

REGIONE DEL VENETO



ULSS7
PEDEMONTANA

Via dei Lotti, n. 40
36061 Bassano del Grappa (VI)
Codice fiscale e partita IVA 00913430245

N. 990 DEL 16/06/2023

DELIBERAZIONE
del

DIRETTORE GENERALE

Nominato con D.P.G.R. n. 26 del 26/02/2021

Coadiuvato dai sigg.:

DIRETTORE AMMINISTRATIVO

dott.ssa MICHELA CONTE

DIRETTORE SANITARIO

dr. ANTONIO DI CAPRIO

DIRETTORE DEI SERVIZI SOCIO – SANITARI

dott. EDDI FREZZA

OGGETTO: APPROVAZIONE DELL'EMENDAMENTO N. 3/2023 AL CONTRATTO SOTTOSCRITTO CON LA SOCIETA' JANSSEN - CILAG S.P.A RELATIVO ALLA SPERIMENTAZIONE CLINICA MULTICENTRICA FOR-PROFIT DAL TITOLO: "STUDIO RANDOMIZZATO, IN DOPPIO CIECO, CONTROLLATO CON PLACEBO DI FASE 3 SU APALUTAMIDE IN SOGGETTI CON CARCINOMA PROSTATICO AD ALTO RISCHIO, LOCALIZZATO O LOCALMENTE AVANZATO, CHE SONO CANDIDATI ALLA PROSTATECTOMIA RADICALE" E CAMBIO PRINCIPAL INVESTIGATOR

IL DIRETTORE GENERALE
DELL'AZIENDA ULSS 7 PEDEMONTANA
dott. Carlo Bramezza

Documento informatico firmato digitalmente ai sensi del D. Lgs n. 82/2005, del T.U. n. 445/2000 e norme collegate, il quale sostituisce il documento cartaceo e la firma autografa; il documento informatico è conservato digitalmente negli archivi informatici dell'Azienda.

Proponente: UOC AFFARI GENERALI
Anno Proposta: 2023 Numero Proposta: 1009/23

Il Dirigente, Direttore dell'UOC Affari Generali, nonché Responsabile del procedimento, attesta che la presente proposta di deliberazione è stata regolarmente istruita nel rispetto della vigente normativa nazionale, regionale e regolamentare: f.to Cristiano Galizian

Il Direttore dell'U.O.C. Affari Generali riferisce quanto di seguito.

Premesso che:

- con deliberazione n. 1477 del 05/08/2022 è stato approvato, in aggiornamento della disciplina aziendale regolata con la deliberazione n. 453 del 28/05/2014, il Regolamento aziendale sulla gestione delle sperimentazioni cliniche profit e no-profit, comprensivo anche della regolamentazione dei fondi per la gestione della ricerca con determinazione delle quote dei fondi stessi e fissazione dei criteri per l'attribuzione dei compensi;
- con deliberazione n. 1684 del 09/09/2022 sono stati aggiornati i componenti del Nucleo per la Ricerca Clinica Aziendale (N.R.C.) ai sensi della DGRV n. 2174 del 23/12/2016;
- il sistema di valutazione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso umano in Europa a partire dal 31/01/2023 è stato investito da notevoli cambiamenti procedurali, mediante la prevista piena applicazione del Regolamento Europeo in materia (EU) n. 536/2014;
- il predetto Regolamento (EU) infatti prevede la centralizzazione delle procedure di autorizzazione delle sperimentazioni cliniche e delle procedure amministrative attraverso un portale informatico unico a livello europeo;
- a livello nazionale è intervenuta la Legge n. 3 dell'11/01/2018 in materia di sperimentazione clinica e in data 7 febbraio 2023 sono stati pubblicati sulla Gazzetta Ufficiale, Serie Generale n. 31, quattro decreti del Ministro della Salute attuativi della Legge 3/12/2018, dalla cui entrata in vigore dipende la definitiva stabilizzazione del quadro regolatorio delle sperimentazioni cliniche in Italia, così come armonizzate a livello europeo dal Regolamento (UE) n. 536/2014;
- con la circolare del Ministero della Salute del 28 febbraio 2023 sono state date invece delle indicazioni per il coinvolgimento dei Comitati Etici nelle indagini cliniche relative ai dispositivi medici;
- nelle more dell'attuazione dei predetti Decreti, si applica la disciplina aziendale in vigore che verrà rivista secondo quanto definito dalla Regione del Veneto con DGR n. 330 del 29 marzo 2023.

Rilevato che:

- con deliberazione n. 1634 del 15/11/2019 è stato autorizzato lo studio clinico for-profit dal titolo *"Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo di fase 3 su apalutamide in soggetti con carcinoma prostatico ad alto rischio, localizzato o localmente avanzato, che sono candidati alla prostatectomia radicale"* - Codice protocollo n. 56021927PCR3011 - PROTEUS - e sottoscritto il relativo contratto con la Società Janssen-Cilag SpA;
- con deliberazione n. 2129 del 03/12/2021 è stato autorizzato e sottoscritto l'emendamento n. 1/2021 al Contratto precedentemente stipulato tra la società Janssen – Cilag SpA e l'Azienda ULSS 7 Pedemontana in ordine alla sperimentazione di cui sopra;
- con deliberazione n. 1389 del 22/07/2022 è stato autorizzato e sottoscritto l'ulteriore emendamento n. 2/2022 al Contratto con la società Janssen-Cilag SpA e l'Azienda ULSS 7 Pedemontana;
- in data 01/07/2022, ns. prot. 64238 del 18/07/2022, la Società Janssen-Cilag SpA, ha presentato al Comitato Etico per le sperimentazioni Cliniche della Provincia di Vicenza richiesta di approvazione di un ulteriore Emendamento sostanziale al Protocollo INT 7 **"Protocollo 7.0 & IB Ed. 16 di JNJ - 56021927 – Codice Emendamento: 2018-001746-34-018"**;
- il Comitato Etico di Vicenza ha espresso parere favorevole in ordine all'emendamento di cui sopra in occasione della seduta dell'11/10/2022, ns. prot n. 99812 del 15/11/2022, per l'aggiornamento

del protocollo - v. 7.0 del 14 aprile 2022 - e di alcuni aspetti economici indicati nel Contratto (3 modifica);

- le principali modifiche riguardano l'art. 3, l'art. 5 e l'Allegato A) del Contratto le quali consistono:
 - nella rimozione del limite di screen failure – visita braccio sperimentale dello studio principale – pag. 4 dell'Allegato A) del Contratto
 - nell'aggiornamento di alcuni importi indicati nell'allegato A) del Contratto:
 - a) braccio sperimentale del sottostudio – pag. 5
 - b) braccio standard of care del sottostudio – pag. 6
 - nell'aggiornamento della tabella per procedure extra-fee paziente - informazioni aggiuntive – pag. 6

per ulteriori dettagli si rinvia al Contratto che allegato alla presente proposta ne costituisce parte integrante e sostanziale;

- in data 05/10/2022, ns. prot. 88686 dell'11/10/2022, la Società Janssen-Cilag SpA, ha presentato al Comitato Etico per le sperimentazioni Cliniche della Provincia di Vicenza richiesta di approvazione di un ulteriore Emendamento sostanziale "**Addendum 1 IB Ed. 16 di JNJ-56021927 – Codice Emendamento: 2018-001746-34-019**";
- il Comitato Etico di Vicenza ha espresso parere favorevole in ordine all'emendamento di cui sopra in occasione della seduta del 13/12/2022, ns. prot n. 113170 del 29/12/2022, per l'aggiornamento del modulo consenso informato dello Studio e del Sottostudio e le relative lettere informative per il medico curante, emendati sulla base delle nuove informazioni di sicurezza;

Dato atto inoltre che:

- lo studio di cui sopra è attualmente in corso presso l'U.O.C. di Urologia del P.O. di Bassano, il cui *Principal Investigator* è il dr. Antonio Celia, Direttore della struttura citata, mentre il *Co-Investigator* è il dr. Bernardino De Concilio, dirigenti medici a rapporto di lavoro esclusivo fino al 31/12/2022, che dal 1° gennaio 2023 hanno optato per il rapporto di lavoro non esclusivo;
- con nota del 25/05/2023, ns. prot. n. 48182 del 06/06/2023, il dr. Antonio Celia - Direttore dell'U.O.C. di Urologia del P.O. Bassano - ha comunicato al N.R.C. Aziendale, al Comitato Etico per le sperimentazioni cliniche della Provincia di Vicenza e al Promotore il nominativo del dr. Giovanni Costa - dirigente medico a rapporto di lavoro esclusivo presso la struttura citata – quale *Principal Investigator*, in sostituzione dello stesso.
- ai ricercatori di cui sopra dalla data del 1° gennaio 2023, decorrenza del rapporto di lavoro non esclusivo, non spetta alcun compenso per l'attività di sperimentazione effettuata, così come disciplinato dal Regolamento Aziendale sulla gestione delle sperimentazioni cliniche profit approvato con deliberazione n. 1477 del 05/08/2022;

Tutto ciò premesso, il Direttore dell'U.O.C. Affari Generali, propone:

1. di prendere atto dei pareri favorevoli espressi dal Comitato Etico per le Sperimentazioni Cliniche della Provincia di Vicenza (CESC) in occasione delle sedute dell'11/10/2022 e del 13/12/2022 in ordine agli Emendamenti sostanziali di cui in premessa relativi allo studio for profit dal titolo "studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo di fase 3 su apalutamide in soggetti con carcinoma prostatico ad alto rischio, localizzato o localmente avanzato che sono candidati alla prostatectomia radicale" la cui documentazione è conservata agli atti della Segreteria del N.R.C.;
2. di prendere atto della sostituzione del Principal Investigator a partire dal 26/06/2023 e conseguentemente di autorizzare il dr. Giovanni Costa a svolgere l'attività sperimentale in orario aggiuntivo oltre a quello istituzionalmente dovuto, e remunerata con i proventi derivanti dalla sperimentazione secondo la disciplina della gestione dei fondi per l'attribuzione dei compensi agli sperimentatori (art. 12 del Regolamento sopracitato);

3. di approvare e sottoscrivere pertanto l'Emendamento n. 3/2023 al Contratto, parte integrante e sostanziale del presente provvedimento, precedentemente stipulato tra la società Janssen e l'Azienda ULSS 7 Pedemontana, relativo alla sperimentazione clinica for-profit di cui sopra;
4. di approvare il protocollo di studio aggiornato – versione 7.0 -, la cui documentazione è conservata agli atti della Segreteria del N.R.C., fermi e invariati tutti gli altri termini e condizioni di cui alla Convenzione e successive modificazioni ed integrazioni, ove non espressamente derogati e/o modificati dall'Emendamento n. 3 al Contratto.

IL DIRETTORE GENERALE

Vista la relazione e la proposta del Responsabile del procedimento;

Dato atto che il responsabile del Servizio competente ha attestato l'avvenuta regolare istruttoria della pratica, in ordine alla compatibilità con la vigente legislazione statale, regionale e regolamentare;

Visti:

- il decreto ministeriale 15/07/1997;
- la circolare del Ministero della Salute 02/09/2002 n. 6;
- il D.lgs 24/06/2003, n. 211;
- il decreto ministeriale 17/12/2004;
- la DGRV 28/12/2006, n. 4430;
- il decreto ministeriale 12/05/2006;
- il D.lgs 6/11/2007, n. 200;
- il decreto ministeriale 21/12/2007;
- la determinazione AIFA 20/03/2008;
- la DRGV 07/10/2008, n. 2855;
- la Legge 08/11/2012, n. 189 – Decreto Balduzzi;
- il decreto del Ministero della Salute 08/02/2013;
- la DRGV 28/06/2013 n. 1066;
- il Regolamento (UE) 16/04/2014, n. 536
- la Legge 11/01/2018, n. 3
- il D.M. 30/11/2021
- il Decreto 27/01/2023 recante” *Regolamentazione della fase transitoria ai sensi dell'art. 2, comma 15, della legge 11/01/2018, n. 3*”
- la DGRV 29/03/2023 n. 330

Acquisito il parere favorevole del Direttore Amministrativo, Sanitario e dei Servizi Socio-Sanitari, per quanto di rispettiva competenza

DELIBERA

1. di prendere atto dei pareri favorevoli espressi dal Comitato Etico per le Sperimentazioni Cliniche della Provincia di Vicenza (CESC) in occasione delle sedute dell'11/10/2022 e del 13/12/2022 in ordine agli Emendamenti sostanziali di cui in premessa relativi allo studio for-profit dal titolo “*studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo di fase 3 su apalutamide in soggetti con carcinoma prostatico ad alto rischio, localizzato o localmente avanzato che sono candidati alla prostatectomia radicale*” la cui documentazione è conservata agli atti della Segreteria del N.R.C.;

2. di prendere atto della sostituzione del *Principal Investigator* a partire dal 26/06/2023 e conseguentemente di autorizzare il dr. Giovanni Costa a svolgere l'attività sperimentale in orario aggiuntivo oltre a quello istituzionalmente dovuto, e remunerata con i proventi derivanti dalla sperimentazione secondo la disciplina della gestione dei fondi per l'attribuzione dei compensi agli sperimentatori (art. 12 del Regolamento sopracitato);
3. di approvare e sottoscrivere pertanto l'Emendamento n. 3/2023 al Contratto, parte integrante e sostanziale del presente provvedimento, precedentemente stipulato tra la società Janssen e l'Azienda ULSS 7 Pedemontana, relativo alla sperimentazione clinica for profit di cui sopra;
4. di approvare il protocollo di studio aggiornato – versione 7.0 -, la cui documentazione è conservata agli atti della Segreteria del N.R.C., fermi e invariati tutti gli altri termini e condizioni di cui alla Convenzione e successive modificazioni ed integrazioni, ove non espressamente derogati e/o modificati dall'Emendamento n. 3 al Contratto;
5. di dare atto che il presente provvedimento è soggetto a pubblicazione ai sensi dell'art. 23, lettera d) del D.L.vo 14 marzo 2013 n. 33;
6. di dare atto che la presente deliberazione viene pubblicata all'albo del sito istituzionale dell'Azienda per 10 gg. continuativi, inviata contestualmente al Collegio Sindacale e diventa esecutiva il giorno stesso della sua pubblicazione come da norma regolamentare approvata con deliberazione n. 1386 del 22/07/2022.

CONTRATTO DI SPERIMENTAZIONE CLINICA

TERZA MODIFICA AL CONTRATTO ECONOMICO**TRA**

L'Azienda U.L.SS. 7 Pedemontana Bassano (di seguito "Azienda"), con sede in Bassano del Grappa (VI), Via dei Lotti, 40, C.F. e P.IVA 00913430245, nella persona del Direttore Generale, dott. Carlo Bramezza nato a Treviso il 04.05.1967 **in qualità di Direttore Generale dell'Azienda medesima** domiciliato per la carica presso la sede

E

JANSSEN-CILAG SpA, con sede legale in Cologno Monzese (MI), Via Michelangelo Buonarroti 23, Cod. Fisc. 00962280590 e P. IVA 02707070963, in persona della dott.ssa Rosa Mola e della Dott.ssa Elena Galbusera, in virtù dei poteri conferiti loro **in qualità di Procuratori della Società** con delibera del Consiglio di Amministrazione rispettivamente del 29 marzo 2019 e del 5 ottobre 2018 (di seguito "Janssen")

di seguito congiuntamente denominate anche le "Parti".

PREMESSO CHE

- Janssen sta effettuando la Sperimentazione clinico-farmacologica dal titolo "A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study of Apalutamide in Subjects with High risk, Localized or Locally Advanced Prostate Cancer Who are Candidates for Radical Prostatectomy" codice protocollo n. **56021927PCR3011** (di seguito "**Protocollo**"), numero EudraCT 2018-001746-34 (di seguito "Sperimentazione"), presso l'U.O.C. di Urologia (di seguito "Struttura") del Presidio Ospedaliero di Bassano del Grappa (VI) sotto la responsabilità del dott. Antonio Celia, Direttore della struttura citata e sperimentatore principale (di seguito "Sperimentatore");
- in data 15 novembre 2019 con deliberazione n. 1634 del Commissario dell'Azienda ULSS 7 Pedemontana è stato approvato il contratto e quindi autorizzata l'esecuzione della Sperimentazione presso il P.O. di Bassano, previa autorizzazione all'esecuzione della stessa da parte del CESC di Vicenza in data 12 marzo 2019;
- le parti hanno stipulato il contratto di Sperimentazione in data 25 novembre 2019 che è stato emendato in data 26 gennaio 2022 (deliberazione n. 2129 del 03 dicembre 2021) e in data 23 agosto 2022 (deliberazione n. 1389 del 22 luglio 2022) (di seguito "Contratto" o "Convenzione");
- **l'emendamento al Protocollo INT 7 "Protocollo 7.0 & IB Ed. 16 di JNJ-56021927"** – Codice emendamento: 2018-001746-34-018 (il Comitato Etico ha espresso parere favorevole in ordine all'emendamento in occasione della seduta dell'11 ottobre 2022, prevede l'ampliamento del metodo di valutazione dell'endpoint primario della sopravvivenza libera da metastasi (MFS), che non sarà più circoscritto al solo utilizzo dell'imaging convenzionale, ma prevede anche l'uso della tomografia a emissione di positroni dell'antigene di membrana specifico della prostata (PSMA-PET). Con l'allegato 10 del protocollo, l'emendamento introduce una guida con le tempistiche per le valutazioni di progressione della malattia mediante imaging con PSMA-PET e imaging convenzionale. Sono state inoltre apportate alcune modifiche agli endpoint secondari. Le modifiche più rilevanti riguardano l'aggiunta della sopravvivenza libera da metastasi (MFS) e della sopravvivenza libera da eventi (EFS).

Per quanto sopra, si rende necessario modificare il Contratto al fine di recepire le modifiche di cui all'emendamento al Protocollo INT 7.

Tutto ciò premesso, tra le Parti, si conviene e si stipula di integrare/modificare/modificare/sostituire l'Articolo 3 – Inizio Sperimentazione e numero pazienti, l'Articolo 5 – Corrispettivo e l'Allegato A come di seguito indicato, con modifiche evidenziate in grassetto:

ART. 3 – Inizio Sperimentazione e numero pazienti

L'Azienda si obbliga a che, prima di svolgere mansioni legate alla Sperimentazione, lo Sperimentatore e il personale, strutturato e non strutturato, che lo coadiuva nell'esecuzione della stessa, completeranno la formazione GCP erogata da Janssen o altro corso di formazione ritenuto equivalente a giudizio di Janssen. Sarà necessario ripetere la formazione alla scadenza del periodo di certificazione o nel caso di aggiornamenti e/o modifiche alle GCP e/o alla normativa vigente in materia.

La Sperimentazione verrà effettuata esclusivamente sui pazienti eleggibili secondo i criteri di inclusione ed esclusione riportati nel Protocollo di studio e solo dopo aver acquisito dagli stessi il consenso informato.

Presso il centro sperimentale dell'Azienda saranno arruolati circa **4** pazienti per lo studio principale e circa 3 pazienti per il sottostudio. 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 circa **2100** per lo studio principale e circa 400 pazienti per il sottostudio.

Essendo una Sperimentazione multicentrica ad arruolamento competitivo, 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 tra le parti, sentito il parere dello Sperimentatore, notificato al CESC e formalizzato tra le parti ai sensi del successivo art. 14.

Janssen comunicherà tempestivamente per iscritto allo Sperimentatore la data di chiusura degli arruolamenti, o per raggiungimento del numero di pazienti complessivamente richiesto 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.

Janssen 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.

In accordo a quanto suggerito da FDA (Guidance for Industry-Oversight of Clinical Investigations — A Risk-Based Approach to Monitoring, August 2013) e EMA (Reflection paper on risk based quality management in clinical trials, August 2011) la Sperimentazione verrà condotta secondo un approccio analitico di monitoraggio, basato sul rischio, che si è dimostrato essere efficiente almeno quanto il modello basato sulle visite di monitoraggio condotte presso il centro .

Tale modello comporterà:

- un monitoraggio centralizzato, basato sull'analisi dei dati presenti nella CRF, che per questo motivo dovranno essere resi prontamente disponibili dallo Sperimentatore,
- un monitoraggio al centro o da remoto, ovvero telefonico, condotto secondo uno schema adattativo costruito in base alla valutazione del rischio stimato in base alla complessità dello studio e alla qualità dei dati generati dal centro sperimentale.

ART. 5 – Corrispettivo

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 da Janssen, all'Azienda verranno corrisposti gli importi sotto indicati, in base alle attività svolte (importi in euro, IVA esclusa) ed effettuate secondo l'Allegato A.

Il corrispettivo totale a paziente completato e valutabile sarà di € 9.066,00 + IVA per il Braccio sperimentale dello studio Principale, € 8.908,00 + IVA per il Braccio sperimentale del sottostudio e € 5.846,00 + IVA per il Braccio di controllo del sottostudio.

Il corrispettivo totale a paziente ed il corrispettivo per le attività/prestazioni previste sopra possono essere soggetti a variazione, previo accordo con Janssen, in base agli aggiornamenti del Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali della Regione del Veneto e/o del Tariffario dell'Azienda, ed in base agli aggiornamenti del Tariffario per la remunerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliera della Regione del Veneto.

Nel caso in cui un paziente sia stato arruolato ma non abbia completato tutto l'iter previsto dal Protocollo, il contributo per paziente sarà corrisposto proporzionalmente all'attività effettivamente svolta, secondo lo schema di fasi/visite e altre voci sopra riportate.

(Per paziente completato si intende un paziente che abbia seguito tutto l'iter sperimentale previsto dal Protocollo di studio. Per paziente valutabile si intende un paziente arruolato nello studio i cui dati possano essere utilizzati in tutto o in parte ai fini degli obiettivi dello studio).

Tutti gli esami di laboratorio e strumentali aggiuntivi rispetto alla comune pratica clinica richiesti dal Protocollo di studio, così come approvato dal CESC, saranno ad esclusivo carico di Janssen.

Janssen provvederà, inoltre, a rimborsare all'Azienda tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche non previste nel Protocollo di studio 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 comunicati, giustificati e documentati per iscritto a Janssen (fermo restando l'anonimato del paziente).

Qualora fosse richiesta la partecipazione dello Sperimentatore o dei suoi collaboratori alle riunioni previste per l'esecuzione della presente Sperimentazione, Janssen provvederà a rimborsare direttamente le spese di viaggio necessarie per la partecipazione a tali riunioni.

Le Parti concordano che Janssen non corrisponderà alcun compenso per la suddetta partecipazione.

Non vi sarà compenso, ad eccezione degli oneri fissi del CESC/Segreteria/Unità per la Ricerca Clinica, 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 con cadenza *semestrale (giugno e dicembre)* a fronte di emissione di regolare fattura da parte dello stesso intestata a:

Ragione sociale: JANSSEN-CILAG SpA

Sede legale: via Michelangelo Buonarroti, 23

C.A.P.: 20093 Cologno Monzese (MI)

Partita IVA/Codice fiscale: 02707070963

E-mail: gcopaymentsit@its.jnj.com

sulla base di quanto maturato e rendicontato nel periodo di riferimento da Janssen.

Il pagamento verrà effettuato da Janssen entro 30 giorni fine mese data fattura, tramite rimessa bancaria con versamento sul c/c bancario intestato ad:

OSPEDALE DI BASSANO DEL GRAPPA presso:

BANCA UNICREDIT S.p.A

VIA Parolini,93 – Bassano del Grappa (VI)

IBAN: IT 44 J 02008 60165 000040458253

SWIFT BIC = UNCRITM1M62

Nel bonifico bancario relativo al pagamento delle quote previste alle scadenze contrattuali Janssen deve riportare nella causale del bonifico il numero e la data della fattura emessa dall'Azienda .

Il saldo verrà effettuato in ogni caso solamente dopo la consegna a Janssen di tutte le schede raccolta dati compilate, le cui *queries* siano stato risolte.

ALLEGATO A

VISITA Braccio sperimentale dello studio Principale	Importo complessivo €+IVA	Informazioni aggiuntive
Visita di screening	1.018,00	Janssen rimborserà all'Azienda gli screen failures al prezzo indicato per la visita di screening con un limite massimo di 45 screen failure per le visite di screening effettuate a far data dall'approvazione etica dell'Emendamento al Protocollo INT3. Tale limite viene rimosso con l'approvazione dell'Emendamento al Protocollo INT 7.
Ciclo 01 Giorno 01	532,00	
Ciclo 02 Giorno 01	402,00	
Ciclo 03 Giorno 01	462,00	
Ciclo 04 Giorno 01	464,00	
Ciclo 05 Giorno 01	402,00	
Ciclo 06 Giorno 01	491,00	
Prostatectomia radicale	2.084,00	
Ciclo 07 Giorno 01	496,00	
Ciclo 08 Giorno 01	402,00	
Ciclo 09 Giorno 01	462,00	
Ciclo 10 Giorno 01	402,00	
Ciclo 11 Giorno 01	402,00	
Ciclo 12 Giorno 01	491,00	
Fine del trattamento - Opzione 1: Follow Up telefonico	54,00	
Fine del trattamento - Opzione 2: Follow Up al centro	417,00	

VISITA Braccio sperimentale dello studio Principale	Importo complessivo €+IVA	Informazioni aggiuntive
Follow Up per la sopravvivenza - Opzione 1: telefonico	76,00	Il costo verrà ripetuto secondo necessità per i follow up per la sopravvivenza.
Follow Up per la sopravvivenza - Opzione 2: al centro	139,00	Il costo verrà ripetuto secondo necessità per i follow up per la sopravvivenza.
Totale paziente	9.066,00	(Comprensivo di Visita di fine trattamento e Follow Up per la sopravvivenza presso il centro).

VISITA (Braccio sperimentale del sottostudio)	Importo complessivo €+IVA	Informazioni aggiuntive
Visita di screening	1.034,00	*Janssen rimborserà all'Azienda gli screen failures al prezzo indicato per la visita di screening con un limite massimo di 45 screen failure per le visite di screening effettuate a far data dall'approvazione etica dell'Emendamento al Protocollo INT3. Tale limite viene rimosso con l'approvazione dell'Emendamento al Protocollo INT 7.
Ciclo 01 Giorno 01	383,00	
Ciclo 02 Giorno 01	402,00	
Ciclo 03 Giorno 01	462,00	
Ciclo 04 Giorno 01	464,00	
Ciclo 05 Giorno 01	402,00	
Ciclo 06 Giorno 01	505,00	
Prostatectomia radicale	2.084,00	
Ciclo 07 Giorno 01	414,00	
Ciclo 08 Giorno 01	402,00	
Ciclo 09 Giorno 01	491,00	
Ciclo 10 Giorno 01	402,00	
Ciclo 11 Giorno 01	402,00	
Ciclo 12 Giorno 01	505,00	
Fine del trattamento - Opzione 1: Follow Up telefonico	54,00	
Fine del trattamento - Opzione 2: Follow Up al centro	417,00	
Follow Up per la sopravvivenza - Opzione 1: telefonico	76,00	Il costo verrà ripetuto secondo necessità per i follow up per la sopravvivenza.
Follow Up per la sopravvivenza - Opzione 2: al centro	139,00	Il costo verrà ripetuto secondo necessità per i follow up per la sopravvivenza.
Totale paziente	8.908,00	(Comprensivo di Visita di fine trattamento e Follow Up per la sopravvivenza presso il centro).

VISITA (Braccio di Standard of care del sottostudio)	Importo complessivo €+IVA	Informazioni aggiuntive
Visita di screening	1.034,00	*Janssen rimborserà all'Azienda gli screen failures al prezzo indicato per la visita di screening con un limite massimo di 45 screen failure per le visite di screening effettuate a far data dall'approvazione etica dell'Emendamento al Protocollo INT3. Tale limite viene rimosso con l'approvazione dell'Emendamento al Protocollo INT 7.
Prostatectomia radicale	2.084,00	
Ciclo 01 Giorno 01	340,00	
Ciclo 02 Giorno 01	328,00	
Ciclo 03 Giorno 01	417,00	
Ciclo 04 Giorno 01	328,00	
Ciclo 05 Giorno 01	328,00	
Ciclo 06 Giorno 01	417,00	
Fine del trattamento - Opzione 1: Follow Up telefonico	54,00	
Fine del trattamento - Opzione 2: Follow Up al centro	431,00	
Follow Up per la sopravvivenza - Opzione 1: telefonico	76,00	Il costo verrà ripetuto secondo necessità per i follow up per la sopravvivenza.
Follow Up per la sopravvivenza - Opzione 2: al centro	139,00	Il costo verrà ripetuto secondo necessità per i follow up per la sopravvivenza.
Totale paziente	5.846,00	(Comprensivo di Visita di fine trattamento e Follow Up per la sopravvivenza presso il centro).

Tabella per procedure extra fee paziente	€+IVA	Informazioni aggiuntive
Consenso di un soggetto ad una visita di studio regolarmente programmata	36,00	
Consenso di un soggetto al di fuori di una visita di studio regolarmente programmata	75,00	
Ripetizione ECG	50,00	1. L'ECG è incluso nel costo riportato nella tabella di cui sopra in conformità con il Programma delle tempistiche e degli eventi del Protocollo. 2. Se clinicamente indicato.
Esame Obiettivo	71,00	1. L'esame obiettivo è incluso nel costo delle seguenti visite: Screening, Ciclo 1 Giorno 1, Giorno 1 di ogni ciclo e Fine del trattamento, riportato nella tabella di cui sopra. 2. Se clinicamente indicato.

Tabella per procedure extra fee paziente	€+IVA	Informazioni aggiuntive
Ripetizione di raccolta campioni da inviare al laboratorio centrale per la sicurezza (ematologia, chimica, funzionalità epatica, TSH, glucosio a digiuno, HDL-C; LDL-C; trigliceridi e pannello lipidi, PSA e/o testosterone)	25,00	1. per Confermare PSA a C5D1 se necessario. 2. Per motivi di sicurezza o in caso di problemi tecnici con i campioni. 3. Come da Emendamento al Protocollo n. 7 , raccolta di PBMC e valutazione del profilo immunitario delle citochine per un sottogruppo di soggetti: -Raccolta retrospettiva (per i soggetti che hanno ricevuto il trattamento in studio per almeno 3 mesi e non hanno sviluppato rash cutaneo o che hanno manifestato rash cutaneo correlato ad apalutamide nei 2 anni precedenti); - Raccolta prospettica per i soggetti appena arruolati: o Al baseline; o Se applicabile, all'inizio dell'eruzione cutanea e alla risoluzione dell'eruzione cutanea. - Ai giorni 90 e 180 dopo la raccolta PBMC del baseline.
Ripetizione di raccolta e processamento campioni di sangue intero (PBMC e/o valutazione del profilo del citochine)	41,00	
Visita non programmata per la sicurezza	53,00	1. Costo da pagare in combinazione con quello delle valutazioni di sicurezza quando eseguite al di fuori di una visita regolarmente programmata. 2. L'importo copre il tempo dello Sperimentatore e dello Study Coordinator. 3. Se le valutazioni vengono condotte tramite una terza parte.
Campione di sangue intero per plasma, gene PAX	82,00	1. Il campione di sangue intero è compreso nel costo delle visite Ciclo 1 giorno 1 e Ciclo 7 giorno 1 per plasma e gene PAX riportati nella tabella di cui sopra. 2. Al fallimento biochimico e prima della successiva terapia.
Scintigrafia Ossea - Full Body	378,00	1.Include la compilazione e l'inserimento nel portale del Form "Clinical Subject Profile".
RM - Whole Body	1.109,00	2. Allo screening se non eseguito entro 12 settimane dalla randomizzazione.
RM - Refertazione (importo per time point e non per singolo distretto)	177,00	3. Dopo C5D1 ma prima di C6D1 se il PSA a C5D1 conferma un aumento di 2ng/ml dalla baseline. 4. Dopo RP con pLND e prima del Ciclo 7 Giorno 1.
TAC - Whole Body	712,00	5. Prima del riavvio dell'IP nel caso in cui vengano identificati linfoceli nelle scansioni pre-C7D1.
TAC - Refertazione (importo per time point e non per singolo distretto)	80,00	6. Se eseguita in combinazione con una PET PSMA positiva per metastasi a distanza, se clinicamente indicato. 7. Al primo fallimento biochimico (BCF) e successivamente ogni 6 mesi fino a quando non venga rilevata una recidiva metastatica a distanza o la MFS (Metastasis-free survival) non sia raggiunta. 8. Per documentare la risposta o la progressione se clinicamente indicato. 9. Se clinicamente indicato.
Consulenza dermatologica	19,00	1. A visita, per consulenza ed esame per la sicurezza medica del soggetto.
Fotografia della pelle	24,00	2. Opzionale in caso di eruzioni cutanee di grado 3 e superiori.
Biopsia cutanea in caso di tossicità dermatologica	88,00	A discrezione del dermatologo per eruzioni cutanee di grado 3 e superiori.
Recupero di campioni tumorali archiviati	35,00	Nel caso in cui Janssen richieda del materiale aggiuntivo per il recupero di campioni tumorali precedentemente raccolti.
Follow Up/Contatto telefonico	54,00	1. Ogni 28 giorni o come indicato per la compliance al trattamento durante la fase di trattamento, qualora il soggetto non si rechi sul posto per la visita. 2.Se applicabile, per il coordinamento con l'RTI dello studio qualitativo con un sottogruppo di soggetti.
Terapia di deprivazione androgenica (ADT)	Al prezzo di acquisto	L'Azienda sarà rimborsato delle spese effettive senza maggiorazione per la terapia ADT 12 MESI richiesta dal Protocollo. L'elaborazione del pagamento inizierà al ricevimento della fattura e all'approvazione del Local Trial Manager.
PSA Locale	50,00	1. Include la raccolta e l'analisi del campione. 2. Durante la fase post-trattamento, ogni 3 mesi. 3. Se il campione non può essere eseguito centralmente a causa della pandemia da COVID-19.

Tabella per procedure extra fee paziente	€+IVA	Informazioni aggiuntive
Testosterone Local	55,00	1. Include la raccolta e l'analisi del campione. 2. Durante tutto lo studio per la valutazione clinica e il monitoraggio della sicurezza, a discrezione dello sperimentatore. 3. Durante la fase post-trattamento, ogni 3 mesi. 4. Se il campione non può essere eseguito centralmente a causa della pandemia da COVID-19.
Processamento di campioni biotipici supplementari o Processamento di campioni biotipici archiviati (vetrino FFPE)	106,00	1. La preparazione dei vetrini per un massimo di 165 vetrini è inclusa nel totale per visita "Prostatectomia Radicale" nelle tabella visite sopra. 2. Alla Prostatectomia Radicale, per ogni 15 vetrini superati i primi 165.
Consulto/visita cardiologica	80,00	1. Allo screening per nulla osta cardiologico. 2. Entro 4 settimane dalla prostatectomia radicale per quei soggetti che hanno un rischio cardiologico con uno score di 1 o maggiore.
Valutazione dei PRO - fase di follow-up dello Studio Principale (include FACT-P, BPI worst pain Item, EPIC-26, EQ5D-5L, WPAI-SHPe raccolta e revisione dei PRO (Protocol Reported outcome)*)	105,00	1. I questionari Patient Reported Outcome sono stati inseriti nella tabella Visite Milestone e in accordo al "Time and Events Schedule" presente nel Protocollo. 2. Ad ogni visita di follow-up di sopravvivenza presso il centro dalla EoT fino a 48 mesi dopo l'EoT, e successivamente ogni 12 mesi. 3. Da non pagare insieme alla valutazione del PRO al Follow up a 6 mesi.
Valutazione dei PRO - Fase di Follow up a 6 mesi dello Studio Principale (Include BPI worst pain Item, EPIC-26, e raccolta e revisione del PRO (Protocol Reported outcome))	47,00	1. I questionari Patient Reported Outcome sono stati inseriti nella tabella Visite Milestone e in accordo al "Time and Events Schedule" presente nel Protocollo. 2. Ogni 6 mesi dalla visita di Follow-Up relativo alla sopravvivenza dopo 48 mesi dal completamento della visita di fine trattamento (EOT). 3. Da non pagare insieme alla valutazione del PRO al Follow up completata entro 48 ore post-visita di fine trattamento (EOT) e successivamente ogni 12 mesi.
Sottostudio braccio sperimentale - Fase di Follow-up Valutazioni PRO (Compresi FACT-P, BPI worst pain Item e raccolta e revisione del PRO)	45,00	1. Le valutazioni dei risultati riferiti dai pazienti sono incluse nella tabella principale delle visite di cui sopra, in conformità con la "Time and Events Schedule" presente nel Protocollo. 2. Alla visita di follow-up di sopravvivenza in loco dopo 3 mesi dalla Visita di Fine Trattamento.
Sottostudio braccio di Standard of care e braccio sperimentale - Fase di follow-up Valutazioni PRO (Compresi di FACT-P, BPI worst pain Item, EPIC-26, EQ5D-5L, WPAI-SHP, e PROMIS aiuto terapeutico per attività sessuale e raccolta e revisione del PRO)	119,00	1. Le valutazioni dei risultati riferiti dai pazienti sono incluse nella tabella principale delle visite di cui sopra, in conformità con la tabella "Time and Events Schedule" presente nel Protocollo. 2. Ad ogni visita di follow-up di sopravvivenza in loco ogni 6 mesi dopo dalla Visita di Fine Trattamento fino a 2 anni dopo le metastasi a distanza sull'imaging convenzionale.
Inserimento Dati Aggiuntivo		L'ente sarà rimborsato per l'impegno ulteriore richiesto per la raccolta e l'inserimento dei dati richiesti dallo Sponsor, ad una tariffa di 28 euro/ora fino a un massimo di 140 euro per soggetto. Il rimborso avverrà al ricevimento della fattura, con il dettaglio del lavoro svolto: ovvero le attività svolte e le ore trascorse firmate dallo Sperimentatore Principale e approvato dal Local Trial Manager.

Per quanto riguarda le procedure aggiuntive eventualmente necessarie per fronteggiare l'emergenza Sars Covid-19 (di seguito "COVID 19"), le Parti:

- 1) dichiarano di conoscere tutte le previsioni normative e regolamentari attualmente vigenti, ivi comprese, a mero titolo esemplificativo e non esaustivo, le misure previste da AIFA per far fronte all'emergenza COVID-19 - "Gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza COVID-19

(coronavirus disease 19)” di cui alle circolari AIFA del 12 marzo 2020 e successivo aggiornamento datato 07 aprile 2020 - che prevedono, tra l’altro:

- la limitazione delle visite cliniche allo stretto necessario;
- lo svolgimento di analisi cliniche e/o indagini strumentali essenziali per la sicurezza dei soggetti presso strutture localizzate vicino al loro domicilio;
- il rimborso dell’Azienda da parte di Janssen per le misure urgenti adottate per garantire la protezione dei partecipanti alla Sperimentazione durante l’emergenza COVID-19 (Es. Visite telefoniche o esami eseguiti in laboratori esterni), in modo che queste non gravino sulle finanze pubbliche;
- il rimborso dei pazienti, per mezzo dell’amministrazione dell’Azienda, analogamente a quanto previsto per le malattie rare o particolari, per tutte le Spese eccezionali sostenute a causa delle misure adottate per far fronte all’emergenza COVID-19;
- la fatturazione a Janssen, da parte dell’amministrazione dell’Azienda, delle predette Spese eccezionali sostenute dai pazienti, previa verifica che siano adeguatamente documentate e che le ricevute rilasciate dalle strutture esterne indicano chiaramente il codice del Protocollo ed il numero EudraCT della Sperimentazione;

2) si impegnano a rispettare e ad ottemperare scrupolosamente a tutte le previsioni normative e regolamentari attualmente vigenti e successive eventuali integrazioni e/o modifiche, facendo in modo che nessun costo della Sperimentazione gravi sul Servizio Sanitario Nazionale;

3) prendono atto ed accettano espressamente che:

- a) non saranno rimborsati esami fatti effettuare al di fuori della struttura dell’Azienda o con modalità non contemplate dal Contratto che non siano giustificati dalla necessità di ottemperare alle prescrizioni normative o regolamentari vigenti per far fronte all’emergenza COVID-19; e
- b) qualora si dovesse rilevare che, nonostante quanto previsto dal presente Contratto, lo Sperimentatore, per qualsivoglia motivo, avesse prescritto esami da effettuarsi al di fuori della struttura dell’Azienda tramite ricetta a carico del SSN, l’Azienda dovrà informare immediatamente Janssen ed il Comitato Etico, provvedendo a rimborsare il SSN ed a documentare il proprio adempimento. A sua volta Janssen provvederà a corrispondere all’Azienda il costo di detti esami, che non potrà essere superiore a quello determinato sulla base dei tariffari regionali in vigore.

Tabella costi per procedure aggiuntive per fronteggiare l'emergenza Covid-19	€+IVA	Informazioni aggiuntive
Spese sostenute dai pazienti in seguito all'implementazione di misure urgenti per fronteggiare l'emergenza COVID-19	Per fronteggiare l'emergenza COVID-19, i costi per le prestazioni effettuate al di fuori dell'Azienda saranno pagati al costo effettivo, senza maggiorazione di prezzo da parte dell'Azienda.	Le procedure devono essere eseguite in conformità con il Manuale del Laboratorio. Il pagamento verrà effettuato dietro presentazione di fattura in conformità alle previsioni del contratto e dei giustificativi forniti in conformità alle indicazioni AIFA.
Dispensazione di farmaci per la somministrazione a domicilio	46,00	Nel caso in cui la somministrazione dei farmaci non sia possibile al centro causa COVID 19.

La presente modifica n. 3 al Contratto è efficace, ad ogni e qualsiasi effetto, a decorrere dalla data di ultima sottoscrizione; ove le Parti abbiano dato esecuzione ad attività disciplinate dalla presente modifica n. 3 in data precedente a quella dell'ultima sottoscrizione della presente modifica n. 3 e successiva a quella delle approvazioni etiche indicate nelle premesse, le prestazioni eseguite medio tempore dovranno considerarsi regolamentate dalle previsioni contenute nella presente modifica n. 3.

Tutte le altre clausole contrattuali rimangono invariate.

La presente modifica n. 3 è composta da n. 10 pagine ed viene sottoscritta digitalmente. L'imposta di bollo sull'originale informatico, è a carico di Janssen ed è assolta virtualmente da Janssen (Autorizzazione Agenzia delle Entrate n. 1 del 05 marzo 2007 – Uff. Monza).

Letto, approvato e sottoscritto digitalmente

p. l'Azienda ULSS 7 Pedemontana:

Ospedale di Bassano del Grappa

Il Direttore Generale

dott. Carlo Bramezza

Sottoscritto digitalmente.

p. JANSSEN CILAG SpA

il Procuratore

dott.ssa Rosa Mola

GCO Manager R&D

Sottoscritto digitalmente.

il Procuratore

dott.ssa Elena Galbusera

Global Clinical Operations Director

Sottoscritto digitalmente.