



PROPOSTA N°: 1119/22

NOME STRUTTURA PROPONENTE: PROVVEDITORATO

IL DIRIGENTE RESPONSABILE: Pelliccia Paolo

IL RESPONSABILE DEL PROCEDIMENTO: Perrella Claudia

IL RESPONSABILE DELL'ISTRUTTORIA: Frustaci Giuseppe

DELIBERA N. 1267 DEL 25/05/2022

OGGETTO: AGGIUDICAZIONE, A SEGUITO DI ESPLETAMENTO DI APPALTO SPECIFICO - SVOLTO NELL'AMBITO DEL SISTEMA DINAMICO DI ACQUISIZIONE ARIA_2020_305 -, DELLA FORNITURA DEL FARMACO "LUXTURNA", OCCORRENTE ALL'ASST SANTI PAOLO E CARLO DI MILANO, ALLA SOCIETÀ NOVARTIS FARMA S.P.A., DAL 27.5.2022 AL 31.12.2022 PER L'IMPORTO COMPLESSIVO DI EURO 1.188.000,00= IVA AL 10% INCLUSA. CIG 9213234935.



IL DIRETTORE GENERALE

Visti:

- la Legge n. 7 agosto 1990, n. 241 “Nuove norme in materia di procedimento amministrativo e di diritto di accesso ai documenti amministrativi” e s.m.i.;
- il Decreto Legislativo 18 Aprile 2016 n. 50 “Codice dei contratti pubblici” e ss.mm.ii.;
- il “Regolamento Aziendale per la disciplina delle competenze del DEC in relazione ai contratti di forniture di beni e servizi” approvato con deliberazione n. 1947 del 26.9.2019;

Richiamata la deliberazione n. 1466 del 22.6.2021 relativa all’approvazione del programma biennale degli acquisti di beni e servizi per gli anni 2021/2022 dell’Azienda Socio - Sanitaria Territoriale Santi Paolo e Carlo di Milano;

Dato atto che, con nota in data 19.4.2022 - prot. n. 0673/2022/F, la S.C. Farmacia ha richiesto la fornitura del farmaco “Luxturna”, occorrente all’ASST Santi Paolo e Carlo per il trattamento di pazienti affetti da malattia rara, indicandone contestualmente i fabbisogni per l’anno 2022 (documentazione depositata in atti da intendersi qui richiamata con esonero di trascrizione);

Verificato, in data 21.4.2022, che non c’erano convenzioni Consip S.p.A. e/o dell’Azienda Regionale per l’Innovazione e gli Acquisti - ARIA S.p.A. della Regione Lombardia (di seguito denominata solo ARIA S.p.A.) alle quali poter aderire per la fornitura del farmaco richiesto dalla S.C. Farmacia nella su citata nota;

Vista la mail in data 26.4.2022, con la quale ARIA S.p.A., a riscontro della richiesta inoltrata in data 21.4.2022 dalla S.C. Provveditorato, ha autorizzato l’ASST Santi Paolo e Carlo, nelle more delle attività per nuova procedura da parte del Soggetto Aggregatore, a procedere a gara ponte, comprensiva di clausola di risoluzione espressa all’attivazione della convenzione centralizzata, per la fornitura del principio attivo “Voretigene neparvovec - 1 flac.no 0,5 ml liof. + 2 flac.ni 1,7 ml solv.” (documentazione depositata in atti da intendersi qui richiamata con esonero di trascrizione);

Ritenuto, pertanto, opportuno attivare un appalto specifico per l’aggiudicazione di un contratto ponte per il farmaco sopra indicato;

Dato atto che il Responsabile Unico del Procedimento, ai sensi dell’art. 31 del D. Lgs. 50/2016 e s.m.i. e delle Linee Guida Anac n. 3 “Nomina, ruolo e compiti del responsabile unico del procedimento per l’affidamento di appalti e concessioni” del 26.10.2016 - aggiornate in data 11.10.2017 -, è il Direttore della S.C. Provveditorato, Paolo Pelliccia;

Vista la lettera di invito con i relativi allegati (documentazione depositata in atti da intendersi qui richiamata con esonero di trascrizione), inerente l’appalto specifico svolto nell’ambito del Sistema Dinamico di Acquisizione ARIA_2020_305, per l’aggiudicazione di un contratto ponte per la fornitura, in somministrazione, fino al 31.12.2022, con clausola di risoluzione espressa in caso di attivazione da parte di ARIA S.p.A. della relativa convenzione centralizzata, del principio attivo: “Voretigene neparvovec - 1 flac.no 0,5 ml liof. + 2 flac.ni 1,7 ml solv.” (lotto n. 1 - CIG 9213234935) occorrente all’ASST Santi Paolo e Carlo di Milano;

Dato atto che, con lettera d’invito in data 02.05.2022 - prot. n. 0013887 (documentazione depositata in atti da intendersi qui richiamata con esonero di trascrizione), sono state invitate le Società abilitate al Sistema Dinamico di Acquisizione ARIA_2020_305 a partecipare al confronto concorrenziale, ai sensi dell’art. 55 del D.Lgs. n. 50/2016 e s.m.i., relativo all’Appalto Specifico per l’aggiudicazione della fornitura, in

Firmato digitalmente ai sensi della normativa vigente dal: Direttore Generale.



somministrazione, del principio attivo sopra indicato occorrente dell'ASST Santi Paolo e Carlo di Milano fino al 31.12.2022, da aggiudicarsi in base al criterio del minor prezzo (ex art. 95, comma 4, del D. Lgs. 50/2016 e s.m.i.), previa eventuale acquisizione del parere di idoneità da parte della S.C. Farmacia - ID procedura Sintel 153969029;

Considerato che entro il 12.5.2022, termine di scadenza per la presentazione delle offerte, è pervenuta solamente quella della Società Novartis Farma S.p.A. (numero protocollo informatico: 1652091424018);

Verificato che la Società offerente ha presentato la documentazione amministrativa e tecnica richiesta nella lettera d'invito, nonché a corredo dell'offerta, per la specificità della fornitura, la proposta di contratto, costituita dai seguenti documenti denominati: "Supply Agreement", "Termini e Condizioni generali per credito per prodotto inutilizzabile in riferimento a Luxturna™" (allegato a), "Accordo sulla qualità" (allegato b), "Gazzetta Ufficiale numero 6 del 09.01.2021" (allegato c), "Allegato II alla EU Commission Decision (2019) 675 of 23 Jan 2019" (allegato d), "Modulo di richiesta credito per prodotto inutilizzabile" (allegato e) e "Safety Data Sheet (data di creazione: 11NOV2017, rev: 02JAN2018 (2.1))" (allegato f), da stipulare tra le parti a seguito dell'eventuale aggiudicazione della fornitura del farmaco "Luxturna" (documentazione depositata in atti da intendersi qui richiamata con esonero di trascrizione);

Accertato in data 12.5.2022, tramite l'accesso riservato alle annotazioni sugli operatori economici del sito internet dell'ANAC, che non ci sono annotazioni a carico della Società Novartis Farma S.p.A. (documentazione depositata in atti da intendersi qui richiamata con esonero di trascrizione);

Acquisiti, in data 13.4.2022, da parte della S.C. Farmacia il parere favorevole all'idoneità del farmaco offerto dalla Società Novartis Farma S.p.A. nonché, per quanto di competenza, il parere favorevole rispetto a quanto indicato nel documento "Supply Agreement" e nei relativi allegati (documentazione depositata in atti da intendersi qui richiamata con esonero di trascrizione);

Visti:

- il documento di offerta per la procedura telematica "Sintel" (Id 153969029), dal quale si evince che per la fornitura del farmaco "Luxturna (principio attivo: "Voretigene neparvovec") - 1 flac.no 0,5 ml liof. + 2 flac.ni 1,7 ml solv." la Società Novartis Farma S.p.A. ha offerto l'importo complessivo di Euro 1.080.000,00= IVA al 10% esclusa (documentazione depositata in atti da intendersi qui richiamata con esonero di trascrizione);
- il dettaglio dell'offerta economica, firmato digitalmente, dal quale risultano gli importi unitari e complessivi offerti dalla Società sopra indicata (documentazione depositata in atti da intendersi qui richiamata con esonero di trascrizione);

Verificato che l'importo unitario offerto per il farmaco "Luxturna (principio attivo: "Voretigene neparvovec") - 1 flac.no 0,5 ml liof. + 2 flac.ni 1,7 ml solv." è in linea a quello aggiudicato alla Società Novartis Farma S.p.A. da altre Aziende Sanitarie del SSN nonché con il prezzo massimo d'acquisto per il SSN del 31.3.2022;

Ritenuto, pertanto, che l'offerta presentata dalla Società sopra indicata, per la fornitura di che trattasi, è congrua;

Dato atto:

- che alla proposta del contratto relativo alla fornitura del farmaco "Luxturna", costituita dal documento denominato "Supply Agreement" e dai relativi allegati, sono state apportate, dalla S.C. Provveditorato, le modifiche sottoposte ed accettate dalla Società Novartis Farma S.p.A. (documentazione depositata in atti da intendersi qui richiamata con esonero di trascrizione);



- che la Società Novartis Farma S.p.A. ha chiesto di non pubblicare il prezzo unitario offerto in sede di gara né l'“allegato a” e l'“allegato e” al documento denominato “Supply Agreement”, in quanto contengono informazioni ritenute riservate (documentazione depositata in atti da intendersi qui richiamata con esonero di trascrizione);

Ritenuto di approvare lo schema di contratto per la fornitura del farmaco “Luxturna” con tutti i relativi allegati (documentazione depositata in atti da intendersi qui richiamata con esonero di trascrizione);

Visto l'articolo 5-bis del D. Lgs. n. 33/2013, come modificato dal D. Lgs. n. 97/2016;

Ritenuto, pertanto, di indicare nel presente provvedimento solamente l'importo complessivo offerto dalla Società offerente e di allegare allo stesso (Allegato n. 1) lo schema di contratto, relativo alle condizioni di fornitura del farmaco “Luxturna”, denominato “Supply Agreement” con i relativi allegati, ad eccezione dell'“allegato a” e dell'“allegato e”, per le motivazioni sopra indicate;

Accertato che l'importo complessivo derivante dall'adozione del presente provvedimento ammonta ad Euro 1.080.000,00= oltre IVA al 10%, per l'importo complessivo lordo di Euro 1.188.000,00=;

Verificato, in data 18.5.2022, che non ci sono convenzioni Consip S.p.A. e/o ARIA S.p.A. alle quali poter aderire per la fornitura del farmaco oggetto del presente provvedimento;

Dato atto che il costo derivante dal presente provvedimento, pari ad Euro 1.188.000,00= IVA al 10% inclusa, trova copertura sul conto 3B010116 denominato “Farmaceutici: Specialità Medicinali”, CDR FAR, in eccedenza al Bilancio d'Esercizio dell'anno 2022 - autorizzazione di spesa n. 2022001046;

Considerato che deve essere garantito, con urgenza, il trattamento ad un paziente in cura presso l'ASST Santi Paolo e Carlo con il farmaco di che trattasi;

Visto l'art. 92 - comma 3 - del D. Lgs. n. 159/2011, come sostituito dall'art. 3, comma 1, lett. b), del D. Lgs. n. 153/2014 ai sensi del quale “....., nei casi di urgenza, immediatamente, i soggetti di cui all'articolo 83, commi 1 e 2, procedono anche in assenza dell'informazione antimafia. I contributi, i finanziamenti, le agevolazioni e le altre erogazioni di cui all'articolo 67 sono corrisposti sotto condizione risolutiva e i soggetti di cui all'articolo 83, commi 1 e 2, revocano le autorizzazioni e le concessioni o recedono dai contratti, fatto salvo il pagamento del valore delle opere già eseguite e il rimborso delle spese sostenute per l'esecuzione del rimanente, nei limiti delle utilità conseguite”;

Considerato, altresì, che ai sensi dell'art. 32, comma 10, lett. b), del D. Lgs. n. 50/2016 e s.m.i., al contratto oggetto del presente provvedimento non si applica il termine dilatorio di 35 giorni dall'invio ai concorrenti della comunicazione di aggiudicazione per la stipulazione dei contratti;

Ritenuto:

- di aggiudicare in via d'urgenza, a seguito dell'espletamento di un appalto specifico (ex art. 55 del D. Lgs. 50/2016 e s.m.i.) svolto nell'ambito del Sistema Dinamico di Acquisizione (ARIA_2020_305 - SDA per l'affidamento delle forniture di prodotti farmaceutici) istituito da ARIA S.p.A. e nelle more dell'attivazione della relativa convenzione centralizzata da parte di ARIA S.p.A. e/o di Consip S.p.A., alla Società Novartis Farma S.p.A., con sede legale a Origgio (VA), Largo U. Boccioni n. 1, C.F. 07195130153, P. IVA 02385200122, il contratto ponte per la fornitura, in somministrazione, del farmaco “Luxturna (principio attivo: “Voretigene neparvovec”) - 1 flac.no 0,5 ml liof. + 2 flac.ni 1,7 ml solv.” (lotto n. 1 - CIG 9213234935 - ATC S01XA27 - AIC 047423013), occorrente per garantire il trattamento ai pazienti in cura presso l'ASST Santi Paolo e Carlo, per i quantitativi presunti ed i prezzi unitari indicati nella documentazione depositata in atti (da intendersi qui richiamata con esonero di trascrizione), che non viene pubblicata ai sensi dell'articolo 5-bis del D. Lgs. 33/2013, come modificato dal D. Lgs. 97/2016, per Firmato digitalmente ai sensi della normativa vigente dal: Direttore Generale.



l'importo complessivo di Euro 1.080.000,00= oltre IVA al 10%, per l'importo complessivo lordo di Euro 1.188.000,00=;

- di dare atto che l'ASST Santi Paolo e Carlo si riserva di procedere alla risoluzione anticipata dal contratto relativo alla fornitura del farmaco oggetto del presente provvedimento nel caso in cui dovesse essere attivata la relativa convenzione, da parte di Consip S.p.A. e/o di ARIA S.p.A., prima della scadenza dello stesso;
- di dare atto, altresì, che l'esito dell'appalto specifico di che trattasi non è soggetto alle pubblicazioni previste dal D. Lgs. n. 50/2016 e s.m.i., fatto salvo quanto previsto all'art. 29 "Principi in materia di trasparenza" di detto Decreto Legislativo;
- di nominare Direttore dell'Esecuzione del Contratto, ai sensi degli artt. 101, 102 e 111 del D. Lgs. n. 50/2016 e s.m.i., del DM 7 marzo 2018, n. 49, "Regolamento recante l'approvazione delle linee guida sulle modalità di svolgimento delle funzioni del direttore dei lavori e del direttore dell'esecuzione", e del Regolamento aziendale adottato con deliberazione n. 1947 del 26.09.2019, il Direttore della S.C. Farmacia, Raffaella Carla Lombardo, per la fornitura del farmaco oggetto del presente provvedimento;

Acquisita la copertura finanziaria da parte della S.C. Farmacia che ha provveduto ad emettere la relativa autorizzazione del costo che si assumerà con il presente atto;

Su proposta del Direttore della S.C. Provveditorato, il quale attesta la legittimità del presente provvedimento;

Acquisiti i pareri espressi dai Direttori della S.C. Economico Finanziaria in merito alla corretta imputazione del costo e della S.C. Affari Generali in ordine alla regolarità di formazione del presente provvedimento;

Acquisiti i pareri favorevoli del Direttore Amministrativo, del Direttore Sanitario e del Direttore Socio Sanitario;

DELIBERA

Per i motivi in premessa indicati che si intendono integralmente richiamati:

1. di approvare la lettera di invito con i relativi allegati (documentazione depositata in atti da intendersi qui richiamata con esonero di trascrizione), inerente l'appalto specifico svolto nell'ambito del Sistema Dinamico di Acquisizione ARIA_2020_305, per l'aggiudicazione di un contratto ponte per la fornitura, in somministrazione, fino al 31.12.2022, con clausola di risoluzione espressa in caso di attivazione da parte di ARIA S.p.A. della relativa convenzione centralizzata, del principio attivo: "Voretigene neparvovec - 1 flac.no 0,5 ml liof. + 2 flac.ni 1,7 ml solv." (lotto n. 1 - CIG 9213234935) occorrente all'ASST Santi Paolo e Carlo di Milano;
2. di approvare lo schema di contratto per la fornitura del farmaco "Luxturna" con tutti i relativi allegati (documentazione depositata in atti da intendersi qui richiamata con esonero di trascrizione);
3. di aggiudicare in via d'urgenza, a seguito dell'espletamento di un appalto specifico (ex art. 55 del D. Lgs. 50/2016 e s.m.i.) svolto nell'ambito del Sistema Dinamico di Acquisizione (ARIA_2020_305 - SDA per l'affidamento delle forniture di prodotti farmaceutici) istituito da ARIA S.p.A. e nelle more dell'attivazione della relativa convenzione centralizzata da parte di ARIA S.p.A. e/o di Consip S.p.A., alla Società Novartis Farma S.p.A., con sede legale a Origgio (VA), Largo U. Boccioni n. 1, C.F. 07195130153, P. IVA 02385200122, il contratto ponte per la fornitura, in somministrazione, del farmaco "Luxturna (principio attivo: "Voretigene neparvovec") - 1 flac.no 0,5 ml liof. + 2 flac.ni 1,7 ml solv." (lotto n. 1 - CIG 9213234935 - ATC S01XA27 - AIC 047423013), occorrente per garantire il trattamento ai pazienti in cura

Firmato digitalmente ai sensi della normativa vigente dal: Direttore Generale.



presso l'ASST Santi Paolo e Carlo, per i quantitativi presunti ed i prezzi unitari indicati nella documentazione depositata in atti (da intendersi qui richiamata con esonero di trascrizione), che non viene pubblicata ai sensi dell'articolo 5-bis del D. Lgs 33/2013, come modificato dal D. Lgs 97/2016, per l'importo complessivo di Euro 1.080.000,00= oltre IVA al 10%, per l'importo complessivo lordo di Euro 1.188.000,00=;

4. di dare atto che l'ASST Santi Paolo e Carlo si riserva di procedere alla risoluzione anticipata dal contratto relativo alla fornitura del farmaco oggetto del presente provvedimento nel caso in cui dovesse essere attivata la relativa convenzione, da parte di Consip S.p.A. e/o di ARIA S.p.A., prima della scadenza dello stesso;
5. di dare atto, altresì, che l'esito dell'appalto specifico di che trattasi non è soggetto alle pubblicazioni previste dal D. Lgs. n. 50/2016 e s.m.i., fatto salvo quanto previsto all'art. 29 "Principi in materia di trasparenza" di detto Decreto Legislativo;
6. di riservarsi di revocare l'aggiudicazione oggetto del presente provvedimento qualora i controlli sull'aggiudicatario, previsti dalla vigente normativa, dovessero avere esito positivo;
7. di assumere il costo derivante dal presente provvedimento, pari ad Euro 1.188.000,00= IVA al 10% inclusa, che trova copertura sul conto 3B010116 denominato "Farmaceutici: Specialità Medicinali", CDR FAR, in eccedenza al Bilancio d'Esercizio dell'anno 2022 - autorizzazione n. 2022001046;
8. di imputare il costo relativo al pagamento dell'importo di Euro 600,00=, dovuto all'ANAC quale contributo per la gara n. 8548892, all'autorizzazione di spesa n. 2022000108, assunta con la deliberazione n. 163 del 2.2.2022;
9. di nominare Direttore dell'Esecuzione del Contratto, ai sensi degli artt. 101, 102 e 111 del D. Lgs. n. 50/2016 e s.m.i., del DM 7 marzo 2018, n. 49, "Regolamento recante l'approvazione delle linee guida sulle modalità di svolgimento delle funzioni del direttore dei lavori e del direttore dell'esecuzione", e del Regolamento aziendale adottato con deliberazione n. 1947 del 26.09.2019, il Direttore della S.C. Farmacia, Raffaella Carla Lombardo, per la fornitura del farmaco oggetto del presente provvedimento;
10. di dare mandato al Responsabile Unico del Procedimento per tutti i necessari, successivi incombeni volti all'attuazione del presente provvedimento, ai sensi dell'art. 67 della Legge 07/08/1990 n. 241;
11. di dare mandato alla Segreteria della S.C. Provveditorato di trasmettere il presente provvedimento deliberativo alla S.C. Farmacia, nella figura del Direttore nonché DEC, Raffaella Carla Lombardo;
12. di dare atto che il presente provvedimento deliberativo è immediatamente esecutivo, in quanto non soggetto a controllo di Giunta Regionale, e verrà pubblicato sul sito internet Aziendale, ai sensi dell'art. 17 comma 6 L. R. n. 33/2009 e s.m.i.

SUPPLY AGREEMENT

Tra

Novartis Farma S.p.A., con sede legale in Origgio (VA), Largo U. Boccioni, 1 - Codice Fiscale n. 07195130153 e Partita IVA n. 02385200122, in persona del proprio procuratore p.t., Dott. Gianbattista Osio (in seguito, "Novartis" o "FORNITORE")

e

ASST Santi Paolo e Carlo, con sede legale in Milano (MI), Via A. Di Rudini 8, Milano (MI) C.F. e P.I. 09321970965 in persona del Dott. Matteo Stocco nella qualità di Direttore Generale (in seguito "ASST Santi Paolo e Carlo" o "ACQUIRENTE")

Premesso che:

- Novartis Farma S.p.A. è Locale Rappresentante in Italia della società Novartis Europharm Limited, con sede legale in Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4 - Irlanda, Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio, nell'Unione Europea, di una terapia genica a singola somministrazione per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici con perdita della vista dovuta a distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni bialleliche confermate di RPE65, denominato Luxturna™ (*voretigene neparvovec*®) (il "Prodotto");
- con delibera del Direttore Generale della ASST Santi Paolo e Carlo n. del è stata aggiudicata la fornitura della specialità medicinale Luxturna™ (*voretigene neparvovec*® - AIC 047423013,) alla Società Novartis Farma S.p.A. per il periodo dal al
- le condizioni contrattuali di fornitura del prodotto Novartis risultano disciplinate:
- dalla lettera di invito ed i relativi allegati;
- dalla lettera contratto in data - prot. n.;
- dall'offerta presentata in sede di gara dalla Novartis Farma S.p.A.;
- dalla legge e dal regolamento sull'amministrazione del patrimonio e sulla contabilità generale dello Stato;
- dalle disposizioni contenute nella vigente normativa nazionale e comunitaria in materia di appalti pubblici di servizi ed, in particolare, da quelle di cui al D. Lgs. 18.4.2016, n. 50;
- dal Codice Civile e dalle altre disposizioni normative in materia di contratti di diritto privato, per quanto non regolato dalle clausole e dalle disposizioni degli atti sopra richiamati;
- le parti intendono quindi definire, con il presente Accordo, condizioni e termini per la fornitura, conservazione e gestione del Prodotto, nonché, a beneficio di entrambe ed in conformità alle indicazioni contenute nell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio, le condizioni per l'utilizzo dello stesso conformemente alle prescrizioni contenute nell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio di Luxturna™ tra cui, in particolare, l'utilizzo ad opera di personale qualificato che abbia partecipato al programma educativo obbligatorio relativo all'uso del Prodotto rivolto al chirurgo della retina, e alla formazione in farmacia, rivolta ai farmacisti coinvolti nel ricevimento / stoccaggio / preparazione della terapia Luxturna™, al fine di garantire il corretto utilizzo del farmaco in modo da minimizzare i rischi associati alla sua somministrazione e/o alla procedura di somministrazione.
- L'Acquirente e Novartis, sottoscrivendo e siglando l'allegato b, intendono stipulare come in effetti stipulano un Quality Agreement (**Allegato b**) che definisce le responsabilità di ciascuna

parte, nonché una serie di presupposti e requisiti al fine di garantire, per tutta la durata contrattuale, la qualità del prodotto prima dell'utilizzo. Si precisa che tutte le procedure da seguire, le Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio descritte dal Piano di gestione del rischio (RMP) approvato dall'Agenzia europea dei medicinali, costituiscono parte integrante e sostanziale del presente accordo. Inoltre, il Quality Agreement definisce ruoli e responsabilità a carico di entrambe le parti in materia di qualità e di gestione in compliance del farmaco fornito nonché aspetti inerenti le modalità di gestione di scenari speciali quali, ad esempio, attività connesse al richiamo di lotto/prodotto, richiamo del lotto per motivi ascrivibili alla qualità, sicurezza ed efficacia del prodotto.

**Tanto premesso e considerato,
le parti convengono e stipulano quanto segue:**

**I.
Ordine e consegna, di Luxturna™**

**§ 1
Generale**

1. Gli articoli che seguono intendono disciplinare le procedure per attivare l'ordine e la consegna di Luxturna™. La fornitura avverrà in conformità al presente Accordo e ai relativi Allegati.
2. Le parti espressamente concordano che in riferimento all'acquisto del medicinale Luxturna™ non troveranno applicazione le "Condizioni generali di vendita di Novartis per le farmacie ospedaliere". All'uopo le parti danno atto che le condizioni di acquisto del medicinale Luxturna™ saranno disciplinate da quanto stabilito dal contratto di fornitura stipulato per scrittura privata in adempimento della delibera di aggiudicazione del Direttore Generale della ASST Santi Paolo e Carlo n.del

**§ 2
Ordinazione di Luxturna™**

1. L'ACQUIRENTE provvederà all'emissione dell'ordine nei confronti di Novartis. A differenza degli ordini di acquisto per gli altri farmaci del listino Novartis, per l'acquisto di Luxturna™ sarà necessario un ordine di acquisto separato, in quanto non sarà possibile richiederne la fornitura unitamente ad altri prodotti commercializzati da Novartis. In tale ipotesi, l'ACQUIRENTE dovrà effettuare due ordini distinti. All'interno dell'ACQUIRENTE, solamente persone appositamente autorizzate potranno effettuare gli ordini di Luxturna™. Ogni ordine di acquisto dovrà essere limitato a 1 (una) unità di Luxturna™. Novartis evaderà esclusivamente ordini relativi a 1 (una) unità del medicinale, indipendentemente da qualsiasi eventuale ordine difforme. Gli ordini dovranno essere ricevuti da Novartis almeno entro e non oltre 8 (otto) giorni di calendario prima della data di consegna desiderata; diversamente, non sarà possibile garantire una consegna puntuale di Luxturna™.
2. L'accettazione del singolo ordine da parte di Novartis è condizionata ad una valutazione favorevole da parte del FORNITORE, basata su elementi oggettivi, quali la disponibilità del Prodotto.

3. Le parti concordano che si applicheranno le "Condizioni generali di Novartis Farma S.p.A. per i crediti relativi a Luxturna™ non utilizzabile" (di seguito indicato come "Politica dei crediti"), allegata al presente accordo come **Allegato a**. L'Allegato a, potrà essere modificato o annullato solo con il consenso delle parti.
4. L'ACQUIRENTE potrà avvalersi delle disposizioni di tale "Politica dei crediti" esclusivamente nella misura in cui, e quindi subordinatamente, l'eventuale assicurazione dell'ACQUIRENTE non coprisse il danno subito. Ciò dovrà essere dimostrato dall'ACQUIRENTE che intenda avvalersi della Politica dei crediti, presentando a Novartis ogni documento a supporto della richiesta (es. copia della polizza assicurativa e relative condizioni, comunicazione negativa da parte della Compagnia Assicurativa, ecc.).
5. Nel caso in cui Luxturna™ sia ancora in fase di consegna (nella confezione originale e conservato secondo gli specifici requisiti previsti dal Manuale per la farmacia e dalle informazioni supplementari forniti in occasione del programma educativo obbligatorio previsto dal RMP) e non possa essere utilizzato dal paziente originariamente individuato dall'ACQUIRENTE (cfr. Sezione 2 della Politica dei crediti), quest'ultimo si impegna prioritariamente a somministrare Luxturna™ ad altro paziente risultante eligibile al trattamento; in questo caso, la Politica dei crediti non si applicherà. Se entro la suddetta data di scadenza l'ACQUIRENTE, nonostante l'impegno a somministrare Luxturna™ ad altro paziente risultante eligibile al trattamento, non abbia potuto somministrare il medicinale, si applicherà la Politica dei crediti.

§ 3

Consegna di Luxturna™ da parte di Novartis

1. Novartis consegnerà a propria cura e spese per il tramite di vettori qualificati alla farmacia ospedaliera dell'ACQUIRENTE un kit contenente un flaconcino di Luxturna™ e due flaconcini con un solvente per iniezione a -65 °C. Per ciascun occhio dovrà essere utilizzato un kit separato.
2. Luxturna™ verrà consegnato alla Farmacia Ospedaliera dell'ACQUIRENTE.
3. Ad ogni ordine di acquisto e successiva consegna si applica inoltre il contratto di qualità ("Quality Agreement") di cui in premessa (**Allegato b**).

§ 4

Prezzo di Luxturna™ e pagamento

1. Per il prezzo di Luxturna™ si rimanda all'allegato c del presente contratto, nonché all'offerta economica presentata in sede di gara dalla Novartis Farma S.p.A. ed alle condizioni negoziali indicate nella lettera contratto in data - prot. n.
2. Le parti danno atto che le modalità di pagamento sono parimenti disciplinate secondo le condizioni negoziali indicate nella su citata lettera contratto.
3. Qualora il Prodotto consegnato alla farmacia dell'ACQUIRENTE venga segnalato da Novartis come non idoneo alla somministrazione per motivi di qualità, si applicherà un corrispondente rinvio del pagamento per il periodo in questione, da concordarsi per iscritto tra le parti.

4. **Titolare del conto:** Novartis Farma S.p.A., L.go U. Boccioni, 1 - Origgio (VA)
Banca: BNL Milano
N. di conto: 5828
IBAN: IT73J010050160000000005828
BIC: BNLIITRR

§. 5

Formazione

L'Autorizzazione all'Immissione in Commercio di Luxturna™ prevede che il Titolare della stessa debba garantire che all'interno di ogni Stato Membro dell'Unione Europea in cui Luxturna™ è commercializzato il Prodotto sia distribuito attraverso centri di trattamento in cui personale qualificato (chirurghi della retina, retinologi esperti in IRD-distrofie retiniche ereditarie e farmacisti ospedalieri) abbia partecipato al programma educativo obbligatorio relativo all'uso del medicinale, al fine di garantire il corretto utilizzo di Luxturna™ in modo da minimizzare i rischi associati alla sua somministrazione e/o alla procedura di somministrazione (pressione intraoculare aumentata, lacerazione retinica, disturbi maculari, cataratta, infiammazione intraoculare e/o infezione correlata alla procedura e distacco retinico, trasmissione a terzi).

Le parti, pertanto, concordano che il farmacista ospedaliero e il personale specializzato dell'ACQUIRENTE saranno istruiti, in base ai rispettivi ruoli professionali, al programma di formazione previsto dal RMP. I relativi dettagli sono illustrati nell'**Allegato d**.

II.

Utilizzo di Luxturna™

§ 6

Generale

Di seguito vengono regolamentati i diritti e gli obblighi delle parti per quanto riguarda la produzione e l'uso di Luxturna™ e il trattamento dei pazienti ritenuti eligibili al trattamento da parte dell'ACQUIRENTE.

§ 7

Obbligo di formazione

1. Le parti convengono che, conformemente a quanto contenuto nel RMP di Luxturna™, il medicinale sarà prescritto e somministrato esclusivamente da personale qualificato che ha esperienza nel trattamento di pazienti con tecniche chirurgiche delle malattie retiniche e che sarà stato preventivamente istruito e formato attraverso la partecipazione al programma di formazione previsto nel RMP per l'utilizzo di Luxturna™. I dettagli relativi alla formazione sono illustrati nell'**Allegato d** precedentemente citato.
2. Novartis erogherà e gestirà l'attività di formazione in conformità agli artt. 6 e 7.

3. L'ACQUIRENTE si impegna, per sè e per i medici e il personale medico coinvolto nella somministrazione del farmaco, ad autorizzare l'uso di Luxturna™ in pazienti solamente a seguito dell'avvenuta formazione, conformemente ai requisiti del presente contratto e alle prescrizioni di cui al RMP del Prodotto.

§ 8

Altri obblighi dell'ACQUIRENTE

1. L'ACQUIRENTE si obbliga inoltre a:
- a. fornire al paziente ogni informazione necessaria ed attuale relativa al trattamento con Luxturna™ e il materiale educativo previsto da RMP per i pazienti, approvato dall'Agenzia Italiana del farmaco con nota FV-MGL/80497/P del 12-07-2019, nonché
 - b. ad astenersi dall'utilizzare e, nella misura necessaria, a obbligare i propri dipendenti e incaricati ad astenersi dall'utilizzare le unità di Luxturna™ consegnate nell'ambito del presente contratto e/o parti del kit fornito per la produzione di un medicinale o un prodotto di diversa composizione per uso commerciale e/o terapeutico e/o per scopi di ricerca. Tale obbligo permane per tutta la durata contrattuale e perdurerà per ulteriori 10 (dieci) anni dalla sua scadenza naturale ovvero cessazione anticipata per qualsiasi causa, intervenuto annullamento o dichiarata nullità;
 - c. ad astenersi dall'utilizzare e, nella misura necessaria, ad obbligare i propri dipendenti e incaricati ad astenersi dall'utilizzare le unità di Prodotto Luxturna™ consegnate nel corso dell'esecuzione del presente contratto per intraprendere qualsiasi azione mirata o riconducibile a ricreare Luxturna™ o a sviluppare un medicinale o un altro prodotto basato su Luxturna™ o sui suoi componenti essenziali. Tale obbligo permane per tutta la durata contrattuale e perdurerà per ulteriori 10 (dieci) anni dalla sua scadenza naturale ovvero cessazione anticipata per qualsiasi causa, intervenuto annullamento o dichiarata nullità.

III.

Disposizioni generali

§ 9

Sicurezza farmacologica

L'ACQUIRENTE è consapevole e si impegna affinché i propri dipendenti, collaboratori e incaricati, in conformità al D. Lgs. n. 219/2006, art. 132, nonché al Codice di Deontologia Medica, art. 12, i professionisti sanitari provvedano alla segnalazione all'Autorità competente di tutte le sospette reazioni avverse gravi o inattese di cui vengano a conoscenza nell'ambito della propria attività.

Inoltre, l'Acquirente si impegna, per sè e per i propri dipendenti, collaboratori ed eventuali incaricati a segnalare ogni sospetta reazione avversa correlata all'utilizzo di Luxturna™ al Dipartimento di Patient Safety di Novartis, alla casella: farmacovigilanza.novartis@novartis.com.

§ 10

Conservazione, manipolazione e distruzione di Luxturna™

Per la conservazione e manipolazione di Luxturna™ è necessario rispettare quanto previsto da scheda tecnica e PIL del prodotto nonché le norme del Livello 1 di sicurezza biologica (**Allegato f**). In base al RMP, per ogni trattamento con Luxturna™, l'ACQUIRENTE è tenuto a preparare 2 (due) siringhe per l'utilizzo in sala operatoria. Le quantità non necessarie per la preparazione delle due siringhe dovranno essere immediatamente smaltite al più tardi dopo aver completato la preparazione. La parte di Luxturna™ preparata per l'iniezione ma non utilizzata dovrà essere smaltita dopo ogni iniezione. Tutte le quantità scartate di Luxturna™, compresa eventualmente la siringa sostitutiva non utilizzata, dovranno essere immediatamente smaltite dall'ACQUIRENTE in conformità alla normativa vigente in materia di rifiuti medicinali e di sicurezza biologica.

L'ACQUIRENTE manleva sin d'ora Novartis da ogni e qualsiasi responsabilità derivante da uno smaltimento non corretto di Luxturna™.

§ 11

Durata del contratto, recesso e risoluzione

1. L'efficacia del presente accordo decorrere dal ad opera di ambo le parti fino al 31.12.2022 (c.d. "periodo contrattuale iniziale"). Le parti potranno prorogare o rinnovare il presente contratto mediante accordo scritto. È esclusa ogni forma di rinnovo automatico dello stesso.
2. Qualora, nel corso dell'esecuzione del contratto, emergano o intervengano cause ostative (a titolo esemplificativo e non esaustivo: normative, regolamenti, provvedimenti di Autorità a ciò preposte, produttivi, di sicurezza, ecc.) per cui l'attuazione dell'accordo risulti irragionevole, impossibile o eccessivamente oneroso per entrambe o anche solo una delle parti, le parti si impegnano a trovare una soluzione risolutiva dell'accordo che non comporti alcun pregiudizio per le parti stesse e per i pazienti.
3. Il presente accordo sarà soggetto alla disciplina del recesso e della risoluzione sancita dalla su menzionata lettera contratto in data - prot. n. relativa alla fornitura del medicinale Luxturna™, alla quale si fa pertanto rinvio;

§ 12

Riservatezza

Le parti si obbligano a mantenere riservati, durante la vigenza del contratto e per i 10 (dieci) anni successivi alla sua scadenza naturale e/o alla cessazione anticipata dello stesso per qualsiasi causa, dichiarata nullità o intervenuto annullamento, il prezzo unitario del farmaco oggetto del presente contratto, nonché qualsiasi informazione, dato e/o documento di natura riservata del quale possano venire a conoscenza nel corso del rapporto contrattuale. Le parti si impegnano a far rispettare il presente vincolo di riservatezza a tutti i propri dipendenti, collaboratori e incaricati che conoscano o possano avere conoscenza del contenuto del presente contratto o che siano coinvolti nella sua esecuzione.

Per "informazioni riservate" si intendono tutte le informazioni, i dati, il know-how riservato (i.e. i segreti commerciali) e i documenti identificati come tali dalle parti o che debbano considerarsi confidenziali per loro natura.

In ogni caso, tutte le informazioni, dati e/o documentazione riferibili alle parti che potrebbero essere comunicate all'altra o a cui verrà dato accesso sono e rimarranno di proprietà esclusiva della parte proprietaria.

§ 13

Pubblicità e trasparenza

Salvo quanto disposto in tema di riservatezza, è comune intenzione delle parti conferire massima trasparenza all'accordo in oggetto. Il FORNITORE e L'ACQUIRENTE hanno il diritto di dare pubblicità al contratto e al rapporto con Novartis.

§ 14

Utilizzo del nome e del marchio

L'ACQUIRENTE accetta che Novartis e le affiliate del Gruppo Novartis avranno il diritto di richiedere l'utilizzo della denominazione, dell'indirizzo, del numero di telefono e dell'e-mail dell'ACQUIRENTE, al fine di menzionarlo in qualità di centro per il trattamento qualificato della patologia retinica, all'interno di un elenco dei centri per il trattamento, dei siti web di Novartis per professionisti sanitari e per pazienti, o in documenti pubblici destinati alle istituzioni, sia cartacei sia elettronici, compreso un rilevatore di localizzazione basato su mappe, con esclusivo riferimento ai dati e alle informazioni relative alla struttura dell'ACQUIRENTE, con esclusione di ogni dato personale, non già oggetto di pubblico dominio. Novartis potrà altresì pubblicare il nome del responsabile di reparto, ove tale informazione costituisca già oggetto di pubblicazione, ad esempio all'interno del sito dell'ACQUIRENTE ovvero risulti da pubblici registri. Ogni ulteriore pubblicazione di dati personali avverrà solamente a seguito di esplicito consenso dell'interessato.

Inoltre, Novartis e le affiliate del Gruppo Novartis hanno il diritto di fornire le suddette informazioni tramite telefono, e-mail o lettera, attraverso il servizio medico informativo di Novartis, a professionisti sanitari, pazienti, organi di stampa e/o al pubblico interessato, per fini esclusivamente informativi sulla patologia e sui centri per la cura sul territorio nazionale. È escluso un utilizzo a fini promozionali, sia di prodotti Novartis sia dell'ACQUIRENTE o di altri centri qualificati per il trattamento. In tutti i casi citati, Novartis si impegna a utilizzare la denominazione e le informazioni fornite dall'ACQUIRENTE, nella forma originaria fornita dallo stesso. Informazioni inerenti l'ACQUIRENTE, vale a dire indirizzi di recapito, contatti, nominativi del personale dell'ACQUIRENTE coinvolto potranno inoltre essere richiesti da NOVARTIS, e trattati ad esclusivo uso interno da parte di NOVARTIS nonché di affiliate del gruppo, al fine di garantire la tracciabilità e la corretta pratica di gestione di segnalazioni di qualità, difetti tecnici a carico del prodotto LUXTURNA™, in accordo alle procedure di qualità NOVARTIS CORPORATE.

§ 15

Indipendenza delle prestazioni

1. Novartis non associa al presente accordo alcuna aspettativa riguardo al comportamento prescrittivo dell'ACQUIRENTE né una aspettativa in merito a volumi minimi di acquisto. Ogni decisione e responsabilità riguardo al trattamento con Luxturna™ è rimessa al medico curante.
2. Le parti, ciascuna conformemente al proprio ruolo, dichiarano di operare nel rispetto di ogni disposizione normativa, regolamentare o deontologica applicabile al settore farmaceutico e, in generale, all'oggetto del contratto. Le parti dichiarano inoltre di operare nel rispetto dei rispettivi Codici Etici.

§ 16

Trattamento dei dati personali

I dati oggetto del presente Accordo sono esclusi dal campo di applicazione del Regolamento UE 679/2016 (si seguito GDPR EU 2016/679) e del Dlgs 196 /2003 e s.m.i. in quanto riferiti a persone giuridiche e/o rientranti nella fattispecie di cui al par. 1 lett. b) dell'art. 6 del GDPR EU 2016/679 e del relativo Considerando 44.

Riguardo alle attività di cui all'art. 9 le parti si dichiarano autonomi Titolari del Trattamento per quanto di propria competenza.

L'ACQUIRENTE dichiara e garantisce che i dati personali relativi ai propri dipendenti e collaboratori, nonché delle eventuali persone che contribuiranno all'esecuzione dei servizi saranno trattati in conformità a quanto stabilito dalla Normativa Privacy.

§ 17

Disposizioni finali

1. Le premesse e gli allegati costituiscono parte integrante e sostanziale del presente accordo.
2. Nella misura in cui nel presente accordo siano descritti gli obblighi del farmacista e/o del medico curante e/o del personale medico, si tratta di obblighi assunti dall'ACQUIRENTE, al cui adempimento l'ACQUIRENTE obbligherà il personale impiegato nell'ambito del presente contratto.
3. Qualsiasi modifica del presente accordo dovrà essere espressamente concordata in via preventiva e sottoscritta da entrambe le parti. Di conseguenza, occasionali deroghe consensuali al testo qui convenuto non sono idonee a modificare il regime contrattuale ivi previsto.
4. La nullità di singole clausole o di parti di esse non comporterà la nullità dell'intero accordo. In questo caso, le parti sostituiranno la disposizione invalida con una disposizione efficace che mantenga lo scopo che le parti intendevano perseguire con la clausola sostituita.
5. Qualsiasi comunicazione fra le parti dovrà avvenire per iscritto e dovrà essere effettuata in forma di corrispondenza commerciale con mezzi quali: email, fax, raccomandata a/r, agli indirizzi indicati in epigrafe.
6. L'ACQUIRENTE garantisce di essere in possesso di tutti i requisiti e autorizzazioni previsti dalla normativa vigente per l'esecuzione del presente accordo e per l'uso del medicinale oggetto di fornitura.

§ 18

Poteri di rappresentanza

Le parti dichiarano, garantiscono e confermano che le persone indicate in atto quali rappresentanti delle stesse hanno pieni poteri e autorità per concludere e sottoscrivere il presente accordo.

§ 19

Negoziazione del contratto

Novartis e l'ACQUIRENTE danno reciprocamente atto e riconoscono che ogni singola clausola e obbligazione di cui al contratto e i relativi allegati è stata debitamente redatta, compresa e accettata da ciascuna di esse quale risultato di giuste e reciproche negoziazioni. Conseguentemente, non sono applicabili gli artt. 1341 e 1342 del Codice Civile.

Imposta di bollo nel presente contratto viene assolta da Novartis Farma Spa in modo virtuale in base ad Autorizzazione. n. 69 del 14.12.2007, rilasciata da Agenzia Entrate Ufficio di Saronno.

Novartis Farma S.p.A

Dott. Gianbattista Osio

Hospital Tender Manager

**Documento informatico firmato digitalmente
ai sensi del D. Lgs. 7 marzo 2005, n.82 e norme collegate.*

ASST Santi Paolo e Carlo

Dott. Matteo Stocco

Direttore Generale

**Documento informatico firmato digitalmente
ai sensi del D. Lgs. 7 marzo 2005, n.82 e norme collegate.*

Allegati:

- a) Termini e Condizioni generali per credito per prodotto inutilizzabile in riferimento a Luxturna™;
- b) Accordo sulla qualità;
- c) Gazzetta Ufficiale numero 6 del 09.01.2021
- d) Allegato II alla EU Commission Decision (2019) 675 of 23 Jan 2019;
- e) Modulo di richiesta credito per prodotto inutilizzabile
- f) Safety Data Sheet (data di creazione: 11NOV2017, rev: 02JAN2018 (2.1)

ACCORDO SULLA QUALITÀ

Come allegato al Supply Agreement (LUXTURNA Modello Contratto di Fornitura) Novartis Farma S.p.A. e ASST SANTI PAOLO E CARLO.

1. Contesto

Luxturna® è un Medicinale per terapia avanzata (Advanced Therapy Medicinal Product, ATMP) e, date le particolari caratteristiche del Prodotto, richiede l'utilizzo di procedure specifiche. A causa delle peculiari esigenze logistiche e di stoccaggio (conservare ad una temperatura inferiore o uguale a -65° C), il Prodotto è fornito direttamente dal magazzino europeo (Boenen) al Centro, secondo i termini della licenza di Vendita e Distribuzione (Wholesale and Distribution) di Novartis Pharma AG. Ogni lotto è certificato prima della fornitura dalla Persona Qualificata responsabile di Novartis, in accordo con le Norme di Buona Fabbricazione (Good Manufacturing Practice, GMP) ed i requisiti previsti dalla normativa di legge Europea vigente.

2. Ambito

Il presente Accordo di Qualità definisce le attività da seguire al momento della ricezione del Prodotto presso il Centro, finalizzata a garantire l'adeguata qualità del Prodotto prima del suo utilizzo.

In aggiunta vengono definite le attività da seguire nel caso di gestione di una deviazione di trasporto, escursione, reclamo tecnico di qualità e richiamo lotto.

Le informazioni di contatto per le questioni riguardanti la qualità e per lo scambio di documenti sono elencate nella clausola 10 di questo Accordo per la qualità.

3. Responsabilità

In base ai requisiti delle procedure di Novartis e dei principi delle GDP correnti, Novartis è responsabile di verificare che il **Centro** "ASST Santi Paolo e Carlo", abbia ricevuto le opportune autorizzazioni e le qualifiche necessarie (es. formazione richiesta), previa fornitura del prodotto.

La Dr.ssa Raffaella Carlo Lombardo, Direttore della S.C. Farmacia dell'ASST Santi Paolo e Carlo, è responsabile di definire i ruoli e le responsabilità all'interno del Centro per soddisfare le richieste del presente accordo di qualità. La Dr.ssa Raffaella Carlo Lombardo può delegare le sue attività, inerenti il presente Accordo, in accordo a quanto stabilito dalle procedure interne vigenti presso il Centro.

4. Attività svolte dal Centro al momento della ricezione

Al momento della ricezione il Centro ha la responsabilità di esaminare il Prodotto ricevuto, in accordo a quanto previsto nel Piano di Gestione del Rischio (RMP), ed in particolare dovrà:

- Verificare la conformità fisica degli imballi (assenza di deformazioni, rotture, danneggiamenti);
- Verificare la corrispondenza dati riportati sul DDT e/o sulla "packing list" e il farmaco ricevuto (prodotto, forma farmaceutica e dosaggio, numero di lotto e scadenza);
- Verificare che non si siano verificate eventuali deviazioni o escursioni durante il trasporto e nel caso di escursione di temperatura, provvedere alla notifica della segnalazione a NOVARTIS tramite l'utilizzo del form come da indicazioni a seguire.

Al termine della verifica procederà con la compilazione del form "Goods Receipt Form- FRM-7071807" per la parte di competenza (Parte A) e invio del documento a Novartis utilizzando i contatti riportati al punto 10 del presente Accordo.

4.1. Se al momento della ricezione non vengono evidenziate deviazioni o escursioni durante il trasporto il Prodotto potrà essere somministrato al paziente.

4.2 In caso vengano riscontrate deviazioni durante il trasporto o escursioni termiche, il Centro dovrà immediatamente:

- porre il farmaco in quarantena alle corrette condizioni di conservazione richieste
- contattare Novartis utilizzando i contatti riportati al punto 10 del presente Accordo
- inviare a Novartis il Modulo di Entrata Merci (FRM-7071807) compilato, per la parte di competenza, indicando i dettagli relativi all'escursione o deviazione rilevata da integrare con eventuale documentazione a disposizione (es.foto).

Novartis a seguito di valutazione dei casi di deviazione o escursione segnalati, risponderà al Centro mediante il documento "Modulo di Entrata Merci" firmato, nel quale sarà riportato l'esito di tale valutazione e la conferma o meno di utilizzo del farmaco, al più presto possibile.

In caso di esito affermativo il farmaco potrà essere somministrato al paziente.

Se invece lo scostamento ha compromesso la qualità del prodotto, il prodotto danneggiato verrà destinato alla distruzione e successivamente sostituito. Il Centro verrà informato relativamente alla data di consegna prevista del prodotto sostitutivo. Alla consegna del nuovo prodotto, il prodotto danneggiato viene ritirato e restituito a PharmaLog per essere smaltito.

5. Ruoli e responsabilità della farmacia del Centro

5.1 Il Centro dovrà assicurare che la farmacia del Centro:

- (i) assicuri una corretta pratica di gestione al ricevimento del Prodotto consegnato da Novartis contestualmente (nel giorno e ora concordati per la consegna) al ricevimento del farmaco

stesso presso il ricevente, in accordo a tutte le regole e norme applicabili, tra cui, ma non solo, le norme delle Buone Pratiche di Distribuzione;

- (ii) esegua le attività menzionate nella clausola 4 di questo Accordo per la qualità;
- (iii) garantisca che il prodotto sia conservato congelato ($\leq -65^{\circ}\text{C}$) fino all'utilizzo.

6. Procedura di restituzione / distruzione del Prodotto

6.1. Si prega di fare riferimento all'appendice 4: Termini e condizioni generali per il riconoscimento della non utilizzabilità del prodotto di Luxturna.

7. Procedura per reclami tecnici di qualità

7.1. Definizione di reclamo tecnico di qualità:

Qualunque rapporto scritto o verbale di insoddisfazione riguardante identità, qualità, stabilità, affidabilità, sicurezza, efficacia, prestazione o utilizzo di un Prodotto Novartis.

7.2. Se viene presentato un reclamo tecnico di qualità, il Centro informa immediatamente (entro 24 ore) Novartis utilizzando le informazioni di contatto riportate al punto 10 del presente Accordo.

7.3. Il Centro attuerà misure immediate e appropriate per mettere il Prodotto in quarantena fino alla ricezione di ulteriori istruzioni da parte di Novartis.

7.4. Ulteriori dettagli sono definiti nell'appendice 4, Termini e Condizioni Generali per il riconoscimento della non utilizzabilità del prodotto di Luxturna.

8. Procedura di richiamo di lotto di Luxturna

8.1. In caso di richiamo di un lotto, Novartis informerà immediatamente, per iscritto, il Centro della richiesta, provvedendo, dove necessario, nel fornire opportune istruzioni al centro.

8.2. Il Centro attuerà misure immediate e appropriate, per mettere il lotto di Prodotto in quarantena fino alla ricezione di ulteriori istruzioni da parte di Novartis.

8.3. Novartis informerà il Centro sulla decisione finale riguardante il richiamo.

8.4. In casi di un richiamo di lotto, il Centro dovrà collaborare pienamente e adottare tempestivamente le misure appropriate richieste da Novartis.

9. Modifiche

Modifiche a questo Accordo sulla qualità possono essere effettuate con il consenso delle persone responsabili delle questioni tecniche di entrambe le parti.

10. Informazioni di contatto

Luxturna Country Commercial Lead::	raffaella.santero@novartis.com mobile: +39 3476283098
Local QA Novartis:	qaitor.phitor@novartis.com

Novartis Farma S.p.A

Dott. Gianbattista Osio

Hospital Tender Manager

**Documento informatico firmato digitalmente ai sensi
del D. Lgs. 7 marzo 2005, n.82 e norme collegate.*

ASST Santi Paolo e Carlo

Dott. Matteo Stocco

Direttore Generale

**Documento informatico firmato digitalmente ai sensi
del D. Lgs. 7 marzo 2005, n.82 e norme collegate.*

DECRETI E DELIBERE DI ALTRE AUTORITÀ

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 22 dicembre 2020.

Riclassificazione del medicinale per uso umano «Luxturna» ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina DG/1344/2020).

IL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA);

Visto il decreto 20 settembre 2004, n. 245 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, con cui è stato emanato il «Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma dell'art. 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326», così come modificato dal decreto 29 marzo 2012, n. 53 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze, recante «Modifica al regolamento e funzionamento dell'AIFA, in attuazione dell'art. 17, comma 10, del decreto-legge 6 luglio 2011, n. 98, convertito, con modificazioni, dalla legge 15 luglio 2011, n. 111»;

Visti il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal consiglio di amministrazione dell'AIFA, rispettivamente con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12 e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'art. 22 del decreto 20 settembre 2004, n. 245 del Ministro della salute, di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, della cui pubblicazione nel proprio sito istituzionale è stato dato avviso nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 140 del 17 giugno 2016;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, recante «Norme generali sull'ordinamento del lavoro alle dipendenze delle amministrazioni pubbliche» e successive modificazioni e integrazioni;

Vista la legge 15 luglio 2002, n. 145, intitolata «Disposizioni per il riordino della dirigenza statale e per favorire lo scambio di esperienze e l'interazione tra pubblico e privato»;

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini è stato nominato direttore generale dell'AIFA ed il relativo contratto individuale di lavoro sottoscritto in data 2 marzo 2020 e con decorrenza in pari data;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica», con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, che prevede la classificazione dei medicinali erogabili a carico del Servizio sanitario nazionale;

Visto il regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio del 16 dicembre 1999, concernente i medicinali orfani;

Visto l'art. 48, comma 33-ter del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, in materia di specialità medicinali soggette a rimborsabilità condizionata nell'ambito dei registri di monitoraggio AIFA;

Visto l'art. 48, comma 33, della legge 24 novembre 2003, n. 326, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal Servizio sanitario nazionale tra Agenzia e titolari di autorizzazioni;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 142 del 21 giugno 2006, concernente l'attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano;

Vista la deliberazione CIPE del 1° febbraio 2001, n. 3;

Vista la determina 29 ottobre 2004 («Note AIFA 2004 - revisione delle note CUF») e successive modificazioni, pubblicata nel Supplemento Ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 259 del 4 novembre 2004;

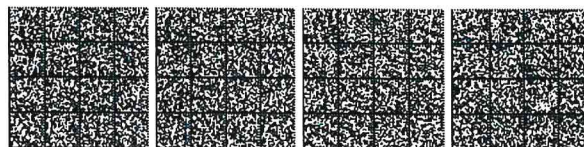
Vista la determina AIFA del 3 luglio 2006, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 156 del 7 luglio 2006, concernente «Elenco dei medicinali di classe a) rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale ai sensi dell'art. 48, comma 5, lettera c), del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2006, n. 326 (prontuario farmaceutico nazionale 2006)»;

Vista la determina AIFA del 27 settembre 2006 pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 227 del 29 settembre 2006 («Manovra per il governo della spesa farmaceutica convenzionata e non convenzionata»);

Visto il regolamento n. 726/2004/CE;

Visti gli articoli 11 e 12 del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante «Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute», convertito, con modificazioni, nella legge 8 novembre 2012, n. 189 e successive modificazioni e integrazioni;

Visto il decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, convertito, con modificazioni, nella legge 7 agosto 2012, n. 135, recante «Disposizioni urgenti per la revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini nonché misure di rafforzamento patrimoniale delle imprese del settore bancario» e, in particolare, l'art. 15, comma 8, let-



tera b), con il quale è stato previsto un fondo aggiuntivo per la spesa dei farmaci innovativi;

Visto l'art. 1, comma 400, della legge 11 dicembre 2016, n. 232, recante «Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2017 e bilancio pluriennale per il triennio 2017-2019»;

Vista la legge 27 dicembre 2017, n. 205 («Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2018 e bilancio pluriennale per il triennio 2018-2020») e, in particolare, l'art. 1, commi 408-409, con i quali è stato previsto un monitoraggio degli effetti dell'utilizzo dei farmaci innovativi e innovativi oncologici sul costo del percorso terapeutico-assistenziale complessivo;

Vista la determina AIFA n. 84805/2019 del 23 luglio 2019, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 180 del 2 agosto 2019 relativa al medicinale «Luxturna» (voretigene neparvovec);

Vista la domanda presentata in data 23 dicembre 2018 con la quale l'azienda Novartis Europharm Limited ha chiesto la riclassificazione, ai fini della rimborsabilità del medicinale «Luxturna» (voretigene neparvovec) relativamente alla confezione avente A.I.C. n. 047423013/E;

Visto il parere espresso dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica dell'AIFA nella sua seduta del 3-5 aprile 2019;

Visto il parere reso dal Comitato prezzi e rimborso dell'AIFA nella sua seduta del 28-30 settembre - 1° ottobre 2020;

Vista la deliberazione n. 42 dell'11 novembre 2020 del consiglio di amministrazione dell'AIFA, adottata su proposta del direttore generale, concernente l'approvazione delle specialità medicinali ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio e rimborsabilità da parte del Servizio sanitario nazionale;

Visto l'ulteriore parere espresso dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica dell'AIFA nella sua seduta del 9-11 dicembre 2020;

Visti gli atti d'ufficio;

Determina:

Art. 1.

Classificazione ai fini della rimborsabilità

Il medicinale LUXTURNA (voretigene neparvovec) nelle confezioni sotto indicate è classificato come segue:

indicazioni terapeutiche oggetto della negoziazione: «“Luxturna” è indicato per il trattamento dei pazienti adulti e pediatrici con perdita della vista dovuta a distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni bialleliche confermate di RPE65 e che abbiano sufficienti cellule retiniche vitali.»;

confezione: «5 x 10 alla dodicesima genomi vettoriali/ml - concentrato e solvente per soluzione iniettabile - uso sottoretinico - concentrato: flaconcino di polimero di olefina ciclica (coc); solvente: flaconcino di polimero di olefina ciclica (coc) - concentrato: 0,5 ml; solvente: 1,7 ml - 1 flaconcino di concentrato + 2 flaconcini di solvente»;

A.I.C. n. 047423013/E (in base 10);

classe di rimborsabilità: «H»;

prezzo *ex-factory* (IVA esclusa): euro 360.000,00;

prezzo al pubblico (IVA inclusa): euro 594.144,00.

Sconto obbligatorio sul prezzo *ex-factory*, da praticarsi alle strutture sanitarie pubbliche, ivi comprese le strutture sanitarie private accreditate con il Servizio sanitario nazionale, come da condizioni negoziali.

Alla specialità medicinale in oggetto si applica un tetto di spesa biennale complessivo sull'*ex factory*, al netto dello sconto negoziato, pari a euro 21,6Mln/ventiquattro mesi, decorrente dalla data di entrata in vigore della determina che recepisce le condizioni negoziali. In caso di superamento della soglia EXF di 21,6 Mln di euro di fatturato nei ventiquattro mesi, al netto dello sconto negoziato, la società è chiamata al ripiano dello sfondamento attraverso *payback*.

Ai fini della determinazione dell'importo dell'eventuale sfondamento, il calcolo dello stesso verrà determinato sulla base dei consumi ed in base al fatturato (al netto degli eventuali *Payback* del 5% e dell'1,83%, e dei *Payback* effettivamente versati, al momento della verifica dello sfondamento) trasmessi attraverso il flusso della tracciabilità, di cui al decreto del Ministro della salute del 15 luglio 2004, per i canali ospedaliero e diretta e DPC, ed il flusso OSMED, istituito ai sensi della legge n. 448/1998, successivamente modificata dal decreto ministeriale n. 245/2004, per la convenzionata.

È fatto, comunque, obbligo alla parte di fornire semestralmente i dati di vendita relativi ai prodotti soggetti al vincolo del tetto e il relativo trend dei consumi nel periodo di vigenza dell'accordo, segnalando, nel caso, eventuali sfondamenti anche prima della scadenza contrattuale.

Ai fini del monitoraggio del tetto di spesa, il periodo di riferimento, per i prodotti già commercializzati, avrà inizio dal mese della pubblicazione del provvedimento nella *Gazzetta Ufficiale*, mentre, per i prodotti di nuova autorizzazione, dal mese di inizio dell'effettiva commercializzazione.

In caso di richiesta di rinegoziazione del tetto di spesa che comporti un incremento dell'importo complessivo attribuito alla specialità medicinale e/o molecola, il prezzo di rimborso della stessa (comprensivo dell'eventuale sconto obbligatorio al Servizio sanitario nazionale) dovrà essere rinegoziato in riduzione rispetto ai precedenti valori. I tetti di spesa, ovvero le soglie di fatturato eventualmente fissati, si riferiscono a tutti gli importi comunque a carico del Servizio sanitario nazionale, ivi compresi, ad esempio, quelli derivanti dall'applicazione della legge n. 648/96 e dall'estensione delle indicazioni conseguenti a modifiche.

Le condizioni vigenti saranno valide fino all'entrata in vigore delle nuove e l'eventuale sfondamento sarà calcolato riparametrando mensilmente il tetto biennale di 21,6Mln di euro.



Attribuzione del requisito dell'innovazione terapeutica, in relazione all'indicazione terapeutica negoziata «“Luxturna” è indicato per il trattamento dei pazienti adulti e pediatrici con perdita della vista dovuta a distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni bialleliche confermate di RPE65 e che abbiano sufficienti cellule retiniche vitali», da cui consegue:

l'inserimento nel fondo per i farmaci innovativi non oncologici;

la non applicazione delle riduzioni temporanee di legge di cui alle determinazioni AIFA del 3 luglio 2006 e del 27 settembre 2006, derivante dal riconoscimento dell'innovatività;

l'inserimento nei prontuari terapeutici regionali nei termini previsti dalla normativa vigente (art. 10, comma 2, decreto-legge n. 158/2012, convertito, con modificazioni, nella legge n. 189/2012;

l'inserimento nell'elenco dei farmaci innovativi ai sensi dell'art. 1, commi 1 e 2, dell'accordo sottoscritto in data 18 novembre 2010 (rep. atti n. 197/CSR) e ai sensi dell'art. 1, commi 400-406, della legge 11 dicembre 2016, n. 232 (legge di bilancio 2017).

Ai fini delle prescrizioni a carico del Servizio sanitario nazionale, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle regioni, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di *follow-up*, applicando le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'Agenzia, piattaforma web - all'indirizzo <https://servizionline.aifa.gov.it> che costituiscono parte integrante della presente determina. Nelle more della piena attuazione del registro di monitoraggio *web-based*, onde garantire la disponibilità del trattamento ai pazienti le prescrizioni dovranno essere effettuate in accordo ai criteri di eleggibilità e appropriatezza prescrittiva riportati nella documentazione consultabile sul portale istituzionale dell'Agenzia: <https://www.aifa.gov.it/registri-e-piani-terapeutici>

I dati inerenti ai trattamenti effettuati a partire dalla data di entrata in vigore della presente determina, tramite la modalità temporanea suindicata, dovranno essere successivamente riportati nella piattaforma web, secondo le modalità che saranno indicate nel sito: <https://www.aifa.gov.it/registri-farmaci-sottoposti-a-monitoraggio>

La società, fatte salve le disposizioni in materia di smaltimento scorte, nel rispetto dell'art. 13 del decreto-legge 30 aprile 2019, n. 35, convertito, con modificazioni, nella legge 25 giugno 2019, n. 60, si impegna a mantenere una fornitura costante adeguata al fabbisogno del Servizio sanitario nazionale.

Validità del contratto: ventiquattro mesi.

Art. 2.

Classificazione ai fini della fornitura

La classificazione ai fini della fornitura del medicinale «Luxturna» (voretigene neparvovec) è la seguente: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (OSP), utilizzabile esclusivamente nei centri individuati dalle regioni e province autonome che rispondano ai criteri minimi stabiliti in RCP e già pubblicati nella determina

di classificazione in Cnn, al fine di garantire il corretto utilizzo del prodotto e la mitigazione dei rischi ad esso associati o connessi con la procedura di somministrazione; ciò include la presenza di un team multidisciplinare adeguatamente formato per la gestione clinica del paziente e delle possibili complicanze.

Art. 3.

Disposizioni finali

La presente determina ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana e sarà notificata alla società titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Roma, 22 dicembre 2020

Il direttore generale: MAGRINI

20A07274

DETERMINA 22 dicembre 2020.

Riclassificazione del medicinale per uso umano «Palynziq» ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. DG/1345/2020).

IL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA);

Visto il decreto 20 settembre 2004, n. 245 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, con cui è stato emanato il «Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'AIFA, a norma dell'art. 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326», così come modificato dal decreto 29 marzo 2012, n. 53 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze, recante «Modifica al regolamento e funzionamento dell'AIFA, in attuazione dell'art. 17, comma 10, del decreto-legge 6 luglio 2011, n. 98, convertito, con modificazioni, dalla legge 15 luglio 2011, n. 111»;

Visti il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal consiglio di amministrazione dell'AIFA, rispettivamente con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12 e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'art. 22 del decreto 20 settembre 2004, n. 245 del Ministro della salute, di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, della cui pubbli-



ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
 PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Spark Therapeutics Inc.
3737 Market Street, Suite 1300
Philadelphia
PA19104
Stati Uniti

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberga
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di LUXTURNA in ciascuno Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato del programma educativo, inclusi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma, con l'Autorità nazionale competente.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ogni Stato Membro in cui LUXTURNA è commercializzato, il prodotto sia distribuito attraverso centri di trattamento in cui personale qualificato (ad esempio chirurghi vitreoretinici e farmacisti) abbia partecipato al programma educativo obbligatorio relativo all'uso del prodotto e alla formazione in farmacia, al fine di garantire il corretto utilizzo di LUXTURNA in modo da minimizzare i rischi associati alla sua somministrazione e/o alla procedura di somministrazione (pressione intraoculare aumentata, lacerazione retinica, disturbi maculari, cataratta, infiammazione intraoculare e/o infezione correlata alla procedura e distacco retinico, trasmissione a terzi).

I criteri per i centri in studio/di trattamento devono includere:

1. Presenza di un oftalmologo con esperienza nella cura e nel trattamento di pazienti con distrofia retinica ereditaria;
2. Presenza di o affiliazione con un chirurgo della retina esperto in chirurgia sottoretinica e in grado di somministrare LUXTURNA;
3. Presenza di una farmacia clinica in grado di manipolare e preparare prodotti di terapia genica basati su vettori AAV.

La formazione e le istruzioni per la manipolazione e lo smaltimento in sicurezza dei materiali interessati, da seguire per 14 giorni dopo la somministrazione del prodotto, devono essere forniti insieme alle informazioni relative all'esclusione dalla donazione di sangue, organi, tessuti e cellule per il trapianto, dopo la somministrazione di LUXTURNA.

Il personale qualificato (cioè chirurghi vitreoretinici e farmacisti) presso i centri di trattamento deve essere provvisto di materiale educativo che includa:

- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP);
- Formazione chirurgica per la somministrazione di LUXTURNA, compresa la descrizione dei materiali e delle procedure necessari per eseguire l'iniezione sottoretinica di LUXTURNA
- o
- Manuale di formazione per la farmacia, comprese le informazioni relative alla preparazione e conservazione di LUXTURNA;

I pazienti e le persone che li seguono devono essere provvisti di pacchetto informativo per il paziente, che comprende:

- Il Foglio Illustrativo, che deve essere disponibile anche in altri formati (inclusa la stampa di grandi dimensioni e file audio);
- La scheda per il paziente
 - Sottolinea l'importanza delle visite di follow-up e della segnalazione degli effetti indesiderati al medico del paziente.
 - Informa gli operatori sanitari che il paziente è stato sottoposto a terapia genica e che è importante segnalare gli eventi avversi.
 - Informazioni di contatto per la segnalazione degli eventi avversi.
 - La scheda per il paziente sarà disponibile in formati alternativi quali la stampa di grandi dimensioni e il file audio. Informazioni su come ottenere i formati speciali verranno fornite nella scheda per il paziente.

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
SPKRPE-EUPASS: studio post-autorizzativo di sicurezza non interventistico (PASS): al fine di caratterizzare ulteriormente la sicurezza, inclusa quella a lungo termine, di Luxturna, il richiedente deve condurre e presentare uno studio basato su dati ottenuti da un registro di malattia in pazienti con perdita della vista dovuta a distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni bialleliche confermate di RPE65.	30 giugno 2030
AAV2-hRPE65v2-LTFU-01: al fine di caratterizzare ulteriormente l'efficacia a lungo termine e i risultati sulla sicurezza di LUXTURNa in pazienti adulti e pediatrici con perdita della vista dovuta a distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni bialleliche confermate di RPE65, il richiedente deve presentare i dati di efficacia a lungo termine e di follow-up di sicurezza dei partecipanti allo studio che hanno ricevuto Luxturna durante il programma clinico (follow-up di 15 anni).	31 dicembre 2031

Safety Data Sheet

Creation Date: 11NOV2017

Revision Date: 02JAN2018 (REV-2.1)

1. Identification

Product Name: Voretigene Neparvovec

Trade name: LUXTURNA

Other names: AAV2-hRPE65v2

Intended Use: For treatment of patients with vision loss due to confirmed biallelic RPE65 mutation-associated retinal dystrophy.

Company: Spark Therapeutics, Inc.
3737 Market Street, Suite 1300
Philadelphia, PA 19104

Emergency Telephone Number: 1-855-772-7589

2. Hazard Identification

Voretigene Neparvovec is a disabled virus with helper gene that is injected subretinally in small quantities over two treatments to treat vision loss. The human health risks associated with the potential environmental exposure to Voretigene Neparvovec under the conditions of normal use are considered to be very low or negligible. No environmental effects were identified during the development of the product and considering the nature of the product, and the scale and environment of use and potential release, the potential for environmental risks are also considered to be very low or negligible.

Classification:

Voretigene Neparvovec is a disabled recombinant adeno-associated viral serotype 2 (rAAV2) vector that contains an expression cassette for the human retinal pigment epithelium-specific 65 kDa protein (hRPE65) gene. It is constructed using recombinant DNA technology from wild type AAV virus serotype 2 (AAV2), which is a non-pathogenic, single-stranded DNA genome-containing, helper virus-dependent member of the parvovirus family.

Signal Word: Danger

Date: 02JAN2018

Statement of Hazard:

Voretigene Neparvovec is derived from a non-pathogenic virus and should be handled accordingly. Given the non-replicative nature of the modified organism, the nature of the transgene, and the fact that the parent organism is not known to be pathogenic, Biosafety Level -1 (BSL-1) procedures are considered appropriate.

Standard biosafety practices typically followed by medical facilities when handling injectable medicinal products and medical waste, include:

- Restricted access
- Safe storage
- Training of personnel
- Availability of Personal Protective Equipment (PPE; laboratory coats, gowns, gloves and safety glasses)
- Established routine practices for dealing with potentially biohazardous materials such as patient samples/fluids and medical waste (autoclaves, sharps bins, incinerators, disinfectants and appropriate cleanable surfaces).

3. Composition/Information on Ingredients

Voretigene Neparvovec employs AAV2 as a delivery vehicle for the hRPE65 gene. AAV2 is one of several species in the Dependovirus genus of parvoviruses that requires helper functions supplied by co-infecting helper viruses to enable productive infection. Voretigene Neparvovec is derived from the parent AAV2 virus by removing all of the viral elements except for the inverted terminal repeats (ITR) and inserting the hRPE65 expression cassette.

The natural host of AAV2 is humans. It does not infect plants or other microbes and is not known to be involved in environmental processes. It does not respire and does not contribute to primary production or decomposition processes. In its virion form, it does not display any metabolic activity. There are no known natural predators, preys, parasites, competitors, or symbionts associated with AAV, although it does require helper functions of co-infecting viruses for replication in nature as described above. Human AAV was discovered in 1965 as a contaminant of adenovirus (Ad) preparations. It is a globally endemic infection of humans and is thought to be spread in nature via inhalation of aerosolized droplets, mucous membrane contact, or ingestion.

4. First Aid Measures

Eye Contact: In the event of accidental eye contact, flush with clean water for at least 5 minutes.

Date: 02JAN2018

Skin contact: In the event of exposure to skin, broken skin, or needle stick injury, clean the affected area thoroughly with soap and water and/or a disinfectant.

Ingestion: In the event of an accidental occupational exposure (e.g., through a splash to the mucous membranes), flush with clean water for at least 5 minutes.

Inhalation: No information

Symptoms and Side Effects of Exposure: AAV2 is not known to be a pathogenic virus in humans and the genetic modifications made to generate Voretigene Neparvovec do not change the non-pathogenic nature. The human health risks associated with the potential environmental exposure to Voretigene Neparvovec under the conditions of normal use are considered to be very low or negligible.

5. Fire-Fighting Measures

Voretigene Neparvovec will be stored and used in very small quantities, with storage at treatment facilities in 2 ml vials. As a result, the fire risk is expected to be very low or negligible.

Suitable Extinguishing Media: No information available

Unsuitable Extinguishing Media: No information available

Hazardous Combustion Products: No information available; none expected

Explosion Limits: No information available; not considered an explosion hazard

6. Accidental Release Measures

After administration, Voretigene Neparvovec is expected to localize in the eye, and following transduction of retinal pigment epithelial (RPE) cells, the vector DNA is expected to persist for years. However, low levels of Voretigene Neparvovec DNA may be released into the environment via shedding from patient tears for a period of 1 to 14 days after administration. Replication competent AAV2 (rcAAV2) and residual plasma DNA are both potentially derived from the manufacturing process and may also be shed in the tears of patients treated with Voretigene Neparvovec. Considering the low amount of each substance, and the route of shedding (tears), the likelihood of exposure of unintended recipients to Voretigene Neparvovec following administration is considered low.

Handling instructions for Voretigene Neparvovec accompany all shipments. The vials containing the vector are 2 mL Crystal Zenith (CZ) vials, made from a cyclic olefin polymer which reduces the risk of breakage during transport and handling. The CZ vials utilize a stopper and seal (crimp) and can therefore only be accessed with a syringe and needle. Product vials are

Date: 02JAN2018

packaged in a secondary container consisting of a cardboard box with foam-lined dividers, further reducing the risk of vial breakage during transport and storage. The risk of exposure to the vial contents during transport and normal handling is therefore considered negligible.

Health and Safety Protection:

Given the nature of the receiving environment (intraocular [subretinal] administration in a Center of Excellence (COE) medical facility) and procedures for waste treatment, the potential for exposure of significant biotopes, protected areas, and drinking water supplies is considered negligible.

Environmental Protection:

The risk of unintended exposure of flora and fauna to Voretigene Neparvovec is not anticipated.

Methods for Cleanup and Containment:

Following administration of Voretigene Neparvovec in a medical facility, used vials, syringes, needles, and any disposable instruments or other materials used during the preparation and administration procedures, as well as the eye patch used to cover the injection site, will be disposed of in a manner consistent with the standard practice of the institution for potentially biohazardous materials.

Instructions for treating spills with a viricidal agent, such as 1-10% sodium hypochlorite (1% on surfaces; 10% if other organic materials, including absorbent materials are present), and blotting with absorbent materials are provided in the product label. AAV1 on a stainless-steel surface was completely deactivated after steam sterilization in an autoclave (121 °C, 30 minutes). Sodium hypochlorite (10% solution), 0.5% peracetic acid, and iodine (1%) (5 or 30-minute contact time) each were able to inactivate concentrated AAV1 in solution, whereas 70% isopropanol was shown not to be an effective disinfectant. Steris 0.525% Hypochlorite WFI can also be used to inactivate parvoviruses in solution and on surfaces.

7. Handling and Storage

Handling: Handling instructions for Voretigene Neparvovec accompany all shipments. The vials containing the vector are 2 mL Crystal Zenith (CZ) vials, made from a cyclic olefin polymer which reduces the risk of breakage during transport and handling. The CZ vials utilize a stopper and seal (crimp) and can therefore only be accessed with a syringe and needle. The product vials are packaged in a secondary container consisting of a cardboard box with foam-lined dividers, further reducing the risk of vial breakage during transport and storage. Standard biosafety practices should be followed by medical facilities when handling injectable medicinal products and medical waste. Considering these factors, the risk of exposure to the vial contents during transport and normal handling is considered negligible.

Storage: The product should be stored prior to administration in a secure environment (pharmacy), following standard biosafety practices, including restricted access and secure storage. The vials containing the vector are 2 mL Crystal Zenith (CZ) vials, made from a cyclic olefin polymer which reduces the risk of breakage during transport and handling. The CZ vials utilize a stopper and seal (crimp) and can therefore only be accessed with a syringe and needle. Product vials are packaged in a secondary container consisting of a cardboard box with foam-lined dividers, further reducing the risk of vial breakage during transport and storage.

8. Exposure Controls/Personal Protection

Voretigene Neparvovec is shipped and stored in 2 mL vials made from a cyclic olefin polymer which reduces the risk of breakage during transport and handling. The vials can only be accessed with a syringe and needle to further limit the potential for accidental release. The product vials are packaged in a secondary container consisting of a cardboard box with foam-lined dividers, further reducing the risk of vial breakage during transport and storage.

Universal biohazard precautions for preparation, administration and handling of Voretigene Neparvovec should be followed to avoid accidental exposure.

- Wear personal protective equipment (e.g., laboratory coat, safety glasses, and gloves) while preparing or administering.
- Avoid accidental exposure to Voretigene Neparvovec, including contact with skin, eyes, and mucous membranes. Cover any exposed wounds before handling.
- Treat all spills of Voretigene Neparvovec with a viricidal agent such as 1-10% sodium hypochlorite (1% on surfaces; 10% if other organic materials, including absorbent materials are present) and blot using absorbent materials.
- Dispose of all materials that may have come in contact with Voretigene Neparvovec (e.g., vial, syringe, needle, cotton gaze, gloves, masks, or dressings) in accordance with universal biohazard precautions.

Analytical Method: No information available

Engineering Controls:

The product should be stored prior to administration in a secure environment, following standard biosafety practices, including restricted access and secure storage.

Personal Protective Equipment:

Eyes: Wear safety glasses while preparing or administering

Skin: Wear personal protective equipment (e.g., laboratory coat and gloves) while preparing or administering

Date: 02JAN2018

Respiratory: No information provided but given the nonpathogenic nature of the AAV2 and the small amount administered, the potential for respiratory exposure is likely to be low

Date: 02JAN2018

9. Physical and Chemical Properties

Physical State: Voretigene Neparvovec is provided in liquid form
Odor: No information available
Molecular weight: No information available
Molecular formula: No information available
Upper/lower flammability or explosive limits: No information available
Vapor pressure: No information available
Odor threshold: No information available
Vapor density: No information available
pH: No information available
Relative density: No information available
Melting point/freezing point: No information available
Solubility(ies): No information available
Initial boiling point and boiling range: No information available
Flash point: No information available
Evaporation rate: No information available
Flammability (solid, gas) : No information available
Upper/lower flammability or explosive limits: No information available
Vapor pressure: No information available
Vapor density: No information available
Relative density: No information available
Partition coefficient: n-octanol/water: No information available
Auto-ignition temperature: No information available
Decomposition temperature: No information available
Viscosity: No information available

10. Stability and Reactivity

Outside of the host, AAV2 is relatively stable and resistant to dehydration. AAV particles are resistant to a wide pH range (pH 3 to 9) and can resist heating at 56°C (130 degrees F) for 1 hour. Recombinant AAV1 vectors dried on stainless steel could be detected by in vitro transduction for up to 6 days, although the levels decreased significantly as early as day 1. However, AAV1 on a stainless-steel surface was completely deactivated after steam sterilization in an autoclave (121 °C, 30 minutes). Sodium hypochlorite (10% solution), 0.5% peracetic acid, and iodine (1%) (5 or 30-minute contact time) each were able to inactivate concentrated AAV1 in solution, whereas 70% isopropanol was shown not to be an effective disinfectant. Steris 0.525% Hypochlorite WFI can also be used to inactivate parvoviruses in solution and on surfaces.

11. Toxicological Information

Although considered unlikely, the possibility exists that wild type AAV2, the parental strain from which Voretigene Neparvovec is derived, can be transmitted to other humans in the environment, either from direct contact or via fomites contaminated with bodily fluids. However, AAV2 is considered to be non-pathogenic in its natural host, i.e. humans.

Despite the lack of evidence for pathogenicity of wild type AAV, correlations have been made between the occurrence of male infertility and the presence of AAV viral DNA sequences in human semen, and the occurrence of miscarriage and the presence of infectious AAV in embryonic material, as well as in the cervical epithelium. A clear association of wild type AAV with occurrence of male infertility or miscarriage has not been established from these studies. However, concern was raised because wild-type AAV2 has been shown to interfere with mouse embryonic development.

12. Ecological Information

Cross-species transmission of AAV species does not appear likely to occur in nature but the possibility exists that wild type AAV2, the parental strain from which Voretigene Neparvovec is derived, can be transmitted to non-human animals in the environment, either from direct contact or via fomites contaminated with bodily fluids. However, AAV2 is considered to be non-pathogenic in its natural host, i.e. humans, and thus not associated with any environmental effects.

13. Disposal Considerations

Following administration of Voretigene Neparvovec in a medical facility, used vials, syringes, needles, and any disposable instruments or other materials used during the preparation and administration procedures, as well as the eye patch used to cover the injection site, should be disposed of in a manner consistent with the standard practice of the institution for potentially biohazardous materials.

Instructions for treating spills with a viricidal agent, such as 1-10% sodium hypochlorite, and blotting with absorbent materials are provided in the product label. Sodium hypochlorite (10% solution), 0.5% peracetic acid, and iodine (1%) (5 or 30-minute contact time) each were able to inactivate concentrated AAV1 in solution. Steris 0.525% Hypochlorite WFI can also be used to inactivate parvoviruses in solution and on surfaces.

14. Transport Information

Human AAV is a globally endemic infection of humans and is thought to be spread in nature via inhalation of aerosolized droplets, mucous membrane contact, or ingestion.

15. Regulatory Information

Voretigene Neparvovect is derived from a non-pathogenic virus and should be handled accordingly. Given the non-replicative nature of the modified organism, the nature of the transgene, and the fact that the parent organism is not known to be pathogenic, Biosafety-1 (BSL-1) procedures are considered appropriate.

The International Air Transport Association (IATA) defines an Infectious Substance as 'A substance known to contain or can reasonably be expected to contain pathogens' and a Pathogen as 'Microorganisms (including bacteria, viruses, rickettsia, parasites, fungi) and other agents such as prions, that can cause disease in humans or animals'. Therefore, Voretigene Neparvovect is not considered an infectious substance as defined by IATA. Instructions for use, handling, and disposal accompany all shipments as part of the package insert.

16. Other Information

The information in this Safety Data Sheet (SDS) was obtained from sources which we believe are reliable; however, the information is provided without any representation or warranty, expressed or implied, regarding the accuracy or correctness. The conditions or methods of handling, storage, use and disposal of the product are beyond our control and may be beyond our knowledge. For this and other reasons, we do not assume responsibility and expressly disclaim liability for loss, damage, or expense arising out of or in any way connected with the handling, storage, use, or disposal of this product.

Date: 02JAN2018