



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

Determina Dirigenziale N. 547 del 04/06/2020

PROPONENTE: Direttore Scientifico

OGGETTO: Autorizzazione alla esecuzione della sperimentazione clinica multicentrica sponsor denominata: “MK-1308-001 - Studio di Fase I, in Aperto, a bracci multipli di trattamento, Multi-centrico di MK1308 in combinazione con Pembrolizumab in Soggetti con Tumori Solidi di Stadio Avanzato - (Studio multicentrico sponsor promosso da Merck Sharp & Dohme Corp. – Ricercatore Responsabile Dott. P. Ascierto – EudraCT Number 2019-003703-35 - Prot. 6/20 P del Registro) e stipula del relativo contratto di collaborazione scientifica con la Società MSD Italia srl - Comodato d’uso gratuito n. 1 Datalogger USB per il monitoraggio della temperature del farmaco

“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: **“MK-1308-001** - Studio di Fase I, in Aperto, a bracci multipli di trattamento, Multi-centrico di MK1308 in combinazione con Pembrolizumab in Soggetti con Tumori Solidi di Stadio Avanzato - (*Studio multicentrico sponsor promosso da Merck Sharp & Dohme Corp. – Ricercatore Responsabile Dott. P. Ascierto – EudraCT Number 2019-003703-35 - Prot. 6/20 P del Registro*) e stipula del relativo contratto di collaborazione scientifica con la Società MSD Italia srl

- Comodato d’uso gratuito n. 1 Datalogger USB per il monitoraggio della temperature del farmaco

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 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);

“FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE”

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI

- 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 Determina AIFA n. 809 del 19 giugno 2015 inerente i requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie, che eseguono sperimentazioni di Fase I di cui all’articolo 11 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439 e di cui all’articolo 31, comma 3 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200;
- 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. 870 del 31.10.2019;
- 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 01.03.2021”;
- 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 MSD Italia S.r.l., sede legale in Via Vitorchiano, 151 – 00189 Roma (P.IVA n.00887261006, C.F. n. 00422760587) ha formulato a questa Amministrazione, in nome e per conto del promotore Merck Sharp & Dohme Corp., proposta di contratto di collaborazione scientifica per la esecuzione della sperimentazione clinica multicentrica *sponsor* denominata: “**MK-1308-001** - Studio di Fase I, in Aperto, a bracci multipli di trattamento, Multi-centrico di MK1308 in combinazione con Pembrolizumab in Soggetti con Tumori Solidi di Stadio Avanzato - (Studio multicentrico sponsor promosso da Merck Sharp & Dohme Corp. – Ricercatore Responsabile Dott. P. Ascierto – EudraCT Number 2019-003703-35 - Prot. 6/20 P del Registro);

“FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE”

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI

DATO ATTO

MSD Italia S.r.l. ha provveduto al versamento, mediante bonifico bancario, dell'importo pari a 3.502,00 quale pagamento dei diritti di esame e parere CEI, la cui fattura è in corso di emissione;

ATTESO

che per il protocollo di studio di che trattasi è stato rilasciato il parere unico favorevole del Comitato Etico IRCCS Pascale nella seduta del 05.02.2020 e dell'A.I.F.A. (Agenzia Italiana del Farmaco – Nota datata 28.05.2020);

- che lo studio sarà condotto presso la S.C. Melanoma Immunoterapia Oncologica e Terapie Innovative - Dipartimento Cute-MuscoloScheletrico-TestaCollo dell'Istituto, autocertificata ai sensi della Determina AIFA n. 809/2015, sotto la responsabilità del Dott. P. Ascierto, 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 gli importi di seguito indicati per ogni paziente che abbia completato lo studio clinico secondo le modalità previste dal Protocollo:

- € 45.630,00 + IVA per ogni paziente trattato nel Braccio Efficacy Expansion Crossover (F, G);
- € 28.075,00 + IVA per ogni paziente trattato nel Braccio Efficacy Expansion Crossover (H)

- 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 MSD Italia S.r.l. 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 annualmente, intestate ed inviate a: MSD Italia S.r.l. - Via Vitorchiano, 151 – 00189 Roma (P.IVA n.00887261006 C.F. n. 00422760587) – Referente: Direzione Ricerca Clinica - Ptp Contact Center Team (in formato elettronico all'indirizzo mail: fatture@merck.com – **CODICE DESTINATARIO: UPDUVIM**), da iscrivere sulla voce di conto 4020105350 “Proventi per Sperimentazione” – Prog. 6-20P del Registro, da ripartire ai sensi dell'Art. 9 del Regolamento delle Sperimentazioni Cliniche;

“FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE”

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI

- 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 termine della Sperimentazione, verrà corrisposta al momento della completa raccolta dei dati e risoluzione di eventuali chiarimenti relativi ai dati stessi;
- che MSD Italia S.r.l. si impegna inoltre a corrispondere all’Istituto, un importo pari ad € 1.500,00 + Iva, a titolo di riconoscimento “*una tantum*” da destinare al “Fondo dedicato al funzionamento ed alle attività della CISC” ai sensi dell’Art. 5-comma 8 del nuovo Regolamento dell’Ente recante “*Disciplina delle Sperimentazioni Cliniche*” approvato con delibera n. 870 del 31.10.2019;
- che il Dott. P. Ascierto 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:

E. Simeone – A.M. Grimaldi – L. Festino – V. Vannella – C. Trojaniello - F. Ayala – M. Palla - A. Esposito – M. Curvietto – M. Paone – G. Rinaldi – A. Sorrentino – F. Hauber – F. Esposito
G. Marano (S.C. Melanoma, Immunoterapia Oncologica e Terapie Innovative);
P. Maiolino – R. D’Aniello – A. D’Avino (S.C. Farmacia);
A. Petrillo – F. Sandomenico (S.C. Radiodiagnostica);
C. Caracò (S.C. Oncologia Chirurgica Testa-Collo);
A. Ianniciello (S.C. Anatomia Patologica)
N. Maurea – A. Caronna (S.C. Cardiologia);
E. Cavalcanti (S.C. Medicina di Laboratorio);
F. Fiore – R. D’Angelo (S.C. Radiologia Interventistica)

- 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 3 anni a decorrere dalla data di approvazione del presente provvedimento e che è previsto l’arruolamento, presso questo Istituto, di almeno 5 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);

- 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:

“FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE”

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI

- 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;
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.

“FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE”

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI

- 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 n. ITLSCQ37401);

DATO ATTO che la sperimentazione in argomento è stata inserita nel Database del Ministero della Salute “Osservatorio sulla sperimentazione clinica” (*EudraCT Number 2019-003703-35*);

RITENUTO di approvare e sottoscrivere il contratto di collaborazione scientifica con la Società MSD Italia S.r.l., nel testo allegato alla presente determina quale parte integrante e sostanziale, ad oggetto la esecuzione del protocollo di sperimentazione clinica multicentrica *sponsor* denominato: “**MK-1308-001** - Studio di Fase I, in Aperto, a bracci multipli di trattamento, Multi-centrico di MK1308 in combinazione con Pembrolizumab in Soggetti con Tumori Solidi di Stadio Avanzato - (*Studio multicentrico sponsor promosso da Merck Sharp & Dohme Corp. – Ricercatore Responsabile Dott. P. Ascierto – EudraCT Number 2019-003703-35 - Prot. 6/20 P del Registro*)

ACCERTATO che l’entrata presunta derivante dalla esecuzione della sperimentazione pari a complessivi € 193.040,00 + Iva (€ 136.890,00 relativi a n. 3 soggetti completati e valutabili nel Braccio Efficacy Expansion Crossover F, G + € 56.150,00 relativi a n. 2 soggetti completati e valutabili nel Braccio Efficacy Expansion Crossover H), 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”;

- che MSD Italia S.r.l., per l’esecuzione della sperimentazione, ha inoltre formulato richiesta per la fornitura in comodato d’uso gratuito di n. 1 Datalogger USB per il monitoraggio della temperature del farmaco;

“FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE”

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI

RITENUTO

di precisare che il suddetto termometro verrà utilizzato esclusivamente nell’ambito del protocollo sperimentale e sarà ritirato, a cura del promotore, al termine dello studio oppure alla data di risoluzione anticipata, per qualsiasi causa, della convenzione;

- di specificare che le spese di trasporto, installazione, di manutenzione e di verifiche periodiche saranno a carico della Società MSD Italia S.r.l.;
- 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 + Iva a titolo di riconoscimento “*una tantum*” da destinare al “Fondo dedicato al funzionamento ed alle attività della CISC”, intestata ed inviata a: MSD Italia S.r.l. - Via Vitorchiano, 151 – 00189 Roma (P.IVA n.00887261006 C.F. n. 00422760587) – Referente: Direzione Ricerca Clinica - Ptp Contact Center Team (in formato elettronico all’indirizzo mail: fatture@merck.com – CODICE DESTINATARIO: UPDUVIM), da iscrivere sulla voce di conto 4020302050 “*Altri Proventi Diversi/Fondo CISC*”;
- di dichiarare la presente determina provvisoriamente esecutiva per consentire l’attivazione della sperimentazione;

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: “**MK-1308-001** - Studio di Fase I, in Aperto, a bracci multipli di trattamento, Multi-centrico di MK1308 in combinazione con Pembrolizumab in Soggetti con Tumori Solidi di Stadio Avanzato - (Studio multicentrico sponsor promosso da Merck Sharp & Dohme Corp. – Ricercatore Responsabile Dott. P. Ascierto – EudraCT Number 2019-003703-35 - Prot. 6/20 P del Registro), da eseguirsi presso la S.C. Melanoma Immunoterapia Oncologica e Terapie Innovative - Dipartimento Cute-MuscoloScheletrico-TestaCollo dell’Istituto, autocertificata ai sensi della Determina AIFA n. 809/2015, sotto la responsabilità del Dott. P. Ascierto, Direttore della stessa;
- 2) di approvare e sottoscrivere l’allegato testo del contratto di collaborazione scientifica, che forma parte integrante e sostanziale della presente deliberazione, con la Società MSD Italia S.r.l., sede legale in Via Vitorchiano, 151 – 00189 Roma (P.IVA n.00887261006 C.F. n. 00422760587);
- 3) di dare atto che:

“FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE”

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI

- lo studio avrà una durata presumibile, di circa 3 anni a decorrere dalla data di approvazione del presente provvedimento e che è previsto l'arruolamento, presso questo Istituto, di almeno 5 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:

E. Simeone – A.M. Grimaldi – L. Festino – V. Vannella – C. Trojaniello - F. Ayala – M. Palla - A. Esposito – M. Curvieto – M. Paone – G. Rinaldi – A. Sorrentino – F. Hauber – F. Esposito G. Marano (S.C. *Melanoma, Immunoterapia Oncologica e Terapie Innovative*);
P. Maiolino – R. D'Aniello – A. D'Avino (S.C. *Farmacia*);
A. Petrillo – F. Sandomenico (S.C. *Radiodiagnostica*);
C. Caracò (S.C. *Oncologia Chirurgica Testa-Collo*);
A. Ianniciello (S.C. *Anatomia Patologica*)
N. Maurea – A. Caronna (S.C. *Cardiologia*);
E. Cavalcanti (S.C. *Medicina di Laboratorio*);
F. Fiore – R. D'Angelo (S.C. *Radiologia Interventistica*)

- 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;

- MSD Italia S.r.l. ha provveduto al versamento, mediante bonifico bancario, dell'importo pari a 3.502,00 quale pagamento dei diritti di esame e parere CEI, la cui fattura è in corso di emissione;

- 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 gli importi di seguito indicati per ogni paziente che abbia completato lo studio clinico secondo le modalità previste dal Protocollo:

- € 45.630,00 + IVA per ogni paziente trattato nel Braccio Efficacy Expansion Crossover (F, G);
- € 28.075,00 + IVA per ogni paziente trattato nel Braccio Efficacy Expansion Crossover (H)

- l'entrata presunta derivante dalla esecuzione della sperimentazione pari a complessivi € 193.040,00 + Iva (€ 136.890,00 relativi a n. 3 soggetti completati e valutabili nel Braccio Efficacy Expansion Crossover F, G + € 56.150,00 relativi a n. 2 soggetti completati e valutabili nel Braccio Efficacy Expansion Crossover H), 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);

“FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE”

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI

- 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 MSD Italia S.r.l. 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 annualmente, intestate ed inviate a: MSD Italia S.r.l. - Via Vitorchiano, 151 – 00189 Roma (P.IVA n.00887261006 C.F. n. 00422760587) – Referente: Direzione Ricerca Clinica - Ptp Contact Center Team (in formato elettronico all'indirizzo mail: fatture@merck.com – **CODICE DESTINATARIO: UPDUVIM**), da iscrivere sulla voce di conto 4020105350 “Proventi per Sperimentazione” – Prog. 6-20P 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 di n. 1 Datalogger USB per il monitoraggio della temperature del farmaco;
- 5) di precisare che il suddetto termometro verrà utilizzato esclusivamente nell'ambito del protocollo sperimentale e sarà ritirata, a cura del promotore, al termine dello studio oppure alla data di risoluzione anticipata, per qualsiasi causa, della convenzione;
- di precisare altresì che le spese di trasporto, installazione, manutenzione e di verifiche periodiche saranno a carico del promotore;
- 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 + Iva a titolo di riconoscimento “*una tantum*” da destinare al “Fondo dedicato al funzionamento ed alle attività della CISC”, intestata ed inviata a: MSD Italia S.r.l. - Via Vitorchiano, 151 – 00189 Roma (P.IVA n.00887261006 C.F. n. 00422760587) – Referente: Direzione Ricerca Clinica - Ptp Contact

“FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE”

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI

Center Team (in formato elettronico all'indirizzo mail: fatture@merck.com – CODICE DESTINATARIO: UPDUVIM), 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 il presente provvedimento provvisoriamente esecutivo per consentire l'attivazione della sperimentazione;

9) dare atto che il ricavo di cui al presente atto, pari a € 3.502,00 esente Iva, sarà registrato a cura della S.C. Gestione Risorse Economico-Finanziarie, sul conto 40.20.10.5555 – *Diritti di deliberazione CEI* – del Bilancio Economico Patrimoniale Anno 2020;

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.

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

IL DIRETTORE SCIENTIFICO
Dott. Gerardo Botti

CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA SU MEDICINALI “Studio di Fase I, in Aperto, a bracci multipli di trattamento, Multi-centrico di MK1308 in combinazione con Pembrolizumab in Soggetti con Tumori Solidi di Stadío Avanzato”

TRA

IRCCS Istituto Nazionale Tumori “Fondazione Giovanni Pascale” con sede e domicilio fiscale in Via M. Semmola – 80131 Napoli (C.F. e P.IVA 00911350635) (d'ora innanzi denominato/a “Ente”), con sede e domicilio fiscale in Via M. Semmola – 80131 Napoli (C.F. e P.IVA 00911350635) rappresentato dal Dott. Attilio A.M. Bianchi, in qualità di Direttore Generale in virtù dei poteri conferitigli con delibera della Giunta Regionale della Campania n. 212 del 10.10.2016, autorizzando alla firma del presente contratto il Direttore Scientifico Dott. Gerardo Botti, con giusta delega conferita con delibera 854\18

E

MSD Italia S.r.l., con sede legale in Via Vitorchiano, 151 – 00189 Roma C.F. n. 00422760587 e P.IVA n. 00887261006, rappresentata dal Direttore della Ricerca Clinica, la Dr.ssa Paola Chiaretta Fattore (d'ora innanzi denominata “Società”), che in forza di apposita delega rilasciata in data 21 febbraio 2011 agisce in nome proprio e per conto del Promotore della sperimentazione, Merck Sharp & Dohme Corp una consociata di Merck & Co., Inc., (Kenilworth, NJ. USA), con sede legale in Merck Drive, Whitehouse Station, New Jersey 08889 USA, (d'ora innanzi denominato “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: **“Studio di Fase I, in Aperto, a bracci multipli di trattamento, Multi-centrico di MK1308 in combinazione con Pembrolizumab in Soggetti con Tumori Solidi di Stadío Avanzato”** (di seguito “Sperimentazione”), avente ad oggetto il Protocollo versione n. **06** del **11 novembre 2019** e suoi successivi emendamenti debitamente approvati (di seguito “Protocollo”), codice EudraCT n. **2019-003703-35** presso l'Ente, sotto la responsabilità del **Dott. Paolo Antonio Ascierto**, in qualità di Responsabile scientifico della sperimentazione oggetto del presente Contratto (di seguito “Sperimentatore principale”), presso **S.S.D. Melanoma, Immunoterapia Oncologica e Terapie Innovative** (di seguito “Centro di sperimentazione”);
- la SOCIETÀ individua quale proprio referente scientifico per la parte di propria competenza la **Dott.ssa Paola Chiaretta Fattore**. La SOCIETÀ 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 la sperimentazione ed è struttura adeguata alla conduzione della sperimentazione nel rispetto della normativa vigente;

- lo Sperimentatore e i collaboratori che svolgono qualsiasi parte della 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. Lo Sperimentatore, tra i requisiti normativi e regolamentari necessari allo svolgimento del suo ruolo, possiede anche quello relativo all’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 dalla SOCIETÀ, 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;
- la SOCIETÀ 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;
- in data 05 Febbraio 2020, il Comitato Etico competente e coordinatore in Italia per lo studio ha espresso Parere Unico favorevole all’effettuazione della Sperimentazione presso l’Ente;
- ai sensi del D.M. del 14 luglio 2009, la SOCIETÀ 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 La SOCIETÀ 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 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, nei principi generali della Dichiarazione di Helsinki, 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 **5** soggetti, con il limite del numero massimo di **140** 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. Per le attività relative ai pazienti arruolati oltre al numero di cui sopra si applicheranno le medesime condizioni economiche previste all'Art. 6.

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 10 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*). Resta inteso che l'Ente non potrà distruggere o cancellare la documentazione inerente la Sperimentazione senza il previo consenso scritto del PROMOTORE. 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 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, la SOCIETÀ, 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 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 SOCIETÀ e l'Ente. La SOCIETÀ e il PROMOTORE sono estranei a rapporti esistenti tra l'Ente, lo Sperimentatore principale e Co-sperimentatori, restando quindi sollevati 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 dalla SOCIETÀ/PROMOTORE, così come di avere contatti o intrattenere con la SOCIETÀ/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 la SOCIETÀ, indicando il nominativo di un sostituto. L'indicazione del sostituto deve essere oggetto di approvazione da parte della SOCIETÀ 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/ SOCIETÀ garantisce la necessaria attività sperimentale.

Nel caso in cui la SOCIETÀ/PROMOTORE non intenda accettare il nominativo del sostituto proposto dall'Ente oppure questi non proponga un sostituto, la SOCIETÀ 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 alla SOCIETÀ/PROMOTORE e al Comitato Etico in merito all'andamento della Sperimentazione e comunicare tempestivamente alla SOCIETÀ/PROMOTORE 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 dalla SOCIETÀ/PROMOTORE 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 dalla SOCIETÀ/PROMOTORE 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 presso il Centro di Sperimentazione **S.S.D. Melanoma, Immunoterapia Oncologica e Terapie Innovative** da parte del personale della SOCIETÀ/PROMOTORE o terzi loro incaricati e da parte dell'Autorità Competente, attività effettuate per garantire la regolare esecuzione della Sperimentazione.

3.9 L'Ente avviserà tempestivamente la SOCIETÀ 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 la SOCIETÀ/PROMOTORE a parteciparvi, inviando nel contempo alla SOCIETÀ 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 e 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.

Art. 4 - Medicinali Sperimentali e Materiali

4.1 La SOCIETÀ, per conto del 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 **MK3475 (pembrolizumab) e MK1308** 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, ogniquale volta oggetto dello studio sia appunto l'associazione o combinazione (in seguito "Medicinali Sperimentali"), nonché a fornire ogni altro materiale indicato nel presente Contratto necessario all'esecuzione della Sperimentazione (di seguito "Materiali"). Le quantità dei Medicinali Sperimentali devono essere adeguate alla numerosità della casistica trattata.

4.2. I Medicinali Sperimentali devono essere inviati dalla SOCIETÀ/ PROMOTORE 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 dalla SOCIETÀ/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 dalla SOCIETÀ (o suo incaricato) e successivamente smaltiti a sue spese.

Art. 5 - Comodato d'uso

5.1 La SOCIETÀ, per conto del 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 Strumento meglio descritto in appresso, unitamente al pertinente materiale d'uso (di seguito cumulativamente lo "Strumento"):

n. 1 Data Logger USB per il monitoraggio temperatura farmaco

Modello: " Standard Traceable LIVE Excursion-Trac Data Logger, Range -50 C to +70 C / -58 F to +158 F, CE Certified, USB" (o altro modello di valore equivalente).

Ai soli fini del computo dell'eventuale deperimento dell'apparecchiatura si dichiara che il valore della stessa è pari a € 90,00+IVA.

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 la SOCIETÀ 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 Strumento in questione deve essere munito di dichiarazione di conformità alle normative e direttive europee. Lo Strumento in questione verrà sottoposto a collaudo di accettazione da parte dei tecnici incaricati dell'Ente, alla presenza di un delegato della SOCIETÀ, previ accordi, per le verifiche di corretta installazione e funzionalità e rispetto della normativa vigente. Al momento della consegna dei materiali forniti in comodato d'uso dalla SOCIETÀ all'Ente, viene redatta idonea documentazione attestante la consegna.

5.3 La SOCIETÀ 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, la SOCIETÀ 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 La SOCIETÀ 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 alla SOCIETÀ/PROMOTORE nello stato in cui gli è/sono stato/i consegnato/i, salvo il normale deterioramento per l'effetto dell'uso.

5.7 La SOCIETÀ 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.

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 alla SOCIETÀ nello stesso termine. In tutti gli altri casi di danneggiamento o distruzione, l'Ente dovrà darne comunicazione alla SOCIETÀ tempestivamente dalla conoscenza dell'evento. L'eventuale utilizzo fraudolento o comunque non autorizzato dovrà essere segnalato immediatamente dallo Sperimentatore Principale alla SOCIETÀ.

In caso di danneggiamento irreparabile o furto dello/gli Strumento/i, la SOCIETÀ provvederà alla sostituzione dello stesso/degli stessi, senza costi per l'Ente, salvo che il fatto derivi da dolo o colpa grave 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), la SOCIETÀ 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, la SOCIETÀ provvederà a 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 della SOCIETÀ, nonché del ritiro al momento dell'uscita, per qualsiasi ragione avvenuta, del soggetto dallo studio; l'Ente si farà inoltre carico di informare tempestivamente la SOCIETÀ 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, preventivamente pattuito con il Responsabile della Sperimentazione, 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 **€ 45.630,00+ IVA** per il trattamento *Efficacy Expansion, Crossover (Braccio F, G)* e **€ 28.075,00 + IVA** per il trattamento *Efficacy Expansion, Crossover (Braccio H)* per paziente come meglio dettagliato nel Budget qui allegato (Allegato "A" parte 1).

6.2 La SOCIETÀ, per conto del 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 dalla SOCIETÀ in base alle attività svolte.

6.3 Alcuni esami di laboratorio richiesti dal Protocollo, così come approvato dal Comitato Etico, non graveranno in alcun modo sull'Ente in quanto effettuati centralmente.

Tutti gli esami di laboratorio/strumentali e ogni altra prestazione/attività aggiuntiva non compresa nel corrispettivo pattuito per paziente eleggibile, richiesta dal Promotore, così come approvato dal Comitato Etico e dall'Autorità Competente e come dettagliato in Allegato A (parte 2), saranno rimborsati e fatturati dalla SOCIETÀ in aggiunta al corrispettivo pattuito per paziente eleggibile.

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 della SOCIETÀ od oltre il numero massimo di soggetti da includere ai sensi del presente Contratto, ove non concordati con la SOCIETÀ/PROMOTORE.

6.5 La SOCIETÀ 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 alla SOCIETÀ/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, la SOCIETÀ 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).

La SOCIETÀ' comunica i dati necessari per l'emissione della fattura elettronica:

MSD Italia Srl con sede legale e amministrativa in Via Vitorchiano 151, 00189 Roma

CODICE DESTINATARIO: UPDUVIM

C.F. : 00422760587 P.IVA: 00887261006

6.8 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 la SOCIETÀ sia tenuta, né l'Ente né lo Sperimentatore principale chiederanno altri rimborsi o corrispettivi ad altri soggetti.

Tutti i costi relativi a voci non specificate nell'Allegato A non verranno rimborsati.

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 (inclusi, per maggior chiarezza, il data cleaning, le attività legate al periodo di survival follow up le risposte a eventuali queries del Promotore e ogni altra attività legata alla conduzione dello studio), 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 della SOCIETÀ/PROMOTORE, proposizione di concordati anche stragiudiziali con i creditori della SOCIETÀ/PROMOTORE o avvio di procedure esecutive nei confronti SOCIETÀ/PROMOTORE.

- cessione di tutti o di parte dei beni della SOCIETÀ/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 della SOCIETÀ della comunicazione di cui sopra.

7.3 La SOCIETÀ si riserva il diritto di recedere dal presente Contratto in qualunque momento, 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 della SOCIETÀ sono comunque fatti salvi gli obblighi assunti e le spese effettuate dall'Ente alla data della comunicazione di recesso. In particolare, la Società 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, nonché i compensi sino a quel momento maturati.

In caso di recesso anticipato, il Promotore/Società 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, la Società 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 alla Società eventuali importi già liquidati e relativi ad attività non svolte.

Art. 8 - Copertura assicurativa

8.1 La SOCIETÀ dichiara di aver stipulato adeguata polizza assicurativa (n. **ITLSCQ37401** 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 dalla La SOCIETÀ 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 La SOCIETÀ, per conto del PROMOTORE, si fa carico delle conseguenze connesse a eventuali inadeguatezze della copertura assicurativa in argomento rispetto alle previsioni del D.M. 14 luglio 2009, qualora si verificano lesioni personali (incluso l'evento morte) derivanti in via diretta dalla somministrazione del farmaco, salvo il caso di dolo, negligenza, imprudenza o imperizia dell'Ente, dello Sperimentatore Principale o del personale sanitario dell'Ente medesima coinvolti nella sperimentazione e salvo il caso in cui gli stessi abbiano agito in violazione del Protocollo, della legge applicabile e del presente Contratto.

8.4 La SOCIETÀ 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 La SOCIETÀ si impegna a divulgare tutti i risultati dello studio anche qualora negativi.

9.2 La SOCIETÀ 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 Qualsiasi invenzione, brevettabile o meno, uso, forma relativa al medicinale sperimentale e 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/SOCIETÀ.

A fronte di una procedura attivata dalla SOCIETÀ o 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. Resta inteso che le conoscenze sviluppate o ottenute dall'Ente o dallo Sperimentatore e co-sperimentatori nel corso della Sperimentazione e relative al Protocollo, o all'uso del medicinale sperimentale, a prescindere dalla conduzione e dagli obiettivi della Sperimentazione, sono di proprietà del PROMOTORE/SOCIETÀ.

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 dalla SOCIETÀ, dal PROMOTORE o da loro terzi incaricati 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) nonché ogni informazione o dato ottenuto dalla SOCIETÀ, dal PROMOTORE o da loro terzi incaricati o comunque sviluppato dall'esecuzione della Sperimentazione, 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.

La SOCIETÀ inoltre dichiara e garantisce quanto segue:

- (i) i Segreti Commerciali della SOCIETÀ e del PROMOTORE sono stati acquisiti, utilizzati e rivelati lecitamente e non vi sono – per quanto alla SOCIETÀ o 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, la SOCIETÀ 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:

- (iii) 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.
- (iv) Pertanto, l'Ente terrà indenne e manleverà la SOCIETÀ e 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 Dopo la chiusura della Sperimentazione in tutti i centri, 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/SOCIETÀ, 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 18 mesi dalla conclusione della Sperimentazione presso tutti i centri coinvolti, i risultati, anche eventualmente negativi, ottenuti a conclusione della Sperimentazione presso tutti i centri coinvolti.

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/ SOCIETÀ copia del documento oggetto di presentazione o di pubblicazione almeno 60 giorni prima della sua presentazione o pubblicazione. Il PROMOTORE/ SOCIETÀ 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/ SOCIETÀ 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, .

10.4 Il PROMOTORE/ SOCIETÀ 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/ SOCIETÀ, 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 in tutti i centri siano stati integralmente pubblicati ovvero per almeno 18 mesi dalla conclusione della Sperimentazione, in tutti i centri, 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 18 mesi dalla fine della Sperimentazione multicentrica, lo Sperimentatore potrà pubblicare i risultati ottenuti presso l'Ente, nel rispetto di quanto contenuto nel presente articolo.

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 (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.

In relazione ai trattamenti effettuati dal PROMOTORE in qualità di Titolare, la SOCIETÀ è stata designata Rappresentante nell'UE dal PROMOTORE ai sensi dell'art. 27 del GDPR.

11.4 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 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.

11.5 Il Promotore potrà trasmettere i dati ad affiliate del gruppo del Promotore e a terzi operanti per suo 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 il Promotore si responsabilizza circa l'adozione di tutte le misure necessarie a garantire una adeguata protezione dei dati personali. Il PROMOTORE e la SOCIETÀ potranno comunicare i dati personali raccolti per gli scopi della Sperimentazione all'interno del proprio gruppo (società collegate, controllate e/o che ne detengono il controllo) e, in particolare, trasferirli alla società capogruppo negli USA (Merck & Co. Inc., Kenilworth, New Jersey, USA), o in altri territori situati al di fuori dell'Unione Europea, in conformità alle disposizioni di cui alla Regolamentazione Privacy.

Il PROMOTORE e la SOCIETÀ nonché i destinatari di comunicazioni di dati personali adotteranno le adeguate misure tecniche e organizzative per la tutela dei dati personali trasferiti.

A tale riguardo Il PROMOTORE e la SOCIETÀ garantiscono che il Gruppo Merck ha adottato delle Binding Corporate Rules approvate nell'Unione Europea dalle autorità garanti della Privacy degli Stati Membri; Merck & Co., Inc. ha inoltre sottoscritto e adottato i "Privacy Shield Principles" predisposti dal Dipartimento Americano del Commercio e approvati dalla Commissione Europea in quanto idonei a garantire un livello adeguato di protezione dei dati trasferiti negli USA.

11.6 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.

11.7 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 RGDP e quale soggetto designato ai sensi dell'Art. 2 quaterdecies del Codice

11.8 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.

11.9 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.

11.10 Qualora una parte accerti una violazione dei dati personali, si impegna a comunicarlo all'altra entro 24 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.

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.

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 la SOCIETÀ si impegnano a rispettare la normativa anticorruzione applicabile in Italia.

13.2 La SOCIETÀ 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, dei principi del *Foreign Corrupt Practices Act* degli Stati Uniti, e loro successive modifiche e integrazioni. 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 della SOCIETÀ 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.

La SOCIETÀ dichiara di aver adottato il proprio Codice etico, di cui è possibile prendere visione alla pagina web (<http://www.msd.com/about/how-we-operate/code-of-conduct/home.html>).

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.

13.5 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.

13.6 Per consentire alla SOCIETÀ ed al gruppo di cui la stessa fa parte di adempiere alle normative loro applicabili (incluso, a titolo non limitativo il *Federal Food, Drug and Cosmetics Act* degli Stati Uniti), l'Ente dà atto ed acconsente a che lo Sperimentatore sottoscriva la dichiarazione nel testo Allegato C al presente accordo, per sé e per gli altri partecipanti alla Sperimentazione come ad es. gli altri sperimentatori. Tale dichiarazione sarà fornita dalla SOCIETÀ direttamente allo Sperimentatore e ritirato dalla SOCIETÀ stessa. La consegna della dichiarazione e dei modelli è condizione per l'avvio della Sperimentazione da parte dell'Ente. Qualora le informazioni raccolte sulla dichiarazione dovessero variare nel corso della Sperimentazione, lo Sperimentatore e gli altri partecipanti, ovvero l'Ente qualora ne venga a conoscenza, saranno tenuti ad informarne immediatamente per iscritto la SOCIETÀ ed a sospendere cautelativamente la partecipazione delle persone interessate dalla variazione a tutte le attività della Sperimentazione. I responsabili della supervisione di cui all'art. 3 si incontreranno prontamente al fine di individuare una soluzione nel rispetto delle normative applicabili; qualora una simile soluzione non fosse raggiunta entro 60

(sessanta) giorni dalla comunicazione di cui sopra, la SOCIETÀ avrà facoltà di risolvere il presente contratto ai sensi dell'art. 1456 c.c. mediante l'invio di comunicazione scritta all'Ente.

13.7 L'Ente se non è di proprietà o controllato dallo Stato o da un ente pubblico, dichiara e garantisce di non appartenere per il 50% o in misura maggiore ad una persona indicata nell'elenco Cittadini di categoria speciale o Persone bloccate (List of Specially Designated Nationals and Blocked Persons – "SDN List", <https://www.treasury.gov/ofac/downloads/sdnlist.pdf>) del Dipartimento del Tesoro statunitense. L'ENTE dichiara e garantisce altresì che provvederà ad informare immediatamente per iscritto la SOCIETÀ nel caso in cui essa diventi di proprietà per il 50% o in misura maggiore di una o più persone elencate nella SDN List. In caso di omessa osservanza di quanto previsto nel presente periodo e in quello precedente, la SOCIETÀ potrà recedere dal presente accordo ai sensi dell'art. 1456 c.c. mediante l'invio di comunicazione scritta all'Ente.

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 previa accettazione del cessionario di tutte le condizioni e i termini del presente Contratto. Il Promotore potrà, altresì, cedere e/o trasferire in tutto o in parte il presente Contratto anche a terzi previa accettazione del cessionario di tutte le condizioni e i termini del presente Contratto. Indipendentemente dalla eventuale cessione o trasferimento il cedente rimarrà vincolato alle sue obbligazioni a termini del presente accordo nei confronti dell'altra Parte. 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.

15.2 Ai sensi dell'art. 7 ter del DPR n. 633/1972 e successive modifiche, le prestazioni contrattuali sono soggette ad IVA in quanto rese a soggetto passivo stabilito in Italia.

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 Tribunale di Napoli, salvo l'impegno delle Parti ad esperire un preventivo tentativo di conciliazione in sede stragiudiziale.

_____, li __/__/____

Per la SOCIETÀ

Il Direttore della Ricerca Clinica

Dott. ssa Paola Chiaretta Fattore

Firma _____

_____, li __/__/____

Per l'Ente

Il Direttore Scientifico (Giusta delega conferita con delibera 854\18)

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

_____, li __/__/____

Per la SOCIETÀ

Il Direttore della Ricerca Clinica

Dott. ssa Paola Chiaretta Fattore

Firma _____

Per l'Ente

Il Direttore Scientifico (Giusta delega conferita con delibera 854\18)

Dott. Gerardo Botti

Firma _____

ALLEGATO A – BUDGET ALLEGATO ALLA CONVENZIONE ECONOMICA

Si riportano di seguito indicazioni schematiche sulle informazioni da includere nel Budget allegato alla convenzione economica.

A1. Estremi di riferimento della Sperimentazione

- Titolo Protocollo: **Studio di Fase I, in Aperto, a bracci multipli di trattamento, Multi-centrico di MK1308 in combinazione con Pembrolizumab in Soggetti con Tumori Solidi di Stadio Avanzato**
- Numero Eudract: **2019-003703-35**
- Fase dello studio: **Fase 1**
- Codice Protocollo, Versione e data: **MK1308-001-06 n. del 11 novembre 2019**
- Promotore: **MSD Italia srl Via Vitorchiano 151 – 00189 Roma**
- Sperimentatore Principale: **Dr. Paolo Antonio Ascierto – la S.S.D. Melanoma, Immunoterapia Oncologica e Terapie Innovative**
- Numero di pazienti: previsti a livello internazionale 140, nazionale 35 e nel centro 5 (*l'arruolamento è di tipo competitivo*)
- Durata dello studio: 2 anni

A2. Oneri e compensi

Parte 1 - Oneri fissi e Compenso per paziente incluso nello studio

Includere, a titolo di esempio le seguenti voci:

- Oneri fissi per il Comitato Etico Centro satellite sperimentazioni farmacologiche, Fornitura del/i Medicinale/i Sperimentale/i e/o di ogni altro materiale in sperimentazione o necessario allo svolgimento della stessa affinché non vi sia aggravio di costi a carico del S.S.N. MK3475 (pembrolizumab) e MK1308. n. 1 Data Logger USB per il monitoraggio temperatura farmaco. Modello: “ Standard Traceable LIVE Excursion-Trac Data Logger, Range -50 C to +70 C / -58 F to +158 F, CE Certified, USB” (o altro modello di valore equivalente).
- Ai soli fini del computo dell'eventuale deperimento dell'apparecchiatura si dichiara che il valore della stessa è pari a € 90,00+IVA.
- Compenso per il Centro sperimentale a paziente completato (Compenso a paziente arruolato tutti i costi sostenuti dall'Ente per la sperimentazione¹): € 45.630,00+ IVA per il trattamento *Efficacy Expansion, Crossover (Braccio F, G)* + € 28.075,00 + IVA per il trattamento *Efficacy Expansion, Crossover (Braccio H)*
- Fasi economiche intermedie:

¹ • costi amministrativi generali, costi sostenuti dal servizio farmaceutico per la gestione del/dei farmaco/i oggetto della Sperimentazione

Efficacy Expansion, Crossover (Braccio F, G)

VISIT	COST + IVA
SCR	€ 1.266,00
C1D1	€ 1.742,00
C1D8	€ 812,50
C1D21	€ 832,50
C2D1	€ 1.704,00
C2D21	€ 832,50
C3D1	€ 1.704,00
C3D21	€ 832,50
C4D1	€ 1.727,00
C4D21	€ 832,50
C5D1	€ 1.500,00
C5D21	€ 743,50
C6D1	€ 1.500,00
C6D21	€ 743,50
C7D1	€ 1.272,00
C7D21	€ 743,50
C8D1	€ 1.477,00
C8D21	€ 743,50
C9D1	€ 1.272,00
C9D21	€ 743,50
C10D1	€ 1.454,00
C10D21	€ 743,50
C11D1	€ 1.249,00
C11D21	€ 743,50
C12D1	€ 1.477,00
C12D21	€ 724,50
C13D1	€ 1.249,00
C13D21	€ 743,50
C14D1	€ 1.454,00
C14D21	€ 743,50
C15D1	€ 1.249,00
C15D21	€ 743,50
C16D1	€ 1.454,00
C16D21	€ 743,50
C17D1	€ 1.249,00
C17D21	€ 743,50
C18D1	€ 1.454,00
C18D21	€ 743,50
EOT	€ 1.315,50
FU 30D	€ 1.177,50

FU 90D	€ 1.011,50
DSFU	€ 70,00
SFU	€ 70,00
Totale	€ 45.630,00

Efficacy Expansion, Crossover (Braccio H)

VISIT	COST + IVA
CO SCR	€ 1.266,00
CO C1D1	€ 1.819,00
CO C1D8	€ 812,50
CO C2	€ 1.597,00
CO C3	€ 1.773,00
CO C4	€ 1.620,00
CO C5	€ 1.750,00
CO C6	€ 1.574,00
CO C7	€ 1.484,00
CO C8	€ 1.505,00
CO C9	€ 1.234,00
CO C10	€ 1.416,00
CO C11	€ 1.211,00
CO C12	€ 1.439,00
CO C13	€ 1.211,00
CO C14	€ 1.416,00
CO C15	€ 1.211,00
CO EOT	€ 1.361,50
CO FU30D	€ 1.223,50
CO FU90D	€ 1.011,50
CO DSFU	€ 70,00
CO SFU	€ 70,00
Totale	€ 28.075,00

Tutti i costi rimborsabili relativi allo studio, inclusi quelli coperti dal contributo per paziente coinvolto nello studio, non comporteranno aggravio di costi a carico del SSN (gli esami strumentali sono di tipo routinario per i pazienti in studio e quelli di laboratorio verranno effettuati con kit diagnostici forniti da **PPD** e gli esami di laboratorio verranno effettuati presso un laboratorio centralizzato esterno).

Parte 2 Costi aggiuntivi per esami strumentali e/o di laboratorio da effettuarsi sulla base del Tariffario -Dettaglio dei costi aggiuntivi :

Site Cost according to Protocol	Cost
Start up fee +Archiving documents in according to Deliberazione n.870/2019 for activities CISC	€1.500,00

Screen Failures (ratio 1:1)	€ 1.266,00
CT Scan - Abdomen, Abdominal; with contrast material(s) 6*PAZ: For Interpretation and Report use code R4160 .	€ 519,00
Interpretation and Report - CT Scan - Abdomen, Abdominal; with contrast material(s) 6*PAZ	€ 110,00
CT Scan, pelvis, pelvic; with contrast material(s) 6*PAZ: For Interpretation and Report use code R2193.	€ 395,00
Interpretation and Report; CT Scan - pelvis, pelvic; with contrast material(s) 6*PAZ	€ 77,00
CT Scan - Thorax, thoracic, chest; with contrast material(s) 6*PAZ: For Interpretation and Report use code R1260.	€ 498,00
Interpretation and Report; CT Scan Thorax, thoracic, chest with contrast material(s) 6*PAZ	€ 98,00
Magnetic resonance imaging, brain including brain stem (MRI); with contrast material(s) (eg, proton) : For Interpretation and Report use code R0552.	€ 704,00
Interpretation and Report; Magnetic resonance imaging, brain including brain stem (MRI); with contrast material(s) (eg, proton)	€ 158,00
Image Transfer: CT or MRI - 1 exam per timepoint 20*PAZ	€ 100,00
Image Transfer: CT or MRI -2 exams per timepoint. 20*PAZ	€ 100,00
Image Transfer: CT or MRI - 3 exams per timepoint 20*PAZ	€ 132,00
Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), RECIST Tumor Response Criteria; clinician-rated 20*PAZ	€ 17,00
Urine pregnancy test; by visual color comparison methods 1*PAZ	€ 16,00
Serum pregnancy, gonadotropin chorionic (hCG) (BetahCG); quantitative 1*PAZ	€ 21,00
Serum Cytokine: Collection of samples, any method including blood, serum, plasma, sputum, urine, fecal, feces; single blood drug level, single PK drug level sample, blood draw 1*PAZ	€ 23,00
BRAF gene analysis, V600E variant (BRAF V600 mutation analysis should be performed locally by the sites during screening in subjects without documented BRAF status.) 1*PAZ	€ 143,00
Archived Tumor Specimen Retrieval - assume 50% of patients have an archival available at SCR 1*PAZ	€ 150,00

Biopsy; surgical tumor biopsy [assume 50% of patients will need fresh biopsy at SCR & assume 25% of patients would opt to having the optional biopsy between D8 and D15 of C3 of the Dose Confirmation Ph] 1*PAZ	€ 296,00
Biopsy; Staining and preparation of the slides including shipping and handling - [assume 50% of patients will need fresh biopsy at SCR & assume 25% of patients would opt to having the optional biopsy between D8 and D15 of C3 of the Dose Confirmation Ph] 1*PAZ	€ 23,00
Level IV - Surgical pathology, gross and microscopic examination: Includes examination and reporting (e.g. Artery Biopsy, Bone Marrow Biopsy, Breast Biopsy, Bronchus Biopsy, Cervix Biopsy, Colon Biopsy, Duodenum Biopsy, Endometrium Biopsy, Endometrial Biopsy, Esophagus Biopsy, Heart Valve, Kidney Biopsy, Lung Biopsy, Lymph Node Biopsy, Muscle Biopsy, Nerve Biopsy, Ovarian Biopsy, Peritoneum Biopsy, Polyps, Prostate Biopsy, Sinus Biopsy, Spleen, Stomach Biopsy, Vaginal Biopsy) [assume 50% of patients will need fresh biopsy at SCR & assume 25% of patients would opt to having the optional biopsy between D8 and D15 of C3 of the Dose Confirmation Ph]1*PAZ	€ 217,00
Daily Facility Charge Complex - Per day [assume 50% of patients will need fresh biopsy at SCR & assume 25% of patients would opt to having the optional biopsy] 1*PAZ	€ 340,00
Unscheduled Visits [assume 3 per patient, NOTE: cost includes a focused exam (99212), blood draw (T0702), SC (NP001) & Physician time (NP004), Patient Travel (NP007) and OH]	€ 150,00
Additional Crossover Phase Cycles [Assume 25% of patients continue on treatment beyond C15; Cost is equal to the average of C14-C15] 1*PAZ	€ 1.313,50
FU-1 (Disease Status FU) (Cost is equal to FU1) 6*PAZ	€ 70,00
Additional Survival Follow-Up, Survival Status Phone Call/VST (ref: 9.10.5, 9.10.6 of protocol) - (equal to SFU) - (up to 10 per patient)	€ 70,00
ARM F, G: Pembrolizumab PK: Collection of samples, any method including blood, serum, plasma, sputum, urine, fecal, feces; single blood drug level, single PK drug level sample, blood draw 4*PAZ	€ 23,00

ARM F,G: Anti-Pembrolizumab / MK-1308 Ab: Collection of samples, any method including blood, serum, plasma, sputum, urine, fecal, feces; single blood drug level, single PK drug level sample, blood draw 4(C1D1,C2D1,C3D1,C4D1)*PAZ	€ 23,00
Electrocardiogram, routine ECG (EKG) with at least 12 leads, 12 lead ECG, 12-lead ECG: Includes tracing, interpretation and report 1*PAZ	€ 52,00
Stool for Biomarker Analysis: Samples to be collected at home for all time points. First sample (optional), collect any time in screening until 4 days before C1D1; 2nd sample (required) collect at least 2 days after 1st and until C1D1; Post dose samples (required) collect at least 2 days after dosing at C1, C2, C4 & 12. (Budget assumes 5 pts x 6 collections)	€ 10,00

A 3. Copertura assicurativa:

Prevista Polizza: **Compagnia CHUBB European Group SE** n., decorrenza 30/03/2020, scadenza 30/10/2022, massimali per protocollo **5.000.000,00€** e per persona **1.000.000,00€** , copertura postuma, eventuali franchigie non opponibili al terzo danneggiato. L'Assicurazione vale per i Sinistri verificatisi durante il periodo di validità dell'Assicurazione, purchè si siano manifestati non oltre ventiquattro mesi dal Trattamento della Sperimentazione e/o dell'Assicurazione, per i quali sia stata presentata richiesta di risarcimento entro trentasei mesi del Termine della Sperimentazione e/o dell'Assicurazione.

Esclusioni:

La garanzia non opera in caso di:

- Sperimentazioni non regolamentate autorizzate e/o intenzionalmente svolte in maniera difforme da quanto autorizzato dalle Autorità competenti;
- danni derivanti da intenzionale e consapevole violazione del Protocollo ovvero delle norme che disciplinano le Sperimentazioni cliniche di formulazioni farmaceutiche e/o di dispositivi medici;
- danni che non siano in relazione causale e diretta con la Sperimentazione;
- reclami dovuti al fatto che il Prodotto in Sperimentazione non realizza, o realizza parzialmente, gli scopi terapeutici e/o diagnostici previsti;
- 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;
- danni derivanti da responsabilità volontariamente assunte dall'Assicurato e non direttamente derivantigli dalla legge.

A4. Liquidazione e fatture

- L'ENTE avrà l'obbligo, entro il mese di Novembre di ciascun anno di vigenza del contratto, di emettere idonea fattura intestata alla SOCIETA', attestante le attività svolte nei confronti di ciascun paziente arruolato e trattato, in conformità allo schema delle visite effettuate.

- La parti, esercitando la facoltà di cui all'art. 4.3 del D.Lgs. n. 231/2002, concordano espressamente che la SOCIETÀ provvederà al pagamento della fattura emessa mediante bonifico bancario entro 90 giorni dal ricevimento della medesima.
- Il compenso deve essere liquidato entro 60 giorni dalla ricezione della fattura.
- La fattura deve essere emessa con cadenza prevista annuale secondo quanto maturato nel periodo di riferimento, sulla base di apposita richiesta di emissione fattura da parte della SOCIETÀ'.

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 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. 547 del 04/06/2020

PROPONENTE: Direttore Scientifico

OGGETTO: Autorizzazione alla esecuzione della sperimentazione clinica multicentrica sponsor denominata:
“MK-1308-001 - Studio di Fase I, in Aperto, a bracci multipli di trattamento, Multi-centrico di MK1308 in combinazione con Pembrolizumab in Soggetti con Tumori Solidi di Stadio Avanzato - (Studio multicentrico sponsor promosso da Merck Sharp & Dohme Corp. – Ricercatore Responsabile Dott. P. Ascierto – EudraCT Number 2019-003703-35 - Prot. 6/20 P del Registro) e stipula del relativo contratto di collaborazione scientifica con la Società MSD Italia srl
- Comodato d’uso gratuito n. 1 Datalogger USB per il monitoraggio della temperature del farmaco

In pubblicazione dal 04/06/2020 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