AO Brotzu

Deliberazione 687

Adottata dal DIRETTORE GENERALE in data 26 MAR. 2018

OGGETTO: Autorizzazione dell'Emendamento sostanziale (EM004_ Protocol Amended #1_21April2017) dello studio dal titolo: "Studio multicentrico di Fase 3, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, per determinare l'efficacia e la sicurezza di luspatercept (ACE-536) verso placebo in soggetti adulti che necessitano trasfusioni regolari di globuli rossi perché affetti da beta-talassemia". Codice Protocollo: ACE-536-B-THAL-001. Codice Eudract: 2015-003224-31. Responsabile: Dott.ssa Raffaella Origa. Promotore/Sponsor: Celgene Corporation. U.O: DH Talassemici. P.O.:A. Cao.

Pubblicata all'Albo Pretorio dell'Azienda a partire da 26 MAR. 2018 per 15 giorni consecutivi e posta a disposizione per la consultazione

	IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO
IL DIRETTORE GENERALE	Dott.ssa Graziella Pintus
Coadiuvato dal	
Direttore Amministrativo	Dott.ssa Laura Balata
Direttore Sanitario	Dott. Vinicio Atzeni

SU proposta della Direzione Sanitaria Aziendale

PREMESSO che con Deliberazione n. 688 del 09/08/2017 della Direzione Generale dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari è stato istituito il Comitato Etico Indipendente;

VISTA la documentazione tecnica inviata dal Promotore ai sensi della normativa vigente e per la richiesta di sottomissione al Comitato Etico al fine di espressione di parere e per la successiva autorizzazione da parte dell'A.O. Brotzu;

VISTO l'allegato 3.3 al verbale n.02 della riunione del 24/01/2018, del quale si allega copia al presente atto per farne parte integrante e sostanziale, con il quale il Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari ha espresso il parere favorevole all'Emendamento allo studio indicato in oggetto;

CONSIDERATO che si ritiene opportuno modificare la convenzione al fine di rivalutare gli aspetti economici dello studio in oggetto, di cui si allega una copia al presente atto per farne parte integrante e sostanziale;

che lo studio in oggetto potrà essere intrapreso solo a seguito di autorizzazione mediante atto deliberativo dell'A.O. Brotzu di Cagliari;

RITENUTO di dover autorizzare la modifica;

CON il parere favorevole del Direttore Amministrativo e del Direttore Sanitario;

D E L I B E R A

Per le motivazioni espresse in premessa:

- di provvedere all'autorizzazione dell'Emendamento sostanziale (EM004_ Protocol Amended #1_21April2017) dello studio dal titolo: "Studio multicentrico di Fase 3, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, per determinare l'efficacia e la sicurezza di luspatercept (ACE-536) verso placebo in soggetti adulti che necessitano trasfusioni regolari di globuli rossi perché affetti da beta-talassemia". Codice Protocollo: ACE-536-B-THAL-001. Codice Eudract: 2015-003224-31. Responsabile: Dott.ssa Raffaella Origa. Promotore/Sponsor: Celgene Corporation. U.O: DH Talassemici. P.O.:A. Cao.

M.M.

AO Brotzu

segue deliberazione n. 687 del 26 MAR. 2018

- di provvedere all'autorizzazione della convenzione economica emendata per lo studio in oggetto;
- di dare atto che la presente Deliberazione non comporta ulteriori costi a valere sul bilancio aziendale.

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO
Dott.ssa Laura Balata

IL DIRETTORE SANITARIO
Dott. Vinicio Atzeni

IL DIRETTORE GENERALE
Dott.ssa Graziella Pintus

Dir. Medico M. Murgia
Ass. Amm.vo D.Asara

RIUNIONE DEL COMITATO ETICO DELL'AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA DI CAGLIARI

Verbale N. 02 del 24 gennaio 2018

Il giorno **24 gennaio 2018** alle ore **16,00** presso l'**Aula della Direzione Medica del P.O. San Giovanni di Dio** di Cagliari si è riunito il Comitato Etico Indipendente dell'Azienda Ospedaliero di Cagliari per discutere e deliberare sul seguente

ordine del giorno:

OMISSIS

Verificata

la presenza del numero legale come da foglio firma allegato, alle **ore 16.00** il Presidente dichiara aperta la seduta e passa ad esaminare i punti all'O.d.G.

OMISSIS

3.3) Emendamento sostanziale (EM004_Protocol Amended #1_21April2017) allo studio dal titolo: **"Studio multicentrico di Fase 3, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, per determinare l'efficacia e la sicurezza di luspatercept (ACE-536) verso placebo in soggetti adulti che necessitano trasfusioni regolari di globuli rossi perché affetti da beta-talassemia"**
Codice Protocollo: **ACE-536-B-THAL-001**
Codice EudraCT: **2015-003224-31**
Responsabile della Sperimentazione: **Dott.ssa Raffaella Origa**
Centro di Sperimentazione: **U.O.C. Clinica Pediatrica Talassemie e Malattie Rare**
Presidio Ospedaliero: **Microcitemico**
Sponsor/fornitore del farmaco: **Celgene Corporation** (CRO: **PPD Italy SRL**)
Azienda di appartenenza: **AOB di Cagliari**
Documenti esaminati:
Approvazione dell'emendamento del C.E. Coordinatore C.E. Milano Area 2 in data 18/07/2017
Approvazione da parte dell'AIFA del 16/08/2017

- 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 (Appendice 9) firmato da PPD Italy
- Modulo di domanda di autorizzazione all'AIFA e di parere al Comitato Etico per una sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano (Appendice 5) firmato da PPD Italy
- Protocollo, versione 1.0, datato 21 Aprile 2017
- Protocol, version 1.0 – Summary of Changes document
- Sinossi del protocollo emendamento 21 aprile 2017 *(versione finale e con modifiche evidenziate)*
- Protocol, version 1.0 – Note to File, dated 20-Jun-2017
- Valutazione Rischio-Beneficio, versione 3.1, datata 21-April-2017
- Valutazione Rischio-Beneficio, version 3.1 – Summary of Changes
- Valutazione Rischio-Beneficio _SoC_dalla v2 to v3.0_02Oct2015
- Foglio Informativo e Dichiarazione di Consenso Informato, versione 2.1 Italia_11 luglio 2017 *(versione finale e versione con modifiche evidenziate)*
- Lettera al Medico Curante, versione 2.0, datata 20 giugno 2017 *(versione finale e versione con modifiche evidenziate)*
- Diario delle Trasfusioni, Transfusion Diary_versione 1_28 Aprile 2017
- Bozza di emendamento al contratto
- Copia bonifico bancario relativo al pagamento dell'onere del Comitato Etico

SI APPROVA.

AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

COMITATO ETICO INDIPENDENTE
Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari
P.O. San Giovanni di Dio: via Ospedale 54 – 09124 Cagliari
Segreteria Tecnico Scientifica
tel. 0706092547 – 0706092262 - fax 0706092262
Web: www.aouca.it/home/it/comitato_etico.page

OMISSIS

Si allega lista dei presenti/assenti e delle relative funzioni

*** Si dichiara che i componenti il Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari, nei casi in cui siano coinvolti come Sperimentatori negli studi valutati, escono dall'aula al momento della votazione.**

*** "Si attesta che questo Comitato Etico è organizzato ed opera in conformità alla normativa vigente in Italia in materia di GCP-ICH, in osservanza a quanto previsto dall'allegato del D.M. 15/07/1997, dal D.M. 18/03/1998 e dal D.L. n. 211/2003" (Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali), nonché della Legge n. 189 del 08/11/2012 e del D.M. della Salute 08/02/2013.**

Il Presidente
Prof. Ernesto d'Aloja

Cagliari, 24/01/2018

Firmato digitalmente da

ERNESTO D'ALOJA

CN = D'ALOJA ERNESTO
O = non presente
C = IT

AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

COMITATO ETICO INDIPENDENTE
Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari
P.O. San Giovanni di Dio: via Ospedale 54 – 09124 Cagliari
Segreteria Tecnico Scientifica
tel. 0706092547 – 0706092262 - fax 0706092262
Web: www.aouca.it/home/it/comitato_etico.page

FOGLIO FIRME RIUNIONE COMITATO ETICO
24 gennaio 2018

COMPONENTI EFFETTIVI DEL COMITATO ETICO		
Nominativo	*Qualifica*	*Firma*
Prof. Ernesto d'Aloja	PRESIDENTE - Esperto in materia giuridica e assicurativa, medico legale	
Dott. Sandro Loche	VICE PRESIDENTE - Pediatra	
Dott.ssa Maria Luisa Casano	Rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti	
Dott.ssa Caterina Chillotti	Farmacologo	
Dott.Gianluca Erre	Clinico	IN VIDEOCONFERENZA
Dott.ssa Wanda Lai	Farmacista del SSR	
Dott. Maurizio Marcias	Componente ATS	
Dott.ssa Marina Mastio	Rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alle sperimentazioni	
Dott. Maurizio Melis	Clinico	
Dott. Luigi Minerba	Biostatistico	
Dott. Mario Costante Oppes	Esperto in bioetica	IN VIDEOCONFERENZA
Dott.ssa Monica Pedron	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOU Cagliari (*in relazione* agli studi svolti nella AOU Cagliari)	
Dott.ssa Michela Pellecchia	Farmacista del SSR	
Dott. Francesco Scarpa	Medico di medicina generale	
Prof. Mario Scartozzi	Clinico	
Dott. Paolo Serra	Esperto di dispositivi medici	
DIRETTORI SANITARI		
Dott. Franco Bandiera	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOU di Sassari (*in relazione* agli studi svolti nella AOUSS)	IN VIDEOCONFERENZA
Dott.ssa Marinella Spissu	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOB di Cagliari (*in relazione* agli studi svolti nella AOB)	
ESPERTI		
Prof. Carlo Carcassi	Esperto in genetica *in relazione* agli studi di genetica	
Dott. Adolfo Pacifico	Esperto in nutrizione *in relazione* agli studi di prodotti alimentari sull'uomo	ASSENTE GIUSTIFICATO
Ing. Danilo Pani	Ingegnere Clinico *in relazione* all'aerea medico-chirurgica dell'indagine con dispositivo medico in studio	ASSENTE
Dott. Fausto Zamboni	Esperto clinico del settore *in relazione* agli studi di nuove procedure tecniche, diagnostiche e terapeutiche, invasive e semi-invasive	
Segreteria Tecnico-Scientifica C.E.I.		
Dott.ssa Caterina Chillotti	Farmacologa - responsabile Segreteria	
Dott.ssa Laura Scanu	Segretario verbalizzante	

Il Presidente
Prof. Ernesto d'Aloja

AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

COMITATO ETICO INDIPENDENTE
Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari
P.O. San Giovanni di Dio: via Ospedale 54 – 09124 Cagliari
Segreteria Tecnico Scientifica
tel. 0706092547 – 0706092262 - fax 0706092262
Web: www.aouca.it/home/it/comitato_etico.page

ALLEGATO AL VERBALE N° 02
DEL 24/01/2018

DICHIARAZIONE

Il sottoscritto FRANCESCO BANDIERA in qualità di Componente del Comitato Etico Indipendente della Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari, dichiara di dare il proprio consenso affinché la propria partecipazione alla riunione avvenga in forma telematica.

Luogo e data 24/01/2018

Il Componente del Comitato Etico Indipendente

AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

COMITATO ETICO INDIPENDENTE
Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari
P.O. San Giovanni di Dio: via Ospedale 54 – 09124 Cagliari
Segreteria Tecnico Scientifica
tel. 0706092547 – 0706092262 - fax 0706092262
Web: www.aouca.it/home/it/comitato_etico.page

ALLEGATO AL VERBALE N° 02
DEL 24/01/2018

DICHIARAZIONE

Il sottoscritto MARIO COSTANTE DAPES in qualità di Componente del Comitato Etico Indipendente della Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari, dichiara di dare il proprio consenso affinché la propria partecipazione alla riunione avvenga in forma telematica.

Luogo e data CASSINA 24/01/2018

Il Componente del
Comitato Etico Indipendente

AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

COMITATO ETICO INDIPENDENTE
Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari
P.O. San Giovanni di Dio: via Ospedale 54 – 09124 Cagliari
Segreteria Tecnico Scientifica
tel. 0706092547 – 0706092262 - fax 0706092262
Web: www.aouca.it/home/it/comitato etico.page

ALLEGATO AL VERBALE N° 02
DEL 24/01/2018

DICHIARAZIONE

Il sottoscritto GIAN WCA ERRE in qualità di Componente del Comitato Etico Indipendente della Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari, dichiara di dare il proprio consenso affinché la propria partecipazione alla riunione avvenga in forma telematica.

Luogo e data SASSARI 24.01.18

Il Componente del
Comitato Etico Indipendente

Celgene International Sàrl
Route de Perreux 1
2017 Boudry
Switzerland
Tel: 0041 32 729 8500

Amendment #1 **to CLINICAL TRIAL AGREEMENT** **Protocol No. ACE-536-B-THAL-001**	Emendamento #1 al **CONTRATTO DI SPERIMENTAZIONE CLINICA** **Protocollo N. ACE-536-B-THAL-001**
BY AND BETWEEN;	STIPULATO DA E TRA;
Celgene Corporation, having its principal office at 86 Morris Avenue, Summit, NJ 07901, USA (hereinafter called "**Sponsor**") represented for the purposes of this Agreement 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 VAT no. 582145 and Tax Code 34304, represented by its Legal Representative/Proxy Olivia Fiere, Director Clinical Operations	**Celgene Corporation,** con sede legale in 86 Morris Avenue, Summit, NJ, 07901, USA (di seguito per brevità "**Promotore**") rappresentata agli scopi del presente contratto da **Celgene International Sàrl**, una società a responsabilità limitata costituita ai sensi delle leggi Svizzere, con sede legale in Route de Perreux 1, 2017 Boudry, Svizzera, P.I. 582145 e C.F. n. 34304 nella persona del Legale Rappresentante/Procuratore Olivia Fiere, Director Clinical Operations
AND	E
Azienda Ospedaliera "G. Brotzu" with headquarter at Piazzale Alessandro Ricchi, 1 09121 Cagliari, Italia (hereinafter the "***Institution***"), represented by the General Manager Dr. Graziella Pintus (together the "Parties")	**Azienda Ospedaliera "G. Brotzu"** con sede legale in Piazzale Alessandro Ricchi, 1 09121 Cagliari, Italia (nel seguito denominato "***l'Istituto***"), nella persona del Direttore Generale Dott.ssa Graziella Pintus (collettivamente le "Parti")
Dr. Raffaella Origa, has been appointed by the Parties as investigator for the Study (hereinafter the "***Investigator***") and he has been duly informed as regards the content of this Amendment and the fulfilment of his/her statutory and contractual obligations hereunder. The Investigator is not a party but must sign off read and acknowledged to the entire Amendment.	La Dott.ssa **Raffaella Origa,** è stata scelta dalle Parti quale Sperimentatore per lo Studio (nel seguito denominato lo "***Sperimentatore***") ed è stata debitamente informata per quanto riguarda il contenuto del presente Emendamento e i rispettivi obblighi di legge e contrattuali che ne discendono. Lo Sperimentatore non è una parte contraente ma deve firmare per presa visione e accettazione dell' Emendamento nella sua interezza.

WHEREAS	PREMESSO CHE
This amendment is made with reference to the following: (i) The Parties entered into the Agreement currently in force relating to Sponsor sponsored Study **ACE-536-B-THAL-001** (the "Agreement") dated 26 April 2016; (ii) Due to the Protocol amendment 1 modifications, it is necessary to amend the Agreement in order to modify the timelines of the provided procedures and to introduce additional diagnostic and instrumental exams and laboratory procedures necessary for the correct conduct of the Study, amending the total amount for each eligible and evaluable patient. The Protocol Amendment 1 was submitted to the Independent Ethics Committee of Cagliari Hospital University Trust, which has approved the same on 24 January 2018. (iii) The Parties now wish to amend the Agreement as per the terms and conditions of the present amendment ("Amendment") to replace the Annex 1 by a new Annex 1.	Il presente emendamento è redatto in riferimento a quanto segue: (i) Le Parti hanno stipulato il Contratto attualmente in vigore relativo alla Sperimentazione sponsorizzata dal Promotore **ACE-536-B-THAL-001** (il "Contratto") in data 26 aprile 2016; (ii) A fronte delle modifiche introdotte con l'emendamento n. 1 al Protocollo, si rende necessario emendare il Contratto al fine di modificare la tempistica delle procedure previste e introdurre ulteriori esami diagnostico-strumentali e di laboratorio necessari per il corretto svolgimento della Sperimentazione, modificando il corrispettivo totale per ciascun paziente completato e valutabile. L'emendamento 1 al Protocollo è stato sottomesso al Comitato Etico Indipendente della A.O.U. di Cagliari, il quale ha approvato lo stesso in data 24 gennaio 2018. (iii) Le Parti ora intendono modificare il Contratto secondo i termini e le condizioni del presente emendamento ("Emendamento") per sostituire l'Allegato 1 con un nuovo Allegato 1.
The Parties agree as per the following:	Le Parti convengono quanto segue:
SECTIONS	**SEZIONI**
1. Capitalised terms used in this Amendment shall have the same meaning as set out in the Agreement, unless otherwise defined in this Amendment.	1. I termini in lettere maiuscole usati nel presente Emendamento avranno lo stesso significato stabilito nel Contratto, se non diversamente definiti nel presente Emendamento.

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.	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.
3. Notwithstanding the date of signature of this Amendment, the Parties agree this Amendment shall be effective as from the date of the last signature of the Parties (the "Effective Date").	3. A prescindere dalla data della firma del presente Emendamento, le Parti concordano che il presente Emendamento entrerà in vigore a partire dalla data dell'ultima firma tra le Parti (la "Data Effettiva").
4. From the Effective Date the Parties agree to fully replace ANNEX 1 "BUDGET AND PAYMENT TERMS & CONDITIONS" to the Agreement with the new ANNEX 1 "BUDGET AND PAYMENT TERMS & CONDITIONS" attached to this Amendment, which shall replace and supersede prior Annex 1.	4. A partire dalla Data Effettiva Le Parti concordano di sostituire interamente l' ALLEGATO 1 – BUDGET E TERMINI & CONDIZIONI DI PAGAMENTO al Contratto con il nuovo ALLEGATO 1 BUDGET E TERMINI & CONDIZIONI DI PAGAMENTO accluso al presente Emendamento 1 che sostituirà e prevarrà sul precedente Allegato 1.
5. The Parties agree that all services performed under the Agreement before the Effective Date shall follow the former Annex 1.	5. Le Parti concordano che tutti i servizi svolti ai sensi del Contratto prima della Data Effettiva saranno soggetti al precedente Allegato 1.
6. The Institution wishes to notify Sponsor that the correct name of Institution is Azienda Ospedaliera "G. Brotzu" instead of wrongfully inserted Azienda Ospedaliera "G. Brotzu"- Microcitermico. The Parties agree that Institution name shall be understood amended in accordance with the above changed information.	6. L'Istituto desidera comunicare al Promotore che il nome corretto dell'Istituto è Azienda Ospedaliera "G. Brotzu" anziché come erroneamente inserito Azienda Ospedaliera" G. Brotzu"- Microcitermico. Le Parti convengono che il nome dell'Istituto sarà inteso come modificato in conformità alle informazioni di cui sopra.
[Remainder of page intentionally left blank – signature page follows]	[La parte restante di questa pagina è stata lasciata vuota intenzionalmente – segue la pagina delle firme]

Signed by the parties/ Firmato dalle parti

CELGENE INTERNATIONAL SARL
[SPONSOR/PROMOTORE]

Signature / Firma:

Name / Nome:

Title / Posizione:

Date / Data:

Azienda Ospedaliera "G. Brotzu"
[INSTITUTION/*ISTITUTO*]

Signature /Firma:

Name / Nome:

Title / Posizione:

Date / Data:

INVESTIGATOR / SPERIMENTATORE

Signature / Firma:

Name / Nome:

Title / Posizione:

Date / Data:

ANNEX 1	ALLEGATO 1
BUDGET AND PAYMENT TERMS & CONDITIONS	**BUDGET E TERMINI & CONDIZIONI DI PAGAMENTO**
(Section 2.1.1)	**(Sezione 2.1.1)**
Celgene Protocol No. / N. Protocollo Celgene:	**ACE-536-B-THAL-001**
Investigator Name / Nome Sperimentatore:	**Dr/Dott.ssa Raffaella Origa**
Institution Name / Nome Istituto:	**Azienda Ospedaliera "G. Brotzu"**
Per Completed Study Participant / Per Partecipante allo Studio Completato:	**€ 14.851,35**
Number of Estimated Enrolled / Numero stimato di arruolati:	**3**
Payments shall be made quarterly, based upon the terms below. The amounts below are payable by the Sponsor to Institution pursuant to financial clause 11.1 "compensation" of this Agreement only, i.e. in consideration of the conduct of the Study by Institution/Investigator under this Agreement. All sums are in "[€]" (EUR). No visit or invoicable item can be invoiced without the relevant information being introduced in the CRF.	I pagamenti saranno effettuati trimestralmente, in base ai termini di seguito riportati. Il pagamento degli importi di seguito riportati a favore dell'Istituto è a carico dello Sponsor, come indicato dalla clausola finanziaria 11.1 "Compenso" unicamente relativa al presente Contratto, in considerazione della conduzione dello Studio da parte dell'Istituto/dello Sperimentatore nell'ambito del presente Contratto. Tutte le somme sono espresse in "[€]" (EUR). Nessuna visita o voce fatturabile potrà essere fatturata, se non corredata delle informazioni rilevanti in fase di introduzione nella scheda di raccolta dati (Case Report Form, CRF).

VISIT SCHEDULE & INVOICABLE ITEMS:

Period		Visit Cost	Subtotal
Screening	Screening/Run-in	€ 642.75	**€ 642.75**
Dose Schedule 1	Dose 1 Day 1	€ 416.00	**€ 2,029.40**
	Dose 2 Day 1	€ 403.35	
	Dose 3 Day 1	€ 403.35	
	Dose 4 Day 1	€ 403.35	
	Dose 5 Day 1 Week 12	€ 403.35	
Dose Schedule 2	Dose 6 Day 1	€ 403.35	**€ 4,731.50**
	Dose 6 Day 8	€ 345.70	
	Dose 6 Day 15	€ 288.20	
	Dose 7 Day 1	€ 335.50	
	Dose 8 Day 1	€ 403.35	
	Dose 9 Day 1 Week 24	€ 335.50	
	Dose 10 Day 1	€ 403.35	
	Dose 11 Day 1	€ 335.50	
	Dose 12 Day 1	€ 403.35	
	Dose 13 Day 1 Week 36	€ 335.50	
	Dose 14 Day 1	€ 403.35	
	Dose 15 Day 1	€ 335.50	
	Dose 16 Day 1	€ 403.35	
Long Term Treatment	Dose 17 Day 1 Week 48	€ 335.50	**€ 5,652.05**
	Dose 18 Day 1	€ 335.50	
	Dose 19 Day 1	€ 335.50	
	Dose 20 Day 1	€ 335.50	
	Dose 21 Day 1	€ 335.50	
	Dose 22 Day 1	€ 452.80	
	Dose 23 Day 1	€ 335.50	
	Dose 24 Day 1	€ 335.50	
	Dose 25 Day 1	€ 335.50	
	Dose 26 Dose 1	€ 384.95	
	Dose 27 Dose 1	€ 335.50	
	Dose 28 Day 1	€ 403.35	
	Dose 29 Day 1	€ 335.50	
	Dose 30 Day 1	€ 384.95	
	Dose 31 Day 1	€ 335.50	
	Dose 32 Day 1	€ 335.50	
	Dose 33 Day 1 & Beyond	Invoice	
Open label treatment after unblinding of study			
Open Label Treatment for Subjects on Placebo	Dose 1 Day 1 for Subjects Initially Assigned to Placebo	€ 426.35	**Invoice if Applicable**
Open label Treatment for All Subjects	Dose X Day 1 (10 doses estimated. For patients who go beyond 10 cycles, site will invoice accordingly. The payment will be done based on provided itemized invoice)	€ 310.20	**€ 310.20**

Day 22 Post Last Dose	Day 22 Post Last Dose/Treatment Discontinuation	€ 348.15	**€ 348.15**
Post-Treatment Follow-up	Follow-up Week 9 From Last Dose	€ 290.65	**€ 290.65**
	Only If Early Discon. Follow-up Visit Week 24, 48*, 72, 96, 120, 144 **or** All Other Subjects F/U Visits Weeks 24, 48, 72, 96, 120, 144	€ 210.15	**€ 210.15**
End	End of Study F/U Week 156 From Last Dose		**€ 210.15**

Per-Subject Cost (includes completion of Screening, Treatment Visits 2-35, Follow-up Period, Early Discontinuation and End of Study)	**14,851.35**
Weeks 12, 24, 36, 48 & 96 Visit - (Only if visit occurs outside of dosing schedule)	€ 60.00
Additional Long Term Treatment Dosing Cycles *Long Term treatment Dose 33 Day 1 and Beyond*	€ 335.50
Open Label Treatment Dose 1 Day 1 for Subjects Initially Assigned to Placebo *Open Label treatment Dose 1 Day 1*	€ 426.35
Additional Open Label Treatment Dosing Cycles *Open Label treatment Dose X Day 1 and Beyond*	€ 310.20

PROGRAMMA DI VISITE E VOCI FATTURABILI:

Periodo	Visita o Ciclo	Costo della visita	Subtotale
Screening	Visita 1	€ 642,75	**€ 642,75**
Schema di somministrazione 1	Dose 1 Giorno 1	€ 416,00	**€ 2.029,40**
	Dose 2 Giorno 1	€ 403,35	
	Dose 3 Giorno 1	€ 403,35	
	Dose 4 Giorno 1	€ 403,35	
	Dose 5 Giorno 1 Settimana 12	€ 403,35	
Schema di somministrazione 2	Dose 6 Giorno 1	€ 403,35	**€ 4.731,50**
	Dose 6 Giorno 8	€ 345,70	
	Dose 6 Giorno 15	€ 288,20	
	Dose 7 Giorno 1	€ 335,50	
	Dose 8 Giorno 1	€ 403,35	
	Dose 9 Giorno 1 Settimana 24	€ 335,50	
	Dose 10 Giorno 1	€ 403,35	
	Dose 11 Giorno 1	€ 335,50	
	Dose 12 Giorno 1	€ 403,35	
	Dose 13 Giorno 1 Settimana 36	€ 335,50	
	Dose 14 Giorno 1	€ 403,35	
	Dose 15 Giorno 1	€ 335,50	
	Dose 16 Giorno 1	€ 403,35	

Trattamento a lungo termine	Dose 17 Giorno 1 Settimana 48	€ 335,50	**€ 5.652,05 €**
	Dose 18 Giorno 1	€ 335,50	
	Dose 19 Giorno 1	€ 335,50	
	Dose 20 Giorno 1	€ 335,50	
	Dose 21 Giorno 1	€ 335,50	
	Dose 22 Giorno 1	€ 452,80	
	Dose 23 Giorno 1	€ 335,50	
	Dose 24 Giorno 1	€ 335,50	
	Dose 25 Giorno 1	€ 335,50	
	Dose 26 Dose 1	€ 384,95	
	Dose 27 Dose 1	€ 335,50	
	Dose 28 Giorno 1	€ 403,35	
	Dose 29 Giorno 1	€ 335,50	
	Dose 30 Giorno 1	€ 384,95	
	Dose 31 Giorno 1	€ 335,50	
	Dose 32 Giorno 1	€ 335,50	
	Dose 33 Giorno 1 e successivi	Fattura	
Trattamento in aperto dopo la apertura del cieco			
Trattamento in aperto per i pazienti trattati con placebo	Dose 1 Giorno 1 per I soggetti inizialmente assegnati al Placebo	€ 426,35	**Dietro fattura, se applicabile**
Trattamento in aperto per tutti i Soggetti	Dose X Giorno 1 (10 dosi stimate. Per i pazienti che vanno oltre il Ciclo 10, il centro emetterà fattura di conseguenza. Il pagamento sarà fatto sulla base della dettagliata fattura fornita)	€ 310,20	**€ 310,20**
Giorno 22 dopo l'ultima dose	Giorno 22 dopo l'ultima dose/l'int. del trattamento	€ 348,15	**€ 348,15**
Periodo di follow-up post-trattamento	Settimana 9 del follow-up (dall'ultima dose)	€ 290,65	**€ 290,65**
	Solo in caso di int. anticipata – Follow-up Settimana 24, 48*, 72, 96, 120, 144 **o** tutti gli altri Soggetti F/U Visite Settimane 24, 48, 72, 96, 120, 144	€ 210,15	**€ 210,15**
Fine	Fine dello studio F/U Settimana 156 dall'ultima dose		**€ 210,15**

Costo per soggetto *(include il completamento di Screening, Visite di trattamento 2-35, Periodo di follow-up, Interruzione anticipata e Fine dello studio)*	**€ 14.851,35**
Visita delle Settimane 12, 24, 36, 48 e 96 (solo se la visita ha luogo al di fuori dello schema di somministrazione)	€ 60,00
Trattamento a lungo termine Cicli aggiuntivi *Trattamento a lungo termine Giorno 1 Dose 33 e a seguire*	€ 335,50
Trattamento in aperto Dose 1 Giorno 1 per i pazienti inizialmente trattati con placebo Trattamento in aperto *Dose 1 Giorno 1*	€ 426,35
Trattamento in aperto Cicli aggiuntivi *Trattamento in aperto Dose X Giorno 1 e a seguire*	€ 310,20

The following additional payments are permitted upon approval of submitted invoices:	Sono consentiti i seguenti pagamenti aggiuntivi dopo l'approvazione delle fatture presentate:

		Cost Per Procedure / Costo per procedura
LVEF - *(Screening, Day 1 Week 24, Day 1 Week 48, Week 96)* Echocargiography MUGA	**LVEF** - *(Screening, Giorno 1 Settimana 24, Giorno 1 Settimana 48, Settimana 96)* Ecocardiografia Scansione con acquisizione a gate multipli (Multi-Gated Acquisition Scan, MUGA)	 € 145,00 € 250,00
TranQoL, SF36 Questionnaires – *(Weeks 12, 24, 36, 48 & 96 Only)* TranQol SF36	**Questionario sulla qualità di vita (TranQol), Questionario breve a 36 item sulla qualità di vita (***solo Settimane 12, 24, 36, 48 e 96)* TranQol SF36	 € 25,00 € 18,00
Malignancy and Pre-malignancy Reporting – (*Professional time for reporting as required per the protocol)*	**Casistica dei casi tumorali documentazione diagnostica e pre-diagnostica** (Tempo professionale per la segnalazione come richiesto per il protocollo)	€ 13,39
B-Thalassemia Genotype *(if not available in medical history)*	**Genotipo per beta-talassemia** *(se non disponibile nella anamnesi)*	€ 135,70
Serum PK *(Predose)* Long-term Treatment Period PK Shipping & Handling	Siero PK *Predose* (Pharmacokinetics, PK) Periodo di trattamento a lungo termine Spedizione e gestione dei campioni PK	 € 35,00 € 24,00
Antidrug antibody *(includes venipuncture, shipping & handling)*	**Anticorpi antifarmaco** *(include prelievo venoso, spedizione e gestione dei campioni)*	€ 49,45

Imaging		
MRI - *Spleen Volume*	**RM** – *Volume della milza*	€ 200,00
MRI - *Spleen Volume Interpretation & Report*	**RM** – *Interpretazione e refertazione dei risultati relativi al volume della milza*	€ 175,00
MRI - *LIC (with T2 or R2)*	Risonanza magnetica (RM) – *Determinazione della concentrazione di ferro epatico (Liver Iron Concentration, LIC) (con T2 o R2)*	200,00 €
MRI - *LIC Interpretation & Report*	**RM** – *Interpretazione e refertazione dei risultati relativi alla LIC*	175,00 €
MRI - *Myocardial iron*	**RM** – *Ferro miocardico*	200,00 €
MRI - *Myocardial Iron Interpretation & Report*	**RM** – *Interpretazione e refertazione dei risultati relativi al volume miocardico*	175,00 €
DXA Scan - *(total hip, lumbar, spine includes Interpretation & report)*	**Scansione densitometrica a raggi X a doppia energia (Dual-energy X-ray Absorptiometry, DXA)** – *(totale per anca, regione lombare, colonna vertebrale inclusa interpretazione e refertazione)*	€ 281,75

Additional Blood Samples (performed locally if applicable) includes Serum Ferritin, Chemistry, Hematology	Ulteriori campioni di sangue (eseguiti a livello locale, se applicabile), tra cui ferritina sierica, esami ematochimici	49,45 €
Dry Ice - (Shipment of PK samples)	Ghiaccio secco – (Spedizione dei campioni PK)	131,00 €
Serum Pregnancy (performed centrally)	Test di gravidanza sierico (eseguito a livello centrale)	28,75 €

The following additional payments are permitted upon approval of submitted invoices:	Sono consentiti i seguenti pagamenti aggiuntivi dopo l'approvazione delle fatture presentate:
Screen Failure: A Screen Failure 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 1 Screen Failure for every 3 enrolled patients shall be paid during the study at a rate of € 642.75 per Screen Failure Subject.	**Mancato superamento dello screening**: Un mancato superamento dello screening deve essere definito come un partecipante allo studio che abbia firmato un consenso informato, ma che non possa essere efficacemente incluso nello studio sulla base dei criteri di inclusione/esclusione o per altri motivi. Nel corso dello studio sarà pagato al massimo 1 mancato superamento dello screening ogni 3 pazienti arruolati per un importo pari a € 642,75 per ciascun soggetto che non abbia superato lo screening.
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 / CRO. Invoices for authorized unscheduled visits must be provided for	**Visite non programmate:** Per le visite o le procedure non programmate, il pagamento sarà effettuato, caso per caso, previa autorizzazione scritta dello Sponsor/della CRO. Le visite non programmate autorizzate devono essere rimborsate previa presentazione delle fatture.

reimbursement.	
The sums shown include all payments due in connection with the conduct of the study, including staff and pharmacy 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 Institution.	Le somme indicate sono comprensive di tutti i pagamenti dovuti in relazione alla conduzione dello studio, ivi compresi i pagamenti del personale e della farmacia, se non diversamente indicato. Per scrupolo di chiarezza, le somme indicate sono comprensive di tutti i pagamenti dovuti per qualsivoglia esame, tra cui, senza limitazioni, quegli esami che potrebbero essere soggetti a un costo aggiuntivo per l'Istituto.
Each amount payable shall be herein provided exclusive of any value-added tax/good and services tax, turnover tax or any equivalent tax or duty required by any applicable law (referred to as "Tax"). The Institution/Investigator (who will request the payment to **Celgene International S.à.r.l.**) shall be responsible for determining and applying any such tax on the Services if required by law, and shall comply with any and all formal legal requirements in order to safeguard Sponsor's right to recover such Tax under any relevant procedure, if any. In particular, and without prejudice to the foregoing, the Institution shall describe in detail the Services provided on the relevant invoice in accordance with and to the extent required by law, and shall separately and segregate out those on which Tax is or is to be added or applied.	Ogni importo oggetto di pagamento dovrà soddisfare le disposizioni ivi definite, al netto di ogni imposta sul valore aggiunto/imposta per beni e servizi, imposta sul fatturato o imposta equivalente o onere previsto in virtù di qualsivoglia legge (di seguito denominata "Imposta"). L'Istituto/Lo Sperimentatore (che richiederà il pagamento a **Celgene International S.à.r.l.**) sarà responsabile per la determinazione e l'applicazione di tali Imposte sui Servizi, ove richiesto per legge e dovrà conformarsi a qualsivoglia requisito formale di legge, al fine di salvaguardare il diritto dello Sponsor di recuperare tale Imposta mediante qualsiasi procedura, eventualmente intrapresa. In particolare, e fatto salvo quanto precede, l'Istituto dovrà riportare una descrizione dettagliata dei Servizi forniti nella relativa fattura, in conformità dei ed entro i limiti previsti dalla legge e dovrà altresì indicare specificatamente e separatamente i Servizi a cui l'Imposta è o deve essere aggiunta o applicata.

PAYEE INFORMATION	INFORMAZIONI BENEFICIARIO
Payment under this Agreement shall be made payable to:	Il pagamento ai sensi del presente Contratto sarà effettuato a:
Payee (Institution) / Beneficiario (Istituto):	Azienda Ospedaliera Brotzu
Address / Indirizzo:	Piazzale Alessandro Ricchi, 1 09121 Cagliari, Italy

Payee Contact Name / Nome referente beneficiario:	Unità Operativa per la Ricerca e Sperimentazione Clinica [ufficio.sperimentazione@aob.it]
Telephone Number / Numero telefono:	070539301 / 070 539471
VAT Registration Number (if applicable) / Numero partita IVA (se disponibile):	02315520920

DETAILS FOR PAYMENT BY BANK TRANSFER	DATI PER PAGAMENTO CON BONIFICO
Account holder / Titolare conto:	Azienda Ospedaliera Brotzu
Account No. / Numero conto.:	000070188763
Bank / Banca:	Banco di Sardegna Agenzia n. 11
Sort Code / CAB:	04800
IBAN / IBAN:	IT46C0101504800000070188763
BIC (SWIFT) Code / Codice BIC (SWIFT):	Swift: BPMOIT22XXX BIC. SARDIT31100

Invoice Information	Informazioni fattura
Original invoices pertaining to this Study shall be issued to:	Le fatture originali relative a questo Studio saranno emesse a:
Celgene International SARL Route de Perreux, 1 2017 – Boudry (NE) – Switzerland VAT# : CHE-116.336.363.	
and send for payment to	e inviate per il pagamento a:
Celgene International SARL **c/o PPD Investigator Services, LLC** 929 North Front Street Wilmington NC 28401 USA Attenzione: Investigator Payments Group	

InvestigatorPayments@ppdi.com Celgene Numero Partita IVA: CHE-116.336.363. TVA	
All invoices must include the following information and corresponding receipts:	Tutte le fatture devono includere le seguenti informazioni e corrispondenti ricevute:
Protocol Number/ Numero Protocollo:	ACE-536-B-THAL-001
Investigator Name / Nome Sperimentatore:	Dr./Dott.ssa Raffaella Origa
Institution Name / Nome Istituto:	**Azienda Ospedaliera "G. Brotzu"**
Address / Indirizzo:	Piazzale Alessandro Ricchi, 1 09121Cagliari, Italia
Payee Contact Information / Informazioni di contatto Beneficiario:	Unità Operativa per la Ricerca e Sperimentazione Clinica [ufficio.sperimentazione@aob.it]
Name & Telephone Number / Nome & Numero di telefono:	070539301 / 070 539471
Total Number of Participants / Numero totale di partecipanti:	3
Institution / Investigator VAT Number (if applicable) / Numero partita IVA Istituto / Sperimentatore (se disponibile):	02315520920
Lawson Number (if applicable) / Numero di Lawson (se disponibile):	553801001

GENERAL PAYMENT TERMS:	**TERMINI DI PAGAMENTO GENERALI:**
i) Payments will be made every three months upon receipt of a valid invoice.	i) i pagamenti verranno effettuati ogni tre mesi dal ricevimento della fattura.
ii) All costs mentioned here are net costs, excluding tax.	ii) Tutti i costi indicati sono costi netti, IVA esclusa.
iii) The remuneration is to be declared for tax assessment by the payee. The relevant income tax regulations should be taken into account.	iii) La retribuzione deve essere dichiarata ai fini di accertamento fiscale da parte del beneficiario. La normativa fiscale vigente in materia dove essere rispettata.