

Adottata dal DIRETTORE GENERALE in data 06 MAR. 2018

OGGETTO: Autorizzazione studio dal titolo: "Uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo psicoattivo per valutare l'efficacia e la sicurezza di tre dosi fisse (28 mg, 56 mg e 84 mg) di esketamine intranasale in aggiunta alla terapia standard completa per la rapida riduzione dei sintomi del disturbo depressivo maggiore, inclusa l'ideazione suicida, in soggetti pediatrici considerati a rischio imminente di suicidio". Codice Protocollo: ESKETINSUI2002. Responsabile: Prof. Alessandro Zuddas. Promotore: Janssen-Cilag SpA. U.O.: Clinica di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza. P.O.: A. Cao.

Publicata all'Albo Pretorio dell'Azienda a partire da 07 MAR. 2018 per 15 giorni consecutivi e posta a disposizione per la consultazione

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO

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

SU proposta della Direzione Sanitaria Aziendale

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

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

VISTO l'allegato n. 2.8 al verbale n. 06 della riunione del Comitato Etico del 20/12/2017, del quale si allega copia al presente atto per farne parte integrante e sostanziale, di approvazione dello studio con prescrizioni;

VISTO l'allegato n. 2.30 al verbale della riunione del Comitato Etico del 24/01/2018, del quale si allega copia al presente atto per farne parte integrante e sostanziale, di presa d'atto di adempimento delle richieste con definitiva approvazione dello studio;

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

gli aspetti economici dello studio in oggetto sono regolamentati dalla convenzione economica di cui si allega una copia al presente atto per farne parte integrante e sostanziale;

RITENUTO di dover autorizzare lo studio indicato in oggetto;

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

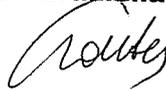
DELIBERA

Per le motivazioni espresse in premessa:

segue deliberazione n. 560

del 06 MAR. 2018

- di provvedere all'autorizzazione allo studio dal titolo: "Uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo psicoattivo per valutare l'efficacia e la sicurezza di tre dosi fisse (28 mg, 56 mg e 84 mg) di esketamine intranasale in aggiunta alla terapia standard completa per la rapida riduzione dei sintomi del disturbo depressivo maggiore, inclusa l'ideazione suicida, in soggetti pediatrici considerati a rischio imminente di suicidio". Codice Protocollo: ESKETINSUI2002. Responsabile: Prof. Alessandro Zuddas. Promotore: Janssen-Cilag SpA. U.O.: Clinica di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza. P.O.: A. Cao;
- di provvedere all'autorizzazione della convenzione economica per lo studio in oggetto;
- di dare atto che la presente Deliberazione non comporta ulteriori costi a valere sul bilancio aziendale.

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO**Dott.ssa Laura Balata****IL DIRETTORE SANITARIO****Dott. Vinicio Atzeni****IL DIRETTORE GENERALE****Dott.ssa Graziella Pintus**

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



AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

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

2.30

Riunione del 24/01/2018

Prot. PG/2018/1456

Cagliari, 30/01/2018

Oggetto: presa d'atto.

2.30) Riesame dello studio dal titolo: **Uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo psicoattivo per valutare l'efficacia e la sicurezza di tre dosi fisse (28 mg, 56 mg e 84 mg) di esketamine intranasale in aggiunta alla terapia standard completa per la rapida riduzione dei sintomi del disturbo depressivo maggiore, inclusa l'ideazione suicida, in soggetti pediatrici considerati a rischio imminente di suicidio**

Codice protocollo: **ESKETINSUI2002**

Codice EudraCT: **2016-004422-42**

Responsabile della Sperimentazione: **Prof. Alessandro Zuddas**

Reparto di Sperimentazione: **Clinica di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza**

Presidio Ospedaliero: **Microcitemico**

Promotore/Sponsor: **Janssen**

Azienda di appartenenza: **AOB Cagliari**

Già discusso e approvato con prescrizioni al punto 2.8 dell'o.d.g. della riunione del 20/12/2017.

Le richieste formulate dal Comitato Etico nella riunione del 20/12/2017 sono state adempiute tramite l'invio della seguente documentazione:

1. Lettera trasmissione del 15 gennaio 2018
2. Modulo di informativa e autorizzazione per genitore/tutore legale, Versione Italiana 1.0 centro specifico Zuddas del 15 gennaio 2018 (con modifiche in evidenza e clean);
3. Modulo di informativa e autorizzazione per genitore/tutore legale per i campioni facoltativi per la ricerca genetica, Versione Italiana 1.0 centro specifico Zuddas del 15 gennaio 2018 (con modifiche in evidenza e clean);
4. Assenso del minore allo studio Versione Italiana 1.0 centro specifico Zuddas del 15 gennaio 2018 (con modifiche in evidenza e clean);
5. Foglio Informativo per il paziente/ Modulo di Consenso Informato per l'adulto, Versione Italiana 1.0 centro specifico Zuddas del 15 gennaio 2018 (con modifiche in evidenza e clean);
6. Foglio Informativo per il paziente/ Modulo di Consenso Informato per i campioni facoltativi per la ricerca genetica per l'adulto, Versione Italiana 1.0 centro specifico Zuddas del 15 gennaio 2018 (con modifiche in evidenza e clean).
7. Lista Ib aggiornata

N.B.: Si conferma che nella riunione del 20/12/2017 è stata esaminata anche la lettera di trasmissione del 12/10/2017 di rinuncia al centro del Prof. Zuddas come centro coordinatore non inserita per errore nella lista dei documenti esaminati in data 20/12/2017.

SIPRENDE ATTO

dell'adempimento alle richieste formulate e si dichiara lo Studio definitivamente

APPROVATO

Si ricorda che lo Sperimentatore è obbligato ad informare il CE sull'andamento della sperimentazione ogni sei mesi, con relazione scritta riportante il numero dei casi arruolati tramite compilazione dell'Allegato L della modulistica di questo CE (rapporto sullo stato di avanzamento D.M. 15 Luglio 1997). Lo Sperimentatore è inoltre tenuto ad informare lo scrivente CE dell'inizio e della conclusione della sperimentazione. Il parere sopra espresso s'intende limitato esclusivamente alle versioni ed alla documentazione presentata ed espressamente citata in oggetto. Ogni variazione allo stesso deve obbligatoriamente essere sottoposta al parere di questo CE, così come previsto dalle vigenti norme nazionali ed europee. Tutte le segnalazioni relative ad eventi avversi seri e inattesi, la conclusione dello studio ed ogni eventuale

Sede Legale:

Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari
via Ospedale, 54 - 09124 Cagliari
P.I. e C.F. 03108560925

Web: www.aouca.it - www.aoucagliari.it
Facebook: [facebook.com/Aoucagliari](https://www.facebook.com/Aoucagliari)
Twitter: twitter.com/AOUCagliari
Youtube: [Aou Cagliari Tv](https://www.youtube.com/AouCagliari)



AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

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

sua integrazione dovranno essere comunicati allo scrivente CE. Lo studio potrà essere intrapreso solo a seguito della autorizzazione del Direttore Generale formalizzato da apposito atto deliberativo. I farmaci per la sperimentazione dovranno essere consegnati esclusivamente per il tramite del Servizio di Farmacia dell'Azienda ospedaliera. Lo sperimentatore è tenuto ad interpellare in qualsiasi momento il CE ogni qual volta si renda necessaria una nuova valutazione etica.

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

Si allega lista dei presenti e assenti e delle relative funzioni.

Il Presidente
Prof. Ernesto d'Aloja

Firmato digitalmente da

ERNESTO D'ALOJA

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



FOGLIO FIRME RIUNIONE COMITATO ETICO
24 gennaio 2018

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

Il Presidente
Prof. Ernesto d'Aloja
Ernesto d'Aloja



AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

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

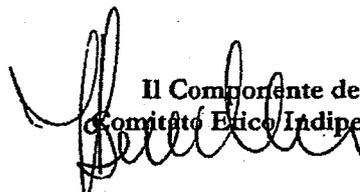
ALLEGATO AL VERBALE N° 02

DEL 24/01/2018

DICHIARAZIONE

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

Luogo e data 24/01/2018


Il Componente del
Comitato Etico Indipendente



AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

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

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

DICHIARAZIONE

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

Luogo e data CAGLIARI 24/01/2018

Il Componente del
Comitato Etico Indipendente



AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

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

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

DICHIARAZIONE

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

Luogo e data SASSARI 24.01.18

Il Componente del
Comitato Etico Indipendente



CAGLIARI, 22/12/2017

PROT. PG/2017/17814

ALLEGATO N° 2.8
al VERBALE N.06 della Riunione del 20 dicembre 2017

COMITATO ETICO AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA DI CAGLIARI

*Comitato Etico Indipendente istituito con delibera N° 688 del 09/08/2017 della Direzione Generale della
Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari*

Il giorno 20 dicembre 2017 alle ore 15,00 presso l'Aula della Direzione Medica del P.O. San Giovanni di Dio di Cagliari si è riunito il Comitato Etico Indipendente dell'Azienda Ospedaliero di Cagliari per esprimere il proprio parere etico motivato sulla richiesta all'ordine del giorno dal titolo:

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo psicoattivo per valutare l'efficacia e la sicurezza di tre dosi fisse (28 mg, 56 mg e 84 mg) di esketamine intranasale in aggiunta alla terapia standard completa per la rapida riduzione dei sintomi del disturbo depressivo maggiore, inclusa l'ideazione suicida, in soggetti pediatrici considerati a rischio imminente di suicidio

Codice protocollo: ESKETINSUI2002

Codice EudraCT: 2016-004422-42

Responsabile della U.O.: Prof. Alessandro Zuddas

Responsabile della Sperimentazione: Prof. Alessandro Zuddas

Reparto di Sperimentazione: Clinica di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza

Presidio Ospedaliero: Microcitemico

Promotore/Sponsor: Janssen

Azienda di appartenenza: AOB Cagliari

Verificata

la presenza del numero legale come da foglio firma allegato

Valutati i seguenti documenti:

- lettera di intenti del 11/09/2017
 - Mail del 06/10/2017
 - Approvazione dello studio del Comitato Etico coordinatore C.E. di Messina in data 20/11/2017
1. Pagina del Protocollo Clinico "Investigator Agreement" firmata dal Prof. Alessandro Zuddas in qualità di centro collaboratore (da sostituire con quella precedentemente inviata);
 2. Modulo di Domanda di autorizzazione – appendice 5 del 9 Ottobre 2017 e relativa lista Ib aggiornate (da sostituire con quella precedentemente inviata);
 3. Elenco centri versione 2.0 del 4 Ottobre 2017 (da sostituire con quella precedentemente inviata);



1. Delega di responsabilità da parte dello Sponsor (Delegation of Authority);
2. E-Mail approvazione studio in VHP.
3. EMA PIP decision, P/0020/2017 (presentato e approvato attraverso VHP);
4. Lettera Uetikon di accesso all'IMPD (presentato e approvato attraverso VHP);
5. E-mail di conferma del numero Eudract;
6. Protocollo Clinico "A Double-blind, Randomized, Psychoactive Placebo-controlled, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 3 Fixed Doses (28 mg, 56 mg and 84 mg) of Intranasal Esketamine in Addition to Comprehensive Standard of Care for the Rapid Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Pediatric Subjects Assessed to be at Imminent Risk for Suicide– ESKETINSUI2002 - Versione Amendment 2 del 14 giugno 2017 (presentato e approvato attraverso VHP);
7. Pagina del Protocollo Clinico "Investigator Agreement" firmata dal Prof. Alessandro Zuddas;
8. Protocol contact page versione locale 1.0 del 27 giugno 2017;
9. Sinossi del Protocollo Clinico, versione italiana INT2 del 22 Giugno 2017;
10. Curriculum Vitae Prof. Zuddas;
11. Modulo di Domanda di autorizzazione – appendice 5 e relativa lista Ia;
12. Modulo di informativa e autorizzazione per genitore/tutore legale, Versione Italiana 1.0 del 22 Giugno 2017 + Allegato 1 -Informazioni sul trasferimento e conservazione dei campioni biologici versione 1.0 del 10 agosto 2017;
13. Modulo di informativa e autorizzazione per genitore/tutore legale per i campioni facoltativi per la ricerca genetica, Versione Italiana 1.0 del 22 Giugno 2017 + Allegato 2 - Informazioni sul trasferimento e conservazione dei campioni genetici DNA e trattamento dei dati genetici versione del 10 agosto 2017;
14. Assenso del minore allo studio versione italiana 1.0 del 22 giugno 2017;
15. Assenso del minore per i campioni facoltativi per la ricerca genetica versione italiana 1.0 del 16 giugno 2017;



16. Foglio Informativo per il paziente/ Modulo di Consenso Informato per l'adulto, Versione Italiana 1.0 del 5 Luglio 2017 + Allegato 1 -Informazioni sul trasferimento e conservazione dei campioni biologici versione 1.0 del 10 agosto 2017;
17. Foglio Informativo per il paziente/ Modulo di Consenso Informato per i campioni facoltativi per la ricerca genetica per l'adulto, Versione Italiana 1.0 del 19 luglio 2017 + Allegato 2 - Informazioni sul trasferimento e conservazione dei campioni genetici DNA e trattamento dei dati genetici versione del 10 agosto 2017.
18. Investigator Brochure di Esketamine Edizione n. 5 del 15 Giugno 2017 (presentato e approvato attraverso VHP);
19. Copia delle sospette reazioni avverse correlate all' IMP serie ed inattese associate con il farmaco in studio (SUSARs) relative al periodo 02 Aprile 2017 – 04 Agosto 2017 (gap-pack);
20. Risk/Benefit assessment del 24 Aprile 2017 (presentato e approvato attraverso VHP);
21. Investigational Medicinal Product Dossier – IMPD del Giugno 2017 (presentato e approvato attraverso VHP) comprensivo di:
 - IMPD esketamine
 - IMPD esketamine placebo
 - SIMPD midazolam
 - IMPD midazolam placebo
22. QP Certificate del 31 Marzo 2017 (presentato e approvato attraverso VHP);
23. Autorizzazioni alla fabbricazione (presentato e approvato attraverso VHP);
24. Esketamine certificate of analysis, dated 25 March 2015 (presentato e approvato attraverso VHP);
25. Etichette in italiano dei farmaci in studio approvate il 10 marzo 2017;
26. Elenco degli studi in corso con il farmaco in studio;
27. Lista delle Autorità Competenti di altri Paesi alle quali è stata presentata la domanda e relative decisioni, versione del 5 Settembre 2017;
28. Certificato di Assicurazione e relativa Polizza Chubb European Group Limited n. ITCANQ18936 con validità dal 01 gennaio 2018 al 31 dicembre 2021;



29. Bozza di "contratto per sperimentazione clinica";
30. Specifiche tecniche/guide sull'utilizzo/eventuali istruzioni dei beni forniti in comodato;
31. Scheda di Raccolta Dati (CRF), versione 1.15 del 8 agosto 2017 (solo n versione elettronica);
32. Materiale da consegnare ai soggetti:
 - Questionari per il paziente:
 - Strumento SIBAT, questionario per la raccolta di informazioni sulla storia suicidaria, sui fattori di rischio o protettivi, sul pensiero e sul comportamento suicidario e sul rischio di suicidio versione del 01 settembre 2017;
 - Children's Depression Inventory 2: self report (versione breve) CDI 2:SR(S), questionario per la raccolta di informazioni su problemi emozionali e funzionali del 01 settembre 2017;
 - Batteria di test per la valutazione cognitiva, *Cognition and Memory Computerized Battery*, COGSTATE, test cognitivo, di memoria e di apprendimento verbale versione 1.0 del 04 agosto 2017;
 - Calendario per la compilazione del TLFB (TimelineFollowBack) versione del 01 settembre 2017.
 - Tessera di Partecipazione del Paziente (Patient Card) - versione 1.0 ITA del 24 luglio 2017;
 - Istruzioni per l'auto-somministrazione del farmaco esketamine intranasale/utilizzo del dispositivo spray, versione 4.0 ITA del 22 giugno 2017;
 - Lettera per il Medico Curante, versione 1.0 del 24 luglio 2017;
33. Elenco centri versione 1.0 del 9 Giugno 2017;
34. Copia di bonifico attestante il pagamento di Euro € 4.002,00 (quattromiladue/00) Fci quale rimborso spese per l'esame del protocollo di studio in oggetto da parte del Comitato Etico.

VERIFICATA

- a) l'adeguatezza delle motivazioni e le ipotesi della ricerca
- b) l'adeguatezza delle attese dello studio
- c) la correttezza dei criteri di analisi e di interpretazione dei risultati
- d) la proposta di analisi statistiche appropriate
- e) la trasparenza delle sponsorizzazioni ed i relativi aspetti economici
- f) la proprietà dei dati e la trasparenza dei risultati
- g) il rispetto dei diritti dei partecipanti alla ricerca per quanto concerne le informazioni sullo studio
- h) l'adeguatezza della tutela della privacy
- i) la possibilità di individuare un comitato scientifico che abbia la responsabilità della gestione/conduzione dello studio



AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

COMITATO ETICO INDIPENDENTE
Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari
P.O. San Giovanni di Dio: via Ospedale 54 - 09124 Cagliari
Segreteria Tecnico Scientifica
tel. 0706092547 - 0706092262
fax 0706092262

CONSTATATO CHE

fa riferimento ai codici deontologici (in particolare alla revisione corrente della Dichiarazione di Helsinki e/o alle norme di Buona Pratica Clinica CEE secondo l'allegato 1 del DM 27/4/1992 e/o al DM 18/3/1998 e seguenti)

SI APPROVA CON PRESCRIZIONI

la richiesta in oggetto

Si richiede:

- Si richiede di meglio specificare in che cosa consistono le analisi sui biomarcatori

Foglio informativo e modulo di consenso informato

- A pag 3 di 28 sostituire antidepressivo con benzodiazepina.
- A pag 22 di 28 specificare quali saranno gli usi futuri del campione biologico

Assicurazione: si richiede un aggiornamento della copertura postuma

Si precisa che il Prof. Alessandro Zuddas, che ha presentato la sperimentazione, è uscito dall'aula al momento della votazione.

La valutazione scientifica della richiesta è stata espletata dalla Dott.ssa Caterina Chillotti

Il parere sopra espresso s'intende limitato esclusivamente alle versioni citate in oggetto ed alla documentazione presentata ed espressamente citata. Ogni variazione allo stesso deve obbligatoriamente essere sottoposta al parere di questo CE, così come previsto dalle vigenti norme nazionali ed europee. Lo studio dovrà essere nuovamente sottoposto all'approvazione del CE dopo l'adeguamento alle prescrizioni richieste.

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

Si allega lista dei presenti e assenti e delle relative funzioni.

Il Presidente

Prof. Ernesto d'Aloja



FOGLIO PRESENZE RIUNIONE COMITATO ETICO - 20 dicembre 2017

2.8)

Esame dello studio dal titolo: Uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo psicoattivo per valutare l'efficacia e la sicurezza di tre dosi fisse (28 mg, 56 mg e 84 mg) di esketamine intranasale in aggiunta alla terapia standard completa per la rapida riduzione dei sintomi del disturbo depressivo maggiore, inclusa l'ideazione suicida, in soggetti pediatrici considerati a rischio imminente di suicidio

Codice protocollo: ESKETINSUI2002

Codice EudraCT: 2016-004422-42

Responsabile della U.O.: Prof. Alessandro Zuddas

Responsabile della Sperimentazione: Prof. Alessandro Zuddas

Reparto di Sperimentazione: Clinica di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza

Presidio Ospedaliero: Microcitemico

Promotore/Sponsor:

Azienda di appartenenza: AOB Cagliari

PARERE: *si appone con prescrizione*

COMPONENTI EFFETTIVI DEL COMITATO ETICO

| Nominativo | Qualifica | Presente | Assente giust. | Assente |
|-----------------------------|---|----------|----------------|---------|
| Prof. Ernesto d'Aloja | PRESIDENTE - Esperto in materia giuridica e assicurativa, medico legale | X | | |
| Dott. Sandro Loche | VICE PRESIDENTE - Pediatra | | X | |
| Dott.ssa Maria Luisa Casano | Rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti | | X | |
| Dott.ssa Caterina Chillotti | Farmacologo | X | | |
| Dott. Gianluca Erre | Clinico | | X | |
| Dott.ssa Wanda Lai | Farmacista del SSR | X | | |
| Dott. Maurizio Marcias | Componente ATS | X | | |
| Dott.ssa Marina Mastio | Rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alle sperimentazioni | X | | |
| Dott. Maurizio Melis | Clinico | | X | |
| Dott. Luigi Minerba | Biostatistico | X | | |
| Dott. Mario Costante Oppes | Esperto in bioetica | X | | |
| Dott.ssa Monica Pedron | Sostituto permanente Direttore Sanitario AOU Cagliari (in relazione agli studi svolti nella AOU Cagliari) | X | | |
| Dott.ssa Michela Pellecchia | Farmacista del SSR | | X | |
| Dott. Francesco Scarpa | Medico di medicina generale | X | | |
| Prof. Mario Scartozzi | Clinico | X | | |
| Dott. Paolo Serra | Esperto di dispositivi medici | X | | |

DIRETTORI SANITARI

| | | | | |
|---------------------------|--|---|---|--|
| Dott. Franco Bandiera | Sostituto permanente Direttore Sanitario AOU di Sassari (in relazione agli studi svolti nella AOUSS) | X | | |
| Dott.ssa Marinella Spissu | Sostituto permanente Direttore Sanitario AOB di Cagliari (in relazione agli studi svolti nella AOB) | | X | |

ESPERTI

| | | | | |
|----------------------------|--|---|---|---|
| Prof. Carlo Carcassi | Esperto in genetica in relazione agli studi di genetica | | X | |
| Dott. Adolfo Pacifico | Esperto in nutrizione in relazione agli studi di prodotti alimentari sull'uomo | | X | |
| Ing. Danilo Pani | Ingegnere Clinico in relazione all'area medico-chirurgica dell'indagine con dispositivo medico in studio | | | X |
| Dott. Fausto Zamboni | Esperto clinico del settore in relazione agli studi di nuove procedure tecniche, diagnostiche e terapeutiche, invasive e semi-invasive | X | | |
| Segreteria Scientifica CEI | Dott.ssa Caterina Chillotti - Farmacologa - Responsabile Segreteria | X | | |
| Segretario verbalizzante | Dott.ssa Sabrina Chabert | X | | |

Il Presidente

Prof. Ernesto d'Aloja

Ernesto d'Aloja



FOGLIO FIRME RIUNIONE COMITATO ETICO
20 dicembre 2017

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

Il Presidente
Prof. Ernesto d'Aloja
Ernesto d'Aloja



AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

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

ALLEGATO AL VERBALE N° 06

DEL 20/12/2017

DICHIARAZIONE

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

Luogo e data 20-XII-2017 CAGLIARI

Il Componente del
Comitato Etico Indipendente

Anna Scellia



AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

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

ALLEGATO AL VERBALE N° 06
DEL 20/12/2017

DICHIARAZIONE

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

Luogo e data 20/12/2017 CAGLIARI

Il Componente del
Comitato Etico Indipendente

Mario C. Oppez

CONTRATTO DI SPERIMENTAZIONE CLINICA

tra

JANSSEN-CILAG SpA, con sede legale in Cologno Monzese (MI), Via Michelangelo Buonarroti 23, Cod. Fisc. 00962280590 e P. IVA 02707070963, in persona delle Dottoresse Sara Cazzaniga e Loredana Bergamini, in virtù dei poteri conferiti loro in qualità di Procuratori della Società con delibera del Consiglio di Amministrazione rispettivamente del 15 dicembre 2008 e del 23 aprile 2012 (di seguito "Janssen" o anche "Promotore")

e

l'Azienda Ospedaliera "G. Brotzu", con sede legale in Cagliari, Piazzale Ricchi 1, CAP 09121, Cod. Fisc. e P. IVA 02315520920 in persona del Direttore Generale Dott.ssa Graziella Pintus (di seguito "Azienda")

di seguito anche le "Parti"

Premesso che

- Janssen intende effettuare una sperimentazione clinico-farmacologica dal titolo "A Double-blind, Randomized, Psychoactive Placebo-controlled, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 3 Fixed Doses (28 mg, 56 mg and 84 mg) of Intranasal Esketamine in Addition to Comprehensive Standard of Care for the Rapid Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Pediatric Subjects Assessed to be at Imminent Risk for Suicide" (di seguito la "**Sperimentazione**"), come da Protocollo n. ESKETINSUI2002, (di seguito il "Protocollo");
- Janssen Cilag International NV (di seguito "JCI") con sede legale a Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgio, rappresentata in Italia dalla JANSSEN-CILAG SpA, è lo Sponsor della Sperimentazione ed effettuerà l'elaborazione statistica dei dati risultanti dalla Sperimentazione;
- il Reparto di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza presso il Presidio Ospedaliero Microcitemico A. Cao afferente all'Azienda, sotto la responsabilità del Prof. Alessandro Zuddas, è dotata della necessaria strumentazione e competenza per la ricerca clinica in oggetto ad eccezione di quanto indicato al seguente punto:
 - per il corretto svolgimento della Sperimentazione si rende necessario l'utilizzo dei seguenti Strumenti:

| # | Attrezzature | Stima valore originale |
|------|--|------------------------|
| Nr 2 | Tablet Modello Toshiba Portege Z20T-C2110 per la compilazione dei questionari e delle scale di valutazione | € 900,00 |

| | | |
|------|---|------------|
| Nr 1 | ECG Modello Mortara ELI-150c per la misurazione, uniforme tra tutti i centri, della frequenza cardiaca allo screening e in corso di studio | € 2.600,00 |
| Nr 1 | Computer portatile Modello Dell Latitude 3440 o 3470 per la somministrazione per la somministrazione della batteria di test per la valutazione cognitiva Cogstate® del paziente | € 700,00 |
| Nr 1 | Pulsossimetro calibrato da dito modello OXY-6 per la misurazione della saturazione di ossigeno | € 61,00 |
| Nr 1 | Sfigmomanometro calibrato modello WELCH ALLYN DURA SCHOCK DS55 per la misurazione della pressione arteriosa | € 50,00 |
| Nr 1 | Bilancia pesa persone calibrata, modello BODY FAT LIBRA | € 22,00 |
| Nr 1 | Termometro calibrato per la misurazione della temperatura ambiente Modello TM20 (Extech instruments) o Lab Thermometer IP65 LT-102 | € 20,00 |

dedicati esclusivamente alla conduzione della Sperimentazione e che saranno pertanto oggetto di una clausola di comodato nel presente contratto ai sensi e per gli effetti degli articoli 1803 e segg del C.C.

- il Comitato Etico competente, nella seduta del 24 gennaio 2018 Verbale n. 02 All.2.30 ha espresso il parere favorevole all'esecuzione della sperimentazione sopra menzionata;

Tutto ciò premesso,

si conviene e si stipula quanto segue:

Art. 1 - Premesse

Le premesse, il Protocollo e gli eventuali allegati formano parte integrante del presente Contratto.

Art. 2 – Oggetto e modalità di conduzione della Sperimentazione

Janssen affida all'Azienda, che accetta alle condizioni di seguito indicate, l'esecuzione della Sperimentazione secondo il Protocollo n. ESKETINSUI2002, dal titolo: "A Double-blind, Randomized, Psychoactive Placebo-controlled, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 3 Fixed Doses (28 mg, 56 mg and 84 mg) of Intranasal Esketamine in Addition to Comprehensive Standard of Care for the Rapid Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Pediatric Subjects Assessed to be at Imminent Risk for Suicide".

La Sperimentazione verrà condotta in conformità alle vigenti disposizioni in materia, secondo il Protocollo, in conformità al D.Lgs. 06/11/2007 n.200, al D.Lgs. 24/06/2003 n.211 ed in conformità alle norme di Buona Pratica Clinica previste come da D.M. 15 Luglio 1997 e successive modifiche ed integrazioni.

In accordo a quanto suggerito da FDA (Guidance for Industry-Oversight of Clinical Investigations — A Risk-Based Approach to Monitoring, August 2013) e EMA (Reflection paper on risk based quality management in clinical trials, August 2011) lo

studio verrà condotto secondo un approccio analitico di monitoraggio, basato sul rischio, che si è dimostrato essere efficiente almeno quanto il modello basato sulle visite di monitoraggio condotte presso il centro .

Tale modello comporterà :

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

Janssen Cilag si avvarrà della collaborazione di Parexel International, per espletare le attività di Independent Drug Monitoring della Sperimentazione che includono, a titolo esplicativo ma non esaustivo, le seguenti attività:

- Revisione della contabilità del farmaco unblinded usato, parzialmente usato e non utilizzato
- Verifica verso i dati sorgenti della corretta contabilità
- Gestione delle visite di monitoraggio incluse quella di apertura e di chiusura presso la farmacia

Parexel potrà avere contatti con il Comitato Etico, lo Sperimentatore ed eventuali altri rappresentanti dell'Azienda.

Art. 3 – Responsabili della Sperimentazione

I responsabili designati dalle parti per la conduzione della presente Sperimentazione sono:

- per l'Azienda il Prof. Alessandro Zuddas in servizio presso il Reparto di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza del Presidio Ospedaliero Microcitemico A. Cao dell'Azienda (di seguito lo "Sperimentatore principale");
- per Janssen la Dottoressa Sara Cazzaniga.

Per effettuare i controlli di corrispondenza tra i dati registrati in Scheda Raccolta Dati e quelli registrati nei documenti originali (cartella clinica ed allegati) l'Azienda consentirà l'accesso diretto ai dati sorgente sia durante le visite di monitoraggio che nel corso di eventuali ispezioni da parte di Autorità Regolatorie nazionali ed internazionali sempre in presenza dello Sperimentatore principale o di un suo delegato autorizzato.

A tal proposito l'Azienda e lo Sperimentatore principale notificheranno immediatamente a Janssen se un'Autorità Regolatoria ha iniziato un procedimento ispettivo e forniranno copia della corrispondenza tra l'Azienda e l'Autorità Regolatoria risultante a seguito di tale ispezione.

L'Azienda e lo Sperimentatore principale concordano di implementare eventuali ragionevoli azioni correttive identificate da Janssen a seguito di tali ispezioni.

Per l'attività oggetto della Sperimentazione, lo Sperimentatore principale potrà avvalersi del personale (di seguito "Cospesperimentatori"), dallo stesso designato, presente nell'Azienda, che opererà sotto la sua diretta responsabilità e controllo conformemente a quanto previsto dal D.M. 15/07/1997 e dal D.Lgs. 211/03.

L'Azienda e lo Sperimentatore principale confermano che non vi è alcun conflitto di interesse tra le Parti del presente Contratto tale da impedire o influenzare il corretto adempimento degli impegni assunti ai sensi del presente Contratto da parte dell'Azienda e/o dello Sperimentatore principale.

L'AZIENDA e lo Sperimentatore principale confermano inoltre che gli obblighi assunti ai sensi del presente Contratto non violano precedenti accordi sottoscritti con terzi.

L'AZIENDA e lo Sperimentatore principale si impegnano ad informare immediatamente Janssen di eventuali conflitti di interesse sorti successivamente alla sottoscrizione del presente Contratto.

Qualora il rapporto di collaborazione tra lo Sperimentatore principale e l'Azienda dovesse, per qualsivoglia ragione, giungere a termine, lo Sperimentatore dovrà darne comunicazione scritta alla Janssen prima possibile e l'Azienda sarà tenuta ad informare il prima possibile per iscritto Janssen dalla data in cui ne è venuta a conoscenza. Janssen avrà il diritto di approvare il nuovo Sperimentatore principale designato dall'Azienda. Il nuovo Sperimentatore principale dovrà concordare con i termini e le condizioni di questo contratto.

Art. 4 – Materiale sperimentale

Janssen si impegna a fornire gratuitamente tramite il Servizio Farmaceutico dell'Azienda, per tutta la durata della Sperimentazione, la quantità delle sostanze farmacologiche oggetto della stessa, secondo quanto riportato nel contenuto del Protocollo.

Il Servizio Farmaceutico, l'Azienda e lo Sperimentatore si obbligano ad adottare tutte le misure necessarie ed opportune alla perfetta conservazione del prodotto fornito e a fornire evidenza di tali misure secondo le richieste di Janssen.

L'Azienda per il tramite del Servizio Farmaceutico e dello Sperimentatore principale si obbliga anche a fornire evidenza dei programmi di manutenzione e calibrazione della strumentazione aziendale utilizzata nel corso dello studio.

Janssen si impegna inoltre a fornire tutto il materiale (E-CRF, TCF, QUESTIONARI) necessario per il corretto svolgimento della Sperimentazione.

Lo Sperimentatore principale e l'Azienda convengono di fornire periodicamente a Janssen tutti i risultati della sperimentazione e gli altri dati definiti nel protocollo su appositi moduli (CRF elettronica) da compilarsi entro 5 gg dal momento in cui le procedure di visita sono state completate o i risultati degli esami si sono resi disponibili.

L'Azienda, nella persona dello Sperimentatore principale, si impegna infine a rispondere alle richieste di chiarimenti sulle CRF entro e non oltre 5 (cinque) giorni dal ricevimento di specifiche comunicazioni (Query).

Nel caso in cui i dati non siano inseriti nell'arco di tempo previsto sopra, lo Sponsor può, a sua discrezione, adottare alcune azioni correttive. Queste azioni possono includere, ma non solo, la sospensione temporanea dello screening/arruolamento, visite di monitoraggio supplementari, audit del centro o l'eventuale cessazione della partecipazione del centro allo studio.

L'Azienda per il tramite dello Sperimentatore deve conservare la documentazione inerente la Sperimentazione per un periodo di 7 (sette) anni dalla data di conclusione della Sperimentazione. Su richiesta del Promotore e a spese dello stesso,

la conservazione della documentazione potrà avvenire presso strutture terze per l'ulteriore periodo di n. 8. anni.

Per tale attività verrà corrisposto all'Azienda un importo pari a € 400,00 da liquidare al termine della Sperimentazione.

4 BIS - Comodato

Janssen, per conto di JCI, concede in comodato d'uso gratuito all'Azienda, che accetta ai sensi e per gli effetti degli artt. 1803 e segg. del c.c. gli Strumenti di cui alle premesse, la cui proprietà, come per legge, non viene trasferita all'Azienda.

Gli effetti del presente comodato decorreranno dalla data di consegna degli Strumenti e cesseranno al termine della Sperimentazione, quando gli Strumenti dovranno essere restituiti a JCI, Sponsor comodante e non comporterà costi aggiuntivi a carico dell'Azienda.

Gli Strumenti saranno utilizzati esclusivamente dal personale dell'Azienda ed ai soli ed esclusivi fini della sperimentazione oggetto del presente contratto, conformemente a quanto previsto nel Protocollo. L'Azienda si obbliga a custodire e conservare gli Strumenti con la diligenza del buon padre di famiglia e la cura necessaria, a non destinarli ad un uso diverso da quello sopra previsto, a non cedere neppure temporaneamente l'uso degli Strumenti a terzi, né a titolo gratuito né oneroso, ed a restituire gli Strumenti a Janssen nello stato in cui sono stati consegnati, salvo il normale deterioramento per effetto dell'uso. Janssen si riserva il diritto di richiedere l'immediata restituzione degli Strumenti qualora gli stessi siano utilizzati in maniera impropria o comunque in modo difforme dalle previsioni di cui al presente contratto, oltre al risarcimento del danno.

Le spese di trasporto, installazione, calibrazione, manutenzione ordinaria e straordinaria nonché l'eventuale materiale di consumo per il suo utilizzo, saranno a carico del Promotore.

Lo/gli Strumento/i in questione deve/ono essere munito/i di dichiarazione di conformità alle normative e direttive europee.

Le Parti concordano altresì che gli eventuali ulteriori Strumenti ritenuti necessari alla conduzione dello studio nel corso della Sperimentazione, qualora ne ricorrano le caratteristiche e le condizioni, saranno concessi in comodato d'uso gratuito secondo la disciplina di cui al presente Contratto.

L'Azienda s'impegna a mantenere manlevati ed indenni Janssen e JCI per qualsiasi evento dannoso che coinvolga direttamente o indirettamente terzi derivante da un uso improprio degli Strumenti.

La Janssen e JCL si assume ogni responsabilità per quanto concerne eventuali danni derivanti dall'utilizzo di tali apparecchiature per le finalità descritte in premessa, nel rispetto del Protocollo e secondo il manuale d'uso del produttore delle stesse.

L'Azienda per il tramite dello Sperimentatore si impegna ad effettuare regolare denuncia all'autorità competente, in caso di furto, danno o smarrimento delle apparecchiature e, in ogni caso, ad avvisare immediatamente il Promotore.

Al termine del periodo di durata della sperimentazione, Janssen dovrà ritirare presso le strutture sanitarie gli Strumenti concessi in comodato. Sarà, inoltre, cura di Janssen tenere sotto controllo i beni concessi in comodato e conservare tutta la relativa documentazione.

Art. 5 – Compensi e modalità di pagamento

Per l'esecuzione della Sperimentazione di cui all'Art. 2, Janssen si impegna a versare all'Azienda la somma totale presunta di € 11.515,00 (undicimilacinquecento/00) + IVA per ciascun paziente valutabile che completi la Sperimentazione come da Protocollo e come da dettaglio indicato nell'Allegato A/Tabella 1.

Oltre agli importi indicati nell'Allegato A/Tabella 1 Janssen riconoscerà all'Azienda gli importi indicati nell'Allegato A/Tabella 2 per le procedure sostenute in base alle specifiche necessità del paziente e in accordo al Protocollo.

Per eventuali pazienti arruolati ed usciti dalla Sperimentazione prima della conclusione della stessa, verrà erogato un compenso proporzionale al numero di visite effettivamente eseguite e documentate secondo l'Allegati A tabella 1 e 2.

L'Azienda non riceverà alcun compenso per i pazienti non valutabili a causa di inosservanza del Protocollo da parte dello Sperimentatore o del personale dell'Azienda.

Per quanto concerne il presente accordo, uno Screening failure farà riferimento a un soggetto che inizialmente sembra soddisfare i criteri di screening, firma il modulo del consenso informato, completa la visita di screening ma non rientra nella randomizzazione dello studio. Tutti gli screening failure verranno rimborsati al costo previsto per l'intera visita di screening e per tutti gli importi concordati per gli esami di laboratorio e/o strumentali effettivamente eseguiti. Le Parti concordano che al superamento del numero di 6 screen failure nel centro, indipendentemente dall'arruolamento, lo Sperimentatore dovrà ricevere autorizzazione formale scritta del Promotore all'effettuazione di ulteriori visite di screening. Nel caso, successivamente all'autorizzazione formale scritta di cui sopra, si verificassero nuovi fallimenti allo screening (screening failure) questi saranno a totale carico dello Sponsor.

Tutti gli esami di laboratorio richiesti dal Protocollo, quando effettuati all'interno dell'Azienda verranno rimborsati direttamente da Janssen sulla base delle indagini effettivamente eseguite e non graveranno pertanto sul bilancio dell'Azienda o sul Servizio Sanitario Nazionale.

Janssen provvederà, inoltre, a rimborsare all'Azienda tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche non previste nel protocollo di studio o successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dai compensi sopra indicati, qualora tali attività si rendano indispensabili a seguito di un'alterazione dello stato clinico del paziente causata dalla Sperimentazione stessa.

Il rimborso sarà effettuato solo a condizione che tali attività e i relativi costi, come da tariffario aziendale, siano stati comunicati, giustificati e documentati per iscritto al Promotore.

Il compenso pattuito è comprensivo del valore d'uso, deterioramento e consumo delle apparecchiature e dei servizi già esistenti, nonché delle attività amministrative prestate dall'Azienda.

Janssen preparerà delle richieste di emissione fattura sulla base delle visite riportate sulle CRF o dei servizi resi in un determinato periodo. Janssen invierà tali richieste di emissione fattura all'Azienda via mail al seguente indirizzo: ufficio.sperimentazione@aob.it

I pagamenti saranno effettuati da Janssen semestralmente (giugno/dicembre) a 60 (sessanta) giorni, fine mese, dall'emissione da parte dell'Azienda di regolare fattura, mediante versamento sul conto corrente che l'Azienda indicherà, con la chiara esplicitazione della causale.

Le fatture dovranno essere inviate a: JANSSEN-CILAG SpA – Via Michelangelo Buonarroti, 23 – 20093 Cologno Monzese (MI) mail: ufficio-fornitori@jacit.jnj.com.

I pagamenti verranno corrisposti al conto bancario dell'Azienda:

| DATI PER PAGAMENTO CON BONIFICO | |
|---------------------------------|--|
| Titolare conto: | Azienda Ospedaliera Brotzu |
| Numero conto.: | 000070188763 |
| Banca: | Banco di Sardegna Agenzia n. 11 |
| CAB: | 04800 |
| IBAN: | IT46C010150480000070188763 |
| Codice BIC / SWIFT: | Swift: BPMOIT22XXX BIC. SARDIT31100 |

Le Parti riconoscono e accettano che il corrispettivo versato dallo Sponsor all'Azienda ai sensi del presente Contratto (i) rappresenta il valore equo di mercato (*fair market value*) per l'attività svolta dall'Azienda, (ii) è stato negoziato tra le Parti quali soggetti informati ed indipendenti tra loro, e (iii) non è stato determinato sulla base di qualsiasi altro rapporto commerciale tra Janssen e l'Azienda. Nulla di quanto contenuto nel presente contratto deve essere interpretato come un obbligo o incentivo affinché l'Azienda o lo Sperimentatore principale raccomandino a persone fisiche o giuridiche di acquistare i prodotti dello Sponsor o quelli di qualsiasi società affiliata con Sponsor.

Resta convenuto che il presente rapporto intercorre, ad ogni effetto di legge, esclusivamente tra Janssen e l'Azienda e che Janssen è estranea a rapporti, corrispettivi, funzioni e competenze vigenti tra l'Azienda e il personale addetto alla ricerca, ed è sollevata espressamente da qualsiasi pretesa, ragione e azione che da tale personale dovesse essere avanzata in relazione alla Sperimentazione.

Art. 6 - Reclutamento dei pazienti

L'Azienda, per il tramite dello Sperimentatore, si impegna a provvedere all'arruolamento di circa 3 pazienti.

L'arruolamento dei pazienti presso i vari centri partecipanti alla Sperimentazione è di tipo competitivo, con un tetto massimo di 145 pazienti arruolati globalmente a livello internazionale. Pertanto ogni singolo centro potrà arruolare un numero variabile di pazienti e proseguire l'arruolamento fino a quando il paziente nr. 145 verrà incluso nello studio: al raggiungimento di questo target l'arruolamento sarà interrotto contemporaneamente in tutti i centri.

Inoltre i centri che entro 8 settimane dall'inizio dello studio non avessero arruolato almeno un paziente, potranno essere esclusi dalla Sperimentazione.

Art. 7 – Consenso informato

Lo Sperimentatore dovrà, prima di procedere all'attività di sperimentazione, ottenere da ciascun paziente sottoposto alla Sperimentazione la sottoscrizione del prescritto documento di consenso informato scritto, approvato dal Comitato Etico, così come previsto dal Protocollo.

Art. 8 – Comunicazione degli Eventi Avversi

Lo Sperimentatore principale per l'Azienda si obbliga a tenere informato costantemente il Promotore sull'andamento della sperimentazione clinica, in particolare per quanto concerne l'eventuale verificarsi di eventi avversi (gravi e non gravi) direttamente o non direttamente correlati all'assunzione del farmaco oggetto di studio, occorsi a pazienti partecipanti alla sperimentazione secondo quanto previsto dalle normative vigenti e dal Protocollo.

Lo Sperimentatore principale e l'Azienda concordano che la comunicazione di eventi avversi gravi e/o situazioni speciali in presenza di eventi avversi gravi, avvenga attraverso dettagliati rapporti scritti da inviare al promotore non oltre ventiquattro ore dal momento in cui ne sono venuti a conoscenza.

Tutti gli altri eventi avversi (non gravi) e le situazioni speciali, in presenza o assenza di eventi avversi non gravi, a seguito di esposizione ad un farmaco oggetto di studio, devono essere sistematicamente registrate nella CRF (secondo le modalità indicate all'articolo 4 del contratto) al fine di garantire al promotore l'adempimento delle proprie responsabilità.

Lo Sperimentatore principale per l'Azienda si obbliga a tenere informato costantemente il Promotore anche per quanto riguarda la segnalazione di gravidanze (anche quando il paziente trattato è il partner) o altri importanti eventi clinici, (secondo modalità e tempi definiti in Protocollo) occorsi a pazienti partecipanti alla sperimentazione clinica.

Per quanto riguarda la comunicazione di reclami di prodotto essi saranno comunicati al promotore entro 24 ore,

Art. 9 - Entrata in vigore e efficacia del Contratto

Il presente Contratto decorre dall'ultima data di sottoscrizione dello stesso e successiva delibera autorizzativa dell'Azienda e si riterrà concluso al termine della Sperimentazione. La Sperimentazione avrà durata fino a ottobre 2021.

Le previsioni contenute negli articoli 8 (Comunicazione degli Eventi Avversi), 11 (Confidenzialità), 12 (Proprietà dei dati e loro pubblicazione) e 15 (Protezione dei dati personali) rimarranno in vigore anche dopo la cessazione, per qualunque causa, degli effetti del presente contratto.

Art. 10 - Assicurazione

In conformità al D.Lgs. 211/2003 ed al D.M. 14 luglio 2009 (*Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali*) la copertura assicurativa per la responsabilità civile verso i pazienti sottoposti alla Sperimentazione, che abbiano subito danni a seguito della somministrazione del farmaco da sperimentare in conformità a quanto stabilito dal Protocollo, è garantita mediante la Polizza RC N. ITCANQ18936 stipulata

con la compagnia CHUBB INTERNATIONAL, la quale è stata già comunicata, esaminata ed approvata dal Comitato Etico dell' Azienda.

Art. 11 - Confidenzialità

L'Azienda, nella persona dello Sperimentatore principale e dei suoi collaboratori, si impegna ad osservare la massima riservatezza nei confronti di qualsiasi persona non autorizzata da Janssen sia circa i risultati ottenuti nel corso della Sperimentazione, sia circa fatti, informazioni, cognizioni e documenti riguardanti la Sperimentazione e/o Janssen ed il gruppo cui questa appartiene, qualora ne venga a conoscenza sia casualmente sia attraverso informazioni fornite da Janssen stessa.

Art. 12 – Proprietà dei dati e loro pubblicazione

Le Parti riconoscono e convengono che:

a) Janssen sarà proprietaria e titolare esclusiva di tutti i diritti di proprietà industriale/intellettuale e di sfruttamento economico, in Italia ed all'estero, di tutti i dati, i risultati, le invenzioni, le informazioni e le conoscenze derivanti, in via diretta o indiretta, dalla Sperimentazione, così come di qualunque lavoro o materiale generato in connessione alla Sperimentazione (includere le CRF elettroniche ed esclusi soltanto i manoscritti dello Sperimentatore principale di seguito descritti), salvo il diritto degli inventori ad essere riconosciuti tali, nel rispetto delle normative vigenti.

b) L'Azienda, lo Sperimentatore principale o i co-sperimentatori non avranno diritto a nessun pagamento a titolo di royalty o ad altri compensi addizionali, in merito ai suddetti risultati, invenzioni o lavori.

L'Azienda, lo Sperimentatore principale e i co-sperimentatori comunicheranno senza indugio a Janssen qualunque risultato, invenzione, informazione o dato suscettibile di brevettabilità derivante della Sperimentazione e forniranno tutta la collaborazione necessaria a consentire a Janssen la tutela dei propri diritti di proprietà industriale/intellettuale.

Janssen avrà il diritto di pubblicare i dati generati durante il corso della Sperimentazione senza l'approvazione dell'Azienda.

Premesso che:

a) Janssen si impegna, ai sensi della Circolare Ministeriale n.6 del 2/9/2002 e del Decreto Ministeriale 12 maggio 2006, a rendere pubblici i risultati ottenuti a conclusione della Sperimentazione; e

b) *in ottemperanza a quanto disposto dal D.M. 12.05.06, lo Sperimentatore ha diritto alla diffusione e pubblicazione dei risultati, nel rispetto delle disposizioni vigenti in tema di riservatezza dei dati sensibili e di tutela brevettale.*

Al fine di garantire il rispetto di tali disposizioni, lo Sperimentatore principale si impegna a trasmettere a Janssen, per sua opportuna informazione, copia del relativo documento da pubblicare, almeno 60 giorni prima della sua pubblicazione e/o presentazione. Janssen, al fine di presentare la richiesta di brevetto, potrà chiedere allo Sperimentatore, qualora necessario, di differire di ulteriori 60 giorni la pubblicazione del documento.

Nel caso in cui dovessero sorgere questioni relative all'integrità scientifica del documento e/o questioni attinenti ad aspetti regolatori, Janssen provvederà al riesame del documento unitamente allo Sperimentatore principale.

Janssen si impegna a non modificare il contenuto scientifico del documento e riconosce di non aver diritto di eliminare le informazioni in esso contenute, salvo quanto previsto nel presente articolo.

Al fine di garantire l'integrità scientifica dei risultati della Sperimentazione, lo Sperimentatore si impegna a non pubblicare i dati del singolo centro sino a che tutti i risultati della Sperimentazione siano stati interamente pubblicati entro 12 (dodici) mesi dalla conclusione della Sperimentazione, dalla sua interruzione e/o chiusura della Sperimentazione in tutti i centri. Gli autori della pubblicazione risultante da questo studio saranno scelti in accordo con i criteri generalmente accettati dalle principali riviste mediche.

Art. 13 – Recesso e Risoluzione

Janssen e/o l'Azienda potranno recedere dal presente Contratto, in qualsiasi momento e per qualsiasi motivo, mediante comunicazione scritta (raccomandata a.r. o pec) da inviarsi con un preavviso di 30 (trenta) giorni ai sensi dell'art. 1373 comma 2 c.c..

Janssen potrà altresì recedere, senza preavviso, dal presente Contratto qualora non approvi il nuovo sperimentatore principale designato dall'Azienda ai sensi del precedente art. 3, ovvero qualora fondate ed oggettive ragioni di natura organizzativa, funzionale o amministrativa rendessero oggettivamente impossibile la prosecuzione della Sperimentazione. In caso di recesso all'Azienda spetterà il rimborso delle spese documentate eventualmente sostenute fino a quel momento. Null'altro sarà dovuto all'Azienda a qualsiasi titolo per l'anticipata interruzione contrattuale.

Fatto salvo quanto previsto dal precedente comma, il presente Contratto si intenderà risolto di diritto ai sensi e per gli effetti dell'art. 1456 c.c., qualora una delle parti sia inadempiente anche ad una sola delle obbligazioni contenute nei seguenti articoli: 2 (Oggetto e modalità di conduzione della Sperimentazione); 3 (Responsabili della Sperimentazione); 4 (Materiale sperimentale); 7 (Consenso informato); 8 (Comunicazione degli eventi avversi); 11 (Confidenzialità); 12 (Proprietà dei dati e loro pubblicazione); 15 (Protezione dei dati personali); Art. 16 (Dichiarazione ex D. Lgs. 231/2001); e l'altra parte comunichi alla parte inadempiente, con raccomandata a.r. o pec, l'intenzione di valersi della clausola risolutiva espressa.

Fermo restando quanto sopra, ciascuna parte potrà risolvere il presente contratto ai sensi dell'art. 1454 c.c. qualora l'altra parte sia inadempiente anche ad una sola delle proprie obbligazioni e non rimedi a tale inadempimento entro 30 (trenta) giorni dal ricevimento della relativa diffida ad adempiere trasmessa tramite raccomandata a.r. o pec.

Resta inteso che in caso di interruzione anticipata del presente contratto sarà cura della parte che recede unilateralmente od intende avvalersi dei rimedi di cui al presente articolo adempiere ai doveri d'informazione di cui all'Art. 5.21 del DM 15 luglio 1997.

Art. 14 - Modifiche

Il presente contratto costituisce l'intero accordo fra le parti.

Il contratto potrà essere modificato di comune accordo dalle parti contraenti a richiesta di una di esse.

Le eventuali modifiche costituiranno oggetto di un atto aggiuntivo ed integrativo al presente contratto e prenderanno effetto dall'ultima sottoscrizione.

Art. 15 – Protezione dei dati personali

Le parti concordano di condurre lo studio clinico e mantenere la registrazione dei dati durante e dopo i termini di questo accordo nel rispetto di tutti i requisiti legali e regolatori, oltre a quelli generalmente accettati come la Dichiarazione di Helsinki e le linee guida ICH-GCP.

Le parti concordano che la raccolta, l'elaborazione e la comunicazione di dati personali, quali le informazioni mediche sulla salute del paziente e i dati personali dello Sperimentatore Principale e dello staff di sperimentazione (es. nome, indirizzo e numero di telefono dell'Ospedale, curriculum vitae) saranno effettuate nel rispetto della vigente legge sulla protezione dei dati personali: D.Lgs. 196/03 (Codice in materia dei dati personali) e provvedimento a carattere generale del Garante per la protezione dei dati personali del 24 luglio 2008 dal titolo "Linee Guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali" (G.U. n.190 del 14 agosto 2008).

In merito ai dati personali dei soggetti in sperimentazione, Janssen e l'Azienda sono, ciascuno nel proprio ambito, Titolari Autonomi di trattamento. La trasmissione dei dati personali dei soggetti in sperimentazione e relativi allo studio da parte dell'Azienda a Janssen configura una vera e propria "comunicazione" di dati e un conseguente trattamento di dati da parte di terzi, che sono indicati nell'informativa agli interessati e nel modello di consenso, anche per ciò che riguarda l'esercizio del diritto di accesso e degli altri diritti previsti dagli artt. 7 e 8 del D.Lgs. 196/03 (artt.13, 23 e 26).

L'AZIENDA per il tramite dello Sperimentatore garantisce che il personale coinvolto nella sperimentazione clinica e, in particolare nei colloqui preliminari volti all'acquisizione del consenso informato, sia formato adeguatamente anche sugli aspetti rilevanti della disciplina sulla protezione dei dati personali, in modo da essere in grado di spiegare accuratamente e con completezza agli interessati gli elementi essenziali riguardanti il trattamento dei dati, come previsto dal provvedimento del Garante del 24 luglio 2008.

A salvaguardia del diritto alla integrità fisica e mentale dei soggetti in sperimentazione, e nel rispetto della normativa applicabile alla sperimentazione clinica, lo Sperimentatore principale assicura il rispetto delle norme e dei principi vigenti in materia di acquisizione del consenso informato, utilizzando la modulistica preventivamente approvata dal Comitato Etico. A salvaguardia del diritto alla riservatezza e protezione dei dati personali, lo Sperimentatore principale assicura il rispetto delle norme contenute nel D.Lgs. 196/03 ed in particolare cura l'informazione ai soggetti coinvolti nella sperimentazione ai sensi dell'art. 13 del medesimo Decreto Legislativo, compresa l'indicazione dei soggetti cui i dati saranno comunicati, e l'acquisizione del consenso al trattamento dei dati personali e sensibili necessario ai sensi del D.Lgs. 196/03 stesso. Pertanto lo Sperimentatore principale assicura che saranno inseriti nello studio solo i soggetti che abbiano ricevuto l'informativa anche relativa ai trattamenti effettuati da Janssen quale Titolare autonomo e che abbiano rilasciato il consenso informato a tali trattamenti, incluso il trasferimento all'estero e ad altri Titolari di trattamento, come indicati nell'informativa stessa. Allo scopo di garantire la riservatezza della identità dei soggetti in studio, come previsto dalle linee

guida ICH-GCP, l'Azienda si impegna per conto di Janssen alla conservazione del testo di consenso informato sottoscritto dall'interessato.

In merito ai dati personali delle Parti e dello Sperimentatore principale, Janssen e l'Azienda, preso atto dei diritti reciprocamente spettanti ai sensi dell'art. 7 del D.Lgs. 196/03 e debitamente informati in merito a quanto previsto dall'art. 13 del sopracitato decreto, prestano il loro consenso e danno espressa autorizzazione affinché i loro dati personali vengano da loro stessi reciprocamente trattati e/o comunicati, per le seguenti finalità connesse all'esecuzione del presente contratto:

- a) adempimento di specifici obblighi contabili e fiscali;
- b) gestione ed esecuzione del rapporto e degli obblighi contrattuali;
- c) attività di ricerca e sperimentazione;
- d) finalità connesse ad obblighi previsti da leggi, da regolamenti o dalla normativa comunitaria nonché da disposizioni impartite da Autorità a ciò legittimate dalla legge;
- e) gestione del contenzioso;
- f) finalità statistiche;
- g) servizi di controllo interno.

Janssen potrà trasmettere tali dati ad altre affiliate del gruppo e a terzi operanti per suo conto. I dati personali potranno essere trasmessi all'estero, anche a paesi esterni all'Unione Europea, come gli Stati Uniti, che non offrono lo stesso livello di tutela della privacy garantito in Europa. Ciononostante Janssen adotterà tutte le misure necessarie alla tutela della privacy, per proteggere i dati personali secondo le normative vigenti in Europa, garantendo lo stesso livello di privacy.

Janssen infine comunica che è sua intenzione rendere pubblici i risultati delle attività di sperimentazione e, prima della selezione dei pazienti, pubblicare sul sito www.clinicaltrials.gov, sviluppato dalla *United States National Library of Medicine*, l'elenco delle sperimentazioni cliniche in corso che rispondono ad almeno uno dei seguenti requisiti:

- a) sperimentazioni cliniche che sono adeguatamente progettate e controllate;
- b) sperimentazioni cliniche volte a verificare l'efficacia di un farmaco sperimentale per il trattamento di una malattia o condizione patologica grave o potenzialmente mortale;
- c) sperimentazioni cliniche destinate ad essere pubblicate su riviste internazionali *peer-reviewed*.

Alle sperimentazioni pubblicate verranno associati: il titolo dello studio e la sinossi del protocollo, che dovrà contenere i 20 requisiti minimi previsti dalla World Health Organization (WHO) e adottati dall'*International Committee of Medical Journal Editors*. Le previsioni di cui al presente articolo assolvono i requisiti di informativa e consenso di cui al D.Lgs. 196/03.

Art. 16 – Dichiarazione ex D. Lgs. 231/2001

L'AZIENDA si impegna alla più attenta e scrupolosa osservanza delle vigenti norme di legge e, in particolare, a non commettere i reati presupposto di applicazione della responsabilità amministrativa ex D.Lgs. 231/2001, che riprende i principi statunitensi relativi alle pratiche anti-corruttive del Foreign Corrupt Practice Act (FCPA), nonché a rispettare e ad

adeguare i propri comportamenti ai principi espressi nel Modello Organizzativo di Janssen-Cilag Spa (il cui Riepilogo Sintetico è pubblicato sul sito istituzionale www.janssen-italia.it) per quanto rilevanti ai fini dell'esecuzione del presente contratto. Il mancato rispetto delle norme di legge o del Modello Organizzativo da parte dell'Azienda è circostanza gravissima che, oltre a ledere il rapporto fiduciario instauratosi tra Janssen e l'Azienda, costituisce grave inadempienza del presente Contratto dando titolo e diritto a Janssen di risolvere anticipatamente e con effetto immediato il presente contratto ai sensi dell'art. 1456 c.c. e di ottenere il risarcimento di tutti i danni eventualmente subiti.

Le Parti si impegnano a non effettuare alcun pagamento, offerta o trasferimento di alcun valore a qualsiasi Pubblico Ufficiale, dipendente pubblico, funzionario di un partito politico o candidato ad una carica politica o a qualsiasi parte terza coinvolta nella transazione con modalità tali da violare il D.lgs. 231/2001 e le applicabili leggi anti-corruzione.

Art. 17 – Restituzione del materiale non utilizzato

L'AZIENDA si obbliga a restituire, al termine della Sperimentazione, il materiale fornitole da Janssen e non utilizzato nel corso della Sperimentazione.

In particolare l'Azienda si obbliga a restituire a Janssen, per i necessari controlli di consistenza, il farmaco sperimentale e/o il farmaco di supporto fornito e non utilizzato.

Art. 18 - Spese contrattuali e fiscali

Il presente contratto viene redatto in carta legale ai sensi dell'art. 2 della Tariffa (parte I) dell'imposta di bollo di cui al DPR 26/10/1972 n. 642 e successive modificazioni.

Il presente Contratto è redatto in n. 3 copie di cui 2 in bollo. Le spese di bollo sono a carico di Janssen.

Il presente contratto verrà assoggettato a registrazione solo in caso d'uso ai sensi del secondo comma dell'art. 5 del T.U. delle disposizioni concernenti l'imposta di registro approvato con D.P.R. 26/4/1986 n. 131.

Le eventuali spese di registrazione saranno a carico di Janssen.

Art. 19 – Foro competente

Per ogni eventuale controversia relativa all'interpretazione e/o esecuzione del presente contratto, non risolubile in via amichevole, è competente in via esclusiva il foro di Cagliari.

Le Parti danno atto che il contratto è stato negoziato in ogni sua parte e quindi non trovano applicazioni gli articoli 1341 comma secondo cc e 1342 cc

Letto, approvato e sottoscritto.

Cologno Monzese, _____ (data)

JANSSEN-CILAG SpA

Cagliari, _____ (data)

AZIENDA OSPEDALIERA G. BROTZU

Il Procuratore

Dr.ssa Sara Cazzaniga

Il Procuratore

Dr.ssa Loredana Bergamini

Per adesione generale e presa d'atto

Cagliari _____ (data)

Il Responsabile della Sperimentazione

Prof. Alessandro Zuddas

Il Direttore Generale

Dr. ssa Graziella Pintus.....

ALLEGATO A

TABELLA 1

| Visita | €+IVA |
|--|------------------|
| Visita di screening Per gli screening failure si dovrà far riferimento all'articolo 5 del presente Contratto. | 906,00 |
| Giorno 1 Trattamento | 1.166,00 |
| Giorno 2 Trattamento | 335,00 |
| Giorno 4 Trattamento | 899,00 |
| Giorno 8 Trattamento | 724,00 |
| Giorno 11 Trattamento | 622,00 |
| Giorno 15 Trattamento | 592,00 |
| Giorno 18 Trattamento | 622,00 |
| Giorno 22 Trattamento | 592,00 |
| Giorno 25 Trattamento | 1.190,00 |
| Giorno 28 Post-Trattamento | 146,00 |
| Giorno 32 Post-Trattamento | 311,00 |
| Giorno 35 Post-Trattamento | 146,00 |
| Giorno 39 Post-Trattamento | 334,00 |
| Giorno 46 Post-Trattamento | 294,00 |
| Giorno 53 Post-Trattamento | 358,00 |
| Giorno 67 Post-Trattamento | 317,00 |
| Giorno 81 Post-Trattamento | 463,00 |
| Giorno 109 Post-Trattamento | 317,00 |
| Giorno 137 Post-Trattamento | 317,00 |
| Giorno 165 Post-Trattamento | 317,00 |
| Giorno 200 Post-Trattamento/Ritiro Anticipato | 547,00 |
| Ritiro anticipato fase in doppio cieco | 866,00* |
| Visita di dimissione se il paziente viene dimesso in un giorno in cui non c'è una visita programmata | 294,00* |
| Contatto da Remoto ai Giorni 3 e 10 dopo l'ultima dose per i soggetti con Ritiro Anticipato (Sintomi di astinenza e raccolta degli eventi avversi) | 146,00* |
| Contatto da Remoto Giorni 25 e/o 81 per i soggetti con Ritiro Anticipato (valutazione CDRS-R e raccolta degli eventi avversi) | 145,00* |
| Totale | 11.515,00 |

*Visite/prestazioni effettuate in funzione del percorso specifico per paziente come da protocollo.

TABELLA 2

| | |
|--|--------------|
| <p>Attività di Pre-screening: il centro dovrà mantenere un pre-screening log che identifichi con dettaglio il paziente . A fronte di questa attività verranno rimborsati € 30,00 per ogni ora impiegata a mantenere aggiornato il documento e ad inviarlo allo Sponsor con un massimo di 5 ore a settimana per la durata della fase di arruolamento.</p> <p>In qualunque momento della fase di arruolamento lo Sponsor si riserva la possibilità di interrompere l'attività di pre-screening o di aumentare il massimo di ore previste tramite comunicazione scritta al Comitato Etico e allo Sperimentatore.</p> | 30,00 / ora |
| <p>Analisi ematochimica e delle urine: effettuata al di fuori della visita di screening per motivi di sicurezza se i risultati del laboratorio centralizzato potrebbero non essere disponibili quando necessari per il medico per l'eleggibilità del paziente</p> | 90,00 + IVA. |
| <p>Ripetizione o imprevista raccolta campioni di sangue per il laboratorio centralizzato: Visita Ritiro Anticipato se il soggetto si ritira prima della visita Giorno 81 oppure per motivi di sicurezza o per problemi tecnici relativi ai campioni</p> | 35,00 + IVA |
| <p>Ripetizione o ulteriore MOAA/S: per i soggetti che non hanno un punteggio pari almeno a 5 al t=90 min post-dose o per i soggetti con punteggio uguale a 4 e per i soggetti con punteggio ≤ 3, le valutazioni vanno ripetute in accordo al protocollo</p> | 3,00 + IVA. |
| <p>Ripetizione o ulteriore CADSS: secondo giudizio del medico sperimentatore</p> | 22,00 + IVA |
| <p>Ripetizione o ulteriore pulsossimetria: durante l'intervallo post-dose di un'ora e mezza, registrare la saturazione dell'ossigeno ogni 5 min fino a quando i livelli ritornano al $\geq 93\%$ o fino a quando il soggetto venga rivalutato clinicamente.</p> | 3,00 + IVA. |
| <p>Ripetizione dell'ECG: secondo giudizio del medico sperimentatore</p> | 53,00 + IVA. |
| <p>Ulteriore screening tossicologico: secondo giudizio del medico sperimentatore o se richiesto per regolamentazione locale in aggiunta a quello effettuato allo screening, al Giorno 25 di trattamento e alla visita di Ritiro Anticipato della fase doppio-cieco</p> | 30,00 + IVA. |

| | |
|---|----------------------|
| <p>Ulteriore test di gravidanza: secondo giudizio del medico sperimentatore o se richiesto per regolamentazione locale in aggiunta a quello effettuato allo screening, al Giorno 25 di trattamento e alla visita di Ritiro Anticipato della fase doppio-cieco</p> | <p>15,00 + IVA.</p> |
| <p>Ripetizione delle domande B3 e B10 della MINI-KID: per confermare l'eleggibilità del soggetto se lo screening è più lungo delle 24 ore prima della prima dose</p> | <p>43,00 + IVA.</p> |
| <p>Visita non programmata: rimborso al costo di:</p> | <p>381,00 + IVA.</p> |
| <p>Tentativi di contatto per i soggetti persi al follow-up: se un soggetto è perso al follow-up, il centro deve impegnarsi a contattare il paziente e a identificare il motivo dell'interruzione o del ritiro. Saranno rimborsati fino a un massimo di 5 tentativi di contatto documentati con il soggetto</p> | <p>10,00 + IVA.</p> |
| <p>Ospedalizzazione (costo per notte) 1) Il rimborso verrà riconosciuto per tutti i pazienti ospedalizzati dal giorno 1 al giorno 10. 2) Per ogni giorno di ospedalizzazione successivo al Giorno 10 del periodo di trattamento doppio cieco, il Centro dovrà consultare lo Sponsor per approvazione fatti salvi motivi medici a tutela del paziente a discrezione dello Sperimentatore e opportunamente giustificati. Ogni estensione del periodo di ospedalizzazione verrà discusso con il medical monitor dello studio settimanalmente. 3) L'importo indicato non fa parte dei costi elencati nella tabella 1.</p> | <p>1,358.00 +IVA</p> |

