse le relative fasi prodromiche e di screening) ogni paziente circa natura, finalità, risultati, conseguenze, rischi e modalità del trattamento dei dati personali; in particolare il paziente deve inoltre essere informato che Autorità nazionali e straniere, nonché il Comitato Etico, potranno accedere, nell’ambito di attività di monitoraggio, verifica e controllo sulla ricerca, alla documentazione relativa alla sperimentazione così come anche alla documentazione sanitaria originale del paziente, e che ad esse potranno anche eccedere in visione, nell’ambito delle rispettive competenze, Monitor e Auditor.
- 11.10 Lo Sperimentatore principale deve acquisire dal paziente debitamente informato il documento di consenso oltre che alla partecipazione alla Sperimentazione, anche al trattamento dei dati. L’Ente è responsabile della conservazione di tale documento.
- 11.11 Qualora una parte accerti una violazione dei dati personali, si impegna a comunicarlo all'altra entro 48 ore dall'accertamento della violazione, ferma restando l'autonomia della stessa nella valutazione della sussistenza delle condizioni e nell'adempimento degli obblighi previsti dagli artt. 33 e 34 del RGPD.
- 11.12 La C.R.O. dovrà eseguire solo le operazioni di trattamento necessarie allo svolgimento dello studio, attenendosi alle istruzioni scritte impartite dal Promotore e sotto la vigilanza del medesimo.

Art. 12 - Modifiche

- 12.1 Il presente Contratto e i relativi allegati/addendum, unitamente al Protocollo quale parte integrante, costituisce l'intero accordo tra le Parti.

J2G-MC-JZJC_IT_Loa_2pty_Morabito_514_10apr20_final

- 12.2 Il Contratto può essere modificato/integrato solo con il consenso scritto di entrambe le Parti. Le eventuali modifiche saranno oggetto di addendum al presente Contratto e decorreranno dalla data della loro sottoscrizione, salvo diverso accordo tra le Parti.

Art. 13 - Disciplina anti-corruzione

- 13.1 L'Ente e il Promotore si impegnano a rispettare la normativa anticorruzione applicabile in Italia.

- 13.2 Il Promotore dichiara di aver adottato misure di vigilanza e controllo ai fini del rispetto e dell'attuazione delle previsioni del D. Lgs. 8 giugno 2001 n. 231, nonché, in quanto applicabili e non in contrasto con la normativa vigente in Italia, i principi del *Foreign Corrupt Practices Act* degli Stati Uniti, e loro successive modifiche e integrazioni. Inoltre, se l'Ente, o il/i proprietario/i dell'ente, i direttori, i dipendenti, i consulenti sono funzionari governativi, l'Ente concorda che il pagamento dello Sponsor all'Ente in relazione al presente Accordo non intende influenzare alcuna decisione che ciascun individuo possa prendere in veste di funzionario del governo. Ai fini della presente sezione, per "funzionario governativo" si intende qualsiasi funzionario, ufficiale, rappresentante o dipendente di, incluso qualsiasi medico impiegato da, qualsiasi dipartimento, agenzia o ente strumentale non statunitensi (inclusa qualsiasi impresa commerciale di proprietà del governo o da esso controllata), o qualsiasi funzionario di un'organizzazione internazionale pubblica o di un partito politico o candidato a cariche politiche. L'Ente dichiara inoltre che né lo sperimentatore principale, né l'Ente, né alcuno dei proprietari, direttori, impiegati, agenti o consulenti dell'Ente offriranno direttamente o indirettamente di pagare, prometteranno di pagare o fornire qualcosa o dare qualcosa di valore a qualsiasi funzionario governativo ai fini di (i) influenzare qualsiasi atto o decisione di tale funzionario governativo nella sua qualità ufficiale; (ii) indurre tale funzionario governativo a fare o omettere di compiere qualsiasi atto in violazione del dovere legale di tale funzionario; (iii) garantire qualsiasi vantaggio improprio; o (iv) indurre tale funzionario governativo a usare la sua influenza con il governo o il suo ente strumentale per avere effetto o influenzare qualsiasi atto o decisione del governo o tale ente strumentale rispetto a qualsiasi attività intrapresa in relazione al presente contratto. L'Ente e le sue strutture cliniche e amministrative, si impegnano a collaborare in buona fede, nei limiti di quanto previsto dalla normativa italiana di cui sopra, con il personale e il management del Promotore al fine di facilitare la piena e corretta attuazione degli obblighi che ne derivano e l'attuazione delle procedure operative a tal fine messe a punto dal Promotore.

- 13.3 Ai sensi e per gli effetti della L. n. 190 del 06 novembre 2012 ("Legge Anticorruzione") e sue successive modificazioni, l'Ente dichiara di avere adottato il Piano Triennale per la prevenzione della corruzione.

Il Promotore dichiara di aver adottato il proprio Codice etico, di cui è possibile prendere visione alla pagina web <https://www.lilly.it/it/chi-siamo/ec/ethics-e-compliance-ed-il-libretto-rosso.aspx>

- 13.4 L'Ente e il Promotore s'impegnano reciprocamente a informare immediatamente l'altra parte circa ogni eventuale violazione del presente articolo di cui venga a conoscenza e a rendere disponibili tutti i dati informativi e la documentazione per ogni opportuna verifica.

J2G-MC-JZJC_IT_Loa_2pty_Morabito_514_10apr20_final

13.5 Il Promotore puo' divulgare per qualsiasi scopo legittimo, nei limiti della normativa sul trattamento dei dati, i termini del presente Contratto o di qualsiasi suo emendamento.

13.6 La violazione di quanto previsto da questo articolo costituisce grave inadempimento del presente Contratto ai sensi e per gli effetti di cui all'art. 1456 Codice Civile, risultando pregiudicato il rapporto di fiducia tra le Parti.

Art. 14 - Trasferimento diritti, cessione del Contratto e sub-appalto

14.1 Il presente Contratto ha carattere fiduciario e, pertanto, le Parti non possono cedere o trasferire o subappaltare lo stesso a terzi, senza il preventivo consenso scritto dell'altra Parte.

Ogni Parte acconsente a che l'altra Parte possa cedere e/o trasferire in tutto o in parte i diritti e gli obblighi a lui pervenuti direttamente o indirettamente dalla firma del presente Contratto a un suo successore o ad una società collegata o a soggetti terzi, previa accettazione del cessionario di tutte le condizioni e i termini del presente Contratto. Qualsiasi trasferimento di diritti in assenza delle suddette condizioni sarà considerato nullo e mai avvenuto.

14.2 In caso di cambio di denominazione dell'Ente non si renderà necessario l'emendamento alla presente convenzione. L'Ente sarà comunque tenuto a notificare tempestivamente al Promotore tale cambio di denominazione.

Art. 15 - Oneri fiscali.

15.1 Il presente Contratto viene sottoscritto con firma digitale ai sensi dell'art. 24 del D. Lgs. 82/2005, giusta la previsione di cui all'art. 15, comma 2bis della Legge n. 241/1990, come aggiunto dall'art. 6, D.L. 18/10/2012, n. 179, convertito in Legge 17/12/2012 n. 22. Le imposte e tasse inerenti e conseguenti alla stipula del presente Contratto, ivi comprese l'imposta di bollo sull'originale informatico di cui all'art. 2 della Tabella Allegato A – tariffa parte I del DPR n. 642/1972 e l'imposta di registro devono essere versate, nel rispetto della normativa applicabile. (imposta di bollo virtualmente assolta tramite Autorizzazione Intendenza di Finanza di FI n. 203563/79 del 14/08/79).

Ai sensi dell'art. 7 ter del DPR n. 633/1972 e successive modifiche, Ai sensi dell'art. 7 ter del DPR n. 633/1972 e successive modifiche, le prestazioni contrattuali saranno fatturate fuori campo IVA, per mancanza del presupposto della territorialità.

Art. 16 Legge regolatrice e Foro competente

16.1 La normativa applicabile al presente Contratto è quella dello Stato italiano.

16.2 Per tutte le eventuali controversie che dovessero sorgere in relazione all'interpretazione, applicazione ed esecuzione del presente Contratto, sarà competente, in via esclusiva, il Foro del luogo di esecuzione del Contratto, salvo l'impegno delle Parti ad esperire un preventivo tentativo di conciliazione in sede stragiudiziale.

Napoli, li

Per l'Ente

Il Direttore Scientifico

Dott. Gerardo Botti

Firma

Le Parti si danno reciprocamente atto che il presente Contratto è stato accettato in ogni sua parte e che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui agli artt. 1341 Codice Civile

Cork, li 10 April 2020

Per il Promotore

Il Presidente/Amministratore Delegato/Rappresentante legale

Dott. Saskia Carolina Van Den Brink

Firma

DocuSigned by:

Saskia Van Den Brink

76BFFF4385354E8...

ALLEGATO A – BUDGET ALLEGATO ALLA CONVENZIONE ECONOMICA

Si riportano di seguito indicazioni schematiche sulle informazioni da includere nel Budget allegato alla convenzione economica. Gli importi riconosciuti dal promotore sono stati preliminarmente convenuti anche col P.I. che li ha ritenuti congrui.

START UP FEE	€ 1.500,00
---------------------	------------

VISIT	PAYMENT CODE	IMPORTO IN €
BASELINE	RG000	€ 1.217
VISIT 1	RG 001	€ 2.544
VISIT 2	RG 002	€ 1.725
VISIT 3	RG 003	€ 1.579
VISIT 4	RG 004	€ 1.630

PROCEDURE LIST

Informed consent
 Prescreening ICF
 Inclusion/exclusion criteria review
 Randomization
 Molecular pathology report(s) describing RET alterations (germline)

J2G-MC-JZJC_IT_Loa_2pty_Morabito_514_10apr20_final

DS
SDB

VISIT 5	RG 005	€ 897
VISIT 6	RG 006	€ 916
VISIT 7	RG 007	€ 1.611
VISIT 8	RG 008	€ 916
VISIT 9	RG 009	€ 897
VISIT 10	RG 010	€ 1.611
VISIT 11	RG 011	€ 897
VISIT 12	RG 012	€ 897
VISIT 13	RG 013	€ 1.611
VISIT 14	RG 014	€ 897
VISIT 15	RG 015	€ 897
VISIT 16	RG 016	€ 1.611
VISIT 17	RG 017	€ 897
VISIT 18	RG 018	€ 897
VISIT 19	RG 019	€ 897
VISIT 20	RG 020	€ 1.611
VISIT 21	RG 021	€ 897
VISIT 22	RG 022	€ 897
VISIT 23	RG 023	€ 897
VISIT 24 -n	RT	€ 897
TOTAL PER PATIENT		€30.242

or tumor); includes prep and ship to Central Lab

Complete physical exam; includes Medical history, Height, Weight, Vital signs and Measurement of palpable or visible lesions

Symptom-directed physical exam; includes Weight, Vital signs and Measurement of palpable or visible lesions

ECOG performance status

Concomitant medications/post-study treatment anticancer therapy information

Adverse events

CTCAE

Blood draw

Hematology (Local Lab)

Coagulation (Local Lab)

Specimen processing for central labs; includes prep and ship to Central Lab

Urinalysis (Local Lab)

Urine pregnancy test (Local Lab)

RECIST

Submit Scans; includes prep and ship to BICR

eCOA Device Training ([Tablet], [EORTC QLQ-C30; EQ-5D-5L])

eCOA Device Coordination ([Tablet], [EORTC QLQ-C30; EQ-5D-5L])

ePRO Device Training ([Tablet], [EORTC-QLQ_C30 PF; NSCLC-SAQ; PRO-CTCAE; FACT-GP5])

ePRO Device Coordination ([Tablet], [EORTC-QLQ_C30 PF; NSCLC-SAQ; PRO-CTCAE; FACT-GP5])

Patient Diary includes Dispense and Review

Survival and PFS2 assessment

ADDITIONAL CRF-BASED PAYMENTS (Not Included in Cost per Patient):		IMPORTO IN €
Screen Failure at Baseline	SF000	€ 1.217
Pre-Screening Visit (Optional); payment is per visit	RG601	€ 324
V201; payment is per visit	RG201	€ 759
Visit 300; payment is per visit	RG300	€ 1.157
Cycle 301; payment is per cycle	RG301	€ 2.429
Cycle 302-n; payment is per cycle	RQ	€ 942
Continued Access (V501-5XX); payment is per cycle	RV	€ 325
Continued Access Follow-Up (V901); payment is per visit	RG901	€ 180
V801	RG801	€ 693
V802-V8XX	RU	€ 320

ITEMS PAID BY INVOICE:	IMPORTO IN €
CT scans if performed in accordance with the protocol; price is per area of the body	€ 730,00
MRIs if performed in accordance with the protocol; price is per area of the body	€ 1.265,00
PET/CT scans if performed in accordance with the protocol; price includes the whole body	€ 2.043,00
Additional Bone Scintigraphy scans if performed in accordance with the protocol; price includes the whole body	€ 683,00

J2G-MC-JZJC_IT_Loa_2pty_Morabito_514_10apr20_final

Pagina 20 of 24

Additional PET scans if performed in accordance with the protocol; price includes the whole body	€ 1.607,00
Chest X-Ray (Two-View) if performed in accordance with the protocol	€ 125,00
X-Ray if performed in accordance with the protocol; price includes the whole body	€ 301,00
RECIST at Week 72 and once every 12 weeks thereafter until disease progression, patient starts another treatment or study completion (during on-study and crossover periods)	€ 104,00
Repeat/Additional Submission of scans for central BICR review; price is per image	€ 23,00
Additional Pharmacy Fee for LOXO-292; price is per dispensing	€ 21,00
Additional Pharmacy Fee for Cisplatin, Carboplatin or Pembrolizumab; price is per dispensing	€ 75,00
Additional Pharmacy Fee for Pemetrexed; price is per dispensing	€ 43,00
Administration of Pembrolizumab; price is per infusion and includes all infusion-related items and services (such as, but not limited to, applicable pre-medications, supplies, materials, and infusion)	€ 187,00
Administration of Pemetrexed; price is per infusion and includes all infusion-related items and services (such as, but not limited to, applicable pre-medications, supplies, materials, and infusion)	€ 126,00
Administration of Cisplatin or Carboplatin; price is per infusion and includes all infusion-related items and services (such as, but not limited to, applicable pre-medications, supplies, materials, and infusion)	€ 126,00
ECG (Local, Triplicate) if performed in accordance with the protocol	€ 169,00
Repeat/additional blood draw for local labs if performed in accordance with the protocol	€ 76,00
Repeat/additional Hematology (Local Lab) if performed in accordance with the protocol	€ 9,00
Manual Differential (Local Lab) if performed in accordance with the protocol	€ 8,00
Repeat/additional Coagulation (Local Lab) if performed in accordance with the protocol	€ 39,00
Repeat/Additional Clinical Chemistry (Local Lab) [Includes Hepatic monitoring and Creatinine] if performed in accordance with the protocol	€ 81,00
Repeat/additional Serum pregnancy test (Local Lab) if performed in accordance with the protocol	€ 17,00
Additional FSH (Local Lab) if performed in accordance with the protocol	€ 15,00
Repeat/additional blood draw for central labs if performed in accordance with the protocol; price is per sample and includes prep and ship to Central Lab	€ 95,00
Repeat/additional Urinalysis (Local Lab) if performed in accordance with the protocol	€ 7,00
Repeat/additional Urine pregnancy test (Local Lab) if performed in accordance with the protocol	€ 17,00
Fresh tissue biopsy (Adrenal Gland, Percutaneous Needle) if performed in accordance with the protocol; price includes all biopsy-related items and services, CT guidance, Chest x-rays to confirm the absence of pneumothorax	€ 3.847,00
Fresh tissue biopsy (Bone) if performed in accordance with the protocol; price includes all biopsy-related items, CT Guidance	€ 1.636,00
Fresh tissue biopsy (Liver, Percutaneous Needle) if performed in accordance with the protocol; price includes all biopsy-related items and services, ultrasound guidance	€ 2.389,00
Fresh tissue biopsy (Lung, Percutaneous Needle) if performed in accordance with the protocol; price includes all biopsy-related items and services, CT guidance, Chest x-rays to confirm the absence of pneumothorax	€ 2.299,00
Review via Frozen Section to confirm that the fresh tissue biopsy sample includes tumor (not a normal adjacent tissue sample or a tumor margin sample); price is per specimen	€ 309,00
Review via Touch Preparation to confirm that the fresh tissue biopsy sample includes tumor (not a normal adjacent tissue sample or a tumor margin sample); price is per specimen	€ 284,00
Tissue (fresh or archived) submitted as a whole block or in a container with fixative provided by the Central Lab; price includes prep and ship to Central Lab	€ 91,00
Tissue (fresh or archived) submitted as slides; price includes prep and ship to Central Lab (up to 20 slides)	€ 273,00
Submission of reports from genetic analyses; price includes prep and ship to the Central Lab. (Excludes payment for Molecular Genetic Profiling done locally as part of the patient's routine clinical care.)	€ 47,00
Patient Dosing Diary for Arm A Patients only (includes dispense/collect and review at each clinic visit during On-Study period); price is per each review	€ 45,00
Repeat/Additional ePRO Device Training OR Coordination if performed in accordance with the protocol	€ 47,00
RET Molecular Pathology Testing (Local Lab) if performed strictly for research purposes and not eligible for third-party payer reimbursement (e.g., patient's national/private insurance) for sites that are OUS. LILLY MUST PRE-APPROVE THE SITE FOR TESTING BEFORE PAYMENT CAN BE MADE. (Tests are approved at the site level and not a per patient basis.)	€ 747

A1. Estremi di riferimento della Sperimentazione

- Titolo Protocollo: ***"LIBRETTO-431: Studio multicentrico, randomizzato, in aperto, di fase III, mirato a confrontare LOXO-292 alla terapia a base di platino e pemetrexed con o senza Pembrolizumab come trattamento di prima linea nel carcinoma polmonare non a piccole cellule in fase avanzata o metastatica con riarrangiamento del gene RET"***
- Numero Eudract: 2019-001979-36;
- Fase dello studio: fase III(*se applicabile*);
- Protocollo A, 7 novembre 2019;
- Promotore Eli Lilly Cork Ltd. – Global Business Solutions Centre
- Island House, Eastgate Business Park, Little Island, Co. Cork, Ireland
- Referente: Alberto Gatti Comini
- Associate, Clinical Trial Capabilities
- 00390554256252 (office)
- Comini_alberto_gatti@lilly.com
- CRO : IQVIA, Via Fabio Filzi 29- 20124 Milano, Italy
- Sperimentatore Principale: Dott. Alessandro Morabito (*S.C. Oncologia Clinica Sperimentale Toraco-Polmonare*) – INT Napoli - Via M. Semmola 80131 Napoli – Tel 081-5903631 - email: a.morabito@istitutotumori.na.it)
- Numero di pazienti previsti a livello internazionale: **400**, nazionale: **26** e nel centro: **2**. Arruolamento di tipo competitivo.
- Durata dello studio: 5 anni e 11 mesi, 5 Febbraio 2026 (data indicativa).

A 3. Copertura assicurativa:

- (b) *Prevista*,
- Polizza n. ITLSCQ37341, decorrenza 05/02/2020, scadenza 05/02/2026, massimale per protocollo 5000000,00, massimale per persona 1000000,00. Copertura postuma: L'assicurazione vale per i sinistri verificatisi durante il periodo di validità dell'assicurazione, purchè si siano manifestati non oltre 24 mesi dal termine della sperimentazione e/o dell'assicurazione, per i quali sia stata presentata richiesta di risarcimento entro 36 mesi dal termine della sperimentazione e/o dell'assicurazione. Franchigia presente, ma non opponibile a terzi danneggiati.
- **Esclusioni:** la garanzia non opera in caso di:
 - a) Sperimentazioni non regolarmente autorizzate e/o svolte intenzionalmente in maniera difforme da quanto autorizzato dalle autorità competenti;
 - b) Danni derivanti da intenzionale o consapevole violazione del Protocollo ovvero delle norme che disciplinano le sperimentazioni cliniche di formulazioni farmaceutiche e/o di dispositivi medici;

- c) Danni che non siano in relazione causale e diretta con la sperimentazione;
- d) Reclami dovuti al fatto che il prodotto in sperimentazione non realizza, o realizza parzialmente, gli scopi terapeutici e/o diagnostici previsti;
- e) Danni a donne in stato di gravidanza e/o malformazioni genetiche al feto, se nel Protocollo e nel consenso Informato non vengono indicati tali rischi e le misure di prevenzione da adottare in relazione alla sperimentazione;
- f) Danni derivanti da responsabilità volontariamente assunte dall'assicurato e non direttamente derivatigli dalla legge;
- -g) Responsabilità civile personale e professionale del personale medico, paramedico ed infermieristico partecipante alla sperimentazione.

A4. Liquidazione e fatture

- Il compenso deve essere liquidato entro 60 giorni dalla ricezione della fattura.
- La fattura deve essere emessa con cadenza prevista *Trimestrale* secondo quanto maturato nel periodo di riferimento, sulla base di apposita richiesta di emissione fattura da parte del Promotore.
-
- **Coordinate bancarie:**
- IRCCS Fondazione Giovanni Pascale
- Codice Fiscale: 00911350635
- Legale Rappresentante: Dr. Attilio A.M. Bianchi – Direttore Generale
- Indirizzo sede legale: Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI
- Banco Intesa San Paolo SPA — Via Onofrio Fragnito, 28/52 – 80131 - NAPOLI
- IBAN: IT58P0306903568100000046003
- Codice di riscontro:
- ABI: 03069;
- CAB: 03568;
- CODICE BIC: BCITITMM

Allegato B

- **Dato personale** - qualsiasi informazione riguardante una persona fisica identificata o identificabile ("interessato"); si considera identificabile la persona fisica che può essere identificata, direttamente o indirettamente, con particolare riferimento a un identificativo come il nome, un numero di identificazione, dati relativi all'ubicazione, un identificativo online o a uno o più elementi caratteristici della sua identità fisica, fisiologica, genetica, psichica, economica, culturale o sociale;
- **Trattamento** - qualsiasi operazione o insieme di operazioni, compiute con o senza l'ausilio di processi automatizzati e applicate a dati personali o insiemi di dati personali, come la raccolta, la registrazione, l'organizzazione, la strutturazione, la conservazione, l'adattamento o la modifica, l'estrazione, la consultazione, l'uso, la comunicazione mediante trasmissione, diffusione o qualsiasi altra forma di messa a disposizione, il

J2G-MC-JZJC_IT_Loa_2pty_Morabito_514_10apr20_final

raffronto o l'interconnessione, la limitazione, la cancellazione o la distruzione;

- **Pseudonimizzazione** - il trattamento dei dati personali tale che i dati non possano più essere attribuiti a un interessato specifico senza l'utilizzo di informazioni aggiuntive, a condizione che tali informazioni aggiuntive siano conservate separatamente e soggette a misure tecniche e organizzative intese a garantire che tali dati personali non siano attribuiti a una persona fisica identificata o identificabile;
- **Titolare del trattamento** - la persona fisica o giuridica, l'autorità pubblica, il servizio o altro organismo che, singolarmente o insieme ad altri, determina le finalità e i mezzi del trattamento di dati personali; quando le finalità e i mezzi di tale trattamento sono determinati dal diritto dell'Unione o degli Stati membri, il titolare del trattamento o i criteri specifici applicabili alla sua designazione possono essere stabiliti dal diritto dell'Unione o degli Stati membri;
- **Responsabile del trattamento** - la persona fisica o giuridica, l'autorità pubblica, il servizio o altro organismo che tratta dati personali per conto del titolare del trattamento;
- **Consenso dell'interessato** - qualsiasi manifestazione di volontà libera, specifica, informata e inequivocabile dell'interessato, con la quale lo stesso manifesta il proprio assenso, mediante dichiarazione o azione positiva inequivocabile, che i dati personali che lo riguardano siano oggetto di trattamento;
- **Violazione dei dati personali** - la violazione di sicurezza che comporta accidentalmente o in modo illecito la distruzione, la perdita, la modifica, la divulgazione non autorizzata o l'accesso ai dati personali trasmessi, conservati o comunque trattati;
- **Dati relativi alla salute** - i dati personali attinenti alla salute fisica o mentale di una persona fisica, compresa la prestazione di servizi di assistenza sanitaria, che rivelano informazioni relative al suo stato di salute;
- **Dati genetici** - i dati personali relativi alle caratteristiche genetiche ereditarie o acquisite di una persona fisica che forniscono informazioni univoche sulla fisiologia o sulla salute di detta persona fisica, e che risultano in particolare dall'analisi di un campione biologico della persona fisica in questione;
- **Campione biologico** - ogni campione di materiale biologico da cui possano essere estratti dati genetici caratteristici di un individuo;
- **Sponsor/Promotore** - la persona, società, istituzione oppure organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica;
- **CRO** – organizzazione di ricerca a Contratto alla quale lo sponsor può affidare una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione clinica;
- **Monitor** – il responsabile del monitoraggio della Sperimentazione individuato dallo sponsor/CRO;
- **Auditor** – il responsabile della esecuzione della verifica sulla conduzione della Sperimentazione, come parte integrante della assicurazione di qualità, individuato dallo sponsor/CRO.



**“FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE”
ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO
Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI**

Determina Dirigenziale N. 362 del 14/04/2020

PROPONENTE: Direttore Scientifico

OGGETTO: Autorizzazione alla esecuzione della sperimentazione clinica multicentrica sponsor denominata:
“J2G-MC-JZJC - LIBRETTO-431: Studio multicentrico, randomizzato, in aperto, di Fase III, mirato a confrontare LOXO-292 alla terapia a base di Platino e Pemetrexed con o senza Pembrolizumab come trattamento di prima linea nel carcinoma polmonare non a piccole cellule in fase avanzata o metastatica con riarrangiamento del gene RET.” - (Studio multicentrico sponsor promosso da Eli Lilly and Company – Ricercatore Responsabile Dott. A. Morabito – EudraCT Number 2019-001979-36 - Prot. 62/19P del Registro) e stipula del relativo contratto di collaborazione scientifica con la Società Eli Lilly Cork Limited (IR).
• Comodato d’uso gratuito N. 2 Tablet Mod. TrialMax Touch Android A20 + N. 2 Tablet Mod. TrialMax Slate HP Devices

In pubblicazione dal 15/04/2020 e per il periodo prescritto dalla vigente normativa in materia (art.8 D.Lgs 14/2013, n.33 e smi)

Atto immediatamente esecutivo

S.C. Affari Generali

Direttore

Elenco firmatari

Elisa Regina - S.C. Affari Generali

Gerardo Botti - Direttore Scientifico