

FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NEUROLOGICO CARLO BESTA

CERTIFICATO DI PUBBLICAZIONE

La presente deliberazione è stata pubblicata nei modi di legge dal 16 Agosto 2019

Milano, 14 Agosto 2019

IL FUNZIONARIO DELEGATO
(D.ssa Sandra Bazzoni)

Deliberazione del Direttore Generale

N. 378-2019 del 14.08.2019

(Titolario di classif. e fascicolo 3.1119-2019)

OGGETTO: Approvazione studio profit dal titolo: “Studio randomizzato, in doppio cieco, con disegno cross-over per valutare l’effetto di erenumab sulla funzionalità e sulla struttura delle reti neurali cerebrali a confronto con placebo in pazienti con emicrania episodica. studio RESET BRAIN”

IL DIRETTORE GENERALE sostituito
nella persona della **Dott.ssa Anna Pavan**

UOC PROPONENTE: DIPARTIMENTO RICERCA
Responsabile della struttura proponente: Renato Mantegazza
Responsabile del procedimento: DIPARTIMENTO RICERCA - Renato MANTEGAZZA
IR

VISTI:

- il D.lgs. 16 ottobre 2003 n. 288 "Riordino della disciplina degli Istituti di ricovero e Cura a Carattere Scientifico a norma dell'articolo 42, comma 1 della Legge 16 Gennaio 2003 n. 3", recante disposizioni sugli Statuti degli Istituti trasformati in Fondazioni;
- il Decreto del Ministero della Salute del 28 Aprile 2006 con cui è stata disposta la trasformazione dell'IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta" in Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta";
- la Legge Regionale 30/12/2009 n. 33 e s.m.i. riguardante il "Testo unico delle Leggi Regionali in materia di sanità";
- l'art. 16 dello Statuto della Fondazione in merito alle competenze del Direttore Generale;
- il Decreto della Regione Lombardia n. 201 del 18/12/2018 avente ad oggetto: "Determinazione in ordine alla Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta";
- la deliberazione del Consiglio di Amministrazione n. V/3 del 28/12/2018 con la quale viene nominata Direttore Generale della Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta" di Milano, la Dott.ssa Paola Lattuada, a far tempo dal 1 Gennaio 2019;

VISTI:

- il Decreto del Ministero della Sanità del 15 luglio 1997, avente titolo "Recepimento delle Linee guida dell'Unione Europea di Buona Pratica Clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali";
- il Decreto Legislativo n. 211 del 24 giugno 2003, avente titolo "Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico";
- il Decreto Ministero della Salute 14 Luglio 2009, Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle Sperimentazioni cliniche dei medicinali;
- il Decreto-Legge 13 settembre 2012, n.158, convertito, con modificazioni, dalla Legge 8 novembre 2012, n.189, recante "disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più livello di tutela della salute, convertito con modificazioni nella legge dell'8 novembre 2012, n.189" e in particolare l'art 12, commi 10 e 11;
- il Decreto del Ministero della Salute dell'08.02.2013, avente titolo "Criteri per la composizione e il funzionamento dei Comitato Etici";
- il Decreto della Direzione Generale Salute di Regione Lombardia n. 5493 del 25.06.2013, avente titolo "Riorganizzazione dei Comitato Etici della Regione Lombardia – Approvazione delle linee guida per l'istituzione e il funzionamento";

RICHIAMATE:

- la deliberazione del Consiglio di Amministrazione n. 129 del 30.06.2017 con la quale è stato approvato il nuovo Regolamento delle Sperimentazioni cliniche profit e non profit;
- la deliberazione del Direttore Generale n. 441 del 21.09.2017 con la quale è stata approvata la procedura amministrativo contabile per la gestione delle sperimentazioni cliniche;

VISTA la nota con la quale Società Opis, per conto di Novartis, ha richiesto al Comitato Etico della Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta" l'approvazione della Sperimentazione clinica dal titolo: "Studio randomizzato, in doppio cieco, con disegno cross-over per valutare l'effetto di erenumab sulla funzionalità e sulla struttura delle reti neurali cerebrali a confronto con placebo in pazienti con emicrania episodica. (Studio RESET-BRAIN)", numero EudraCT 2018-004875-11, da effettuarsi a cura della Dr.ssa Licia Grazi, U.O.C. Neurologia 3 della Fondazione;

CONSIDERATO che:

- in Italia è previsto l'arruolamento di circa 120 pazienti e presso la Fondazione saranno arruolati 20 pazienti;
- l'obiettivo principale è valutare in una coorte di pazienti con emicrania episodica, se il trattamento profilattico della durata di 3 mesi con ERENUMAB è in grado di produrre variazioni significative rispetto a placebo nel reclutamento funzionale e nella connettività delle aree di elaborazione multisensoriale e, in tal modo, modulare le reti del dolore disfunzionali nel sistema nervoso centrale;

VERIFICATO che la competente Direzione Scientifica e le strutture Deputate (Dipartimento Gestionale Ricerca e Sviluppo Clinico, UOC Economico Finanziaria e Controllo di Gestione, SSD Gestione Amministrativa della Ricerca e Sperimentazioni Cliniche) hanno formulato parere positivo alla conduzione della sperimentazione clinica sopra richiamata valutando la valenza scientifica nonché la sostenibilità organizzativa ed economica in base a quanto riportato sulla richiesta preventiva di autorizzazione dello studio clinico (Mod. 239 agli atti del Dipartimento Ricerca);

VISTO il Mod. 239 predisposto e sottoscritto dallo Sperimentatore, relativo all'analisi dei costi correlati allo studio, al personale coinvolto, alle eventuali prestazioni aggiuntive e dei ricavi riconosciuti dal promotore, dal quale si rileva che per la sopracitata sperimentazione clinica è prevista l'effettuazione di esami di laboratorio per € 439,25, n. 3 MRI per paziente per un costo complessivo pari ad € 708,12 e n.1 ECG per paziente da effettuarsi in convenzione con l'ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda per un costo pari ad € 36,00;

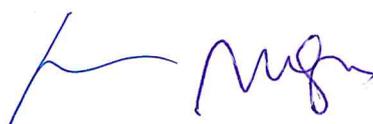


PRESO ATTO che tale studio è stato approvato dal Comitato Etico della Fondazione in data 8 maggio 2019 e dall'Agenzia Italiana del Farmaco in data 29 maggio 2019;

VISTA la bozza di convenzione predisposta dai competenti uffici sulla base dello schema di cui al Decreto DG Sanità n. 1818 del 06 marzo 2012, parte integrante del presente provvedimento, concernente condizioni e modalità per l'esecuzione della sopracitata sperimentazione clinica che prevede che la Società Opis:

- fornirà gratuitamente il farmaco sperimentale oggetto della Sperimentazione clinica ERENUMAB e il placebo secondo le modalità previste dalla normativa vigente, nelle quantità e modalità necessarie, oltre a tutti i supporti per la registrazione e la raccolta dati ed altro materiale eventualmente previsto dal Protocollo o comunque necessario all'esecuzione della sperimentazione;
- conformemente alle normative vigenti ha stipulato con la Compagnia HDI una Polizza di Assicurazione responsabilità civile Sperimentazioni cliniche n. 390-01579150-14037 approvata dal Comitato Etico;
- a copertura dei costi derivanti e/o generati dalla Sperimentazione, per ogni paziente eleggibile e valutabile incluso e trattato secondo il Protocollo e per il quale sarà consegnata/trasmessa la relativa scheda raccolta dati (CRF) completata e ritenuta valida da Novartis/CRO, corrisponderà gli importi nell'Art. 4 – Obbligazioni delle Parti della convenzione. Il corrispettivo totale a paziente completato e valutabile sarà di € 6.000,00 compreso di overhead;
- nel caso in cui alcuni pazienti arruolati non completassero l'intero ciclo di visite previsto dal protocollo, verserà alla Fondazione il corrispettivo calcolato sulla base del numero di visite effettivamente fatte da ciascun soggetto secondo lo schema riportato nell'allegato B della convenzione;
- corrisponderà alla Fondazione gli importi maturati trimestralmente, sulla base delle visite effettuate da ciascun paziente, a fronte di emissione di regolare fattura da parte della stessa, previo invio del rendiconto presentato dalla CRO/Sponsor;
- rimborserà altresì tutti gli esami di laboratorio e/o strumentali aggiuntivi e tutti i costi risultanti da attività mediche/diagnostiche non previste nel Protocollo o successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dal compenso sopra elencato e riconoscerà altresì gli importi per le procedure condizionali eseguite sulla base di quanto riportato nella tabella "Obbligazioni delle parti" di cui all'art. 4 della Convenzione;

CONSIDERATO che sarà competenza dell'UOC Economico Finanziaria e Controllo di Gestione:



- fatturare al Promotore il corrispettivo complessivo di € 6.000,0 compreso di overhead e oltre IVA se dovuta, per ciascun paziente che abbia completato l'intero ciclo di visite, secondo quanto previsto e con le modalità indicate nell'Art. 4 della già citata Convenzione;
- introitare i compensi derivanti dall'effettuazione della sperimentazione, quantificabili in presunti € 120.000,00 oltre IVA se dovuta al conto COGE n. 40203 (sperimentazione farmaci) del Bilancio d'esercizio di competenza;
- detrarre dall'importo di n.1 ECG per paziente per un costo complessivo pari ad € 11,60, n.3 MRI per paziente per un costo complessivo pari ad € 708,12 oltre al costo degli esami di laboratorio pari ad € 439.25 (come riportato nel Mod. 239 redatto a cura della Dr.ssa Licia Grazzi) e ripartire il restante importo conformemente a quanto previsto dall'art. 11 del Regolamento adottato con deliberazione del Consiglio di Amministrazione n. 129 del 30 Giugno 2017 dando atto che solo ad avvenuta conclusione della sperimentazione sarà possibile definire in maniera puntuale il valore dell'introito e la relativa imputazione agli esercizi finanziari di competenza;
- accantonare la quota non utilizzata al Conto COGE 3150508 (accantonamenti per quote inutilizzate contributi vincolati dell'esercizio da privati) come previsto nel D.L. 118/2011;

DATO ATTO che l'attività inerente lo studio in oggetto sarà svolta, ai sensi dell'art. 10 del Regolamento adottato con deliberazione del Consiglio di Amministrazione n. 129 del 30 Giugno 2017, dal personale dipendente interessato durante il normale orario di servizio, compatibilmente alle attività previste nei piani di lavoro;

PRESO ATTO che allo studio clinico in oggetto è stato assegnato dall'UOC Economico Finanziaria e Controllo di Gestione il seguente riferimento di Progetto **T19.20** c.c. 318.500;

DATO ATTO che le eventuali disponibilità sul trial al netto dei costi diretti, potrà essere utilizzata, previo incasso dei corrispettivi fatturati, ai sensi del vigente Regolamento;

RITENUTO pertanto di autorizzare la conduzione della sperimentazione clinica dal titolo: "Studio randomizzato, in doppio cieco, con disegno cross-over per valutare l'effetto di erenumab sulla funzionalità e sulla struttura delle reti neurali cerebrali a confronto con placebo in pazienti con emicrania episodica. (Studio RESET-BRAIN)", approvato dal Comitato Etico della Fondazione in data 8 maggio 2019 e contestualmente di procedere alla sottoscrizione della convenzione tra la Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta" e Opis, assegnando allo studio il codice identificativo di riferimento T19.20 – c.c. 318.500, che dovrà esser riportato su tutta la documentazione in ingresso/uscita riguardante lo studio;

SU PROPOSTA del Responsabile del Dipartimento di Ricerca e Sviluppo Clinico;



VISTE:

- l'attestazione di regolarità dell'istruttoria e legittimità del presente provvedimento espressa dal Responsabile della UOC proponente;
- l'attestazione di copertura economica da parte del Responsabile della UOC Economico Finanziaria e Controllo di Gestione;

RICHIAMATO l'art. 3 comma 6 del D.lgs. n. 502/1992 e s.m.i. che prevede testualmente:

"in caso di vacanza dell'ufficio o nei casi di assenza o di impedimento del Direttore Generale, le relative funzioni sono svolte dal Direttore Amministrativo o dal Direttore Sanitario su delega del Direttore Generale o, in mancanza di delega, dal direttore più anziano per età";

PRESO ATTO:

- del parere favorevole espresso, per quanto di rispettiva competenza, dal Direttore Sanitario e dal Direttore Amministrativo, così come previsto dall'art. 3 del Decreto Legislativo 30.12.1992 n. 502 e s.m.i.;
- del parere favorevole espresso dal Direttore Scientifico sostituto, così come previsto dall'art. 17 dello Statuto della Fondazione Besta;

DELIBERA

per le ragioni espresse in parte motiva:

- 1) di prendere atto del parere espresso favorevolmente dal Comitato Etico della Fondazione e l'autorizzazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco;
- 2) di autorizzare la Dr.ssa Licia Grazzi, Dirigente Medico dell' U.O.C. Neurologia 3 della Fondazione, ad effettuare lo Studio clinico profit dal titolo: "Studio randomizzato, in doppio cieco, con disegno cross-over per valutare l'effetto di erenumab sulla funzionalità e sulla struttura delle reti neurali cerebrali a confronto con placebo in pazienti con emicrania episodica. (Studio RESET-BRAIN)";
- 3) di procedere alla stipula della convenzione, di cui al testo allegato alla presente deliberazione, con la Società Opis, con durata dalla data di sottoscrizione fino al termine della Sperimentazione;
- 4) che l'introito derivante dal presente provvedimento, pari a complessivi € 120.000,0 è annotato ai conti di bilancio indicati nell'ultimo foglio della presente deliberazione;

 6

- 5) di dare atto che il presente provvedimento è stato assunto su proposta del responsabile del Dipartimento di Ricerca e Sviluppo Clinico e la sua esecuzione è affidata al medesimo quale responsabile del procedimento;
- 6) di trasmettere il presente provvedimento al Collegio Sindacale;
- 7) di dare atto che il presente provvedimento non è soggetto a controllo ai sensi dell'art. 17 comma 6 della Legge Regionale n. 33/2009 ss.mm.ii.

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO
(Dott. Luca Marcello MANGANARO)

IL DIRETTORE SANITARIO
(Dott.ssa Anna PAVAN)

IL DIRETTORE SCIENTIFICO
(Dott. ssa Maria Grazia BRUZZONE)

IL DIRETTORE GENERALE sostituto
(Dott.ssa Anna PAVAN)

ALLEGATI:

- Bozza di Convenzione (Allegato A)

OGGETTO: Approvazione studio profit dal titolo: "Studio randomizzato, in doppio cieco, con disegno cross-over per valutare l'effetto di erenumab sulla funzionalità e sulla struttura delle reti neurali cerebrali a confronto con placebo in pazienti con emicrania episodica. (Studio RESET-BRAIN)"

ATTESTAZIONE DI REGOLARITA' ISTRUTTORIA E LEGITTIMITA' DEL PROVVEDIMENTO

Si attesta la regolarità tecnico amministrativa:

Destinatario del provvedimento

- Struttura: U.O.C. Neurologia 3
- Centro di costo: 318.500

IL RESPONSABILE DELL'UOC PROPONENTE
(Dott. Renato Mantegazza) 
IL RESPONSABILE DEL PROCEDIMENTO
(Dott. Renato Mantegazza) 

Milano, 2 agosto 2019

ATTESTAZIONE COPERTURA ECONOMICA

Si attesta la regolarità contabile e l'imputazione a bilancio degli introiti e degli oneri derivanti dal presente provvedimento con annotazione:

() Bilancio Assistenza

() Bilancio Ricerca

Al Conto Economico degli esercizi di competenza

Conto COGE n. 303012501 (Costi sperimentazioni cliniche per consulenze sanitarie da terzi) per complessivi € 232,00

Conto COGE n. 40203 (Introiti per sperimentazione farmaci) per complessivi € 120.000,00

Rif. Trial T1920

Allo Stato Patrimoniale del Bilancio d'esercizio 2019

Conto COGE n. _____ (.....) per €

Impegno di spesa n. ____/2019

Allo Stato Patrimoniale del Bilancio d'esercizio 2020

Conto COGE n. _____ (.....) per €

Impegno di spesa n. ____/2020

(...) Il presente provvedimento non comporta alcun onere a carico del bilancio aziendale

UOC ECONOMICO FINANZIARIA E CONTROLLO DI GESTIONE
(Dott. Stefano Visconi) 

Milano, 13/8/19.....

CONVENZIONE TRA FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NEUROLOGICO "CARLO BESTA" E LA SOCIETÀ NOVARTIS FARMA S.p.A. CONCERNENTE CONDIZIONI E MODALITÀ PER L'ESECUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA "A RandomizEd, double-blind, cross-over Study to assess Erenumab effect on BRAIN networks function and structure in comparison to placebo in episodic migraine patients (RESET BRAIN)" - PRESSO LA STRUTTURA L'UOC Neuroalgologia - Centro Cefalee della Fondazione

Premesso:

- che è interesse della società Novartis Farma S.p.A., effettuare una sperimentazione denominata "A RandomizEd, double-blind, cross-over Study to assess Erenumab effect on BRAIN networks function and structure in comparison to placebo in episodic migraine patients (RESET BRAIN)" (di seguito per brevità "Sperimentazione") avente ad oggetto il Protocollo CAMG334AIT03, Codice Identificativo EudraCT 2018-004875-11 (di seguito "Protocollo"), presso la Divisione Neuroalgologia - Centro Cefalee della Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta; dette attività sono tutte quelle funzionali alla realizzazione della Sperimentazione, parte delle quali vengono sub-affidate alla CRO come specificato al paragrafo successivo;
- che Novartis Farma S.p.A. ha autonomamente disciplinato con la Contract Research Organization OPIS s.r.l (di seguito "CRO") l'affidamento delle attività connesse alla conduzione della Sperimentazione. Dette attività, ivi inclusa l'eventuale attività quale "applicant", sono dettagliate nella lettera di affidamento dei servizi dalla Società alla CRO sottomessa all'Autorità Competente e al Comitato Etico Regione Lombardia - sezione della Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano da parte di Novartis Farma S.p.A., che ha parimenti provveduto a nominare la CRO quale responsabile del trattamento dei dati personali ai sensi della vigente normativa comunitaria e nazionale in materia (Regolamento Generale sulla Protezione dei Dati Reg. UE 679/2016 e Codice in materia di Protezione dei Dati Personali Decreto Legislativo 196/2003, di seguito anche solo "Normativa sulla Protezione dei Dati");
- che il Protocollo costituisce parte integrante della presente convenzione e che costituiscono parte integrante anche tutti i documenti inviati al comitato etico e approvati dal medesimo, anche non allegati alla presente convenzione;
- che la sperimentazione potrà iniziare solo dopo l'emanazione del parere favorevole del Comitato Etico e l'approvazione dell'Autorità Competente, in conformità alla vigente normativa (^{1,2,3});
- che l'UOC Neuroalgologia - Centro Cefalee della Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta garantisce e dichiara di essere dotata delle necessarie ed idonee strutture nonché della esperienza e competenza adeguata per l'esecuzione della Sperimentazione, conformemente a quanto previsto dal D.M. 15/7/1997 e dal D. Lgs. 211/03;
- che il Comitato Etico Regione Lombardia - sezione Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano ha espresso il proprio parere favorevole alla Sperimentazione, in conformità al

PM

- DLgs n. 211 del 24.06.2003 e alle altre norme vigenti in materia, nella seduta del
- che Novartis Farma S.p.A. ha stipulato idonea assicurazione a copertura delle responsabilità civili derivante dall'esecuzione della Sperimentazione, in conformità alla normativa vigente;
 - che la sperimentazione clinica sui pazienti nell'ambito di tutte le strutture della Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta potrà essere operata solo nel pieno rispetto della dignità dell'uomo e dei suoi diritti fondamentali così come dettato dalla "Dichiarazione di Helsinki", dalle norme di "Good Clinical Practice" (GCP) emanate dalla Comunità Europea (così come recepiti dal Governo Italiano ed in accordo con le Linee Guida emanate dagli stessi organismi), in attuazione di quanto prevede inoltre la Convenzione del Consiglio d'Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano nell'applicazione della biologia e della medicina fatta ad Oviedo il 4 /4/1997 e, infine, secondo i contenuti dei codici italiani di deontologia medica delle professioni sanitarie e dei Regolamenti vigenti in materia, nonché nel rispetto delle leggi vigenti in materia di prevenzione della corruzione.

TRA

La Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta" (di seguito per brevità "**Fondazione**") con sede in Milano, Via Giovanni Celoria n. 11, Codice Fiscale n. 01668320151 e Partita IVA n. 04376340156, nella persona del Legale Rappresentante, il Dott. Andrea Gambini

E

Novartis Farma S.p.A. (di seguito per brevità "**Società**") con sede legale in Origgio (VA), Largo Umberto Boccioni n. 1, Codice Fiscale N. 07195130153, Partita IVA e Reg. Imprese Va N. 02385200122, REA 252021 in persona dei procuratori Dottor Renato Turrini e Dottoressa Gaia Simonetta Panina

SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE

ART. 1 - PREMESSA

Le premesse e gli eventuali allegati costituiscono parte integrante del presente contratto.

ART. 2 - REFERENTI DELLA SPERIMENTAZIONE

La Fondazione nomina quale Responsabile della Sperimentazione richiamata in premessa, a seguito di formale accettazione, la Dott.ssa Licia Grazzi, in servizio presso la Divisione Neuroalgologia - Centro Cefalee, in qualità di Sperimentatore Principale.

Il referente tecnico scientifico della Sperimentazione per conto della Società sarà la Dott.ssa Elisabetta Grillo la quale potrà nominare un responsabile di progetto ed avere contatti con i sanitari incaricati di programmare e di eseguire la Sperimentazione nel rispetto di quanto previsto dalla normativa richiamata in premessa.

La Fondazione accetta le visite di monitoraggio e di auditing che verranno eseguite presso la Divisione Neuroalgologia - Centro Cefalee da parte del personale della Società o di società terza da



questi incaricata al fine di verificare il corretto andamento della Sperimentazione.

ART. 3 – INIZIO SPERIMENTAZIONE E NUMERO PAZIENTI

La Sperimentazione avrà inizio dopo l'ottenimento delle necessarie autorizzazioni ai sensi della normativa vigente e dei regolamenti interni.

Presso il centro sperimentale della Fondazione saranno arruolati circa 20 pazienti (venti) pazienti entro Marzo 2020 (data stimata). Il reclutamento continuerà in ogni caso fino al raggiungimento del numero globale di pazienti previsti da protocollo, salvo diversa comunicazione in corso di studio.

Il numero complessivo massimo, tra tutti i centri partecipanti nel mondo, sarà di n. 120 (centoventi) pazienti.

La Società comunicherà tempestivamente per iscritto allo Sperimentatore la data di chiusura degli arruolamenti, o per raggiungimento del numero di pazienti complessivamente richiesto a livello internazionale o per scadenza dei tempi previsti, e lo Sperimentatore sarà quindi tenuto a svolgere la Sperimentazione solo su quei pazienti già arruolati alla data di detta comunicazione.

La Società non avrà alcuna responsabilità e non riconoscerà alcun compenso per i pazienti arruolati dallo Sperimentatore, su sua iniziativa, oltre il numero massimo concordato o in data successiva a quella della comunicazione di interruzione dell'arruolamento.

ART. 4 - OBBLIGAZIONI DELLE PARTI

4.1 La Società si impegna:

- a) Ad osservare tutte le istruzioni, le direttive e le raccomandazioni precisate nel parere del Comitato Etico.

- b) A fornire alla Fondazione i prodotti farmaceutici previsti dalla Sperimentazione AMG334, Erenumab (70mg/1mL in siringhe pre-riempite), l'eventuale placebo a propria cura e spese, con le modalità previste dalla normativa vigente, nelle quantità e modalità necessarie all'esecuzione della Sperimentazione, confezionati ed etichettati secondo quanto descritto dal Protocollo e dalla normativa applicabile. I farmaci debbono essere accompagnati da regolare documento di trasporto indirizzato alla farmacia riportante descrizione dei prodotti, quantità, lotto di preparazione, data di scadenza, eventuali particolari condizione di conservazione, il riferimento del protocollo sperimentale, il reparto a cui sono destinati, il nome del responsabile della sperimentazione. La farmacia della Fondazione assicura l'idonea conservazione dei prodotti da sperimentare adottando tutte le misure necessarie, fino alla distribuzione allo sperimentatore responsabile che dalla presa in carico ne risulterà consegnatario. Il consegnatario o persona da lui delegata cura la tenuta di un apposito registro di carico e scarico costantemente aggiornato.

c) Per quello che riguarda i prodotti residuali la Fondazione utilizzerà i prodotti sperimentali forniti dalla Società solo ed esclusivamente ai fini della Sperimentazione, impegnandosi inoltre a restituire allo stesso i volumi residuali al termine della Sperimentazione stessa, con spesa a carico della Società. La farmacia della Fondazione assicura l'idonea conservazione dei prodotti da sperimentare adottando tutte le necessarie misure, così come indicato preventivamente dalla Società nel protocollo o in apposito documento allegato, parte integrante della presente convenzione.

Per l'esecuzione della Sperimentazione la Società si impegna inoltre a fornire gratuitamente tutti i supporti necessari per la registrazione e la raccolta dati ed altro materiale eventualmente previsto dal protocollo o comunque necessario allo svolgimento della stessa (quale materiale di consumo : termometri, batterie, misuratori di glicemia, misuratori di pressione, bilance, siringhe, sacche per infusione, dipstick, test di gravidanza).

A copertura dei costi derivanti e/o generati dalla Sperimentazione, per ogni paziente eleggibile e valutabile incluso e trattato secondo il Protocollo e per il quale sarà consegnata/trasmessa la relativa CRF ("Case Report Form") completata e ritenuta valida dalla Società, alla Fondazione verranno corrisposti gli importi sotto indicati, in base alle attività svolte (importi in euro, IVA esclusa).

La Società si impegna a riconoscere alla Fondazione l'importo di € 6.000,00 (euro seimila,00) + I.V.A. per ogni paziente che abbia completato l'intero ciclo di visite previste dal Protocollo.

L'importo per singolo paziente che non abbia completato l'intero ciclo di visite sarà determinato in base al numero di visite effettuate, ovvero:

- 1^ Visita: € 400,00 + I.V.A.
- 2^ Visita: € 250,00 + I.V.A.
- 3^ Visita: € 1.300,00 + I.V.A.
- 4^ Visita: € 350,00 + I.V.A.
- 5^ Visita: € 350,00 + I.V.A.
- 6^ Visita: € 1.350,00 + I.V.A.
- 7^ Visita: € 350,00 + I.V.A.
- 8^ Visita: € 350,00 + I.V.A.
- 9^ Visita: € 1.300,00 + I.V.A.

La Società provvederà, inoltre, a rimborsare alla Fondazione tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche non previste nel Protocollo o successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dai compensi sopra elencati, qualora tali attività si rendano indispensabili a seguito di un'alterazione dello stato clinico del paziente causata dalla Sperimentazione stessa. Il rimborso sarà effettuato solo a condizione che tali attività e i relativi costi come da tariffario della Fondazione siano stati tempestivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto alla Società (fermo restando l'anonimato del paziente).

Gli importi di cui sopra comprendono lo svolgimento di tutte le attività necessarie alla conduzione della Sperimentazione, così come previsto dal Protocollo, fino al completamento di tutte le schede raccolta dati per i pazienti inclusi nella Sperimentazione e sono quindi comprensivi delle spese sostenute per gli esami di laboratorio e strumentali effettuati localmente.

Non vi sarà compenso, ad eccezione degli oneri fissi del Comitato Etico/Segreteria, per violazione dei criteri di inclusione e, comunque nel caso di non corretta e completa osservanza del protocollo.

Gli importi per visita/paziente del presente articolo, saranno corrisposti alla Fondazione su base semestrale (*giugno e dicembre*) a fronte di emissione di regolare fattura da parte della stessa, sulla base di rendiconto presentato dalla Società da inviare ai seguenti indirizzi: Novartis Farma S.p.A., Largo Umberto Boccioni n. 1, 21040 Origgio (VA), Codice Fiscale 07195130153, Partita IVA 02385200122

Le fatture dovranno essere intestate a Novartis Farma S.p.A., Largo Umberto Boccioni n. 1, 21040 Origgio (VA), Codice Fiscale 07195130153, Partita IVA 02385200122, dovranno riportare il numero d'ordine preventivamente comunicato dalla Società e dovranno essere trasmesse al sistema di interscambio informatico dell'Agenzia delle Entrate (SDI) come da normativa vigente.

Il codice SDI da utilizzare per l'invio delle fatture alla Società è IRKA1JB.

Il pagamento verrà effettuato entro 90 giorni data fattura. Il saldo verrà effettuato in ogni caso solamente dopo la consegna alla Società di tutte le schede raccolta dati compilate le cui queries siano state risolte siano state risolte ai seguenti riferimenti bancari:

Bonifico bancario intestato a Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta

C.F 01668320151

P.IVA 04376340156

Presso Banca Popolare di Sondrio – Agenzia 9

IBAN IT26 A056 9601 6080 0000 6200 X21

La finalizzazione del presente contratto assolve l'obbligo della Società di non gravare sulla finanza pubblica come stabilito dal DLgs 211/2003, in quanto gli importi riportati coprono tutte le prestazioni effettuate nell'ambito dello studio clinico in oggetto presso la Fondazione in cui si svolge la Sperimentazione.

La Società non è responsabile dei costi sostenuti nel caso in cui attività previste dalla Sperimentazione vengano effettuate presso altre strutture a meno che gli stessi siano stati precedentemente concordati e regolamentati da specifico incarico.

- 4.2 La Fondazione e lo Sperimentatore s'impegnano ad osservare tutte le istruzioni, le direttive e le raccomandazioni precisate nel parere del Comitato Etico.
- 4.3 La Fondazione e lo Sperimentatore si obbligano a tenere informati costantemente la Società e il Comitato etico sull'andamento della sperimentazione, in particolare per quanto concerne

l'eventuale verificarsi di eventi avversi gravi direttamente o non direttamente correlati alla somministrazione del farmaco sperimentale.

- 4.4 La documentazione inerente alla Sperimentazione che rimarrà in possesso della Fondazione, dovrà essere conservata per un periodo di almeno 15 anni dal termine della Sperimentazione. La Società ha l'obbligo di comunicare alla Fondazione il termine dell'obbligo della conservazione.
- 4.5 La Fondazione e lo Sperimentatore si impegnano a rendere disponibili tempestivamente alla Società le informazioni relative ad una eventuale radiazione dall'Albo dello Sperimentatore nel corso dello svolgimento della Sperimentazione, alla luce delle previsioni della sezione 306 (a) o (b) del "Federal Food, Drug and Cosmetic Act". La Fondazione e lo Sperimentatore dichiarano che non sussiste conflitto di interessi tra le Parti che possa pregiudicare lo svolgimento della Sperimentazione o le attività previste nel presente contratto. La Fondazione e lo Sperimentatore dichiarano inoltre che provvederanno ad informare tempestivamente la Società nel caso in cui qualsiasi conflitto di interessi possa emergere durante lo svolgimento della Sperimentazione; al contempo dichiarano che le attività previste nel presente contratto non comportano alcuna violazione di impegni assunti con soggetti terzi.
- 4.6 Al contempo, la Fondazione non potrà subappaltare le attività o parte delle attività della Sperimentazione ad un ente terzo, senza la preventiva autorizzazione scritta da parte della Società. In caso di subappalto, che sia quindi stato autorizzato dalla Società, in ogni caso la Fondazione rimarrà integralmente responsabile nei confronti della Società.

ART.5 - TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI

5.1 Ai sensi e a tutti gli effetti della Normativa sulla Protezione dei Dati la Fondazione e la Società sono ciascuno per gli ambiti di propria competenza, titolari autonomi, o a seconda dei casi, contitolari del trattamento dei dati dei pazienti correlate all'effettuazione della sperimentazione oggetto della presente convenzione. Il Responsabile del trattamento dei dati dei quali la Fondazione è Titolare è il Responsabile della Sperimentazione o Sperimentatore di cui al precedente art. 2, il quale, prima di iniziare la sperimentazione deve acquisire dal paziente il prescritto documento di consenso al trattamento dei dati personali. La Fondazione sarà responsabile della conservazione di tale documento. L'informativa e il consenso dei pazienti al trattamento dei dati personali sarà conforme a quanto approvato e condiviso dal Comitato etico, alle indicazioni previste dal provvedimento del Garante (Linee Guida 24 luglio 2008) e dalla Normativa sulla Protezione dei Dati.

5.2 La Società potrà inoltre comunicare, nel pieno rispetto della Normativa sulla Protezione dei Dati, i dati personali e particolari ad altre società dei rispettivi gruppi ed a società con cui collabora a livello internazionale per l'esecuzione di specifiche attività relative alla sperimentazione. I dati potranno essere trasmessi in territori situati al di fuori dell'Unione

Europea. La Società, il Responsabile ed i destinatari di comunicazioni adotteranno le adeguate misure per la tutela dei dati rispettivamente trasferiti

Gli obblighi e le disposizioni del presente articolo continueranno ad essere pienamente validi ed efficaci anche a seguito della risoluzione o cessazione per qualsiasi causa del presente Contratto.

ART. 6 - DATI PERSONALI DEI CONTRAENTI

Con la sottoscrizione del presente Contratto, ciascuna Parte dichiara di essere informata e acconsente all'utilizzo dei propri dati personali funzionali alla stipula e alla esecuzione del rapporto contrattuale in essere tra le medesime Parti. Tali dati potranno altresì essere comunicati a terzi in Italia e/o all'estero anche al di fuori dell'Unione Europea, qualora tale comunicazione sia necessaria in funzione degli adempimenti, diritti e obblighi, connessi all'esecuzione del presente Contratto.

Le Parti prendono altresì atto dei diritti a loro riconosciuti dalla Normativa sulla Protezione dei Dati. Le previsioni di cui al presente articolo assolvono i requisiti d'informativa e consenso di cui alla vigente normativa in materia di trattamento dei dati personali.

ART. 7 – DATI SCIENTIFICI: SEGRETEZZA, PROPRIETÀ, RISULTATI E POLITICA DI PUBBLICAZIONE

7.1 Salvo quanto disposto dal presente articolo 7, la Fondazione manterrà le informazioni correlate alla Sperimentazione nel più stretto riserbo e non divulgherà tali informazioni riservate a terzi senza il consenso scritto della Società. La Fondazione garantisce che l'obbligo alla riservatezza sarà esteso allo Sperimentatore e ai suoi collaboratori e a qualunque altra persona, estranea alla Fondazione, che, per qualsiasi motivo, dovesse venire a conoscenza di dati riservati. I presenti obblighi di riservatezza e confidenzialità rimarranno in vigore finché le informazioni non saranno rese di dominio pubblico da parte della Società.

7.2 La divulgazione dei dati dovrà avvenire secondo quanto previsto dalla vigente normativa^(3, 6) Il Promotore si assume inoltre la responsabilità della preparazione del Rapporto Clinico finale, che sarà inserito nell'apposita sezione dell'OsSC e tempestivamente inviato allo Sperimentatore da parte della Società o di società terza incaricata.

Affinché sia garantita la corretta raccolta e rielaborazione dei dati risultanti dalla Sperimentazione, lo Sperimentatore dovrà inviare il manoscritto alla Società prima della sua sottomissione per la pubblicazione. La Società avrà 60 giorni (silenzio – assenso), dal ricevimento del manoscritto, durante i quali potrà suggerire modifiche. Lo Sperimentatore accetterà di incorporare nella pubblicazione commenti che non siano in contrasto con l'attendibilità dei dati, con i diritti, con la sicurezza ed il benessere dei pazienti.

Laddove la Sperimentazione sia multicentrica, resta inteso che ogni eventuale pubblicazione da parte dello Sperimentatore potrà avvenire solo dopo la pubblicazione multicentrica effettuata dal Promotore, dalla Società o da terzo da questi designato. Laddove entro dodici (12) mesi dalla fine della sperimentazione multicentrica non sia stata avviata una pubblicazione ad opera del Promotore, della Società o del terzo da questi designato, lo Sperimentatore potrà pubblicare i

risultati ottenuti presso la Fondazione, nel rispetto di quanto contenuto nel presente art. 7.

7.3 Tutti i dati privi di elementi identificativi e quanto prodotto in relazione alla Sperimentazione, incluse tutte le schede raccolta dati, la documentazione, le informazioni, i materiali ed i risultati in qualsiasi forma generati nel corso dell'esecuzione della Sperimentazione, sono di proprietà del Promotore, al quale vengono trasferiti in virtù della presente Convenzione. La proprietà del promotore riguarderà pertanto tutti i dati scientifici e non i dati personali.

Eventuali risultati suscettibili di brevetto, derivanti direttamente dalla Sperimentazione, saranno in ogni caso di proprietà del Promotore nel rispetto delle normative vigenti. E' consentita anche in questo caso la pubblicazione dei risultati della Sperimentazione agli sperimentatori che vi abbiano preso parte fermo restando le procedure di verifica di cui al punto 7.2 precedente.

Lo Sperimentatore conserva il diritto di pubblicare il risultato della sperimentazione nel rispetto delle disposizioni vigenti, previo consenso della Società, fatti salvi i diritti di proprietà intellettuale. L'eventuale diniego alla pubblicazione deve essere adeguatamente motivato.

7.4 Gli obblighi e le disposizioni del presente articolo continueranno ad essere pienamente validi ed efficaci anche a seguito della risoluzione o cessazione per qualsiasi causa del presente contratto.

ART. 8. - COPERTURA ASSICURATIVA

Si dà atto che la Società, conformemente alle normative vigenti,⁽⁷⁾ ha stipulato con la compagnia HDI Global SE una Polizza di Assicurazione responsabilità civile Sperimentazioni cliniche n. 390-01579150-14037 approvata dal Comitato Etico.

ART. 9. - DECORRENZA DEL CONTRATTO

Le Parti convengono che la presente scrittura avrà validità a decorrere dalla data di ultima sottoscrizione della stessa, e rimarrà in vigore fino alla data di chiusura formale del centro sperimentale presso la Fondazione.

La data di termine della sperimentazione è prevista indicativamente entro il mese di Ottobre 2020.

ART. 10. - RECESSO - INTERRUZIONE ANTICIPATA -

La Società si riserva il diritto di recedere in qualunque momento, con preavviso scritto di 30 giorni, dalla convenzione stessa.

Tale preavviso verrà inoltrato tramite lettera raccomandata o PEC ed avrà effetto dal momento del ricevimento dell'altra parte.

Ciascuna delle parti della presente convenzione si riserva il diritto di interrompere immediatamente la Sperimentazione per gravi e documentate inadempienze dell'altra parte e in qualunque momento nel caso si abbia motivo, valido e documentabile, di ritenere che la prosecuzione della Sperimentazione possa rappresentare un rischio non accettabile per i pazienti. Al verificarsi dell'interruzione anticipata della Sperimentazione, la Società corrisponderà alla Fondazione i rimborsi spese e i compensi effettivamente maturati fino a quel momento, fatto

salvo quanto previsto dai precedenti commi, il presente contratto si intenderà risolto di diritto ai sensi dell'articolo 1456 c.c. qualora la sperimentazione non venga condotta in conformità al d.lgs. 6.11.2007 n. 200, al d.lgs. 24.06.2003 n. 211 e secondo le norme di Buona Pratica Clinica in vigore.

ART. 11. - REGISTRAZIONE E BOLLI.

Il presente atto è soggetto a registrazione solo in caso di uso. Le spese di bollo sono a carico della Società.

ART. 12. – FORO COMPETENTE E NORMATIVA APPLICABILE.

La normativa applicabile alla presente convenzione è quella dello Stato Italiano.
Per ogni eventuale controversia relativa all'interpretazione e/o all'esecuzione del presente contratto, non risolvibile in via amichevole, è competente, in via esclusiva, il Foro di Busto Arsizio, con espressa esclusione di qualsiasi altro Foro, generale e facoltativo.

ART 13 - MODIFICHE ED INTEGRAZIONI

In caso di contraddizioni tra le disposizioni del presente contratto (e/o di altri documenti) e quanto previsto dal Protocollo e dai suoi eventuali Emendamenti, prevarrà quest'ultimo.
Eventuali modifiche alla presente Convenzione potranno essere effettuate, previo accordo fra le Parti, solo tramite stesura di apposite modifiche scritte.
Le parti si danno reciprocamente atto che il contratto è stato negoziato in ogni sua parte e che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui agli artt. 1341 e 1342, c.c.
Letto, approvato e sottoscritto.

p. la Fondazione: Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta"

il Legale Rappresentante

Dott. Andrea Gambini

Data : _____ Firma : _____

p. la Società: Novartis Farma S.p.A.

i Procuratori

Dott. Renato Turrini

Data : _____ Firma : _____

Dott.ssa Gaia Simonetta Panina

Data : _____ Firma : _____

Per presa visione e accettazione

Il responsabile della sperimentazione

Dott.ssa Licia Grazi

Data : _____ Firma : _____