



Azienda Ospedaliera
Istituto Ortopedico
GAETANO PINI

Deliberazione n. 105

Del 19 MAR. 2013

Atti 183/72/182

Oggetto: autorizzazione ad effettuare, presso la Struttura Semplice Dipartimentale (S.S.D.) di Reumatologia dell'Età Evolutiva dell'Istituto, la sperimentazione clinica con il medicinale Belimumab, secondo le procedure previste dal Protocollo sperimentale n. BEL114055, dal titolo: "Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli per valutare la sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di belimumab, un anticorpo monoclonale anti-BLys, in aggiunta alla terapia standard, in pazienti pediatrici con Lupus Eritematoso Sistemico (LES)".

IL DIRETTORE GENERALE

Premesso:

- che la GlaxoSmithKline S.p.A., con sede legale in Verona, Via A. Fleming n. 2, intende promuovere, in qualità di Sponsor, la sperimentazione clinica in oggetto;
- che lo Sponsor intende, altresì, effettuare tale sperimentazione clinica presso la S.S.D. di Reumatologia dell'Età Evolutiva dell'Istituto, sotto la responsabilità della Dott.ssa Valeria Gerloni, Dirigente Medico responsabile della S.S.D. stessa, in qualità di Sperimentatore principale;
- che, a tal fine, lo Sponsor ha proposto al Direttore Generale di questa Azienda Ospedaliera di stipulare un'apposita convenzione, secondo il testo allegato al presente provvedimento, di cui costituisce parte integrante e sostanziale;

vista la nota del 4 giugno 2012, acquisita al protocollo generale aziendale n. 6711 in data 6 giugno 2012, con la quale la GlaxoSmithKline S.p.A. di Verona, in qualità di Sponsor, ha richiesto al Direttore Generale di questa Azienda Ospedaliera di autorizzare la Dott.ssa Valeria Gerloni ad effettuare la sperimentazione clinica in oggetto presso la S.S.D. di Reumatologia dell'Età Evolutiva dell'Istituto, in qualità di Sperimentatore principale, previa approvazione della sperimentazione stessa da parte del competente Comitato Etico locale;

preso atto:

- che la Dott.ssa Valeria Gerloni, Dirigente Medico responsabile della S.S.D. di Reumatologia dell'Età Evolutiva dell'Istituto, ha accettato l'incarico di condurre la sperimentazione clinica in oggetto, in qualità di Sperimentatore principale, mediante sottoscrizione del medesimo testo di convenzione citato in premessa;



Azienda Ospedaliera
Istituto Ortopedico
GAETANO PINI

Deliberazione n. 105	Del 19 MAR, 2013	Atti 183/72/182
-----------------------------	-------------------------	-----------------

- che la Dott.ssa Valeria Gerloni, in quanto responsabile della conduzione di tale sperimentazione clinica, ha provveduto - in conformità a quanto previsto dal vigente "Regolamento economico aziendale per la destinazione dei proventi derivanti dalla ricerca clinica" - alla stesura e sottoscrizione del relativo "Piano economico-finanziario e di attuazione del progetto di ricerca", che viene allegato al presente provvedimento come parte integrante e sostanziale dello stesso;
- che il competente Comitato Etico locale, nella seduta del 26 giugno 2012, ha espresso conforme parere favorevole all'esecuzione della sperimentazione clinica in oggetto, come acquisito agli atti n. 183/72/182 presso l'Ufficio di Segreteria del Comitato stesso;

precisato che la sperimentazione clinica in oggetto verrà condotta dallo Sperimentatore principale:

- secondo le procedure previste dal relativo Protocollo sperimentale n. BEL114055 e alle determinate condizioni indicate nel testo di convenzione allegato al presente provvedimento;
- in conformità alla normativa vigente in materia di sperimentazione clinica dei medicinali e in materia di trattamento e protezione dei dati personali;
- senza oneri economici a carico di questa Azienda Ospedaliera, del Servizio Sanitario Nazionale e del paziente;

visti i pareri favorevoli espressi, per quanto di rispettiva competenza, dal Direttore Amministrativo e dal Direttore Sanitario, ai sensi degli artt. 3 e 3bis del d.lgs. 502/92 s.m.i.;

DELIBERA

per i motivi di cui in premessa che qui si intendono integralmente trascritti:

- 1) **di autorizzare** - su conforme parere favorevole, espresso dal competente Comitato Etico locale nella seduta del 26 giugno 2012 - la Dott.ssa Valeria Gerloni ad effettuare la sperimentazione clinica in oggetto presso la S.S.D. di Reumatologia dell'Età Evolutiva dell'Istituto, in qualità di Sperimentatore principale;
- 2) **di approvare**, pertanto, il testo di convenzione allegato al presente provvedimento, di cui costituisce parte integrante e sostanziale;
- 3) **di prendere atto**:
 - che la Dott.ssa Valeria Gerloni, Dirigente Medico responsabile della S.S.D. di Reumatologia dell'Età Evolutiva dell'Istituto, ha



Azienda Ospedaliera
Istituto Ortopedico
GAETANO PINI

Deliberazione n. 105	Del 19 MAR, 2013	Atti 183/72/182
-----------------------------	-------------------------	-----------------

- accettato l'incarico di condurre la sperimentazione clinica in oggetto, in qualità di Sperimentatore principale, mediante sottoscrizione del medesimo testo di convenzione sopraccitato;
- che la Dott.ssa Valeria Gerloni, in quanto responsabile della conduzione di tale sperimentazione clinica, ha provveduto - in conformità a quanto previsto dal vigente "Regolamento economico aziendale per la destinazione dei proventi derivanti dalla ricerca clinica" - alla stesura e sottoscrizione del relativo "Piano economico-finanziario e di attuazione del progetto di ricerca", che viene allegato al presente provvedimento come parte integrante e sostanziale dello stesso;
 - che il competente Comitato Etico locale, nella seduta del 26 giugno 2012, ha espresso conforme parere favorevole all'esecuzione della sperimentazione clinica in oggetto, come acquisito agli atti n. 183/72/182 presso l'Ufficio di Segreteria del Comitato stesso;
- 4) **di precisare** che la sperimentazione clinica in oggetto verrà condotta dallo Sperimentatore principale:
- secondo le procedure previste dal relativo Protocollo sperimentale n. BEL114055 e alle determinate condizioni indicate nel testo di convenzione allegato al presente provvedimento;
 - in conformità alla normativa vigente in materia di sperimentazione clinica dei medicinali e in materia di trattamento e protezione dei dati personali;
 - senza oneri economici a carico di questa Azienda Ospedaliera, del Servizio Sanitario Nazionale e del paziente;
- 5) **di specificare** che le somme introitate verranno ripartite - in conformità a quanto previsto dal vigente "Regolamento economico aziendale per la destinazione dei proventi derivanti dalla ricerca clinica" - secondo le indicazioni contenute nel relativo "Piano economico-finanziario e di attuazione del progetto di ricerca", che viene allegato al presente provvedimento come parte integrante e sostanziale dello stesso;
- 6) **di prevedere** che gli introiti derivanti dal presente provvedimento saranno contabilizzati nel bilancio preventivo economico, per gli esercizi di competenza, di questa Azienda Ospedaliera;
- 7) **di dare atto** che il presente provvedimento non comporta oneri a carico dell'Azienda;



Azienda Ospedaliera
Istituto Ortopedico
GAETANO PINI

Deliberazione n. 105	Del 19 MAR, 2013	Atti 183/72/182
-----------------------------	-------------------------	-----------------

- 8) **di dichiarare** il presente provvedimento non soggetto a controllo preventivo, ai sensi dell'art. 18, comma 7, della L.R. n. 33/2009;
- 9) **di disporre** la pubblicazione della presente determinazione, dando atto che la stessa è immediatamente esecutiva, ai sensi dell'art. 18 comma 9 della L.R. n. 33/2009.

IL DIRETTORE GENERALE
(dott. Amedeo Tropicano)

CON I PARERI FAVOREVOLI DI COMPETENZA DEL

DIRETTORE AMMINISTRATIVO
(dott. Paolo Grazioli)

DIRETTORE SANITARIO
(dott. Nunzio A. Buccino)

S.S.I. Direzione Medica di Presidio

Si attesta la regolarità amministrativa e tecnica del presente provvedimento.

Responsabile del Procedimento: dott. Gianluigi Alemani

Pratica trattata da: dott. Gianluigi Alemani



Azienda Ospedaliera
Istituto Ortopedico
GAETANO PINI

Deliberazione n. 105	Del 19 MAR. 2013	Atti 183/72/182
----------------------	------------------	-----------------

RELAZIONE DI PUBBLICAZIONE

Si certifica che la presente deliberazione è stata pubblicata all'Albo Pretorio online di questa Azienda Ospedaliera, per rimanervi affissa per quindici giorni consecutivi.

Milano, li 19 MAR. 2013

U.O. AFFARI GENERALI E LEGALI
L'ASSISTENTE AMMINISTRATIVO
(Maria Cianchella)

L'atto si compone di n. 25 (venticinque) pagine, di cui n. 20 (venti) pagine di allegati parte integrante.

CONVENZIONE TRA l'Azienda Ospedaliera Istituto Ortopedico Gaetano Pini, con sede legale in Milano, Piazza Cardinal Ferrari n. 1, Codice Fiscale n. 80064670153 e Partita I.V.A. n. 00903310159, legalmente rappresentata dal Direttore Generale, Dott. Amedeo Tropiano, domiciliato per la carica in Milano, Piazza Cardinal Ferrari n. 1

E LA SOCIETÀ GlaxoSmithKline S.p.A., con sede Legale in Verona, Via A. Fleming, n. 2, capitale sociale € 65.250.000,00 interamente versato, società unipersonale sottoposta all'attività di direzione e coordinamento di GlaxoSmithKline plc, numero di iscrizione al Registro delle Imprese di Verona, Codice Fiscale e Partita I.V.A. n. 00212840235, nella persona del Dott. Giuseppe Recchia, in qualità di Direttore Medico e Scientifico

CONCERNENTE CONDIZIONI E MODALITA' PER L'ESECUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA: "Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli per valutare la sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di belimumab, un anticorpo monoclonale anti-BLys, in aggiunta alla terapia standard in pazienti pediatrici con Lupus Eritematoso Sistemico (LES)"

PRESSO LA STRUTTURA S.S.D. di Reumatologia dell'Età Evolutiva, afferente al Dipartimento di Reumatologia dell' Azienda Ospedaliera Istituto Ortopedico Gaetano Pini di Milano

Premesso:

che con istanza in data 4 giugno 2012 la società GlaxoSmithKline SpA., con sede in Verona, Via A. Fleming, n. 2 ha richiesto al Direttore Generale e al Comitato Etico dell'A.O. Istituto Ortopedico Gaetano Pini la pertinente autorizzazione ad effettuare la Sperimentazione clinica, dal titolo: "Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli per valutare la sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di belimumab, un anticorpo monoclonale anti-BLys, in aggiunta alla terapia standard in pazienti pediatrici con Lupus Eritematoso Sistemico (LES)", Codice Protocollo n. BEL114055 e numero EudraCT 2011-000368-88 (di seguito per brevità la "Sperimentazione")

- 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 (D. Lgs. n. 211 del 24/06/2003, D. Lgs. n. 200 del 06/11/2007 e D.M. del 21/12/2007 e successivi aggiornamenti);
- che la sperimentazione clinica sui pazienti nell'ambito di tutte le strutture dell'A.O. Istituto Ortopedico Gaetano Pini 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

GlaxoSmithKline S.p.A.



GlaxoS

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

l'Azienda Ospedaliera Istituto Ortopedico Gaetano Pini (di seguito per brevità "**Azienda**") con sede in Milano, Piazza Cardinal Ferrari n. 1, Codice Fiscale n. 80064670153 e Partita I.V.A. n. 00903310159, nella persona del Legale Rappresentante, Dott. Amedeo Tropiano, Direttore Generale, domiciliato per la carica in Milano, Piazza Cardinal Ferrari n. 1

E

La Società GlaxoSmithKline S.p.A. (di seguito per brevità "**Promotore**"), con sede Legale in Verona, Via A. Fleming, n. 2, capitale sociale € 65.250.000,00 interamente versato, società unipersonale sottoposta all'attività di direzione e coordinamento di GlaxoSmithKline plc, numero di iscrizione al Registro delle Imprese di Verona, Codice Fiscale e Partita I.V.A. n. 00212840235, nella persona del Dott. Giuseppe Recchia, in qualità di Direttore Medico e Scientifico,

SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE

ART. 1 - PREMESSA

Le premesse e gli eventuali allegati costituiscono parte integrante della presente convenzione.

ART. 2 - REFERENTI DELLA SPERIMENTAZIONE

L'Azienda nomina quale Responsabile della Sperimentazione richiamata in premessa, a seguito di formale accettazione, la Dott.ssa Valeria Gerloni, in servizio presso la Struttura Semplice Dipartimentale di Reumatologia dell'Età Evolutiva, afferente al Dipartimento di Reumatologia dell'Azienda, in qualità di Sperimentatore Principale (di seguito per brevità "**Sperimentatore**").

Il referente tecnico scientifico della Sperimentazione per conto del Promotore sarà la Dr.ssa Maria Giovanna Benetazzo, 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.

L'Azienda accetta le visite di monitoraggio e di auditing che verranno eseguite presso la S.S.D. di Reumatologia dell'Età Evolutiva da parte del personale del Promotore o di società terza incaricata dal Promotore, al fine di verificare il corretto andamento della Sperimentazione.

ART. 3 - INIZIO SPERIMENTAZIONE E NUMERO PAZIENTI

GlaxoSmithKline S.p.A.


Testo di convenzione redatto secondo lo schema di contratto per la conduzione di sperimentazioni cliniche approvato con Decreto della Direzione Generale Sanità del 6 marzo 2012, n 1818 allegato 1 (Bollettino Ufficiale - Serie Ordinaria n. 11 del 12 marzo 2012).

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

Presso il centro sperimentale dell'Azienda saranno arruolati circa 2 pazienti entro il 3.12.2014. 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. 100 pazienti.

Essendo una Sperimentazione multicentrica ad arruolamento competitivo a livello internazionale, il numero di pazienti per centro può variare, in più o in meno, in funzione della capacità d'arruolamento di ciascuno.

Le Parti prendono atto che un eventuale aumento del numero di pazienti da arruolare presso il centro sperimentale dell'Azienda dovrà essere preventivamente concordato per iscritto tra le parti, sentito il parere dello Sperimentatore, e successivamente notificato al comitato Etico locale.

Trattandosi di Sperimentazione multicentrica, il Promotore ha affidato all'IRCCS Istituto Giannina Gaslini di Genova, nella persona della Dott.ssa Stefania Viola, la responsabilità del coordinamento di tutti i centri partecipanti alla Sperimentazione, tra cui, per quanto qui interessa, l'Azienda, nella persona della Dott.ssa Valeria Gerloni. Il Promotore 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.

Il Promotore 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

GlaxoSmithKline S.p.A.

ART. 4 - OBBLIGAZIONI DELLE PARTI

4.1 Il Promotore si impegna:

- a) ad osservare tutte le istruzioni, le direttive e le raccomandazioni precisate nel parere del Comitato Etico.
- b) a fornire all'Azienda, tramite la Farmacia i prodotti oggetto dello studio (Belimumab, Placebo, sacche da infusione), a propria cura e spese, con le modalità previste dalla normativa vigente (D. Lgs. n. 211 del 24/06/2003 e DM del 21/12/2007 e aggiornamenti), 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, il reparto a cui sono destinati, il nome del responsabile della sperimentazione. La Farmacia assicura l'idonea conservazione dei prodotti da sperimentare adottando tutte le misure necessarie, fino alla distribuzione allo Sperimentatore, 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.

Per quello che riguarda i prodotti residuali o scaduti, l'Azienda utilizzerà i prodotti sperimentali forniti dal Promotore solo ed esclusivamente ai fini della Sperimentazione, impegnandosi inoltre a restituire allo stesso il farmaco sperimentale non utilizzato e/o scaduto durante e al termine della Sperimentazione, con spese a carico del Promotore. La Farmacia dell'Azienda assicura l'idonea conservazione dei prodotti da sperimentare adottando tutte le necessarie misure, così come indicato preventivamente dal Promotore nel Protocollo o in apposito documento allegato, parte integrante della presente convenzione.

c) a fornire gratuitamente allo Sperimentatore tutti i supporti necessari per la registrazione e la raccolta dati ed altro materiale eventualmente previsto dal Protocollo o comunque necessario all'esecuzione della Sperimentazione (quale ad es.: la modulistica).

d) a versare all'Azienda l'importo di Euro 3.000,00, a copertura degli oneri di funzionamento del Comitato Etico locale; tale importo verrà corrisposto all'Azienda, mediante bonifico bancario e dietro presentazione di regolare fattura, entro 60 giorni dal ricevimento della stessa, successivamente alla data di sottoscrizione della presente convenzione.

e) a corrispondere all'Azienda, a copertura dei costi derivanti e/o generati dalla Sperimentazione e in base alle attività svolte, gli importi sotto indicati 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 dal Promotore.

GlaxoSmithKline S.p.A.

Il compenso concordato con lo Sperimentatore per la conduzione della **Parte A della Sperimentazione** è di complessivi Euro 13.500,00 (tredicimilacinquecento/00), oltre ad IVA, per ogni CRF relativa a paziente che completa la sola parte A dello studio, inclusa la relativa visita di F/U. La cifra è comprensiva di tutti i costi relativi agli esami ed alle attività previste dal Protocollo ed è risultante dalla somma delle seguenti voci: Visita di Screening: Euro 900,00, oltre ad IVA, comprensivo di Euro 50,00 (cinquanta/00) da corrispondere alla Cardiologia dell'Azienda che eseguirà e refererà l'ECG previsto allo screening ;

Visita Day 0 (Week 0): l'importo di Visita di Screening + Euro 1.200,00 oltre ad IVA.

Visita Day 14 (Week 2) : l'importo delle Visite precedenti + Euro 950,00 oltre ad IVA.

Visita Day 28 (Week 4) : l'importo delle Visite precedenti + Euro 500,00 oltre ad IVA.

Visita Day 56 (Week 8) : l'importo delle Visite precedenti + Euro 1.000,00 oltre ad IVA

Visita Day 84 (Week 12) : l'importo delle Visite precedenti + Euro 670,00 oltre ad IVA

Visita Day 112 (Week 16) : l'importo delle Visite precedenti + Euro 650,00 oltre ad IVA

Visita Day 140 (Week 20) : l'importo delle Visite precedenti + Euro 650,00 oltre ad IVA

Visita Day 168 (Week 24) : l'importo delle Visite precedenti + Euro 1.050,00 oltre ad IVA

Visita Day 196 (Week 28) : l'importo delle Visite precedenti + Euro 650,00 oltre ad IVA

Visita Day 224 (Week 32) : l'importo delle Visite precedenti + Euro 650,00 oltre ad IVA

Visita Day 252 (Week 36) : l'importo delle Visite precedenti + Euro 670,00 oltre ad IVA

Visita Day 280 (Week 40) : l'importo delle Visite precedenti + Euro 650,00 oltre ad IVA

Testo di convenzione redatto secondo lo schema di contratto per la conduzione di sperimentazioni cliniche approvato con Decreto della Direzione Generale Sanità del 6 marzo 2012, n 1818 allegato 1 (Bollettino Ufficiale - Serie Ordinaria n. 11 del 12 marzo 2012).

Visita Day 308 (Week 44) : l'importo delle Visite precedenti + Euro 650,00 oltre ad IVA
Visita Day 336 (Week 48) : l'importo delle Visite precedenti + Euro 650,00 oltre ad IVA
Visita 364 (Week 52 o Exit visit- di fine Parte A o inizio parte B o C): l'importo delle Visite precedenti + Euro 1.080,00 oltre ad IVA

Visita di post-treatment follow up (solo per i pazienti che non proseguono con la parte B o C dello studio): l'importo delle Visite precedenti + Euro 930,00 oltre ad IVA

Per la **Parte B della Sperimentazione**, che avrà durata massima di 10 anni dalla prima somministrazione di belimumab, il compenso concordato con lo Sperimentatore è di complessivi Euro 54.900,00 (cinquantaquattromilanovecento/00) oltre ad IVA per ogni Scheda Raccolta Dati relativa a paziente che completa la parte B dello studio inclusa la relativa visita di F/U nel caso il paziente non prosegua con la parte C.

La cifra è comprensiva di tutti i costi relativi agli esami ed alle attività previste dal protocollo, risultante dalla somma delle seguenti voci:

Visita mensile per un totale massimo di 120 visite. Per ciascuna visita mensile saranno corrisposti Euro 450,00 oltre ad IVA.

Visita di post-treatment follow up (solo per i pazienti che non proseguono con la C dello studio): l'importo delle Visite precedenti + Euro 900,00 oltre ad IVA

I pazienti che interrompono il trattamento o durante la parte A o durante la parte B, entreranno nella Parte C della sperimentazione che avrà durata massima di 10 anni dalla prima somministrazione di belimumab e in cui sono previste un massimo di 13 visite in totale (le prime 3 a cadenza mensile e le successive una volta all'anno). Per ciascuna visita saranno corrisposti euro 350,00 (trecentocinquanta/00) oltre ad IVA per un corrispettivo massimo totale di Euro 4.550 (quattromilacinquecentocinquanta/00) oltre ad IVA. La cifra è comprensiva di tutti i costi relativi agli esami ed alle attività previste dal protocollo.

Il periodo di follow up complessivo costituito dalla parte B in trattamento in aperto e/o dalla parte C senza trattamento potrà durare un massimo 10 anni dalla prima somministrazione di belimumab.

Sarà inoltre corrisposto all'Azienda, a titolo di incremento del corrispettivo dovuto da GSK per l'esecuzione della Sperimentazione, un ammontare pari agli oneri sostenuti dall'Azienda stesso per il rimborso delle spese sostenute dalle famiglie dei pazienti arruolati (viaggi, pasti e soggiorno qualora necessario), come previsto dalla normativa vigente in materia di sperimentazioni cliniche nel caso di malattia rara (art. 6.1.2.8 sugli Accordi finanziari del Decreto del Ministero della Salute , 21.12.2007), dietro presentazione di regolare fattura da parte dell'Azienda, assoggettata ad I.V.A. all'aliquota ordinaria. Alla fattura dovrà esser allegata una rendicontazione anonima delle spese, (ad esempio codificando i pazienti con un numero o una sigla). Si precisa che il centro sperimentatore avrà l'obbligo di esibire i documenti a supporto delle spese addebitate in caso di richiesta da parte delle competenti autorità finanziarie.

Tutti gli esami di laboratorio aggiuntivi rispetto alla comune pratica clinica richiesti dal Protocollo, così come approvato dal Comitato etico, verranno effettuati centralmente o saranno finanziati a parte e non graveranno in alcun modo sull'Azienda.

Tutti gli esami strumentali aggiuntivi rispetto alla comune pratica clinica richiesti dal

GlaxoSmithKline S.p.A.



Protocollo, così come approvato dal Comitato etico, saranno finanziati a parte e non graveranno in alcun modo sull' Azienda.

Qualora il paziente interrompesse la Sperimentazione prima del termine previsto dal Protocollo, il corrispettivo della corrispondente Scheda Raccolta Dati verrà calcolato sommando quanto dovuto per le visite effettuate fino all'uscita prematura dalla stessa.

Il Promotore provvederà, inoltre, a rimborsare all'Azienda 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 dell'Azienda siano stati tempestivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto al Promotore (fermo restando l'anonimato del paziente).

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 all'Azienda su base *annua (dicembre)*, a fronte di emissione di regolare fattura da parte della stessa, sulla base di rendiconto presentato dal Promotore da inviare ai seguenti indirizzi:

GlaxoSmithKline S.p.A. -

Clinica Support Specialist Unit – att.ne Sig.ra Antonella Casanova

Via Fleming, 2 – 37135 Verona

Il pagamento verrà effettuato entro 90 giorni data fattura. Il saldo verrà effettuato in ogni caso solamente dopo la consegna al Promotore di tutte le schede raccolta dati compilate le cui queries siano stato risolte.

Nelle fatture, da inviarsi a: GlaxoSmithKline SPA, Amministrazione Ricerca Clinica, dovranno essere espressamente indicati:

- Il codice del Protocollo;
- il seguente numero d'ordine "4500654118";
- il codice IBAN e le coordinate bancarie di riferimento,

in assenza dei quali le fatture potranno essere restituite al mittente.

- 4.2 L'Azienda e lo Sperimentatore s'impegnano ad osservare tutte le istruzioni, le direttive e le raccomandazioni precisate nel parere del Comitato Etico.
- 4.3 L'Azienda e lo Sperimentatore si obbligano a tenere informati costantemente il Promotore 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 dell'Azienda dovrà essere conservata per il periodo previsto dalla normativa vigente e dal Protocollo, ivi compresi i moduli di consenso al trattamento dei dati personali sottoscritti dai pazienti.
- 4.5 Lo Sperimentatore Responsabile dovrà consegnare al Promotore tutte le Schede Raccolta Dati (*in formato elettronico*) dei pazienti inseriti nella sperimentazione, accuratamente completate e con eventuali queries risolte. Le

GlaxoSmithKline S.p.A.



modalità di compilazione della Scheda Raccolta Dati elettronica sono descritte nell'allegato A) alla presente.

ART.5 - TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI

5.1 Ai sensi e a tutti gli effetti della normativa vigente (D. Lgs. 196/2003 "Codice in materia di protezione dei dati personali" e s.m.i. e Deliberazione n. 52 del 24/07/2008 del Garante della Privacy) l'Azienda e il Promotore 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 l'Azienda 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. L'Azienda 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 e alle indicazioni previste dal provvedimento del Garante (Linee Guida 24 luglio 2008) e da ogni eventuale ulteriore normativa, anche successiva, in materia.

L'Azienda avrà cura di diramare al proprio personale le istruzioni necessarie per un corretto, lecito e sicuro trattamento dei dati.

5.2 [(ove applicabile)] Il Promotore potrà inoltre comunicare, nel pieno rispetto della normativa vigente (D. Lgs. 196/2003 "Codice in materia di protezione dei dati personali" e s.m.i.) i dati personali e sensibili ad altre società dei rispettivi gruppi ed a società che collaborano con il Promotore 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. Il Promotore, 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 ed 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 vigente normativa in materia (D. Lgs. 196/2003 "Codice in materia di protezione dei dati personali" e s.m.i.). 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

GiaxoSmithKline S.p.A.



7.1 Salvo quanto disposto dal presente articolo 7, l'Azienda manterrà le informazioni correlate alla Sperimentazione nel più stretto riserbo e non divulgherà tali informazioni riservate a terzi senza il consenso scritto del Promotore. L'Azienda garantisce che l'obbligo alla riservatezza sarà esteso allo Sperimentatore e ai suoi collaboratori e a qualunque altra persona, estranea all'Azienda, 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 del Promotore.

7.2 La divulgazione dei dati dovrà avvenire secondo quanto previsto dalla vigente normativa (DM del 21/12/2007 e aggiornamenti e DM del 12/05/2006 e aggiornamenti).

Il Promotore si assume inoltre la responsabilità della preparazione del Rapporto Clinico finale, dell'inserimento dello stesso nell'apposita sezione dell'OsSC (nonché in altri eventuali registri pubblici accessibili via internet, ivi compreso il proprio Clinical Study Register) e dell'invio tempestivo allo Sperimentatore.

La prima pubblicazione dei risultati della Sperimentazione verrà effettuata a cura del Promotore, mentre la pubblicazione successiva da parte dei singoli centri di sperimentazione potrà avvenire solamente previa revisione del testo da pubblicare da parte del Promotore, al solo scopo di tutelare opportunamente eventuali diritti di riservatezza e/o di proprietà industriale.

Affinché sia garantita la corretta raccolta e rielaborazione dei dati risultanti dalla Sperimentazione, lo Sperimentatore dovrà inviare il manoscritto al Promotore prima della sua sottomissione per la pubblicazione. Il Promotore 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, 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, o del terzo da questi designato, lo Sperimentatore potrà pubblicare i risultati ottenuti presso l'Azienda, nel rispetto di quanto contenuto nel presente art. 7.

7.3 Tutti i dati privi di elementi identificativi dei pazienti 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 del Promotore, fatti salvi i diritti di proprietà intellettuale. L'eventuale diniego alla pubblicazione deve essere adeguatamente motivato.

GlaxoSmithKline S.p.A.



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 il Promotore, conformemente alle normative vigenti (DM del 14/07/2009) ha stipulato con la compagnia Assicurativa Ace Europe una Polizza di Assicurazione responsabilità civile Sperimentazioni cliniche n. 0101161CTC , approvata dal Comitato etico ,con massimale per persona non inferiore ad Euro 1.000.000,00 (unmilione/00) e per Protocollo di Euro 5.000.000,00 (cinquemilioni/00).

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 l'Azienda.

La data di termine della sperimentazione è prevista indicativamente entro 31.12.2024.

ART. 10. - AUDIT E VERIFICHE DA PARTE DEL PROMOTORE

Il Promotore avrà il diritto per tutta la durata del presente contratto, senza costi aggiuntivi, di effettuare audit e verifiche al fine di verificare il rispetto di tutto quanto qui previsto. L'Azienda si impegna a fornire la propria piena collaborazione nell'ambito di tale audit, fornendo prontamente copia di tutta la documentazione richiesta ed ogni altra utile evidenza al fine della verifica di adesione agli obblighi contrattuali, ivi incluso il rispetto delle leggi in materia di prevenzione della corruzione.

ART. 11. - RECESSO - INTERRUZIONE ANTICIPATA

Il Promotore 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, il Promotore corrisponderà all'Azienda i rimborsi spese e i compensi effettivamente maturati fino a quel momento e debitamente documentati dietro presentazione di regolare fattura e previa consegna al Promotore delle Schede Raccolta Dati sino a quel momento compilate.

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. 12. - RISOLUZIONE PER INADEMPIMENTO

GlaxoSmithKline S.p.A.



Il Promotore avrà il diritto di risolvere anticipatamente la presente convenzione per inadempimento grave, ai sensi dell'art. 1456 c.c., fatte salve ulteriori conseguenze sotto il profilo del risarcimento danni, nei seguenti casi:

- a. violazione delle obbligazioni di cui alla legislazione sulle sperimentazioni cliniche;
- b. violazione delle leggi in materia di prevenzione della corruzione;
- c. false dichiarazioni dell'Azienda;
- d. cessione della convenzione parziale o totale senza preventiva ed esplicita autorizzazione scritta da parte del Promotore.

ART. 13. – PREVENZIONE DELLA CORRUZIONE, OSSERVANZA DELLE LEGGI ED OBBLIGHI DELL'AZIENDA

L'Azienda, in quanto ente pubblico, è sottoposta alla normativa Italiana, ed attua ogni sua iniziativa nel pieno rispetto dei principi di correttezza, efficienza, trasparenza, pubblicità, imparzialità ed integrità, evitando di porre in essere comportamenti corruttivi, di cui dovrebbe rendere conto nelle debite sedi.

L'Azienda dichiara dunque che, anche nell'esecuzione del presente contratto, agirà nel pieno rispetto della normativa suddetta per qualsiasi attività condotta dal proprio personale, ovvero da terzi appaltatori dell'Azienda.

Similmente il Promotore, che considera tutti i suddetti principi ed elevati standard etici come valori primari ed irrinunciabili in tutte le proprie attività, ha introdotto un programma finalizzato a prevenire la corruzione in ogni sua forma ed espressione, applicando i più rigorosi criteri di correttezza ed appropriatezza in tutte le proprie transazioni e collaborazioni con chicchessia.

Il documento integrale "Linee Guida GSK per la prevenzione della corruzione" è reso disponibile dal Promotore all'indirizzo internet www.gsk.it, sezione Pubblicazioni.

Alla luce di quanto sopra, l'Azienda dichiara e garantisce che, eccetto quanto eventualmente comunicato per iscritto al Promotore prima della stipula della presente Convenzione:

- Al meglio delle sue conoscenze, non ha notizie di procedimenti in corso o già sanzionati nei confronti dell'Azienda, dei propri amministratori, per reati di frode o corruzione, nè alcuno degli sperimentatori responsabili è stato sospeso dall'esercizio della professione ovvero radiato dall'Ordine professionale di appartenenza;
- rispetterà la normativa italiana applicabile in materia di anti-corruzione;
- non detiene alcun interesse che –direttamente o indirettamente- possa confliggere con i principi suddetti, ovvero compromettere la corretta esecuzione dell'incarico affidato dal Promotore;
- non ha fatto e non farà, offerte o promesse di pagamento "di denaro o altra utilità", né direttamente né indirettamente, ad alcun terzo per finalità corruttive, al fine di assicurare un indebito vantaggio al Promotore;
- qualsiasi pagamento da parte del Promotore sarà indipendente da qualsiasi decisione dell'Azienda relativa alla scelta di medicinali da parte di medici e/o farmacisti che operano per e nell'Azienda;
- tratterà debitamente ogni transazione economica, come previsto dalla normativa vigente in tema di contabilità e tracciabilità dei flussi finanziari.

ART.14. – CESSIONE

GlaxoSmithKline S.p.A.



Testo di convenzione redatto secondo lo schema di contratto per la conduzione di sperimentazioni cliniche approvato con Decreto della Direzione Generale Sanità del 6 marzo 2012, n 1818 allegato 1 (Bollettino Ufficiale - Serie Ordinaria n. 11 del 12 marzo 2012).

L'Azienda si impegna a non delegare o cedere alcuno dei suoi diritti o obblighi derivanti dalla convenzione senza il consenso scritto del Promotore .

ART. 15. - REGISTRAZIONE E BOLLI.

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

ART. 16. - 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 Verona, con espressa esclusione di qualsiasi altro Foro, generale e facoltativo.

ART 17 - MODIFICHE ED INTEGRAZIONI

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.

Per l'Azienda Ospedaliera
Istituto Ortopedico Gaetano Pini

Il Direttore Generale
Dott. Amedeo Salvatore Trepiano

Firma : _____

Data : 19 MAR. 2013

Per il Promotore GlaxoSmithKline S.p.A.

Il Direttore Medico e Scientifico
Dott. Giuseppe Recchia

Firma : _____

Data : 22/4/2015

Per presa visione e accettazione

Il responsabile della Sperimentazione
Dott.ssa Valeria Gerloni

Firma : Valeria Gerloni

Data : 7/3/2013



ALLEGATO A)

MODALITA' DI COMPILAZIONE DELLA SCHEDA RACCOLTA DATI "INFORM"

Modalità compilazione Scheda Raccolta Dati

- (i) Lo Sperimentatore Responsabile ed i Co-Sperimentatori si renderanno disponibili per il training sull'uso della Scheda Raccolta Dati elettronica InForm (di seguito "CRF InForm").
- (ii) CRF InForm verrà utilizzata solo per la Sperimentazione e secondo le istruzioni fornite da GSK.
- (iii) La CRF InForm sarà utilizzata solo dal personale designato dallo Sperimentatore Responsabile per inserire i dati richiesti dal Protocollo della Sperimentazione.
- (iv) Le informazioni da inserire nella CRF InForm relative alle visite dei soggetti partecipanti alla Sperimentazione, devono essere inserite in modo completo entro tre (3) giorni dalla visita del soggetto o, se del caso, dal ricevimento dei risultati di test del soggetto richiesti dal Protocollo.
- (v) Tutte le richieste di chiarimenti (Query) emesse da GSK devono essere completate dallo Sperimentatore Responsabile o dai Co-Sperimentatori e restituite a GSK entro sette (7) giorni o, nel caso della pulizia finale dei dati, entro un (1) giorno, o entro il tempo che verrà eventualmente definito e comunicato da GSK.
- (vi) Al completamento della Sperimentazione, o su richiesta di GSK, l'Azienda restituirà a GSK il materiale e la documentazione forniti per il training sulla CRF InForm.

GlaxoSmithKline S.p.A.



PIANO ECONOMICO-FINANZIARIO E DI ATTUAZIONE DEL PROGETTO DI RICERCA CLINICA

- sperimentazione clinica di medicinale
 sperimentazione clinica di dispositivo medico
 studio osservazionale (non interventistico)
 studio di ricerca genetica
- sponsorizzata/o (a fini di lucro)
 spontanea/o (no-profit)

INFORMAZIONI GENERALI

Codice: BEL114055

Titolo: "Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli per valutare la sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di belimumab, un anticorpo monoclonale anti-BLys in aggiunta alla terapia standard in pazienti pediatrici con Lupus Eritematoso Sistemico LES."

Promotore (Sponsor): Società Farmaceutica GlaxoSmithKline S.p.A.

Contract Research Organisation (CRO): non pertinente

Farmaco/Dispositivo: farmaco Belimumab (GSK1550188)

Indicazione terapeutica: Lupus Eritematoso Sistemico LES

Responsabile della ricerca: Dott.ssa Valeria Gerloni

Unità Operativa: S.S.D. di Reumatologia dell'Età Evolutiva - Dipart. Reumatologia

Fase dello studio: III

Numero di pazienti da arruolare: 2 pazienti

Durata dello studio: 10 anni (circa)

BUDGET

(al netto della trattenuta fissa pari al 15 % per spese generali e oneri vari aziendali come da Regolamento economico aziendale - prg. 4.2, lett. C)

Stanziamiento economico per paziente: fase A: € 13.500,00 +IVA / fase B: € 54.900,00 +IVA

Stanziamiento economico complessivo presunto: € 68.400,00 +IVA -15% = € 58.140,00

DICHIARAZIONE DI ASSUNZIONE DI RESPONSABILITA'

(da parte del medico responsabile del progetto di ricerca clinica)

La sottoscritta, Dott.ssa Valeria Gerloni
Responsabile della SS di Reumatologia Infantile,
in qualità di medico responsabile del progetto di ricerca clinica in oggetto, dichiara,
sotto la propria responsabilità, che l'Azienda Ospedaliera non sosterrà alcun costo
aggiuntivo per l'attuazione del progetto stesso e che il medesimo verrà svolto senza
oneri a carico del Servizio Sanitario Nazionale e/o del paziente.

Firma Valeria Gerloni

Milano, 7-3-2013

La Responsabile del progetto di ricerca, Dott.ssa Valeria Gerloni

Firma Valeria Gerloni

Milano, 7-3-2013

APPROVAZIONE

(da parte del Comitato Etico locale)

Data di approvazione del Comitato Etico locale: _____

Il Presidente del Comitato Etico, Prof. Alberto Panerai

Firma Alberto Panerai



Milano, 12.3.2013

AUTORIZZAZIONE

(da parte del Direttore Generale dell'Azienda Ospedaliera)

Data di autorizzazione: _____

Il Direttore Generale, Dott. Amedeo Salvatore Tropiano

Firma Amedeo Salvatore Tropiano

Milano, 19 MAR. 2013