

Numero 489	Pag.
Data 29 AGO, 2019	1

**DETERMINA DEL DIRETTORE GENERALE
DELLA AZIENDA OSPEDALIERA OSPEDALI RIUNITI MARCHE NORD
N. 489 DEL 29 AGO, 2019**

Oggetto: [Autoriz. emendamento sostanziale 10 allo Studio interventistico di fase III, CC-486-AML-001 n.EudraCT 2012-003457-28 c/o U.O.C. Ematologia e Centro Trapianti dell'AORMN ed approvazione addendum 1 alla convenzione]

**IL DIRETTORE GENERALE
DELLA AZIENDA OSPEDALIERA OSPEDALI RIUNITI MARCHE NORD**

- . - . -

VISTO il documento istruttorio, riportato in calce alla presente determina, dal quale si rileva la necessità di provvedere a quanto in oggetto specificato;

RITENUTO, per i motivi riportati nel predetto documento istruttorio e che vengono condivisi, di adottare il presente atto;

VISTE le attestazioni del Direttore ff della U.O.C. Direzione Medica: Qualità, Accreditamento e Formazione, del Dirigente della U.O.C. Direzione Amministrativa di Presidio, del Direttore della U.O.C. Bilancio, Patrimonio e Coordinamento Investimenti e del Direttore della U.O.C. Controllo di Gestione;

ACQUISITI i pareri favorevoli del Direttore Amministrativo e del Direttore Sanitario;

- D E T E R M I N A -

1. di autorizzare, sulla base del parere espresso dal Direttore della U.O.C. Direzione Medica: Qualità, Accreditamento e Formazione, relativamente allo "Studio di fase 3, randomizzato, in doppia cecità, controllato con placebo, che si propone di confrontare l'efficacia e la sicurezza dell'azacitidina orale, somministrata insieme alla miglior terapia di supporto, versus la migliore terapia di supporto come trattamento di mantenimento a soggetti con leucemia mieloide acuta che hanno raggiunto una risposta completa - CERP16033 " prot. CC-486-AML-001, n. EudraCT 2012-003457-28 autorizzato con det. DG/AORMN n. 671 del 08.09.2016 ed in conduzione presso la U.O.C. Ematologia e Centro Trapianti dell'AORMN, l'emendamento sostanziale n. 10 - CERP19057;
2. di approvare, altresì, l'allegato addendum n.1 alla convenzione stipulata in data 19.09.2016 con Celgene Cooperation con sede legale in USA, rappresentata da Celgene International S.à.r.l con sede legale in Svizzera, quale parte integrante e sostanziale della presente determina, che include la fornitura in comodato d'uso in favore dell'AORMN di n. 1 termometro, modello 7227 ME, valore commerciale € 65,00;
3. di trasmettere il presente atto allo Sperimentatore Principale, Dr. Giuseppe Visani, per gli adempimenti di cui al Regolamento aziendale vigente in materia approvato con determina DG/AORMN n. 375 del 28.06.2018;

Numero 489	Pag.
Data 29 AGO, 2019	2

4. di stabilire che l'attività di cui al presente atto è da considerarsi svolta in regime istituzionale ai sensi del Regolamento di cui al punto 3;
5. di prendere atto che, ai sensi dell'art. 4 della Legge n. 412/91 e dell'art. 28 della L.R. n. 26/96 e ss.mm.ii. come sostituito dall'art.1 della L.R. n. 36/2013, la presente determina non è sottoposta a controllo e pertanto è esecutiva dal giorno della pubblicazione nell'albo aziendale;
6. di trasmettere il presente atto al Collegio Sindacale a norma dell'art. 17 della L.R. n. 26/96 e ss.mm.ii..

Dr.ssa Maria Capalbo

per i pareri infrascritti

Il Direttore Amministrativo

Dott. Antonio Draisci

Il Direttore Sanitario

Dr. Edoardo Berselli

U.O.C. DIREZIONE AMMINISTRATIVA DI PRESIDIO

Si attesta che dalla presente determina non derivano, né potranno derivare, oneri a carico del bilancio aziendale, né eventuali proventi a favore dell'AORMN

La convenzione che sarà stipulata in base al presente atto, inoltre, prevede la fornitura in comodato d'uso, in favore dell'AORMN, di n. 1 termometro modello 7227 ME del valore commerciale di € 65,00, in sostituzione di n.1 Termometro RT801 del valore commerciale di € 15,00.

Il Dirigente

Dott.ssa Paola D'Eugenio

U.O.C. BILANCIO, PATRIMONIO E COORDINAMENTO INVESTIMENTI

E U.O.C. CONTROLLO DI GESTIONE

Si prende atto di quanto dichiarato dal Dirigente della U.O.C. Direzione Amministrativa di Presidio, confermando che dalla presente determina non derivano oneri di spesa.

Giorgia G.

Il Direttore della

U.O.C. Bilancio, Patrimonio e Coordinamento Investimenti

Dott.ssa Anna Gattini

Il Direttore della

U.O.C. Controllo di Gestione

Dott.ssa Silvia Generali

Numero 489	Pag.
Data 29 AGO. 2019	3

- DOCUMENTO ISTRUTTORIO -

(U.O.C. DIREZIONE AMMINISTRATIVA DI PRESIDIO)

Normativa ed atti di riferimento:

- Determina del Direttore Generale dell'A.O. Ospedali Riuniti Marche Nord n. 375 del 28.06.2018, ad oggetto: "Regolamento aziendale disciplinante lo svolgimento di sperimentazioni cliniche in ambito ospedaliero. Adozione";
- Determina del Direttore Generale dell'A.O.U. Ospedali Riuniti di Ancona n. 618 del 14.07.2017, ad oggetto: "Comitato Etico Regionale delle Marche (CER) in esecuzione della DGR n. 244 del 20.03.2017 - Approvazione Regolamento di funzionamento del Comitato Etico Regionale delle Marche (CER)";
- Determina del Direttore Generale dell'A.O.U. Ospedali Riuniti di Ancona n. 160 del 27.02.2019, ad oggetto: Determina n. 402/DG/2017 "Comitato Etico Regionale (CER) in esecuzione della DGRM n. 244 del 20.03.2017" e ss.ms.ii. - Modifica Composizione.
- Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (regolamento generale sulla protezione dei dati);
- Decreto del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali del 14.07.2009, ad oggetto: "Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali";
- Decreto del Ministero della Salute del 21.12.2007, pubblicato sul Supplemento ordinario alla G.U. Serie Generale n. 53 del 03.03.2008, ad oggetto: "Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al Comitato Etico";
- D.Lgs. n. 196 del 30.06.2003, ad oggetto: "Codice in materia di protezione dei dati personali" e ss.mm.ii.;
- D.Lgs. n. 211 del 24.06.2003, ad oggetto: "Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione delle norme di buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica dei medicinali per uso clinico;
- Decreto del Ministero della Sanità del 15.07.1997, pubblicato sul Supplemento Ordinario alla G.U. Serie Generale n.191 del 18.08.1997, ad oggetto: "Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali".

Con determina del Direttore Generale dell'AORMN n. 671 del 08.09.2016 questa Azienda ha autorizzato l'effettuazione presso la U.O.C. Ematologia e Centro Trapianti del P.O. San Salvatore di Pesaro dello "Studio di fase 3, randomizzato, in doppia cecità, controllato con placebo, che si propone di confrontare l'efficacia e la sicurezza dell'azacitidina orale, somministrata insieme alla miglior terapia di supporto, versus la migliore terapia di supporto come trattamento di mantenimento a soggetti con leucemia mieloide acuta che hanno

Numero	h89	Pag.	
Data	29 AGO. 2019		4

raggiunto una risposta completa - CERP16033" prot. CC-486-AML-001, n. EudraCT 2012-003457-28, individuando come Sperimentatore principale il Dr. Giuseppe Visani, Direttore della stessa Unità Operativa. In esecuzione della citata determina, in data 19.09.2016 è stata quindi stipulata tra l'A.O. Ospedali Riuniti Marche Nord e la Celgene Corporation con sede legale in USA, rappresentata da Celgene International S.à.r.l con sede legale a Boudry in Svizzera, apposita convenzione a regolamentazione dei reciproci rapporti giuridici ed economici tra le parti.

Con lettera acquisita agli atti con prot. AORMN n.19597 in data 07.05.2019, la PPD Italy S.r.l., Contract Research Organization con sede legale a San Felice Segrate (MI), in nome e per conto di Celgene Corporation (promotore della sperimentazione) con sede legale in USA, rappresentata da Celgene International S.à.r.l con sede legale a Boudry in Svizzera, ha richiesto l'autorizzazione ad apportare l'emendamento denominato n. "Em 10_Protocol Amend2_ICF_GDPR_Patient Calendar_IBv.15 dated 13Aug18" CERP19057 alla Sperimentazione di cui trattasi.

Con lettera acquisita agli atti con prot. AORMN n.34044 in data 07.08.2019, la PPD Italy S.r.l., nella veste di cui sopra, ha inviato schema di addendum 1 al contratto denominato n. "Amdt01-to-CTA_BIL_Visani_6Feb19" CERP19058 alla Sperimentazione di cui trattasi.

L'addendum 1 alla convenzione si è reso necessario al fine di recepire le seguenti modifiche:

- sostituzione dell'Allegato 1 con un nuovo Allegato 1, per includere alcuni servizi aggiuntivi consistenti nella modifica del database CC-486-AML-001 e nella correzione alle procedure opzionali;
- sostituzione dell'Allegato 3 con un nuovo Allegato 3 per sostituire un'apparecchiatura in comodato;
- formalizzazione del cambio di rappresentante legale per l'UE dello Sponsor;
- inclusione dei requisiti previsti dal GDPR UE 2016/679.

Lo studio verrà condotto secondo i principi della Dichiarazione di Helsinki e nel rispetto della normativa vigente sulle sperimentazioni cliniche, in ottemperanza alle norme di buona pratica clinica ed in accordo con il D.Lgs. n. 211 del 24/06/2003, nonché nel pieno rispetto della privacy (Regolamento UE n. 679/2016 e D.Lgs. n. 196/2003 e ss.mm.ii.), delle vigenti regole sul consenso informato e sul trattamento dei dati sensibili dei pazienti arruolati.

Per tutto quanto sopra esposto si propone al Direttore Generale il seguente schema di determina:

1. di autorizzare, sulla base del parere espresso dal Direttore della U.O.C. Direzione Medica: Qualità, Accreditamento e Formazione, relativamente allo "Studio di fase 3, randomizzato, in doppia cecità, controllato con placebo, che si propone di confrontare l'efficacia e la sicurezza dell'azacitidina orale, somministrata insieme alla miglior terapia di supporto, versus la migliore terapia di supporto come trattamento di mantenimento a soggetti con leucemia mieloide acuta che hanno raggiunto una risposta completa - CERP16033 " prot. CC-486-AML-001, n. EudraCT 2012-003457-28 autorizzato con det. DG/AORMN n. 671 del 08.09.2016 ed in conduzione presso la U.O.C. Ematologia e Centro Trapianti dell'AORMN, l'emendamento sostanziale n. 10 - CERP19057;
2. di approvare, altresì, l'allegato addendum n.1 alla convenzione stipulata in data 19.09.2016 con Celgene Corporation con sede legale in USA, rappresentata da Celgene International S.à.r.l con sede legale in

Numero 489	Pag.
Data 29 AGO. 2019	5

- Svizzera, quale parte integrante e sostanziale della presente determina, che include la fornitura in comodato d'uso in favore dell'AORMN di n. 1 termometro, modello 7227 ME, valore commerciale € 65,00;
3. di trasmettere il presente atto allo Sperimentatore Principale, Dr. Giuseppe Visani, per gli adempimenti di cui al Regolamento aziendale vigente in materia approvato con determina DG/AORMN n. 375 del 28.06.2018;
 4. di stabilire che l'attività di cui al presente atto è da considerarsi svolta in regime istituzionale ai sensi del Regolamento di cui al punto 3;
 5. di prendere atto che, ai sensi dell'art. 4 della Legge n. 412/91 e dell'art. 28 della L.R. n. 26/96 e ss.mm.ii. come sostituito dall'art.1 della L.R. n. 36/2013, la presente determina non è sottoposta a controllo e pertanto è esecutiva dal giorno della pubblicazione nell'albo aziendale;
 6. di trasmettere il presente atto al Collegio Sindacale a norma dell'art. 17 della L.R. n. 26/96 e ss.mm.ii..

Il Collaboratore amm.vo prof.le

Dott.ssa Benedetta Giannotti

Benedetta Giannotti

L'Assistente amministrativo

Dott.ssa Tiziana Melica

Tiziana Melica

Il Dirigente

Dott.ssa Paola D'Eugenio

Paola D'Eugenio

U.O.C. DIREZIONE MEDICA : QUALITA', ACCREDITAMENTO E FORMAZIONE

Esaminati tutti i documenti relativi al procedimento, inclusa la scheda di valutazione dell'emendamento, il parere del CERM, ed il parere favorevole dello Sperimentatore principale, nonché le risultanze dell'istruttoria, si esprime parere favorevole all'approvazione dello Studio stesso e dell'allegato addendum 1 al contratto.

Il Direttore ff

Dr. Giovanni Tassinari

Giovanni Tassinari

- ALLEGATI -

La presente determina contiene i seguenti allegati in formato cartaceo:

All. n.1 Scheda di valutazione dell'emendamento n. 10 al Protocollo "CC-486-AML-001" CERP19057, composto da n. 2 pagine;

All. n.2 Parere del CERM espresso nella seduta del 18.07.2019 "Appendice relativa al parere su un emendamento sostanziale" Protocollo CERM: 20160310, composto da n. 13 pagine;

All. n.3 Schema di addendum alla convenzione, composto da n. 17 pagine.



ALLEGATO N° 1 ALLA DETERMINA N° 489
DEL 29 AGO. 2019 COMPOSTO DI N° 2 pagg.

ID: 545160|31/07/2019
DAMP

A: UOC Direzione Medica: Qualità, Accreditamento e Formazione

p.c. : Direzione Amministrativa di Presidio

Oggetto: Trasmissione scheda di valutazione emendamento CERP19057 prot. CC-486-AML-001

SCHEDA DI VALUTAZIONE EMENDAMENTO

Emendamento	Emendamento sostanziale: Em 10_Protocol Amend2_ICF_GDPR_Patient Calendar_IBv.15 dated 13Aug18; Parere Favorevole del Comitato Etico Centro Coordinatore (Comitato Etico dell' Azienda Ospedaliera Universitaria San Luigi Gonzaga di Orbassano) emesso il 29/05/2019
N. registro STS locale CERM	CERP19057
Titolo studio	Studio di fase 3, randomizzato, in doppia cecità, controllato con placebo, che si propone di confrontare l'efficacia e la sicurezza dell'azacitidina orale, somministrata insieme alla miglior terapia di supporto, versus la migliore terapia di supporto come trattamento di mantenimento a soggetti con leucemia mieloide acuta che hanno raggiunto una risposta completa - CERP16033
Protocollo	CC-486-AML-001
EudraCT number	2012-003457-28
Sperimentatore	Giuseppe Visani
UOC	Ematologia e Centro Trapianti
Determina di approvazione dello studio	671 del 8 settembre 2016
Data firma convenzione	19 settembre 2016
Seduta CERM di approvazione dell'emendamento	18 luglio 2019 (n.reg 20160310)
Razionale/motivazione	Approvazione EM sostanziale al Protocollo 2 datato 8 novembre 2018, al Consenso Informato, alla Sinossi, all'IB e al modulo di domanda (Appendice 5). Lo scopo principale è quello di aggiungere una fase d'estensione (Extension phase, EP) per consentire a tutti i soggetti che sono in trattamento con Aza orale e dimostrano di trarre beneficio clinico in questo protocollo di continuare a farlo a una fase d'estensione. L'emendamento impatta sulla convenzione per cui è previsto un addendum e riguarda le modifiche di cui sotto: include alcuni servizi aggiuntivi consistenti nella modifica del database CC-486-AML-001 e la correzione alle procedure opzionali; sostituisce un'apparecchiatura in comodato (Termometro); formalizza il cambio di rappresentante legale per l'UE dello Sponsor; include i requisiti previsti dal GDPR.
Elementi critici Si/No	No



Segreteria Tecnico Scientifica locale AORMN
Comitato Etico Regione Marche

Elementi critici In caso di risposta positiva	/
Parere della collaboratrice	Tutta la documentazione esaminata è rispondente ai regolamenti e alla normativa vigente in materia.

Pesaro, 31 luglio 2019

La collaboratrice
Dr.ssa Tiziana Melica
Segreteria Tecnico Scientifica Locale AORMN
Comitato Etico Regionale delle Marche

Documento firmato da:
MELICA TIZIANA
31.07.2019 13:25:30 CEST



Documento sottoscritto con firma digitale ex D.Lgs. 82/2005 e ss.mm.ii

**MODULO DI COMUNICAZIONE AL RICHIEDENTE E AD AIFA DELLA DECISIONE DEL
COMITATO ETICO RELATIVA ALL'EMENDAMENTO SOSTANZIALE**

Da inviare al Richiedente e all'AIFA a cura del Comitato Etico che esprime il parere unico.
Da inviare solo al Richiedente a cura del Comitato Etico collaboratore.

All'AIFA non devono essere inviati i pareri del Comitato etico satellite e i pareri del Comitato etico coordinatore espressi su materie esclusive del Comitato etico: informazioni ai partecipanti, strutture e personale, questioni finanziarie.

A. IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE

A.1 Numero EudraCT: 2012-003457-28

A.2 Titolo completo della sperimentazione: Studio di fase 3, randomizzato, in doppia cecità, controllato con placebo, che si propone di confrontare l'efficacia e la sicurezza dell'azacitidina orale, somministrata insieme alla miglior terapia di supporto, versus la migliore terapia di supporto come trattamento di mantenimento a soggetti con leucemia mieloide acuta che hanno raggiunto una risposta completa

A.3 Codice, versione e data del protocollo del promotore

Codice: CC-486-AML-001

Versione: 1.1

Data: 29-12-2015

B. IDENTIFICAZIONE DEL COMITATO ETICO (CE)

(costituito ai sensi del D.M. 189/2012 e successivo decreto del Ministero della Salute datato 8 febbraio 2013, istituito con delibera n. 402 del 9/5/2017 in esecuzione della DGRM n. 244 del 20 marzo 2017)

B.1 Denominazione del CE: Comitato Etico Regionale delle Marche (C.E.R.M.)

B.2 Nome e cognome del Presidente: Prof. Paolo Pelaia

B.3 Indirizzo del CE: Via Conca n. 71 - 60126 Torrette di Ancona

B.4 Numero di telefono: 071596.3135

B.5 Numero di fax: 071596.3106

B.6 E-mail: comitato.etico@ospedallriuniti.marche.it

Indicare il Comitato Etico coordinatore dello studio, se diverso da quanto specificato nella sezione B: CEI A.O.U. SAN LUIGI GONZAGA

C. IDENTIFICAZIONE DELLO SPERIMENTATORE PRINCIPALE

C.1 Nome: Giuseppe

C.2 Cognome: Visani

ALLEGATO N° 2 ALLA DETERMINA N° 489
DEL 29 AGO 2019 COMPOSTO DI N° 13 PERS.

**Appendice relativa al parere su un emendamento sostanziale
Modulo da utilizzare per la gestione transitoria a seguito della sospensione dei sistemi
informativi dell'OsSC a partire dal 1.1.2013**

- C.3 Centro clinico:** Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord
C.4 Indirizzo del centro clinico: Via C. Lombroso 1 - 61122 Pesaro (PU)
C.5 Reparto: UOC Ematologia e Centro Trapianti

D. DOCUMENTAZIONE ESAMINATA (Legenda: NA, Non Applicabile)

- | | | |
|-------------|---|-------------|
| D. 1 | Data di ricezione della domanda: 10-07-2019 | |
| D. 2 | Domanda di emendamento (Appendice 9)
Specificare codice, versione e data dell'emendamento:
Em 10_Protocol Amend2_ICF_GDPR_Patient Calendar_IBv.15
dated 13Aug18 | X SI |
| D. 3 | Modulo della domanda iniziale (Appendice 5), se modificato dall'emendamento | X SI |

E. DECISIONE DEL COMITATO ETICO

- | | | |
|------------|---|----------|
| E.1 | Parere favorevole | X |
| E.2 | Parere non favorevole | |
| E.3 | Sperimentazione da condurre presso | |
| | E.3.1 Stessa struttura | |
| | E.3.2 Altra struttura | X |

**F. ASPETTI PARTICOLARI DELL'EMENDAMENTO CONSIDERATI DAL CE
NEL PROCESSO DI VALUTAZIONE (testo libero)**

Il Comitato Etico Regionale delle Marche (C.E.R.M.), Istituito ai sensi del Decreto 8 febbraio 2013, ha valutato ed approvato i documenti allegati alla lettera di PPD datata 02 maggio 2019.
Il Parere favorevole all'emendamento è stato espresso dal CEI A.O.U. SAN LUIGI GONZAGA il 29.05.19 (n.reg. 225/2012/U).

**G. MOTIVAZIONI DEL CE CHE HANNO DETERMINATO IL RIFIUTO
DELL'EMENDAMENTO**

- G.1** Protocollo
G.2 Informazione dei soggetti e procedure per il consenso informato

G.3 Aspetti etici

G.4 Dati clinici

G.5 Dati di farmacologia non clinica e tossicologica

G.6 Dati di qualità del medicinale sperimentale

G.7 Copertura assicurativa insufficiente

G.8 Altro, specificare:

H. DESCRIZIONE DELLE MOTIVAZIONI DEL CE CHE HANNO DETERMINATO IL RIFIUTO DELL'EMENDAMENTO (testo libero)

--

I. SEDUTA DEL COMITATO ETICO

I.1 Data della seduta: 18/07/2019

I.2 Numero del Registro dei pareri del Comitato Etico: 20160310

I.3 Componenti del CE obbligatori con qualifiche:

- Componenti del CE obbligatori con qualifiche:
- Prof. Paolo Pelaia Presidente - Clinico PRESENTE
- Prof. Marcello D'Errico - Presidente Vicario - Epidemiologo PRESENTE
- Prof. Salvatore Amoroso - Farmacologo ASSENTE
- Dott. Vincenzo Berdini - Medico di Medicina Generale territoriale PRESENTE
- Dott. Giuseppe Braico - Pediatra PRESENTE
- Dott. Marino Brunori - Clinico ASSENTE
- Prof.ssa Flavia Carle - Biostatistico PRESENTE
- Dott.ssa Valentina Cola - Esperto in dispositivi medici PRESENTE
- Dott.ssa Emma Espinosa - Clinico PRESENTE
- Dott. Domenico Gabrielli - Clinico PRESENTE
- Dott. Piero Galleni - Clinico PRESENTE
- Dott. Michele Gentili - Farmacista del Servizio Sanitario Regionale ASSENTE
- Dott. Michele Giua - Rappresentante dell'associazionismo di tutela dei pazienti ASSENTE
- Dott. Costantino Gobbi - Pediatra PRESENTE
- Dott. Vincenzo Lariccia - Esperto in Biotecnologie PRESENTE
- Dott. Massimiliano Marinelli - Bioeticista PRESENTE
- Dott. Andrea Marinozzi - Farmacista del S.S.Regionale ASSENTE
- Dott. Vincenzo Massetti - Rappresentante dell'associazionismo di tutela dei pazienti PRESENTE
- Dott. Rodolfo Mattioli - Clinico PRESENTE
- Dott. Francesco Pellegrini - Clinico PRESENTE
- Dott. Francesco Paolo Perri - Pediatra PRESENTE
- Dott. Paolo Signore - Medico di Medicina Generale Territoriale ASSENTE
- Dott.ssa Rosa Rita Silva - Clinico ASSENTE
- Dott.ssa Elisabetta Simonetti - Rapp. Area delle Professioni Sanitarie PRESENTE

**Appendice relativa al parere su un emendamento sostanziale
Modulo da utilizzare per la gestione transitoria a seguito della sospensione dei sistemi
informativi dell'OsSC a partire dal 1.1.2013**

- Prof. Adriano Tagliabracci – Medico legale PRESENTE
- Dott. Marcello Tavio – Clinico PRESENTE

Componenti del CE in relazione a ruolo/qualifica:

- Ing. Giancarlo Conti – In relazione all'area medico-chirurgica con dispositivo medico - Ingegnere Clinico ASSENTE
- Dott.ssa Stefania Maggi –In relazione a studi con nuove procedure tecniche, diagnostiche e terapeutiche, invasive e semi-invasive Esperto clinico del settore PRESENTE
- Prof.ssa Laura Mazzanti – In relazione a studi di prodotti alimentari sull'uomo, Esperto in Biochimica PRESENTE
- Dott. Gianluca Serafini – Sostituto Permanente Direttore Sanitario in relazione a studi svolti presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona ASSENTE
- Dott.ssa Nadia Storti – Direttore Sanitario in relazione a studi svolti presso l'Asur MARCHE ASSENTE
- Dott.ssa Giada Tortora – In relazione a studi di genetica – Esperto in Genetica PRESENTE
- Dott. Mauro Mancini - Sostituto permanente Direttore Sanitario in relazione a studi svolti presso Azienda Ospedali Riuniti Marche Nord PRESENTE


**I.3.1 Sostituti permanenti che hanno partecipato alla seduta in
vece dei membri ex officio:** Dott. Mauro Mancini - Sostituto permanente
Direttore Sanitario in relazione a studi svolti presso Azienda Ospedali Riuniti
Marche Nord

Consulenti esterni presenti e qualifiche (ove applicabile): non
applicabile

**Componenti del CE presenti che non hanno partecipato alla votazione
(ove applicabile):**

- Dott.ssa Stefania Maggi –In relazione a studi con nuove procedure tecniche, diagnostiche e terapeutiche, invasive e semi-invasive Esperto clinico del settore
- Prof.ssa Laura Mazzanti – In relazione a studi di prodotti alimentari sull'uomo, Esperto in Biochimica
- Dott.ssa Giada Tortora – In relazione a studi di genetica – Esperto in Genetica

L. FIRMA DEL PRESIDENTE DEL COMITATO ETICO

L.1	Il comitato etico ha espresso il parere sull'emendamento sostanziale verificata la sussistenza del numero legale, essendo presenti membri n. 20 su n. 27
<i>Si allega al presente parere copia del modulo di domanda (appendice 9) nella forma prescritta.</i>	
L.2	Nome e Cognome: Prof. Paolo Pelaia
L.3	Data: 22-07-2019 COMITATO ETICO REGIONALE DELLE MARCHE (C.E.R.M.)
L.4	Firma: 

Appendice 9

Modulo da utilizzare per la gestione transitoria a seguito della sospensione dei sistemi informativi dell'OsSC a partire dal 1.1.2013

MODULO DI DOMANDA DI AUTORIZZAZIONE ALL'AIFA E DI PARERE AL COMITATO ETICO PER UN EMENDAMENTO SOSTANZIALE AD UNA SPERIMENTAZIONE CLINICA DEI MEDICINALI AD USO UMANO

Parte riservata all'AIFA e al Comitato Etico:

Data di ricezione della presente domanda: <u>10 luglio 2019</u>	<input type="checkbox"/> Obiezioni motivate / parere negativo: Data: _____
Data di avvio della procedura: <u>10 luglio 2019</u>	<input checked="" type="checkbox"/> Autorizzazione / parere favorevole Data: <u>18 luglio 2019</u>
Numero di protocollo o equivalente, attribuito alla pratica in entrata: 20160310	<input type="checkbox"/> Ritiro della domanda di emendamento Data: _____

Da compilare a cura del richiedente:

DOMANDA DI AUTORIZZAZIONE ALL'AIFA:	<input type="checkbox"/>
DOMANDA DI PARERE AL COMITATO ETICO:	<input checked="" type="checkbox"/>

Appendice 9

Modulo da utilizzare per la gestione transitoria a seguito della sospensione dei sistemi informativi dell'OsSC a partire dal 1.1.2013

A. IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE (quando l'emendamento riguarda più di una sperimentazione, ripetere questo modulo)

A.1 L'emendamento sostanziale riguarda più di una sperimentazione che utilizza lo stesso IMP? ¹	SI <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
A.1.1 Se sì, ripetere le informazioni da A.2 a A.4		
A.2 Numero EudraCT: 2012-003457-28		
A.3 Titolo completo della sperimentazione: <i>Studio di fase 3, randomizzato, in doppia cecità, controllato con placebo, che si propone di confrontare l'efficacia e la sicurezza dell'azacitidina orale, somministrata insieme alla miglior terapia di supporto, versus la migliore terapia di supporto come trattamento di mantenimento a soggetti con leucemia mieloide acuta che hanno raggiunto una risposta completa</i>		
A.4 Codice, versione e data del protocollo del promotore		
Codice: CC-486-AML-001		
Versione: 2.0		
Data: 08-11-2018		

Note:

1- Si veda anche la sezione 3.7 della linea guida CT-1 del 30.3.2010 "Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial".

B. IDENTIFICAZIONE DEL PROMOTORE RESPONSABILE DELLA DOMANDA

B.1 PROMOTORE
B.1.1 Ente: <i>CELGENE CORPORATION</i>
B.1.2 Nome e cognome della persona di riferimento: <i>Kristi Whiteside</i>
B.1.3 Indirizzo: <i>86 Morris Avenue - 07901 Summit, NJ, United States</i>
B.1.4 Numero di telefono: <i>+1 913-266-0312</i>
B.1.5 Numero di fax: <i>+1 913-266-0394</i>
B.1.6 E-mail: <i>kwhiteside@celgene.com</i>
B.2 RAPPRESENTANTE LEGALE ² DEL PROMOTORE NELLA UE AI FINI DELLA PRESENTE SPERIMENTAZIONE (se diverso dal promotore)
B.2.1 Ente: <i>Celgene Europe B.V.</i>
B.2.2 Nome della persona di riferimento: <i>Tim Stonehouse</i>
B.2.3 Indirizzo: <i>Winthontlaan 6 N - Utrecht - 3526 KV - Netherlands</i>
B.2.4 Numero di telefono: <i>+44 208 8318300</i>
B.2.5 Numero di fax: <i>++44 208 8318310</i>
B.2.6 E-mail: <i>tstonehouse@celgene.com</i>

Appendice 9

Modulo da utilizzare per la gestione transitoria a seguito della sospensione dei sistemi informativi dell'OsSC a partire dal 1.1.2013

Note:

2- Come previsto dall'articolo 20 del D.Lvo n. 211/2003.

B.3 TIPO DI PROMOTORE

B.3.1 Commerciale

B.3.2 Non commerciale

C. IDENTIFICAZIONE DEL RICHIEDENTE

C.1 Promotore

C.2 Individuo o Organizzazione autorizzata dal promotore a presentare la domanda:

C.3 Dati anagrafici

C.3.1 Ente: *PPD ITALY SRL*

C.3.2 Nome e cognome della persona di riferimento: *MARCO CASUCCI*

C.3.3 Indirizzo: *Via San Bovio 3 - 20090 San Felice Segrate (MI)*

C.3.4 Numero di telefono: *02 210811*

C.3.5 Numero di fax: *02 2152912*

C.3.6 E-mail: *DL_RegulatoryItaly@ppdi.com*

Appendice 9

Modulo da utilizzare per la gestione transitoria a seguito della sospensione dei sistemi informativi dell'OsSC a partire dal 1.1.2013

D. IDENTIFICAZIONE DELL'EMENDAMENTO

D.1 Codice dell'emendamento sostanziale:		
D.1.1 Codice, versione e data dell'emendamento assegnati dal promotore: "Em 10_Protocol Amend2_ICF_GDPR_Patient Calendar_IBv.15 dated 13Aug18"		
D.2 Tipo di emendamento sostanziale:		
D.2.1 Emendamento ai documenti allegati al CTA form iniziale (appendice 5)	SI X	No <input type="checkbox"/>
<i>(Indicare i documenti modificati a seguito dell'emendamento sostanziale. Non indicare eventuali documenti che sono stati aggiornati e trasmessi nell'ultima versione contestualmente all'emendamento sostanziale la cui modifica tuttavia non rientra nei criteri dell'emendamento sostanziale)</i>		
D.2.1.1 Informazioni relative al protocollo	SI X	No <input type="checkbox"/>
D.2.1.2 Informazioni relative all'IMP	SI <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
D.2.1.3 Informazioni relative all'Investigator Brochure	SI X	No <input type="checkbox"/>
D.2.1.4 Informazioni relative ai soggetti ³	SI X	No <input type="checkbox"/>
D.2.1.6 Altro	SI <input type="checkbox"/>	No X
D.2.2 Emendamento ad altri documenti o informazioni		
D.2.2.1 Cambio del promotore	SI <input type="checkbox"/>	No X
D.2.2.2 Cambio del rappresentante legale	SI <input type="checkbox"/>	No X
D.2.2.3 Altro	SI <input type="checkbox"/>	No X
D.2.2.3.1 Se altro, specificare:		
D.2.3 Misure urgenti di sicurezza, sospensione temporanea e ripresa della sperimentazione		
D.2.3.1 L'emendamento riguarda prevalentemente misure urgenti di sicurezza già introdotte ⁴	SI <input type="checkbox"/>	No X
D.2.3.2 L'emendamento serve a comunicare una sospensione temporanea della sperimentazione ⁵	SI <input type="checkbox"/>	No x
D.2.3.3 L'emendamento serve a richiedere la ripresa di una sperimentazione precedentemente sospesa ⁶	SI <input type="checkbox"/>	No X
D.3 Motivi dell'emendamento sostanziale		
D.3.1 Sicurezza, diritti, benessere o integrità dei soggetti partecipanti alla sperimentazione	SI <input type="checkbox"/>	No X
D.3.2 Interpretazione della documentazione scientifica / valore della sperimentazione	SI <input type="checkbox"/>	No X

Appendice 9

Modulo da utilizzare per la gestione transitoria a seguito della sospensione dei sistemi informativi dell'OsSC a partire dal 1.1.2013

D.3.3 Modifiche apportate alla qualità del medicinale sperimentale (IMP)	SI <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
D.3.4 Modifiche nell'esecuzione o nella gestione della sperimentazione	SI <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
D.3.5 Cambio o aggiunta di uno sperimentatore / centro clinico (se sì, completare la sezione F) ⁷		
D.3.5.1 Sperimentatore del centro dove opera il comitato etico responsabile del parere unico	SI <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
D.3.5.2 Centro dove opera lo sperimentatore coordinatore	SI <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
D.3.5.3 Sperimentatore principale di centro collaboratore	SI <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
D.3.5.4 Centro collaboratore	SI <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
D.3.6 Altri casi	SI <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
D.3.6.1 Se sì, specificare:		
D.4 Informazioni sulla sospensione temporanea della sperimentazione ⁸		
D.4.1 Data della sospensione temporanea:		
D.4.2 L'arruolamento è stato interrotto	SI <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
D.4.3 Il trattamento è stato interrotto	SI <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
D.4.4 Numero dei pazienti in trattamento al momento della sospensione temporanea:		
D.4.5 Giustificazione della sospensione temporanea della sperimentazione		
D.4.5.1 Sicurezza	SI <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
D.4.5.2 Mancanza di efficacia	SI <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
D.4.5.3 Qualità dell'IMP	SI <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
D.4.5.4 Altro, specificare:		
D.4.6 Descrivere brevemente (testo libero)		
<ul style="list-style-type: none"> • Giustificazione della sospensione temporanea: • Trattamento proposto per i pazienti in terapia al momento della sospensione temporanea della sperimentazione: • Valutazione delle conseguenze della sospensione temporanea sull'interpretazione dei risultati e sul rapporto rischio/beneficio complessivo dell'IMP: 		

Note: 3- Le informazioni relative ai soggetti partecipanti alla sperimentazione sono oggetto di valutazione del solo comitato etico e non vanno trasmesse all'AIFA. 4- Si veda la sezione 3.9 della linea guida CT-1.5- Si veda la sezione 3.10 della linea guida CT-1.6- Si veda la sezione 3.10 della linea guida CT-1.7- Le informazioni relative allo sperimentatore, al centro clinico e alle questioni finanziarie sono oggetto di valutazione del comitato etico e non vanno trasmesse all'AIFA; l'aggiunta di un centro / sperimentatore è considerata un emendamento sostanziale solo se la sperimentazione è stata precedentemente approvata dal comitato etico per un altro centro clinico. B- Si veda la sezione 3.10 della linea guida CT-1.

Appendice 9

Modulo da utilizzare per la gestione transitoria a seguito della sospensione dei sistemi informativi dell'OsSC a partire dal 1.1.2013

E. DESCRIZIONE DI CIASCUN EMENDAMENTO SOSTANZIALE ⁹ (testo libero)

Precedente e nuova formulazione del testo (quest'ultima con le modifiche evidenziate in modalità revisione):

- Protocollo Emendamento 1 datato 29Dec2015
- Calendario di trattamento del paziente v.1.1 datato 20 novembre 2012
- Calendario di regolazione del dosaggio del trattamento del paziente_v.1.3_5 novembre 2012
- Azacitidine Investigator's Brochure (IB), edizione 14.0 datata 24 Agosto 2017
- NA

Nuova formulazione del testo:

- Protocollo Emendamento 2, datato 08Nov2018
- Calendario di trattamento del paziente v.2.0 datato 25 settembre 2018
- Calendario di regolazione del dosaggio del trattamento del paziente_v.2.0_25 settembre 2018
- Azacitidine Investigator's Brochure (IB), edizione 15.0 datata 13 Agosto 2018
- GDPR letter

Commenti / spiegazioni / motivazioni dell'emendamento sostanziale:

- Fare riferimento al documento Protocollo Emendamento 2 Sintesi delle modifiche datato 08Nov2018
- Fare riferimento al documento Calendario di trattamento del paziente v.2.0 datato 25 settembre 2018 nella versione con modifiche in evidenza
- Fare riferimento al documento Calendario di regolazione del dosaggio del trattamento del paziente v.2.0 datato 25 settembre 2018 nella versione con modifiche in evidenza
- Fare riferimento al documento Investigator's Brochure (IB), Sintesi delle modifiche datato 13Aug2018
- Informare i pazienti in accordo ai termini dell'Articolo 13 del Regolamento (UE) 2016/679 (General Data Protection Regulation, "GDPR")

Note:

9- Si veda la sezione 3.7.c della linea guida CT-1. Il promotore potrebbe presentare questi testi in un documento separato allegandolo alla sezione G.2 del presente modulo.

F. CAMBIO / AGGIUNTA SPERIMENTATORE / CENTRO CLINICO (ove applicabile, compilare la sezione F1 o F2)

F.1 Fornire i dettagli dello sperimentatore coordinatore e del centro clinico

- F.1.1 Nome:
- F.1.2 Cognome:
- F.1.3 Qualifica:
- F.1.4 Indirizzo del centro clinico:
- F.1.5 Comitato etico di riferimento:

Appendice 9

Modulo da utilizzare per la gestione transitoria a seguito della sospensione dei sistemi Informativi dell'OsSC a partire dal 1.1.2013

G. LISTA DEI DOCUMENTI ALLEGATI ALLA DOMANDA DI EMENDAMENTO

Si prega di presentare soltanto i documenti pertinenti e/o, se del caso, di fare precisi riferimenti ai documenti già presentati.

Fare precisi riferimenti a eventuali modifiche di pagine distinte e presentare i testi vecchi e quelli modificati.

Barrare la/e casella/e appropriata/e.

G.1 Lettera di presentazione

G.2 Estratto dal documento emendato in accordo alla sezione 3.7.c della linea guida CT-1 (se non specificato nella sezione E di questo modulo)

G.3 Nuova versione completa del documento ¹⁹

G.4 Informazioni a supporto

G.5 Se modificati dall'emendamento: file in formato .xml aggiornato creato tramite il sito EudraCT: <https://eudract.ema.europa.eu/> (da inviare solo ad AIFA) e copia dell'Appendice 5 aggiornata, con le modifiche evidenziate (da inviare ad AIFA e al Comitato etico)

G.6 Eventuali commenti su qualsiasi nuovo aspetto dell'emendamento

G.7 Specificare data e versione dei documenti allegati (testo libero):

- Emendamento al Protocollo 2, datato 8 novembre 2018
- Emendamento al Protocollo 2, Riepilogo delle modifiche, datato 8 novembre 2018
- Emendamento al Protocollo 2, Tabella Comparativa delle modifiche, datato 8 novembre 2018
- Sinossi del protocollo, datata 21 nov 2018 in versione clean e con le modifiche in evidenza
- Valutazione dei rischi e benefici Versione 3, datata 19 dicembre 2018
- Valutazione dei rischi e benefici Versione 3, Sintesi delle modifiche, datata 19 dicembre 2018
- Calendario di trattamento del paziente V 2.0, datato 25 settembre 2018
- Calendario di incremento della dose per il paziente V 2.0, datato 25 settembre 2018
- Modulo di consenso informato V 1.1, datato 2 aprile 2019
- Modulo di Consenso al trattamento dei dati personali v 7.1 datato 15 mar 2019
- Comunicazioni generiche di sopravvivenza agli sperimentatori, datate 21 febbraio 2019 e 17 aprile 2019
- IB per l'azacitidina (CC-486), edizione 15.0, datato 13 agosto 2018
- IB per l'azacitidina (CC-486), edizione 15.0, datato 13 agosto 2018, Sintesi delle modifiche
- IB per l'azacitidina (CC-486), edizione 15.0, datato 13 agosto 2018, versione con modifiche in evidenza
- Dichiarazione di buona pratica di laboratorio (Good Laboratory Practice, [GLP])/buona pratica clinica (Good Clinical Practice, [GCP]) relativa al dossier per lo sperimentatore per l'azacitidina, edizione 15.0, datata 13 settembre 2018
- Tabella comparativa delle modifiche dell'IB edizione 15
- IB per l'azacitidina (CC-486), edizione 14.0, datato 24 agosto 2017

Appendice 9

Modulo da utilizzare per la gestione transitoria a seguito della sospensione dei sistemi informativi dell'OsSC a partire dal 1.1.2013

- IB per l'azacitidina (CC-486), edizione 14.0, datato 24 agosto 2017, Sintesi delle modifiche
- IB per l'azacitidina (CC-486), edizione 14.0, datato 24 agosto 2017, versione con modifiche in evidenza
- Dichiarazione di GLP/GCP relativa al dossier per lo sperimentatore per l'azacitidina, edizione 14.0, datata 22 settembre 2017
- Verbali dal Comitato per il monitoraggio dei dati (DMC) n. 9 del 13 giugno 2018
- Lettera relativa al GDPR
- Ricevuta del pagamento degli oneri

G.8 Supporto elettronico contenente copia della documentazione e dell'Appendice 9

X

Note:

10- Si veda la sezione 3.7.c della linea guida CT-1.

H. FIRMA DEL RICHIEDENTE

H.1 Il sottoscritto attesta per conto del promotore che:

- le informazioni contenute nella presente domanda sono esatte;
- la documentazione in allegato su supporto elettronico è completa e conforme alla versione su supporto cartaceo;
- la sperimentazione sarà effettuata in conformità al protocollo, alla normativa vigente ed alle Norme di buona pratica clinica;
- la proposta di emendamento è ragionevole.

H.2 Richiedente che inoltra la domanda

H.2.1 Data: 24 Aprile 2019

H.2.2 Firma:



H.2.3 Nome: MARCO

H.2.4 Cognome: CASUCCI

Amendment # 1	Emendamento n. 1
to CLINICAL TRIAL AGREEMENT	al CONTRATTO PER SPERIMENTAZIONE CLINICA
Protocol No. CC-486-AML-001	Protocollo n. CC-486-AML-001
This amendment (" <i>Amendment</i> ") is made by	L'autore di questo emendamento (" <i>Emendamento</i> ") è
<p>Celgene Corporation, having its principal office at 86 Morris Avenue, Summit, NJ 07901, USA ("<i>Sponsor</i>") represented for the purposes of this Amendment by Celgene International Sàrl, a limited liability company organized under the laws of Switzerland having its principal office at Route de Perreux 1, 2017 Boudry, Switzerland,</p>	<p>Celgene Corporation, con sede principale presso 86 Morris Avenue, Summit, NJ 07901, USA ("<i>Sponsor</i>"), rappresentata ai fini del presente Emendamento da Celgene International S.à.r.l., una società a responsabilità limitata organizzata ai sensi della legislazione della Svizzera, con sede principale presso Route de Perreux 1, 2017 Boudry, Svizzera,</p>
For the only purposes of signing this Amendment Sponsor is represented by PPD Italy S.r.l., via San Bovio, 3 – 20090 San Felice Segrate (Milan), Italy	esclusivamente ai fini della sottoscrizione di questo Emendamento, Sponsor è rappresentata da PPD Italy S.r.l., via San Bovio, 3 – 20090 San Felice Segrate (Milano), Italia
and	e
<p>Azienda Ospedaliera "Ospedali Riuniti Marche Nord" (AORMN) with registered offices at P.le Cinelli, 4 61121 Pesaro, Vat number/fiscal code: 02432930416, represented by Dr. Antonio Draisci, as Administrative Director, delegated (with prot. n. 42585 of 04.12.2015) by General Director, Dr. Maria Capalbo, born at Longobucco (CS) on 11 December 1968, who is acting in the name and on behalf of Trust (the "<i>Trust</i>")</p>	<p>Azienda Ospedaliera "Ospedali Riuniti Marche Nord" (AORMN) con sede in P.le Cinelli, 4 61121 Pesaro, partita IVA/cod.fisc.: 02432930416, in persona del Dott. Antonio Draisci, nella sua qualità di Direttore Amministrativo, delegato (con nota prot. n. 42585 del 04.12.2015) dal Direttore Generale Dr.ssa Maria Capalbo, nata a Longobucco (CS) l'11 dicembre 1968, che agisce in nome e per conto dell'Azienda (nel seguito denominato "<i>l'Azienda</i>")</p>
(together the " <i>Parties</i> ")	(collettivamente le " <i>Parti</i> ")
WHEREAS	PREMESSO CHE
(i) The Parties entered into a Clinical Trial Agreement with effective date 19 September 2016	(i) Le Parti hanno stipulato un Contratto per Sperimentazione Clinica in vigore dal 19 settembre

related to the Study CC-486-AML-001 (the " <i>Agreement</i> ");	2016 relativo allo studio CC-486-AML-001 (il " <i>Contratto</i> ");
<p>(ii) The Parties now wish to amend the Agreement as per the terms and conditions of the Amendment to</p> <ul style="list-style-type: none"> - replace an Annex by a new Annex, to include some additional services consisting of CC-486-AML-001 database modification and correction to optional procedures. - replace an Annex by a new Annex to replace an equipment loaned; - replace a section by a new provision to indicate change of Sponsor EU legal representative; <p>modify the Agreement to include GDPR requirements;</p>	<p>(ii) Le Parti ora intendono emendare il Contratto secondo i termini e le condizioni dell'Emendamento per</p> <ul style="list-style-type: none"> - sostituire un Allegato con un nuovo Allegato, per includere alcuni servizi aggiuntivi consistenti nella modifica del database CC-486-AML-001 e nella correzione alle procedure opzionali; - sostituire un Allegato con un nuovo Allegato per sostituire un'apparecchiatura in comodato; - sostituire una sezione con una nuova disposizione per indicare il cambio di rappresentante legale per l'UE dello Sponsor; <p>modificare il Contratto per includere i requisiti previsti dal GDPR;</p>
The Parties agree as per the following	Le Parti convengono quanto segue
1. GENERAL	1. INFORMAZIONI GENERALI
1.1 In this Amendment, unless expressly stated herein, defined terms shall have the same meaning as in the Agreement.	1.1 In questo Emendamento, a meno che ciò non sia espressamente indicato nel presente documento, i termini definiti avranno lo stesso significato come nel Contratto.
1.2 The Parties agree to the terms of this Amendment above and all other terms and conditions shall remain in full force and effect as per the current terms of the Agreement. If there is a conflict between this Amendment and the Agreement or any earlier amendment, the terms of this Amendment shall prevail.	1.2 Le Parti accettano i termini del presente Emendamento e tutti gli altri termini e condizioni rimarranno totalmente validi ed efficaci in conformità agli attuali termini del Contratto. In caso di conflitto tra il presente Emendamento e il Contratto o qualsiasi emendamento precedente, prevarranno i termini del presente Emendamento.
1.3 The Parties agree this Amendment shall be effective as of the date of the last signature (the " <i>Effective Date</i> ").	1.3 Le Parti concordano che il presente Emendamento entrerà in vigore a partire dalla data dell'ultima firma (la " <i>Data Effettiva</i> ").
1.4 Signatures to this Amendment transmitted	1.4 Le firme apposte al presente Emendamento

<p>by facsimile or captured via portable document format (.pdf) shall have the same effect as the physical delivery of the paper document bearing original signatures by their duly authorized representatives as of the Effective Date.</p>	<p>trasmesse via fax o acquisite in formato pdf (portable document format) avranno la medesima efficacia della consegna fisica del documento cartaceo recante le firme originali dei rappresentanti autorizzati a decorrere dalla Data Effettiva.</p>
<p>2. AMENDED PROVISIONS</p>	<p>2. DISPOSIZIONI MODIFICATE</p>
<p>2.1 From the Effective Date, the Parties hereby agree to amend the Agreement in the following manner:</p>	<p>2.1. A partire dalla Data di Efficacia, con il presente documento le Parti concordano di emendare il Contratto come segue:</p>
<p>2.1.1 Annex 1 to the Agreement shall be replaced in its entirety with the with the new Annex 1 attached to this Amendment.</p>	<p>2.1.1. l'Allegato 1 al Contratto sarà sostituito nella sua interezza con il nuovo Allegato 1 allegato a questo Emendamento.</p>
<p>2.1.2 Annex 3 to the Agreement shall be replaced in its entirety with the new Annex 3 attached to this Amendment.</p>	<p>2.1.2 l'Allegato 3 al Contratto sarà sostituito nella sua interezza con il nuovo Allegato 3 allegato a questo Emendamento.</p>
<p>2.2 The Parties agree to amend Section g) Premises to the Contract with the following new provision (s) reported below which will replace / replace and prevail / prevail over the previous Section g) Premises:</p> <p>"(G) The Parties acknowledge that, starting from 6 September 2018, the Sponsor has appointed Celgene Europe BV, with its main office at Winthontlaan 6, as Legal Representative, pursuant to Article 19 of EU Directive 2001/20 / EC N, 3526 KV Utrecht, The Netherlands. "</p>	<p>2.2. Le Parti concordano di emendare la Sezione g) Premesse al Contratto con la/e seguente/i nuova/e disposizione/i riportata/e sotto che sostituirà/sostituiranno e prevarrà/prevarranno sulla precedente Sezione g) Premesse:</p> <p>"(g) Le Parti prendono atto che, a partire dal 6 settembre 2018, lo Sponsor ha nominato come Rappresentante Legale, ai sensi dell'articolo 19 della Direttiva UE 2001/20/CE, Celgene Europe B.V., con sede principale presso Winthontlaan 6 N, 3526 KV Utrecht, Paesi Bassi."</p>
<p>2.3 In order to implement the Regulation EU 2016/679 ("GDPR") on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data as implemented from 25 May 2018, the Parties agree to amend the Agreement as follows:</p>	<p>2.3. Al fine di implementare il Regolamento UE 2016/679 ("GDPR") relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati secondo quanto implementato a partire dal 25 maggio 2018, le Parti concordano di emendare il Contratto come segue:</p>
<p>2.3.1 The term "Personnel" in the Agreement</p>	<p>2.3.1. Il termine "Personale" nel Contratto dovrà</p>

<p>shall be replaced by the new term “Study Team” as defined below:</p> <p>“Study Team: Trust’s investigational staff, including Investigator, employees, contractors, consultants, temporary workers and agency workers.”</p>	<p>essere sostituito dal nuovo termine “Staff dello studio” come definito di seguito:</p> <p>“Staff dello studio: Staff dell’Azienda legato alla sperimentazione inclusi Sperimentatore, dipendenti, appaltatori, consulenti, lavoratori temporanei e lavoratori tramite agenzia interinale.”</p>
<p>2.3.2 Data protection Section 13 will be replaced entirely with the following section:</p> <p>“13. Data Protection</p> <p><i>13.1 Additional definitions</i></p> <p>All capitalized terms used in this section, unless specifically defined herein, are defined in the Regulation on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data EU 2016/679 (“<i>GDPR</i>”).</p> <p>(a) Applicable Data Protection Law: any applicable law, regulation, or other legal requirement governing the relationship between the Parties under the Agreement, including, but not limited to the laws and regulations of the European Economic Area and European Union that relate to the processing of Personal Data including, but not limited to, the GDPR and any legislation which amends, re-enacts or replaces them.</p> <p>(b) Coded Study Data: the personal and sensitive information related to Study Participants that is transferred by the Trust or Study Team to Sponsor. Before the transfer any information that allows direct identification of the Study Participants (e.g. name, ID number) is replaced by a code.</p> <p>(c) Personnel: the personnel of the Sponsor and of the Trust, including the Study Team, as well as contractors, employees, consultants, temporary workers and agency workers of each Party,</p>	<p>2.3.2. La Sezione 13 relativa alla Protezione dei dati sarà sostituita interamente dalla seguente sezione:</p> <p>“13. Protezione dei dati</p> <p><i>13.1 Definizioni aggiuntive</i></p> <p>Tutti i termini usati con l’iniziale maiuscola in questa sezione, a meno che non sia qui specificamente indicato, sono definiti nel regolamento relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati UE 2016/679 (“<i>GDPR</i>”).</p> <p>(a) Legge sulla Protezione dei dati applicabile: qualsiasi legge, regolamento o altro requisito legale applicabile che disciplina il rapporto tra le Parti ai sensi del presente Contratto, incluse, ma non in via limitativa, le leggi e le normative dello Spazio Economico Europeo e dell’Unione Europea relative al trattamento dei Dati personali che comprendono, ma non esclusivamente, il GDPR e qualsiasi normativa che le modifica, reinterpreta o sostituisce.</p> <p>(b) Dati dello studio codificati: i Dati personali e sensibili relativi ai Partecipanti allo Studio che vengono trasferiti dall’Azienda o dallo Staff dello studio allo Sponsor Prima del trasferimento, qualsiasi informazione che consente l’identificazione diretta dei Partecipanti allo studio (ad es. nome, numero identificativo) viene sostituita da un codice.</p> <p>(c) Personale: il personale dello Sponsor e dell’Azienda, compreso lo Staff dello studio, nonché gli</p>

<p>involved in the performance of this Agreement.</p> <p>(d) Security Data Breach: any potential unauthorized access, acquisition, use, disclosure or destruction of Personal Data.</p> <p>13.2 Obligations of the Parties in processing Personal Data related to the Study.</p> <p>13.2.1 The Parties shall process Personal Data obtained in the context of the Study:</p> <p>(a) in accordance with the Applicable Data Protection Law; and</p> <p>(b) in accordance with the information security standards accepted in the industry warranting the confidentiality of Personal Data.</p> <p>The Parties shall furthermore use the Personal Data solely in accordance with the provisions of this Agreement.</p> <p>13.2.2 The Parties shall assist each other to ensure compliance with the obligations defined in the Applicable Data Protection Law.</p> <p>13.2.3 The Parties shall take all the organizational and information security measures which are necessary to protect Personal Data processed under this Agreement against accidental or unlawful destruction, loss or damage and unauthorized or unlawful disclosure, access or processing.</p> <p>13.2.4 The Parties acknowledge that both the Trust and the Sponsor shall be considered Controllers in the context of the Study in regard to Study Participants Personal Data. The Trust shall be considered Controller with respect to the</p>	<p>appaltatori, i dipendenti, i consulenti, i lavoratori temporanei e i lavoratori tramite agenzia interinale di ciascuna delle due Parti, coinvolti nell'esecuzione del presente Contratto.</p> <p>(d) Violazione della sicurezza dei dati: qualsiasi potenziale accesso, acquisizione, uso, divulgazione o distruzione non autorizzati dei Dati personali.</p> <p>13.2 Obblighi delle Parti nel trattamento dei Dati personali relativi allo Studio.</p> <p>13.2.1 Le Parti tratteranno i Dati personali ottenuti nel contesto dello Studio:</p> <p>(a) in conformità alla Legge sulla protezione dei dati applicabile; e</p> <p>(b) in conformità agli standard accettati nel settore sulla sicurezza delle informazioni, che garantiscono la riservatezza dei Dati personali.</p> <p>Le Parti inoltre utilizzeranno i Dati personali esclusivamente in conformità alle disposizioni del presente Contratto.</p> <p>13.2.2 Le Parti si assisteranno reciprocamente per garantire il rispetto degli obblighi definiti dalla Legge sulla protezione dei dati applicabile.</p> <p>13.2.3 Le Parti devono adottare tutte le misure organizzative e di sicurezza delle informazioni necessarie per proteggere i Dati personali trattati ai sensi del presente Contratto da distruzione accidentale o illecita, perdite o danni e divulgazione, accesso o trattamento non autorizzati o illeciti.</p> <p>13.2.4 Le parti riconoscono che sia l'Azienda che lo Sponsor dovranno essere considerati titolari del trattamento nel contesto dello Studio in relazione ai Dati personali dei Partecipanti allo studio. L'Azienda sarà considerato Titolare del trattamento rispetto alla documentazione clinica e lo Sponsor sarà considerato</p>
---	---

medical records and Sponsor shall be considered Controller with respect to the Coded Study Data. The Trust shall process the Coded Study Data in accordance with the Applicable Data Protection Law and the written instructions of the Sponsor.

13.3 Oversight of the Parties Personnel.

13.3.1 The Parties shall ensure that their respective Personnel engaged in the Processing of Personal Data and, where relevant, in developing tools and/or functionalities that may be used for Personal Data Processing, are informed of the confidential nature of the Personal Data. The Parties shall ensure that such confidentiality obligations survive the termination of the Personnel engagement.

13.3.2 The Parties shall ensure that access to Personal Data is limited to those Personnel performing services in accordance with the Agreement.

13.4 Orders to transfer Personal Data, Security Data Breach, Inspections and Audits.

13.4.1 Where the Trust receives a request from a competent court or administrative authority to transfer Personal Data related to the Study, they shall: i) promptly notify the Sponsor of such request; and ii) transfer the Personal Data in a manner which ensures that appropriate technical and administrative security measures to protect confidentiality of Personal Data are in place.

13.4.2 As soon as the Trust becomes aware of a Security Data Breach, they shall notify the Sponsor as soon as practicable, but no later than twenty-four (24) hours and provide the Sponsor with all the relevant information about the nature, scope as well

Titolare del trattamento rispetto ai Dati dello studio codificati. L'Azienda elaborerà i Dati dello studio codificati in conformità alla Legge sulla protezione dei dati applicabile e alle istruzioni scritte dello Sponsor.

13.3 Supervisione del Personale delle Parti.

13.3.1 Le Parti si assicureranno che il rispettivo Personale impegnato nel trattamento dei Dati personali e, ove pertinente, nello sviluppo degli strumenti e/o delle funzionalità che possono essere utilizzate per il trattamento dei Dati personali, sia informato in merito alla natura riservata dei Dati personali. Le Parti si assicureranno che tali obblighi di riservatezza continuino a sussistere anche dopo la cessazione dell'impiego da parte del Personale.

13.3.2 Le Parti si assicureranno che l'accesso ai Dati personali sia limitato ai membri del Personale che esegue Servizi in conformità al presente Contratto.

13.4 Ordini di trasferimento dei Dati personali, violazione della sicurezza dei dati, ispezioni e audit.

13.4.1 Nel caso in cui l'Azienda riceva una richiesta da un tribunale competente o da un'autorità amministrativa per il trasferimento dei Dati personali relativi allo Studio, essi dovranno: i) informare tempestivamente lo Sponsor di tale richiesta; e ii) trasferire i Dati personali in modo da assicurare che siano in atto le appropriate misure di sicurezza tecniche e amministrative per proteggere la riservatezza dei Dati personali.

13.4.2 Non appena l'Azienda venga a conoscenza di una Violazione della sicurezza dei dati, ne informerà lo Sponsor il prima possibile, e comunque non oltre ventiquattro (24) ore dopo, e fornirà allo Sponsor tutte le informazioni rilevanti relative a natura, ambito, nonché misure adottate. Immediatamente dopo la notifica allo Sponsor di una Violazione della sicurezza dei dati, le Parti si

as the measures adopted. Immediately following the notification to the Sponsor of a Security Data Breach, the Parties shall coordinate with each other to investigate the Security Data Breach. The Trust agrees to fully cooperate with the Sponsor in the course of the investigation and for the design and implementation of an adequate action plan, in accordance with the Applicable Data Protection Law.

13.4.3 Should a Supervisory Authority notify the Trust about the start of an inspection and/or audit, including visits to their facilities, it should notify the Sponsor of this immediately and in no case later than twenty-four (24) hours, for the adoption of the appropriate measures, if this affects the processing of Personal Data related to the Study.

13.5 Requests to exercise privacy rights from Study Participants or other Data Subjects

The Trust shall immediately inform within a period of two (2) working days the Sponsor about any request received from a Study Participant, their legal representative or any other Data Subjects to exercise their rights to access, object, correct, or delete Personal Data held about him/her in the context of the Study and in the terms of the informed consent forms provided to the Study Participants or privacy information provided to other Data Subjects. The Trust shall handle those requests in accordance with the Sponsor's reasonable instructions.

13.6 Personal Data regarding persons involved in the conduct of the Study

coordineranno tra loro per condurre l'indagine sulla Violazione della sicurezza dei dati. L'Azienda accetta di collaborare con lo Sponsor nel corso dell'indagine e di ideare e mettere in atto un adeguato piano di azione, in conformità alla Legge sulla protezione dei dati applicabile.

13.4.3 Qualora un'autorità di supervisione informasse l'Azienda in merito all'inizio di un'ispezione e/o audit, che comprende visite alle loro strutture, deve informarne lo Sponsor immediatamente e in nessun caso oltre ventiquattro (24) ore dopo, per l'adozione di misure appropriate, se ciò incide sul trattamento dei Dati personali connessi allo Studio.

13.5 Richieste di esercitare i diritti sulla privacy da tutti i Partecipanti allo studio o altre Persone interessate

L'Azienda informerà tempestivamente entro due (2) giorni lavorativi lo Sponsor in merito a qualsiasi richiesta ricevuta da un Partecipante allo studio, dai suoi rappresentanti legali o da eventuali altre Persone interessate, di esercitare i diritti di accesso, obiezione, correzione o cancellazione dei dati personali a lui/lei relativi conservati nel contesto dello studio e in accordo con i termini del modulo di consenso informato fornito ai Partecipanti allo studio o alle informazioni relative alla privacy fornite ad altre Persone interessate. L'Azienda gestirà le richieste in conformità alle ragionevoli istruzioni dello Sponsor.

13.6 Dati personali riguardanti persone coinvolte nella conduzione dello Studio

13.6.1 L'Azienda non coinvolgerà nella

<p>13.6.1 The Trust shall not involve in the conduct of the Study Data Subjects who:</p> <p>(a) did not authorize that their Personal Data collected in the context of this Agreement are processed, used and transferred as described above;</p> <p>(b) have not been informed about their rights under the Applicable Data Protection Law;</p> <p>(c) have not been informed that they may contact the Sponsor at the address under Section 14 in order to exercise their access, amendment and deletion rights under the Applicable Data Protection Law; and</p> <p>(d) did not authorize the transfer of their personal data to the United States of America or any other country outside the European Economic Area (EEA) or Switzerland, while certain of those countries may not offer the same level of protection in the sense of the applicable legislation.</p> <p>13.6.2 The Parties guarantee that any transfer of Personal Data outside the European Economic Area (EEA) or Switzerland shall be done lawfully and only where permitted by the applicable law of the country from which Personal Data is exported or based on any other lawful mechanism of transfer.”</p>	<p>conduzione dello studio persone interessate che:</p> <p>(a) non abbiano autorizzato il trattamento, l'uso e il trasferimento come sopra descritti dei loro Dati personali raccolti nell'ambito del presente Contratto;</p> <p>(b) non siano state informate riguardo ai loro diritti ai sensi della Legge sulla protezione dei dati applicabile;</p> <p>(c) non siano state informate del fatto che possono contattare lo Sponsor all'indirizzo nella Sezione 14 sotto, al fine di esercitare i loro diritti di accesso, modifica e cancellazione in conformità alla Legge sulla protezione dei dati applicabile; e</p> <p>(d) non abbiano autorizzato il trasferimento dei propri Dati personali negli Stati Uniti d'America o in qualsiasi altro Paese al di fuori dello Spazio Economico Europeo (SEE) o in Svizzera, alcuni dei quali Paesi potrebbero non offrire lo stesso livello di protezione ai sensi della normativa vigente.</p> <p>13.6.2 Le Parti garantiscono che qualsiasi trasferimento di Dati personali all'esterno dello Spazio Economico Europeo (SEE) o in Svizzera sarà effettuato in modo legittimo e solo laddove consentito dalla legge applicabile del Paese da cui i Dati personali vengono esportati o in base a qualsiasi altro meccanismo di trasferimento previsto dalla legge.”</p>
--	---

<p>[Remainder of page intentionally left blank – signature page follows]</p>	<p>[La parte restante di questa pagina è stata lasciata vuota intenzionalmente – segue la pagina delle firme]</p>
--	---

<u>Registration</u> <i>Duty Stamps virtually paid pursuant to art.15 DPR 642/72 with authorization N. 28877/2015 dated 5 February 2015 by the Tax Agency – Ufficio Territoriale Milano 2.</i> This Agreement is drawn up in 3 hard copies, 1 of which with duty stamps	<u>Registrazione</u> <i>Imposta di bollo assolta in modo virtuale ai sensi dell'art.15 DPR 642/72 con autorizzazione N. 28877/2015 del 5 febbraio 2015 dell'Agenzia delle Entrate - Ufficio Territoriale Milano 2.</i> Il presente Emendamento è redatto in 3 (triplice) copia di cui 1 in bollo.
--	---

Executed by the authorized representatives of the Parties / Sottoscritto dai rappresentanti autorizzati delle Parti

PPD Italy S.r.l in the name of
CELGENE INTERNATIONAL SARL

AZIENDA OSPEDALIERA
“Ospedali Riuniti Marche Nord”

Signed / Firmato:

Signed / Firmato:

Name / Nome

Dott. Antonio Draisci
(per il Direttore Generale Dr.ssa Maria Capalbo)
Name / Nome:

Title / Qualifica:

Direttore Amministrativo

Title / Qualifica:

Date / Data:

Date / Data:

The Investigator acknowledges and guarantees that he/she has read the above Amendment 1 to Agreement and will abide by the terms herein

Lo Sperimentatore certifica e garantisce di aver letto il presente Emendamento 1 al Contratto di cui sopra e di attenersi ai termini dello stesso

Dr. Giuseppe Visani
INVESTIGATOR / SPERIMENTATORE

Signed / Firmato:

Date / Data:

ANNEX 1	ALLEGATO 1
BUDGET AND PAYMENT TERMS & CONDITIONS	BUDGET E TERMINI DI PAGAMENTO

Celgene Protocol No. / Celgene Protocollo N	CC-486-AML-001
Investigator Name: / Sperimentatore:	Giuseppe Visani
Trust Name: / Istituto:	Azienda Ospedaliera "Ospedali Riuniti Marche Nord
Per Completed Study Participant: / Totale corrispettivo per Paziente/Soggetto Partecipante:	€ 7.865,00
Number of Estimated Enrolled: / N. Stimato di Partecipanti/Pazienti:	5

<p>Payments shall be made quarterly, based upon the terms below. The amounts below are payable by the Sponsor to Trust pursuant to 11.1 "Compensation" of this Agreement only, i.e. in consideration of the conduct of the Study by Institution/Investigator under this Agreement. Overhead is included in the amounts below. All sums are in "EURO" (EUR).</p>	<p>I pagamenti verranno effettuati trimestralmente, in base a quanto sotto esplicitato.</p> <p>Le cifre verranno pagate dallo Sponsor all'Azienda in base al disposto dell'art.11.1 "Compenso" del presente Contratto, ovvero in considerazione dell'effettivo lavoro svolto nella conduzione dello Studio da parte dell'Azienda/Sperimentatore. I totali comprendono le Spese generali (<i>Overhead</i>). Tutte le cifre sono in Euro (EUR).</p>
<p>The following additional payments are permitted upon approval of submitted invoices:</p>	<p>I seguenti ulteriori pagamenti sono consentiti; previa approvazione delle relative fatture:</p>
<p>Screen Failure: A Screen Failure ("<i>SF</i>") shall be defined as a Study Participant who has signed an Informed Consent but could not be effectively included in the Study under the inclusion/exclusion criteria or for other reasons. A maximum of two (2) Screen Failures shall be paid during the study at a rate of € 858.00 (eight hundred fifty eight) per Screen Failure Subject.</p>	<p>Screen Failure: Si definisce Screen Failure ("<i>SF</i>") il partecipante allo Studio che abbia sottoscritto il Consenso Informato ma che non possa poi esser incluso nello Studio poiché non rispetta i criteri di inclusione/esclusione o per altre ragioni. Verranno pagati un numero massimo di due (2) Screen Failures, per un totale di € 858,00 ciascuno.</p>

<p>Unscheduled Visits: For additional visits or procedures that are unscheduled, payment shall be made on a case-by-case basis, upon prior written authorization from Sponsor. Invoices for authorized unscheduled visits must be provided separately for reimbursement.</p>	<p>Unscheduled Visits (Visite non programmate): Nel caso di visite addizionali o procedure non previste, I pagamenti verranno processati caso per caso, previa autorizzazione scritta da parte dello Sponsor. Le fatture relative a tali Visite debbono esser inviate separatamente per consentirne il pagamento.</p>
<p>Laboratory Costs: A fee for collecting and processing samples is included in the patient budget. The samples shall be analyzed in a central laboratory and no analytic costs shall therefore be incurred by the Institution.</p>	<p>Costi di Laboratorio: Un importo per la raccolta e il processamento dei campioni è incluso nel budget per Partecipante. I campioni saranno analizzati in un laboratorio centrale e l'Azienda non dovrà sostenere alcun costo di analisi.</p>

VISIT SCHEDULE & INVOICABLE ITEMS:		SCHEMA DEI PAGAMENTI E SPESE/COSTI FATTURABILI:	
Period/Periodo	Visit/Visite		Visit Cost/Costo Visite
	Screening and randomization/Screening e Randomizzazione		€ 1 144,00
Treatment phase/Fase di Trattamento	Cycle 1/ Ciclo 1	Day 1/Giorno 1	€ 452,00
		Day 8/ Giorno 8	€ 132,00
		Day 15/ Giorno 15	€ 132,00
		Day 22/ Giorno 22	€ 132,00
	Cycle 2/ Ciclo 2	Day 1/Giorno 1	€ 369,00
		Day 8/ Giorno 8	€ 132,00
		Day 15/ Giorno 15	€ 132,00
		Day 22/ Giorno 22	€ 132,00
	Cycle 3/ Ciclo 3	Day 1/ Giorno 1	€ 816,00
		Day 15/ Giorno 15	€ 132,00
	Cycle 4/ Ciclo 4	Day 1/ Giorno 1	374,00
		Day 15/ Giorno 15	€ 132,00
	Cycle 5/ Ciclo 5	Day 1/ Giorno 1	€ 374,00
		Day 15/ Giorno 15	€ 132,00

	Cycle 6/ Ciclo 6	Day 1/ Giorno 1	€ 816,00
		Day 15/ Giorno 15	€ 132,00
	Cycle 7/ Ciclo 7	Day 1/ Giorno 1	€ 374,00
		Day 15/ Giorno 15	€ 132,00
	Cycle 8/ Ciclo 8	Day 1/ Giorno 1	€ 374,00
		Day 15/ Giorno 15	€ 132,00
	Treatment Discontinuation */Visita Interruzione del Trattamento*		€ 748,00
Follow Up phase/Fase di Follow Up	Follow Up Month 1/Follow Up; Mese 1		€ 55,00
	Follow Up Month 2/ Follow Up; Mese 2		€ 55,00
	Follow Up Month 3/ Follow Up; Mese 3		€ 55,00
	Follow Up Month 4/ Follow Up; Mese 4		€ 55,00
	Follow Up Month 5/ Follow Up; Mese 5		€ 55,00
	Follow Up Month 6/ Follow Up; Mese 6		€ 55,00
	Follow Up Month 7/ Follow Up; Mese 7		€ 55,00
	Follow Up Month 8/ Follow Up; Mese 8		€ 55,00
Total/Totale	Includes completion of Cycles 1-8, Treatment Discontinuation, & 8 Follow-up visits/Include Cicli da 1 a 8, Visita Interruzione del Trattamento & n.8 Visite di Follow Up		€ 7.865,00

Optional Procedures/Procedure Opzionali		
PG sparse blood draw and handling / Raccolta e gestione del campione di sangue per le valutazioni "sparse" di farmacogenetica"	To be performed at the same timepoint as Bone Marrow Sample/ Da eseguire nello stesso momento del campione di midollo osseo	€ 30,00
BioMarker Bone Marrow Sample/ Campione di midollo osseo per la valutazione dei biomarcatori	To be performed at the same timepoint as Bone Marrow Sample/ Da eseguire nello stesso momento del campione di midollo osseo	€ 30,00
Pharmacy fee/corrispettivo farmacia	Day 1 of each Cycle Giorno 1 di ogni Ciclo	€ 50,00 per each preparation/per ciascun allestimento

<p>* All subjects discontinued from treatment for any reason will be followed for survival, AML relapse, AML therapies and SPM. After the discontinuation visit has been performed, only follow-up visits could be performed on subject.</p>	<p>* Tutti i Partecipanti che interrompono il Trattamento per qualunque ragione, verranno seguiti tramite Follow Up di sopravvivenza, ricaduta AML ("relapse"), terapie AML e SPM.</p> <p>Dopo che un Partecipante abbia eseguito la Visita di Interruzione del Trattamento, può effettuare solo le Visite di Follow Up.</p>
--	--

Additional cycles: Cicli Addizionali:

Period/Periodo	Visit/Visite		Visit Cost/Costo Visite
Treatment phase/ Fase di Trattamento	Cycle 9, 12, 15, 18, 21, 24, etc. / Cicli 9,12,15,18, 21, 24 etc.	Day 1/Giorno 1	€ 816,00
		Day 15/ Giorno 15	€ 132,00
	Cycle 10, 11, 13, 14, 16, 17, 19, 20, 22, 23, etc. / Cicli 10,11,13, 14, 16, 17, 19, 20, 22, 23, etc.	Day 1/ Giorno 1	€ 374,00
		Day 15/ Giorno 15	€ 132,00
Follow Up phase/Fase di Follow up	Follow Up, Months 9+/Follow Up, Mesi 9+		€ 55,00

<p>The sums shown include all payments due in connection with the conduct of the study, including staff payments, unless otherwise indicated. For the avoidance of doubt the sums shown include all payments due for any and all examinations, including but not limited to those examinations which may incur an extra cost on the Trust.</p>	<p>Le cifre di cui sopra sono onnicomprensive di tutte I costi dello Studio, inclusi i corrispettivi per staff, salvo diversamente indicato. A scanso di equivoci le somme includono i rimborsi per ogni e tutti gli esami, inclusi gli esami per cui l'Azienda debba incorrere in ulteriori costi.</p>
--	---

Servizi Aggiuntivi/Additional Services	Compenso/Payment
Citogenetica al momento della diagnosi/della terapia di induzione e dati di Follow-up su terapia per il trapianto per AML (considerata un'attività) /	Si prevede che lo sforzo lavorativo del centro sia equivalente al costo di una (1) visita di Follow-up. /

Cytogenetics at diagnosis/time of induction therapy & Follow-up AML Transplant therapy data (considered one task)	Anticipated site work effort is equivalent to the cost of one (1) Follow-up visit. Visita di follow-up / Follow-up visit: € 55,00
Dati aggiuntivi per terapie antitumorali sistemiche di Follow-up per AML riportate in precedenza / Additional data for previously reported Follow-up Systemic Anti-Cancer Therapies for AML	Ogni due (2) trattamenti, si prevede che lo sforzo lavorativo del centro per fornire i dati aggiuntivi sia equivalente al costo di una (1) visita di Follow-up (ad es., per un totale di 5 trattamenti, il centro dovrà fatturare 3 visite di Follow-up). / For every two (2) treatments, anticipated site work effort to provide additional data is equivalent to the cost of one (1) Follow-up visit (e.g. if total of 5 treatments, then site will need to invoice for 3 Follow-up visits). Visita di follow-up / Follow-up visit: € 55,00

**Please note, that this reimbursement applies to all randomized patients. For patients still on active treatment or in follow-up, billing applies once data is entered.*

PAYEE INFORMATION	INFORMAZIONI SUL BENEFICIARIO
Payment under this Agreement shall be made payable to:	I pagamenti effettuati in base al presente Contatto verranno effettuati a:
Payee / Beneficiario (Trust/Azienda):	Azienda Ospedaliera "Ospedali Riuniti Marche Nord"
Address: / Indirizzo:	Piazzale Cinelli n.4 – 61121 Pesaro
Payee Contact Name / Dettagli di contatto:	A.O. Ospedali Riuniti Marche Nord
Telephone Number: / N. di telefono:	0721 366310
VAT Registration Number (if applicable): / Partita IVA; N. di Registro (ove applicabile):	02432930416

DETAILS FOR PAYMENT BY BANK TRANSFER	DETTAGLI PER PAGAMENTI DA EFFETTUARE A MEZZO BONIFICO BANCARIO
--------------------------------------	--

Account holder: Intestatario del conto:	A.O. Ospedali Riuniti Marche Nord
Bank: /Banca	UBI Banca Spa Corso XI Settembre 61121 Pesaro Italy
IBAN:	IT 34 C 03111 13310 000000028325
BIC (SWIFT) Code:	BLOPIT22

Invoice Information	Informazioni sulle Fatture
<p>Original invoices pertaining to this Study shall be issued to Celgene International Sarl and submitted for payment to the following address:</p> <p><i>Celgene International Sarl c/o PPD Global Ltd Granta Park, Great Abington, Cambridge CB21 6GQ United Kingdom</i></p> <p>All invoices must include the following information and corresponding receipts:</p> <p><i>Protocol Number: XXXXX Investigator Name: XXXXX Institution Name: XXXXX Address: XXXXX Payee Contact Information: XXXXX Name & Telephone Number: XXXXX Institution VAT Number : XXXXX</i></p>	<p>Le Fatture relative allo Studio, in originale, debbono essere emesse a Celgene International Sarl ed inviate per il pagamento al seguente indirizzo:</p> <p><i>Celgene International Sarl c/o PPD Global Ltd Granta Park, Great Abington, Cambridge CB21 6GQ United Kingdom</i></p> <p>Tutte le fatture devono includere i seguenti dettagli:</p> <p>N. del Protocollo: XXXXX Sperimentatore: XXXXX Nome del Centro: XXXXX Indirizzo: XXXXX Dettagli di contatto del Centro: XXXXX Dettagli di contatto (Nome e Telefono): XXXXX P.IVA dell'Istituto: XXXXX</p>

GENERAL PAYMENT TERMS:	TERMINI GENERALI DI PAGAMENTO:
i) Payments will be made every three months upon receipt of a valid VAT invoice.	i) I pagamenti verranno effettuati ogni tre mesi, previo invio di regolare fattura.

ii) All costs mentioned here are net costs, excluding VAT if due	ii) Tutti i costi qui menzionati sono da intendersi al netto; IVA da aggiungere, se dovuta.
iii) The remuneration is to be declared for tax assessment by the payee. The relevant income tax regulations should be taken into account.	iii) I corrispettivi ricevuti devono essere debitamente dichiarati (ai fini fiscali) dall'Azienda.

ANNEX 3	ALLEGATO 3
<p align="center">EQUIPMENT PROVIDED TO THE TRUST OR THE INVESTIGATOR</p>	<p align="center">APPARECCHIATURE FORNITE ALL'AZIENDA O ALLO SPERIMENTATORE</p>
<p>- n.1 TAB for questionnaire filling out on life quality in electronic version, Model CL910 – SitePro Tablet supplied by Invivo data, commercial value: €832;</p> <p>- n. 1 thermometer, model 7227 ME, supplied by MESM, commercial value € 65,00</p>	<p>- n.1 TAB per compilazione questionario sulla qualità della vita in versione elettronica, modello CL910 – SitePro Tablet fornito da Invivo Data, valore commerciale: €832;</p> <p>- n. 1 termometro, modello 7227 ME, fornito da MESM, valore commerciale € 65,00</p>