

CONTRATTO DI RICERCA COMMISSIONATA

TRA

Novartis Vaccines and Diagnostic S.r.l., una società a responsabilità limitata con socio unico con sede legale in Via Fiorentina 1, Siena, capitale sociale pari a Euro 41.610.809,00 interamente versato, codice fiscale e iscrizione al registro delle imprese di Siena al n. 01392770465, partita IVA 00802020529 qui rappresentata dai sig.ri Anna Prugnola e Antonio Vincenzo Cavallone nella loro rispettiva] qualità di procuratori ("**Novartis**"), in qualità di parte committente, (il "**Committente**")

E

Università degli Studi di Foggia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, con sede in Foggia alla Via Gramsci n. 89/91, partita iva 03016180717 codice fiscale 94045260711 rappresentata dal Direttore di Dipartimento pro-tempore Prof.ssa Maria Pia Foschino Barbaro nata a Matera il 26/09/1952 in qualità di prestatore del servizio (l'"**Università**")

(Ciascuna singolarmente una "**Parte**" e collettivamente le "**Parti**")

PREMESSO CHE:

- (i) il Committente è interessato alla realizzazione di una ricerca in merito a "**Vaccine-Preventable Meningoccal Disease in Children and Young Adults: Active Surveillance in Puglia**"
- (ii) l'Università svolge o ha i mezzi e le capacità per svolgere, nell'ambito della propria attività istituzionale, studi e ricerche correlate alle attività che il Committente intende sviluppare in relazione a quanto descritto alla premessa (i) che precede;
- (iii) l'art. 66 del D.P.R. n. 382/80 prevede che le università, purché ciò non pregiudichi lo svolgimento delle loro funzioni scientifico-didattiche, possono eseguire attività di ricerca e consulenza regolate da contratti e convenzioni con enti pubblici e/o privati.

TUTTO CIÒ PREMESSO, LE PARTI CONVENGONO E STIPULANO QUANTO SEGUE:

Articolo 1 – Oggetto del contratto

- 1.1 Il Committente affida all'Università, che accetta e in tal senso si impegna a svolgere, una ricerca concernente uno studio di sorveglianza epidemiologica attiva con lo scopo di descrivere l'epidemiologia della malattia meningococcica invasiva nei gruppi d'età maggiormente a rischio (soggetti 0-24 anni d'età) in Puglia per un periodo di due anni.
- 1.2 L'Università eseguirà la ricerca in conformità al programma articolato nelle attività descritte nell'**Allegato 1** al presente contratto. Nel corso dell'esecuzione della ricerca, le Parti potranno concordare per iscritto eventuali modificazioni alla pianificazione delle attività di ricerca.
- 1.3 L'Università designa la Prof.ssa.Rosa Prato, docente di seconda fascia per il S.S.D. MED/42 - Igiene Generale e Applicata, quale responsabile scientifico della esecuzione della ricerca. Quest'ultima, qualora lo ritenga opportuno e necessario al fine dell'esecuzione dell'attività di cui è incaricato, potrà, nel rispetto del Regolamento per le prestazioni conto terzi dell'Università degli Studi di Foggia, far ricorso a prestazioni professionali esterne i cui costi graveranno in toto sul corrispettivo determinato per la ricerca.

Articolo 2 – Corrispettivo

Fatto salvo quanto previsto al successivo Articolo 7, il Committente si impegna a versare all'Università, a titolo di corrispettivo per l'esecuzione delle attività di ricerca oggetto del presente contratto, la somma di Euro 60.000 oltre a IVA, ove applicabile, (il "**Corrispettivo**").

Articolo 3 – Modalità di pagamento



- 3.1 Il Committente corrisponderà all'Università il Corrispettivo secondo la seguente tempistica:
- o Euro 20.000 (venti mila Euro) previa consegna della documentazione relativa alle attività di inizio della ricerca e previo invio di relativa fattura da parte dell'Università;
 - o Euro 30.000 (trenta mila Euro) previa consegna dell'interim report previsto per il 30 settembre 2013 e previo invio di relativa fattura da parte dell'Università;
 - o Euro 10.000 (dieci mila Euro) previa consegna del report finale previsto per il 30 dicembre 2014, data di scadenza del presente contratto di cui all'Articolo 4 che segue, e previo invio di relativa fattura da parte dell'Università.
- 3.2 Gli importi sopra indicati saranno corrisposti sul c/c bancario n. 07001002; ABI 5424; CAB 4297; CIN "B" - Banca Popolare di Bari - Filiale di Potenza, Enti Pubblici - IBAN IT38B0542404297000007001002; SWIFT: BPBAIT3B intestato a Università degli Studi di Foggia
- 3.3 Tutte le fatture, indicanti il numero dell'ordine d'acquisto fornito dal Committente, dovranno essere intestate a:
- Novartis Vaccines andDiagnostics S.r.l.
Contabilità Fornitori
Via Fiorentina n.1
53100 Siena

Articolo 4 – Durata del contratto

- 4.1 Il presente contratto avrà efficacia tra le Parti a partire dalla sottoscrizione reciproca del presente contratto attestata dall'apposizione, da parte dell'Università degli Studi di Foggia, del numero di protocollo di registrazione e avrà durata fino al 30 dicembre 2014.
- 4.2 Le Parti potranno rinnovare il presente contratto a mezzo di accordo scritto da concludersi entro la sopradetta data di scadenza.

Articolo 5 – Segretezza

- 5.1 Per l'intera durata del presente contratto, ciascuna delle Parti manterrà segreto e non divulgherà a terzi, salvo ove strettamente necessario ai fini dell'esecuzione del presente contratto, qualsiasi fatto, informazione e/o documento relativo/a all'altra Parte di cui la Parte divulgante fosse venuta a conoscenza, o che le fosse stato/a comunicato/a dall'altra Parte, nel contesto della negoziazione e/o esecuzione del presente contratto.
- 5.2 L'impegno di cui all'Articolo 5.1 che precede non troverà applicazione in relazione a qualsiasi fatto, informazione e/o documento: (i) di pubblico dominio alla data della relativa prima divulgazione e/o (ii) la cui divulgazione è richiesta ai sensi di legge. In tale ultimo caso la Parte tenuta alla divulgazione dovrà previamente coordinarsi con l'altra Parte per ridurre al massimo il contenuto della divulgazione.

Articolo 6 – Documentazione della ricerca

L'Università redigerà e metterà a disposizione del Committente, su eventuale richiesta dello stesso, i documenti relativi allo stato di avanzamento della ricerca. Senza pregiudizio di quanto precede, alla scadenza del presente contratto e a ogni successiva scadenza nel caso in cui il presente contratto fosse rinnovato come previsto all'articolo 4 che precede, l'Università fornirà al Committente una relazione scritta che descriverà nel dettaglio:

- (i) il complesso delle ricerche svolte;
- (ii) i risultati ottenuti nell'esecuzione della ricerca.



Articolo 7 – Proprietà dei diritti relativi ai risultati della ricerca

- 7.1** I diritti di proprietà industriale relativi agli eventuali risultati brevettabili conseguiti/e nell'ambito della ricerca ("Invenzioni") saranno di proprietà esclusiva del Committente. L'Università stipula e concorda di cedere al Committente ogni diritto, titolo ed interesse nei confronti delle Invenzioni, ai sensi dell'art. 65 c. 5 del Codice della Proprietà Industriale che disciplinano le attività di ricerca finanziate da terzi;
- 7.2** L'Università stipula e concorda, inoltre, che il Committente ha il diritto di utilizzare e pubblicare liberamente tutte le Invenzioni senza alcuna limitazione o ulteriore pagamento dovuto all'Università. Il Committente ha il diritto esclusivo di tutelare le Invenzioni, per cui L'università, su richiesta ed a carico del Committente, si impegna ad esaminare, perfezionare e consegnare tutti i documenti necessari all'ottenimento della tutela legale di dette Invenzioni (comprese a titoli di esempio, le cessioni delle domande di brevetti, dei brevetti e dei diritti di priorità), a formalizzare le associate dichiarazioni giurate o attestazioni ed a verificare i documenti connessi a tale tutela.

Articolo 8 – Utilizzo dei segni distintivi del Committente

Il presente contratto non implica alcun diritto da parte dell'Università di utilizzare la denominazione e/o qualsiasi segno distintivo del Committente per qualsiasi fine.

Articolo 9 – Recesso dal contratto

- 9.1** Ciascuna Parte ha il diritto di recedere dal presente contratto mediante comunicazione da trasmettere all'altra Parte con lettera raccomandata A/R con preavviso di almeno 30 (trenta) giorni rispetto alla data in cui la Parte recedente intende rendere efficace il recesso.
- 9.2** In parziale deroga all'articolo 1671 del Codice Civile, nel caso di recesso da parte del Committente, il Committente corrisponderà all'Università esclusivamente un importo pari alle spese sostenute dall'Università fino alla data di comunicazione del recesso, eventualmente compensando tale importo con l'ammontare del Corrispettivo già ricevuto ai sensi dell'Articolo 3.1 che precede e da restituire al Committente ai sensi del successivo Articolo 9.3.
- 9.3** Resta inteso che in caso scioglimento del presente contratto, per qualsiasi causa, l'Università sarà tenuta a corrispondere senza indugio e/o eccezioni di sorta al Committente, fatto salvo quanto previsto all'Articolo 9.2 che precede, un importo pari all'intero ammontare del Corrispettivo già pagato dal Committente ai sensi dell'Articolo 3.1.

Articolo 10 – Trattamento dei dati personali

- 10.1** L'Università provvede al trattamento, alla diffusione ed alla comunicazione dei dati personali relativi al presente contratto nell'ambito del perseguimento dei propri fini istituzionali e di quanto previsto dal proprio Regolamento emanato in attuazione del D.lgs. 196/2003 "Codice in materia di protezione dei dati personali".
- 10.2** Il Committente si impegna a trattare i dati personali provenienti dall'Università unicamente per le finalità connesse all'esecuzione del presente contratto.

Articolo 11 – Controversie



In caso di controversia nell'interpretazione o esecuzione del presente contratto, la questione verrà in prima istanza definita in via amichevole. Qualora non fosse possibile, il foro competente sarà quello di Siena.

Articolo 12 – Registrazione e spese

Il presente contratto è soggetto a registrazione solo in caso d'uso ai sensi degli artt. 5, comma 2 e 39 D.P.R. n.131/1986. Le spese inerenti al presente contratto sono a carico del Committente. Le spese per l'imposta di bollo sono a carico del Committente.

Articolo 13 - Decreto Legislativo n. 231/2001

- 13.1 L'Università dichiara di conoscere e si impegna a rispettare il Modello di Organizzazione Gestione e Controllo adottato dal Committente ai sensi del D.lgs. n. 231/2001 nonché tutti i documenti e/o le procedure ad esso connessi (e se del caso ivi richiamati e/o allegati), ivi compreso il Sistema Disciplinare Complementare, in quanto applicabile. Tali documenti sono pubblicati sul sito internet all'indirizzo: <http://www.novartisvaccines.it/chi-siamo/sociale-normativa.shtml>.
- 13.2 L'inosservanza da parte dell'Università dell'impegno di cui al punto 13.1 che precede è considerato dal Committente circostanza gravissima che, oltre a ledere il rapporto fiduciario instauratosi tra il Committente e l'Università, costituisce grave inadempienza del presente contratto e verificata la quale il Committente avrà il diritto di risolvere anticipatamente e con effetto immediato il presente Contratto ai sensi dell'art. 1456 c.c. e di ottenere, a titolo di penale, ai sensi dell'art. 1382 c.c., il pagamento di un importo pari al 50% del corrispettivo complessivo dovuto dal Committente all'Università ai sensi del presente contratto, fatta salva la risarcibilità del maggior danno. L'Università e il Committente riconoscono espressamente che l'importo della penale come sopra determinato è congruo avuto riguardo ai rispettivi interessi (di natura – tra l'altro – economica) sottesi al presente contratto e riflette un equo bilanciamento tra le rispettive posizioni, anche al fine di escludere l'applicabilità dell'art. 1384 c.c..
- 13.3 All'Organismo di Vigilanza del Committente è consentito fin d'ora richiedere all'Università tutte le informazioni ritenute necessarie in relazione alle attività oggetto del contratto al fine del corretto svolgimento della propria funzione di vigilanza per tutta la durata del contratto e per un periodo di un anno successivo alla cessazione degli effetti dello stesso.

Articolo 14 – Policy Novartis

- 14.1 L'Università si impegna sotto la propria responsabilità ad eseguire le prestazioni di cui al presente contratto in conformità al Codice di Comportamento del Gruppo Novartis, pubblicato sul sito internet all'indirizzo: <http://www.novartisvaccines.it/chi-siamo/sociale-codice.shtml> che l'Università dichiara di conoscere, condividere e quindi di accettare.
- 14.2 L'Università dichiara inoltre di conoscere e di condividere i valori di Novartis Vaccines, espressi nel "Novartis Third Party Code of Conduct" (Codice di condotta verso terzi di Novartis), pubblicato sul sito internet all'indirizzo: <http://www.novartis.com/corporate-responsibility/responsible-business-practices/third-party-management.shtml>.

Siena li, Gennaio 2013

17 GEN 2013

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.

29 GEN. 2013

Università degli Studi di Foggia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche

Firma: Antonio Cavallone
Nome: ANTONIO CAVALLONE
Titolo: ~~Novartis Vaccines and Diagnostics Srl~~
Dr. Antonio Vincenzo Cavallone
Head of Marketing Italy

Firma: _____

Nome: _____

Titolo: _____

Firma: Anna Prognora

Nome: ANNA PROGNORA

Titolo: Head of Medical Affairs Europe & International

Novartis Vaccines and Diagnostics Srl
Via Fiorentina, 1
53100 SIENA

Ai sensi e per gli effetti dell'Articolo 1341, comma 2, c.c., l'Università approva specificamente le seguenti previsioni del contratto: art. 9.2, 9.3 e 11

Università degli Studi di Foggia

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche

Firma: Maria Pia Foschino Barbaro

Nome: MARIA PIA FOSCHINO BARBARO

Titolo: DIRETTORE DEL DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

AP

AP

AP

AP

ALLEGATO 1

Vaccine-Preventable Meningococcal Disease in Children and Young Adults: Active Surveillance in Puglia

PROPOSING INVESTIGATOR: Prof. Rosa Prato

Background

Neisseria meningitidis major serogroups A, B, C, Y and W-135 cause considerable morbidity and mortality in healthy people, with large worldwide variations. Every year, the incidence of *N. meningitidis* invasive disease ranges from 0.2 to 14 per 100,000 inhabitants in industrialized countries. During 2009 in the 29 EU and EEA/EFTA countries, 4,495 confirmed cases were reported with an overall incidence rate of 0.89 per 100,000 inhabitants. Children aged <5 years continue to record the highest incidence rates of Invasive Meningococcal Disease (IMD - incidence rate: 7.37 per 100,000), followed by adolescents and young adults (15-24 years old; incidence rate: 1.44 per 100,000).

In Italy, meningococcal meningitis has to be reported to the routine passive infectious diseases surveillance system (SIMI - Computerized System of Infectious Diseases; 194 cases in 2009, incidence rate: 0.30 per 100,000). In 1994, an enhanced surveillance system (National Meningococcal Surveillance System) was established. *N. meningitidis* strains isolated by local hospital laboratories throughout the country were sent to the National Reference Laboratory of Istituto Superiore di Sanità to confirm the serogroup. Starting from 2007, the surveillance included all Invasive Bacterial Diseases (IBD). In 2010, 150 cases of IBD caused by *N. meningitidis* (meningitis: 81, septicaemia: 38, meningitis + septicaemia: 29) were reported to this system, 35% in infants and children <5 years old and 13% in adolescents and young adults 15-24 years old.

In Puglia, in the period 2001-2010, about 10 cases/year of meningococcal meningitis were notified to SIMI (incidence/year: 0,24 per 100,000; 6 cases reported in 2010); of these, 20% were recorded in infants and children 0-4 years aged, 24% in children 5-14 years old, and 16% in adolescents and young adults (15-24 years old). In the same period, about 9 cases/year of IMD were reported to the National IBD Surveillance.

At a regional level, individual hospitalization records are available too. In the period 2001-2010, 9 hospital admissions/year for meningococcal meningitis (7 in 2010) and 4/year for other IMD (4 in 2010) were recorded. The largest proportion of cases occurred in adolescents and young adults (29%), followed by children 5-14 years old (22%) and 0-4 years old (16%).

The linkage of hospitalization and SIMI data in the examined period showed a significant miss-classification and/or under-reporting of cases. About half of meningococcal meningitis (45%) reported to SIMI was discharged with a different diagnosis (the more common being pneumococcal meningitis and non-specified bacterial meningitis), while 43% of discharged meningococcal meningitis had not been notified. About 25 admissions/year reported a diagnosis of non-specified bacterial meningitis.

A conjugate vaccine against serogroup C (Men-C) was recommended by the National Vaccine Plan 2005-2007 and introduced in several Italian immunization schedules. As a possible consequence of vaccine introduction, several studies reported a progressive decrement in incidence of IMD by serogroup C starting from 2006. In 2010, 21 cases (14% of overall IMD) by serogroup C occurred respect to 115 cases (55%) reported in 2005. The decrease appeared higher among infants (4 cases in 2010 *versus* 11 in 2005) and children 1-4 years aged (3 in 2010 *versus* 25 in 2005). The incidence of IMD by serogroup B remained stable during the period 2003-2010, with about 80 cases/year (data from National IBD Surveillance). In Puglia, the universal mass vaccination aimed to children aged 15 months and adolescents started in 2006 but data on prevalence and distribution by age of different serogroups are currently scantily known or unavailable. Another related concern is the widespread heterogeneity in the microbiological analysis for identification and typing adopted by local hospital laboratories (traditional culture, PCR, etc).

A novel quadrivalent conjugate vaccine has recently been licensed in Europe to protect children, adolescents and adults against meningococcal disease caused by serogroups A, C, W-135 and Y. Lately, in Puglia, this last vaccine replaced conjugate C vaccine in adolescence. Vaccine against serogroup B likely will soon be licensed and available.

Taking into account the discussed items, a prospective active study will be drawn to monitor the bacterial etiology in subjects affected with invasive bacterial disease (meningitis and septicaemia) and to estimate the related frequency and burden of the microorganisms involved in patients aged <25 years. The active epidemiological surveillance will be performed through lab-detection and identification of the pathogens

involved in the above mentioned clinical pictures, with a particular focus on *Neisseria meningitidis* and its serogroups pattern in infants, children and young adults.

In respect of the lack in information from SIMI, hospitalization records and IBD Surveillance, data from the new active surveillance will allow to better estimate the burden of IMD, to know the pattern of circulating serogroups after the introduction of routine Men-C vaccination and to estimate the possible impact of the new tetravalent vaccine introduction.

Objectives

The aim of this study is to describe the epidemiology of Invasive Meningococcal Disease in the most affected age groups (subjects 0-24 years old) in Puglia region, Italy, over a two years period.

The objectives of the active surveillance system will be to describe:

- Demographic and clinical characteristics of cases
- Time and place of incidence
- Prevalence and distribution by age of *Neisseria meningitidis* serogroups
- Risk factors for IMD
- Treatment decision and clinical outcomes.

Data on incidence of IMD by age and serogroups will allow to assess the impact of universal mass vaccination against serogroup C started in Puglia seven years ago and to estimate the effect of the new quadrivalent conjugate vaccine introduction.

Data from the active surveillance will be also used to validate the information collected by the routine systems and to improve the sensitivity of passive surveillances.

Study design

This is a prospective, population-based study including 0-24 years old subjects (the groups of age that amount for the largest proportion of cases) with a suspected Invasive Meningococcal Disease that get hospitalized in Puglia region (~4,000,000 inhabitants).

The active surveillance network will include Infectious Disease and Intensive Care Divisions of regional Hospitals, and the microbiology service of Puglia Regional Observatory for Epidemiology. All the activities will be coordinated by the Sector of Hygiene at University of Foggia (Coordination Unit).

The enrolment criteria will select all subjects 0-24 years old who are hospitalized in one of the surveillance network's Divisions complaining for symptoms of IMD and who are resident in Puglia. Whenever an IMD is suspected, physicians involved in the surveillance network will alert the Coordination Unit. Specimens from cases will be sent to the regional microbiology service.

Coordination Unit will build the surveillance network identifying a referent physician for each Division, will manage periodical recalls to check the non-reported cases, and will support data collection and specimens management.

The 2-years active surveillance is expected to begin on November 2012.

Case definition (ECDC)

Clinical criteria - Any person with at least one of the following five:

- Fever
- Meningeal signs
- Petechial rash
- Septic shock
- Septic arthritis



Laboratory criteria - At least one of the following four:

- Isolation of *Neisseria meningitidis* from a normally sterile site, including purpuric skin lesions
- Detection of *Neisseria meningitidis* nucleic acid from a normally sterile site, including purpuric skin lesions
- Detection of *Neisseria meningitidis* antigen in cerebrospinal fluid (CSF)
- Detection of gram negative stained diplococcus in CSF

Epidemiological criteria - An epidemiological link by human to human transmission

Case classification

- A. Possible case: Any person meeting the clinical criteria
- B. Probable case: Any person meeting the clinical criteria and with an epidemiological link
- C. Confirmed case: Any person meeting the laboratory criteria

Inclusion/exclusion criteria

Inclusion criteria

- Subject aged 0-24 years
- Subject resident in the surveillance area for at least 3 months
- Subject meeting the case definition as possible/probable/confirmed IMD
- Subject who agrees to participate in the study and signs informed consent.

Exclusion criteria

- Subject aged ≥ 25 years
- Subject not resident in Puglia
- Subject meeting the case definition as possible IMD but having a positive test documented for different pathogens (Pneumococci, Streptococci, *Haemophilus influenzae*, etc.).
- Subject who disagrees to participate in the study.

Study procedures

Physicians will identify candidate cases during triage collecting the following information:

- Date and time of presentation
- Demographic data
- Presence of inclusion and absence of exclusion criteria
- History of meningococcal vaccination

For all included subjects, these procedures will be adopted:

- Medical history and clinical examination
- Data on clinical outcome (recovery, worsening condition, other complications, death) and hospital resources utilization (days in hospital, days in intensive care, daily dosage - DDDs - of antibiotics, diagnostic tests).
- Blood and/or cerebrospinal fluid samples collection for PCR testing and serotyping.



A standardized data-collection form and a dedicated database will be designed. A web-based electronic system for reporting of cases will be implemented.

Statistical consideration

Being a descriptive study, no formal sample size calculations must be applied.

Target population (0-24 yrs old) would be about 1,080,000 subjects in the whole Region.

Taking regional hospitalization data as the gold standard, we are able to compute:

- an estimated number of about 300 subjects compatible with inclusion criteria (mean number /year of subject hospitalized for IMD or not-specified meningitis/septicaemia between 2001 and 2010)
- an estimated number ≥ 15 incident events of IMD/year.

Data analysis

The rates of blood and/or cerebrospinal fluid samples positive for *Neisseria meningitides* will be calculated based on the catchment population of the selected geographic area.

Meningococcal serogroups distribution will be described as proportion of all the isolates; the vaccine-preventable proportion will be computed. The rate of meningococcal vaccination will be recorded.

The outputs will be shown during scientific events and published on international specialist journals.

Ethical Considerations:

The protocol of the study will be submitted for formal approval to the local Institutional Review Board.

A written patient authorization for participating the study and for disclosure of personal health information will be obtained before the enrolment into the study and, consequently, the execution of any medical procedure, according to the Italian law n. 675/1996 and the Italian law n. 196/2003 subsequent modifications and integrations.

Economic Plan

	Euros	Description
Study design and management	25,000	Study design and organization, inclusion and exclusion criteria evaluation, telephone and clinical follow-up, data collection, data analysis, article publication
Clinical activity and specimen collection	20,000	Collection of information about clinical conditions and of biological samples for microbiological assays in cases with suspected IMD
Laboratory Activity	9,000	PCR testing and serotyping



Overheads	6,000	Administration costs and indirect costs
Total	60,000	

AA

M
D