

Adottata dal DIRETTORE GENERALE in data 03 OTT. 2018Deliberazione 2125

OGGETTO: Autorizzazione allo studio dal titolo: "Uno studio multicentrico randomizzato di fase III che mette a confronto daratumumab per via sottocutanea rispetto al monitoraggio attivo in soggetti con mieloma multiplo smoldering ad alto rischio". Codice Protocollo: 54767414SMM3001. Codice EudraCT: 2016-001205-16. Responsabile: Dott. Daniele Derudas. Promotore: Janssen-Cilag Spa. U.O.: S.C. Ematologia e CTMO. P.O.: A. Businco.

Publicata all'Albo Pretorio dell'Azienda a partire da 04 OTT. 2018 per 15 giorni consecutivi e posta a disposizione per la consultazione

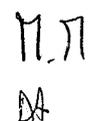
IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO

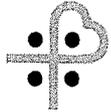
IL DIRETTORE GENERALE	Dott.ssa Graziella Pintus
Coadiuvato dal	
Direttore Amministrativo	Dott.ssa Laura Balata
Direttore Sanitario	Dott. Vinicio Atzeni

- SU** proposta della Direzione Sanitaria Aziendale
- PREMESSO** che con deliberazione n. 688 del 09/08/2017 della Direzione Generale dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari è stato istituito il Comitato Etico Indipendente;
- VISTA** la documentazione tecnica inviata dal Promotore ai sensi della normativa vigente 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. 2.7 al verbale n. 08 della riunione del Comitato Etico del 03/05/2018, del quale si allega copia al presente atto per farne parte integrante e sostanziale, di approvazione dello studio con prescrizioni;
- l'allegato n. 2.27 al verbale n. 13 della riunione del Comitato Etico del 25/06/2018, del quale si allega copia al presente atto per farne parte integrante e sostanziale, di rinvio presa d'atto;
- l'allegato n. 2.35 al verbale n. 15 della riunione del Comitato Etico del 23/07/2018, 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:





AO Brotzu

segue deliberazione n. 2425

del 03 OTT. 2018

- di provvedere all'autorizzazione allo studio dal titolo: "Uno studio multicentrico randomizzato di fase III che mette a confronto daratumumab per via sottocutanea rispetto al monitoraggio attivo in soggetti con mieloma multiplo smoldering ad alto rischio". Codice Protocollo: 54767414SMM3001. Codice EudraCT: 2016-001205-16. Responsabile: Dott. Daniele Derudas. Promotore: Janssen-Cilag Spa. U.O.: S.C. Ematologia e CTMO. P.O.: A. Businco;
- 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.aoucagliari.it/home/it/comitato_etico_page

CAGLIARI, 07/05/2018

PROT. PG/2018/6037

ALLEGATO N° 2.7
al VERBALE N.08 della Riunione del 03 maggio 2018

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 03 maggio 2018 alle ore 16,15 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 multicentrico randomizzato di fase III che mette a confronto daratumumab per via sottocutanea rispetto al monitoraggio attivo in soggetti con mieloma multiplo smoldering ad alto rischio

Codice protocollo: 54767414SMM3001

Codice EudraCT: 2016-001205-16

Responsabile della Sperimentazione: Dott. Daniele Derudas

Reparto di Sperimentazione: Ematologia e CTMO

Presidio Ospedaliero: Businco

Promotore/Sponsor: Janssen-Cilag Spa

Azienda di appartenenza: AOB Cagliari

Verificata

la presenza del numero legale come da foglio firma allegato e che i Componenti del C.E., per i quali eventualmente sussista un conflitto di interesse di tipo diretto e indiretto, si astengano nel pronunciare un parere

Valutati i seguenti documenti:

1. Delega di responsabilità da parte dello sponsor (Delegation of Authority);
2. E-mail di conferma del numero Eudract;
3. Protocollo Clinico "A Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous Daratumumab Versus Active Monitoring in Subjects with High-risk Smoldering Multiple Myeloma" Versione Initial del 19 Luglio 2017;
4. Follow-up Scientific Advice del 20 Luglio 2017;
5. Pagina del Protocollo Clinico "Investigator Agreement" firmata dal Dr. Derudas;



6. Curriculum Vitae Dr. Derudas;
7. Sinossi del Protocollo Clinico, versione Italiana 1.0 del 07 settembre 2017;
8. Modulo di Domanda di autorizzazione all'AIFA e di Parere al Comitato Etico per un emendamento sostanziale (Appendice 9) – Emendamento aggiunta centro rilasciato da OsSC;
9. Parere Unico rilasciato dal Comitato Etico del centro coordinatore nella seduta del 22 novembre 2017 (verbale firmato in data 29 novembre 2017).
10. Autorizzazione allo studio rilasciata da AIFA in data 19 gennaio 2018.
11. Modulo di Domanda di autorizzazione – appendice 5 rilasciati da OsSC;
12. Foglio Informativo per il paziente/ Modulo di Consenso Informato, versione Italiana centro specifica Derudas del 06 febbraio 2018 + Allegato 1 -Laboratorio campioni biologici del 26 Settembre 2017 + Allegato 2 - gestione dati genetici del 26 Settembre 2017;
13. Investigator Brochure del Daratumumab Edizione n° 13 del 06 ottobre 2016;
14. Erratum to Investigator's Brochure Edition 13 Dated 6 October 2016
15. Addendum nr 1 del 29 marzo 2017 all'IB Edizione n° 13 del 06 ottobre 2016
16. Investigator Brochure di Recombinant Human Hyaluronidase rHuPH20 Edizione n° 5 del 31 gennaio 2017
17. Lettera di autorizzazione di Halozyme all'utilizzo dell'IB di rhuph20 del 1 agosto 2017;
18. Risk-benefit assessment del 18 settembre 2017;
19. Copia delle sospette reazioni avverse correlate all' IMP serie ed inattese associate con il farmaco in studio (SUSARs) che si sono verificate tra il 15 novembre 2016 ed il 22 agosto 2017 (gap-pack) (solo su formato elettronico)
20. Certificato di Assicurazione, Polizza n. ITCANQ18966 con validità dal 01 novembre 2017 al 16 novembre 2021
21. Bozza di "contratto per sperimentazione clinica"
22. Scheda di Raccolta Dati (CRF), versione Draft 1.00 31 Luglio 2017 (solo su formato elettronico)
23. Questionario (Italian) EQ-5D-5L Paper Self complete Versione Italy (Italian) © 2009 EuroQol Group;
24. Questionario (Italian) EQ-5D-5L Paper Telephone verS. Italy (Italian) © 2013 EuroQol Group;
25. Questionario MY20 versione italiana Copyright 1999 EORTC;
26. Questionario C30 versione italiana n. 3.0 Copyright 1995 EORTC;
27. Diario del trattamento (solo per braccio B) versione 1.0 del 25 settembre 2017;
28. Tessera di Partecipazione del Paziente (Patient Card) versione 1.0 del 25 settembre 2017;
29. Lettera per il Medico Curante, versione del 04 settembre 2017;
30. Elenco degli studi in corso con il farmaco in studio, 12.0 del 23 maggio 2017
31. Elenco centri versione 2.0 del 6 febbraio 2018;
32. Protocol contact page versione 4.0 del 04 gennaio 2018
33. Copia di bonifico attestante il pagamento di Euro 3.002,00 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

Sede Legale:



- 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

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 PRESCRIZIONE

la richiesta in oggetto

Si richiede:

Fornire: documentazione centro specifica (Allegati A, M1), Autorizzazione direzione sanitaria

INFORMAZIONI AL PAZIENTE E CONSENSO INFORMATO

Pag 4/30 specificare lo schema di trattamento

Pag 8-9/30 specificare che la partecipazione allo studio di genetica è facoltativo per il paziente e prevedere un consenso separato per lo studio di genetica, spostando nel consenso per la genetica tutti i riferimenti ai campioni per la ricerca genetica.

Chiarire meglio se il prelievo di genetica è previsto per i pazienti di entrambi i bracci o solo per i pazienti assegnati al braccio sperimentale.

Pag 23/30 modificare data di nascita con età

Pag 24/30 informativa sulla privacy spostare in un consenso separato

Pag 24/30 paragrafo natura dei dati, modificare data di nascita con età.

Pag 24/30 paragrafo esercizio dei diritti eliminare la frase "o, per il suo tramite, al Direttore Medico di J-C nel ruolo di Responsabile del trattamento".

Pag 28/30 modificare il termine penali

Riformulare la sezione rischi correlati al daratumumab per via endovenosa riportando tutti gli effetti indesiderati (con le rispettive frequenze) come riportati nel foglio illustrativo del farmaco. Integrare inoltre i possibili eventuali rischi associati alla ialuronidasi umana ricombinante, specificare che i rischi dei farmaci da assumere prima o dopo il farmaco sperimentale sono descritti nei rispettivi fogli illustrativi contenuti nella confezione dei farmaci.

Lettera al curante

Sostituire Ministero della Sanità con "AIFA" e eventi avversi seri con "eventi avversi?" nella frase "Sono infatti tenuto a riportare tutti gli eventi avversi seri sia allo Sponsor che al Ministero della Sanità, secondo la normativa vigente."

Completare le frasi seguenti "Ai soggetti del gruppo di trattamento con daratumumab saranno prelevati alcuni campioni di sangue per caratterizzare la farmacocinetica di daratumumab e per valutare la presenza di anticorpi contro daratumumab e rHuPH20. I campioni di sangue e midollo osseo saranno utilizzati per comprendere meglio il meccanismo d'azione di daratumumab e per ottenere informazioni su potenziali marcatori della risposta e della resistenza cliniche." specificando che lo studio di genetica è opzionale. Chiarire meglio se il prelievo di genetica è previsto per i pazienti di entrambi i bracci o solo per i pazienti assegnati al braccio sperimentale .

Si precisa che il Dott. Derudas, che ha presentato la sperimentazione, è uscito dall'aula al momento della votazione.



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.aoucagliari.it/home/it/comitato_etico_.page

La valutazione scientifica della richiesta è stata espletata dalla Dott.ssa Arianna Deidda.

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

28. Tessera di Partecipazione del Paziente (Patient Card) versione 1.0 del 25 settembre 2017;
29. Lettera per il Medico Curante, versione del 04 settembre 2017;
30. Elenco degli studi in corso con il farmaco in studio, 12.0 del 23 maggio 2017
31. Elenco centri versione 2.0 del 6 febbraio 2018;
32. Protocol contact page versione 4.0 del 04 gennaio 2018
33. Copia di bonifico attestante il pagamento di Euro 3.002,00 quale rimborso spese per l'esame del protocollo di studio in oggetto da parte del Comitato Etico.



**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.aoucagliari.it/home/it/comitato_etico_page

FOGLIO PRESENZE RIUNIONE COMITATO ETICO - 03 maggio 2018

2.7)

Esame dello studio dal titolo: **Uno studio multicentrico randomizzato di fase III che mette a confronto daratumumab per via sottocutanea rispetto al monitoraggio attivo in soggetti con mieloma multiplo smoldering ad alto rischio**

Codice protocollo: 54767414SMM3001

Codice EudraCT: 2016-001205-16

Responsabile della Sperimentazione: Dott. Daniele Derudas

Reparto di Sperimentazione: Ematologia e CTMO

Presidio Ospedaliero: Businco

Promotore/Sponsor:

Azienda di appartenenza: AOB Cagliari

PARERE: *si appruva con riserva*

COMPONENTI EFFETTIVI DEL COMITATO ETICO

<i>Nominativo</i>	<i>Qualifica</i>	<i>Presente</i>	<i>Assente giust.</i>	<i>Assente</i>
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 (<i>in relazione agli studi svolti nella AOU Cagliari</i>)	X	<input checked="" type="checkbox"/> <i>N° Presente</i>	
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 (<i>in relazione agli studi svolti nella AOUSS</i>)	X		
Dott.ssa Marinella Spissu	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOB di Cagliari (<i>in relazione agli studi svolti nella AOB</i>)	X		

ESPERTI

Prof. Carlo Carcassi	Esperto in genetica <i>in relazione</i> agli studi di genetica	X		
Dott. Adolfo Pacifico	Esperto in nutrizione <i>in relazione</i> agli studi di prodotti alimentari sull'uomo		X	
Ing. Danilo Pani	Ingegnere Clinico <i>in relazione</i> all'area medico-chirurgica dell'indagine con dispositivo medico in studio		/	X
Dott. Fausto Zamboni	Esperto clinico del settore <i>in relazione</i> 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 Laura Scanu	X		

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



FOGLIO FIRME RIUNIONE COMITATO ETICO

03 maggio 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> in videoconferenza
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> assente giustificato
Dott. Luigi Minerba	Biostatistico	<i>Luigi Minerba</i> assente giustificato
Dott. Mario Costante Oppes	Esperto in bioetica	<i>Mario Costante Oppes</i> in videoconferenza
Dott.ssa Monica Pedron *	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOU Cagliari (in relazione agli studi svolti nella AOU Cagliari)	<i>Monica Pedron</i> assente giustificato
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> assente giustificato

DIRETTORI SANITARI

Dott. Franco Bandiera	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOU di Sassari (in relazione agli studi svolti nella AOUSS)	<i>Franco Bandiera</i> in videoconferenza
Dott.ssa Marinella Spissu **	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOB di Cagliari (in relazione agli studi svolti nella AOB)	<i>Marinella Spissu</i> fino alle ore 13,00

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> assente giustificato
Ing. Danilo Pani	Ingegnere Clinico in relazione all'area medico-chirurgica dell'indagine con dispositivo medico in studio	<i>Danilo Pani</i> 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>

* Dott.ssa MONICA PEDRON Presente dalle ore 17,40

** Dott.ssa MARINELLA SPISU fino alle ore 13,00

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. 0708092547 - 0708092262 - fax 0708092262
Web: www.aouca.it/home/it/comitato_etico.page

ALLEGATO AL VERBALE N° _____

DEL _____

DICHIARAZIONE

Il sottoscritto BANDIERA FRANCESCO 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 Sarrià 3/5/2018

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. 0709092547 - 0706092262 - fax 0709092262
Web: www.aouca.it/home/it/comitato_etico.page

ALLEGATO AL VERBALE N° _____

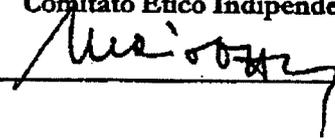
DEL _____

DICHIARAZIONE

Il sottoscritto MARIO OPPES 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 03/05/2018

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° _____

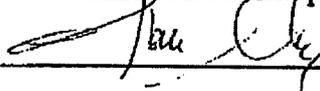
DEL _____

DICHIARAZIONE

Il sottoscritto FRANCO FERRE 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, 03/05/18

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.aoucagliari.it/home/it/comitato_etico_.page

Riunione del 25/06/2018

Cagliari, 28/06/2018

Prot. PG/2018/8816

Oggetto: RINVIO presa d'atto.

2.27) Riesame dello studio dal titolo: **Uno studio multicentrico randomizzato di fase III che mette a confronto daratumumab per via sottocutanea rispetto al monitoraggio attivo in soggetti con mieloma multiplo smoldering ad alto rischio**

Codice protocollo: 54767414SMM3001

Codice EudraCT: 2016-001205-16

Responsabile della Sperimentazione: Dott. Daniele Derudas

Reparto di Sperimentazione: Ematologia e CTMO

Presidio Ospedaliero: Businco

Promotore/Sponsor: Janssen-Cilag Spa

Azienda di appartenenza: AOB Cagliari

Già discusso e approvato con prescrizioni al punto 2.7 dell'o.d.g. della riunione del 03/05/2018.

Le richieste formulate dal Comitato Etico nella suddetta riunione sono state **parzialmente adempite** tramite l'invio della seguente documentazione:

- Lettera di chiarimenti del 6 giugno 2018
- Autorizzazione della Direzione Sanitaria
- Allegati A1 ed M
- CV del Dott. Derudas
- CTA form vers 7 giugno 2018
- Informativa al paziente e modulo di consenso informato versione 1.0 centro specifica Derudas del 4 giugno 2018 (versione con modifiche in evidenza e clean)
- Informativa privacy versione 1.0 centro specifica Derudas del 4 giugno 2018
- Lettera al medico curante versione 1.0 centro specifica Derudas del 4 giugno 2018 (versione con modifiche in evidenza e clean)

- L'adempimento non è stato valutato per assenza dello Sperimentatore al quale si richiedono ulteriori chiarimenti relativamente allo studio di genetica, lo Sponsor infatti dichiara che la partecipazione allo stesso è obbligatoria e che il prelievo di genetica non è opzionale. Si richiede che venga data la possibilità al paziente di partecipare allo studio principale senza dover necessariamente partecipare anche allo studio di genetica.

SI RINVIA LA PRESA D'ATTO

dell'adempimento alle richieste formulate in attesa di ricevere risposta agli ulteriori chiarimenti richiesti

*"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

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

Web: www.aoucagliari.it
 [facebook.com/Aoucagliari](https://www.facebook.com/Aoucagliari)
 twitter.com/AOUCagliari
 Youtube: Aou Cagliari Tv



Foglio Firme Riunione Comitato Etico
25 giugno 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>assente giustificato</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>in videoconferenza</i>
Dott.ssa Wanda Lai	Farmacista del SSR	<i>Wanda Lai</i>
Dott. Maurizio Marcias	Componente ATS	<i>assente giustificato</i>
Dott.ssa Marina Mastio	Rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alle sperimentazioni	<i>Marina Mastio</i>
Dott. Maurizio Melis	Clinico	<i>assente giustificato</i>
Dott. Luigi Minerba	Biostatistico	<i>assente giustificato</i>
Dott. Mario Costante Oppes	Esperto in bioetica	<i>Mario Oppes</i>
Dott.ssa Monica Pedron	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOU Cagliari (in relazione agli studi svolti nella AOU Cagliari)	<i>assente giustificato</i>
Dott.ssa Michela Pellecchia	Farmacista del SSR	<i>assente giustificato</i>
Dott. Francesco Scarpa	Medico di medicina generale	<i>Francesco Scarpa</i>
Prof. Mario Scartozzi	Clinico	<i>assente giustificato</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)	<i>assente giustificato</i>
Dott.ssa Marinella Spissu	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOB di Cagliari (in relazione agli studi svolti nella AOB)	<i>assente giustificato</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>assente giustificato</i>
Ing. Danilo Pani	Ingegnere Clinico in relazione all'area medico-chirurgica dell'indagine con dispositivo medico in studio	<i>assente giustificato</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 Laura Scanu	Segretario verbalizzante	<i>Laura Scanu</i>

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



Riunione del 23/07/2018

Cagliari, 24/07/2018

Prot. PG/2018/10047

Oggetto: presa d'atto.

2.35) Riesame dello studio dal titolo: **Uno studio multicentrico randomizzato di fase III che mette a confronto daratumumab per via sottocutanea rispetto al monitoraggio attivo in soggetti con mieloma multiplo smoldering ad alto rischio**

Codice protocollo: 54767414SMM3001

Codice EudraCT: 2016-001205-16

Responsabile della Sperimentazione: Dott. Daniele Derudas

Reparto di Sperimentazione: Ematologia e CTMO

Presidio Ospedaliero: Businco

Promotore/Sponsor: Janssen-Cilag Spa

Azienda di appartenenza: AOB Cagliari

Già discusso e approvato con prescrizioni al punto 2.7 dell'o.d.g. della riunione del 03/05/2018. Viene nuovamente inserito in ordine del giorno al punto 2.27 della riunione del 25/06/2018, ma viene ulteriormente rinviata la presa d'atto dell'adempimento alle richieste formulate in attesa di ricevere ulteriori chiarimenti.

Le richieste formulate dal Comitato Etico nella suddetta riunione sono state adempiute tramite l'invio della seguente documentazione:

- Lettera di trasmissione del 18/07/2018
- Informativa al paziente e modulo di consenso informato versione 1.0 centro specifica Derudas del 17 luglio 2018 (versione con e senza modifiche in evidenza)
- Informativa alla privacy versione 1.0 centro specifica Derudas del 17 luglio 2018 (versione con e senza modifiche in evidenza)

SI PRENDE 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 sua integrazione dovranno essere comunicati allo scrivente CE. Lo studio potrà essere intrapreso solo a seguito della autorizzazione del Direttore Generale formalizzata 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

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 n. 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 R&D LLC, 920 Route 202, Raritan, NJ 08869, United States (di seguito "JC Global Sponsor")** intende effettuare la sperimentazione clinico-farmacologica dal titolo "**A Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous Daratumumab Versus Active Monitoring in Subjects with High-risk Smoldering Multiple Myeloma**" (di seguito la "**Sperimentazione**"), come da **Protocollo 54767414SMM3001** (di seguito il "**Protocollo**");
- **JC Global Sponsor è lo Sponsor della Sperimentazione ("Sponsor")**.
- **JC Global Sponsor ha designato suo rappresentante in Europa, secondo la definizione dell'articolo 4 (17) e in ottemperanza dell'articolo 27 del Regolamento (UE) 2016/679 (di seguito "GDPR"), Janssen Cilag International NV (di seguito "JCI") con sede legale a Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgio,**
- **JCI è anche rappresentante dello Sponsor sul territorio europeo ai sensi dell'Articolo 20 del D.Lgs. 24/06/2003 n.211. A tale riguardo JCI ha designato Janssen quale rappresentante locale in Italia.**
- la S.C. Ematologia e CTMO dell'Ospedale Oncologico A. Businco afferente all'Azienda, sotto la responsabilità del Prof. Giorgio La Nasa, è dotata della necessaria strumentazione e competenza per la ricerca clinica in oggetto;
- il Comitato Etico competente, nella seduta del 23 luglio 2018 Verbale n. PG/2018/10047 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. 54767414SMM3001, dal titolo: “A Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous Daratumumab Versus Active Monitoring in Subjects with High-risk Smoldering Multiple Myeloma”. 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.

Art. 3 – Responsabili della Sperimentazione

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

- per l’Azienda il Dr. Daniele Derudas, in servizio presso la S.C. Ematologia e CTMO dell’Ospedale Oncologico A. Businco 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 durante le visite di monitoraggio che nel corso di eventuali ispezioni da parte di Autorità Regulatoria nazionali ed

internazionali, se non negato espressamente dall'Autorità regolatoria, 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 "Co-sperimentatori"), 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.

Se necessario, Janssen fornirà anche il seguente materiale accessorio che, essendo di consumo, non sarà oggetto di comodato:

Siringhe/aghi/tappi

Tale materiale accessorio sarà fornito solo se il centro ne è sprovvisto o se in possesso di materiale non idoneo alla corretta gestione del farmaco sperimentale.

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, l'effettuazione di 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.

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 € 4.534,00 (quattromilacinquecentotrentaquattro/00) + IVA per ciascun paziente valutabile nel braccio A che completi la Sperimentazione come da Protocollo e di € 23.463,00 (ventitremilaquattrocentosessantatre/00) + IVA per ciascun paziente valutabile nel braccio B che completi la Sperimentazione come da Protocollo. Per il dettaglio degli importi relativi alle visite e alle procedure *extra fee* paziente si faccia riferimento all'ALLEGATO A.

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'Allegato A.

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.

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, 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) al seguente indirizzo di posta elettronica: Imelzi@its.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:	IT46C0101504800000070188763
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 almeno 2 pazienti. L'arruolamento dei pazienti presso i vari centri partecipanti alla Sperimentazione è di tipo competitivo, con un tetto massimo di 360 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. 360 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 dalla pubblicazione della delibera autorizzativa dell'Azienda e si riterrà concluso al termine della Sperimentazione. La Sperimentazione avrà durata fino a novembre 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. ITCANQ18966 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 (incluse 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 dalla 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.) 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, 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..

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 si impegnano a rispettare la normativa in materia di trattamento dei dati personali, inclusi gli ambiti attinenti alle misure di sicurezza ed alla confidenzialità; le Parti riconoscono che agire in piena conformità con la normativa in materia di trattamento dei dati personali è una condizione essenziale per l'esecuzione della Sperimentazione.

L'Azienda garantisce, per sé e per lo Sperimentatore, di essere pienamente edotto circa tutti gli obblighi derivanti da qualsivoglia normativa applicabile relativa al segreto professionale in campo medico, e circa tutti gli

obblighi derivanti dalla normativa applicabile relativa alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati (Regolamento UE 2016/679 - Regolamento Generale sulla protezione dei dati - di seguito denominato "GDPR", e Normativa Privacy Applicabile, comprendente, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, il D.Lgs. 196/2003, c.d. Codice Privacy, i provvedimenti dell'Autorità Garante per la protezione dei dati personali e delle altre autorità di controllo competenti, e gli atti di adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni del GDPR che verranno emanati in attuazione della delega al Governo contenuta nella legge di delegazione europea 2016-2017).

L'Azienda Ospedaliera G. Brotzu, Titolare del trattamento dei dati personali ai sensi dell'articolo 24 del GDPR, ha assegnato l'incarico di Responsabile della Protezione dei dati (RPD), previsto dagli articoli 37, 38 e 39 del GDPR, con deliberazione del Direttore Generale n.1161 del 23/05/2018.

I dati di contatto del Responsabile della Protezione dei dati (RPD) sono pubblicati nel sito aziendale nella sezione "altri contatti" di Amministrazione Trasparente.

Le Parti e lo Sponsor: a) dichiarano che la raccolta, il trattamento e la divulgazione di qualsiasi dato relativo ad un soggetto identificato o identificabile ("Dati personali") effettuato in adempimento del presente Contratto è e sarà conforme alla normativa applicabile in materia di protezione dei dati personali, e b) confermano di ottenere tutti i diritti ed i consensi necessari per raccogliere, trattare e divulgare i Dati personali. Nella raccolta e nel trattamento dei Dati personali, le Parti e lo Sponsor concordano di adottare misure adeguate alla salvaguardia degli stessi, di mantenere la riservatezza delle informazioni mediche e sanitarie dei pazienti, di informare adeguatamente i soggetti interessati della raccolta e del trattamento dei loro Dati personali, di garantire ai soggetti interessati il ragionevole accesso ai propri Dati personali, di gestire gli altri diritti relativi ai Dati personali conformemente alla normativa vigente e di prevenire l'accesso ai Dati personali da parte di persone non autorizzate.

L'Azienda e il Responsabile della Sperimentazione si impegnano ad informare in modo chiaro e completo ogni paziente circa natura, finalità, risultati, conseguenze dello studio, rischi e modalità del trattamento in relazione ai propri dati personali. Tale informativa deve essere fornita prima che abbia inizio la Sperimentazione, incluse le relative fasi prodromiche e di screening.

Prima dell'arruolamento del paziente, pertanto il Responsabile della Sperimentazione o un suo delegato autorizzato, deve ottenere per iscritto il consenso informato del paziente: (I) a partecipare alla Sperimentazione; (II) alla comunicazione delle relative informazioni confidenziali; (III) al trattamento dei dati personali; e (IV) al trasferimento della documentazione contenente i dati personali del paziente, inclusi i dati sensibili sulla salute, a Janssen (o alle società del gruppo), alle competenti autorità e/o ad altre istituzioni, anche al di fuori della Unione Europea, in conformità alle Leggi Privacy.

Tali consensi informati scritti saranno conservati dall'Azienda, che consentirà a Janssen di consultarli a semplice richiesta, sempre in presenza del Responsabile della Sperimentazione o di un suo delegato autorizzato, e che li renderà disponibili qualora l'autorità di controllo richieda di verificarne l'esistenza.

È responsabilità dell'Azienda compilare le schede raccolta dati (CRF) sulla base delle cartelle cliniche dei pazienti arruolati nella sperimentazione, trascrivendo i dati sanitari in esse presenti, ma non il nominativo del paziente. A ciascun paziente sarà assegnato un codice identificativo univoco, ma la corrispondenza di tale codice al paziente sarà registrata in una tabella di conversione nelle esclusiva disponibilità dell'Azienda.

L'Azienda consentirà a Janssen di avere accesso ai dati clinici (incluse le cartelle cliniche) e ad ogni altra informazione che possa essere rilevante per la Sperimentazione, onde verificare la corretta compilazione delle CRF, nonché l'avvenuta raccolta del consenso informato del paziente, rispettando le misure di sicurezza e la confidenzialità stabilite dall'Azienda.

Janssen potrà trasmettere tutti i dati ad altre affiliate del gruppo e a terzi operanti per suo conto, anche all'estero, in paesi al di fuori dell'U.E. che non offrono lo stesso livello di tutela della privacy garantito in Europa. In questo caso Janssen adotterà tutte le misure necessarie a garantire una sufficiente e adeguata tutela della 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*.

In aggiunta le stesse informazioni appariranno in siti ufficiali aziendali

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 risolvibile in via amichevole, è competente in via esclusiva il foro di Cagliari.

Le parti si danno reciprocamente atto che la Convenzione è stata negoziata in ogni sua parte e che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui agli artt. 1341 e 1342, c.c.

Art. 20 – Clausola finale

Nell'eventualità in cui sia accertato che una o più previsioni del presente Contratto violino le leggi ed i regolamenti applicabili, le parti concordano di rinegoziarle. Le eventuali modifiche costituiranno oggetto di un atto aggiuntivo ed integrativo al presente contratto e prenderanno effetto dall'ultima data di sottoscrizione. **Nel caso in cui le parti non fossero in grado di raggiungere un accordo in merito alle previsioni nuove o da modificare per rendere l'intero Contratto conforme alla normativa vigente, ciascuna parte potrà recedere dal presente contratto con un preavviso scritto di 30 (trenta) giorni da comunicare all'altra parte mediante raccomandata AR .**

Letto, approvato e sottoscritto.

Cologno Monzese, _____(data)

JANSSEN-CILAG SpA

Il Procuratore

Dr.ssa Sara Cazzaniga

Il Procuratore

Dr.ssa Loredana Bergamini

Cagliari, _____(data)

AZIENDA OSPEDALIERA G. BROTZU

Il Direttore Generale

Dr.ssa Graziella Pintus

Per adesione generale e presa d'atto

Cagliari _____(data)

Il Responsabile della Sperimentazione

Prof. Daniele Derudas

ALLEGATO A

Braccio di Trattamento	VISITA	Importo Complessivo per paziente €+IVA	Prestazioni opzionali €+IVA	Informazioni aggiuntive
A	Visita di Screening	715,00		

A	Ciclo1 Giorno1	311,00		
A	Ciclo 4 Giorno1	311,00		
A	Ciclo 7 Giorno1	366,00		
A	Ciclo 10 Giorno1	251,00		
A	Ciclo 13 Giorno1	306,00		
A	Ciclo 16 Giorno1	311,00		
A	Ciclo 19 Giorno1	268,00		
A	Ciclo 22 Giorno1	251,00		
A	Ciclo 25 Giorno1	306,00		
A	Ciclo Aggiuntivo Giorno1		268,00	Ogni 12 settimane per i cicli successivi al 25°
A	Visita di fine osservazione attiva	557,00		
A	Follow Up pre-PM ogni 12 settimane	209,00		
A	Visita di valutazione della progressione di malattia	324,00		
A	Follow Up post-PM ogni 6 mesi	48,00		
	Totale paziente	4.534,00		
Braccio di	VISITA	Importo	Prestazioni	Informazioni
Trattamento		Complessivo per	opzionali	aggiuntive
		paziente €+IVA	€+IVA	
B	Visita di Screening	715,00		
B	Ciclo1 Giorno1	779,00		
B	Ciclo1 Giorno4	131,00		
B	Ciclo1 Giorno8	483,00		
B	Ciclo1 Giorno15	483,00		
B	Ciclo1 Giorno22	483,00		
B	Ciclo2 Giorno1	523,00		
B	Ciclo2 Giorno8	483,00		
B	Ciclo2 Giorno15	483,00		

B	Ciclo2 Giorno22	483,00		
B	Ciclo3 Giorno1	620,00		
B	Ciclo3 Giorno4	131,00		
B	Ciclo3 Giorno15	483,00		
B	Ciclo4 Giorno1	615,00		
B	Ciclo4 Giorno15	483,00		
B	Ciclo5 Giorno1	580,00		
B	Ciclo5 Giorno15	483,00		
B	Ciclo6 Giorno1	483,00		
B	Ciclo6 Giorno15	483,00		
B	Ciclo7 Giorno1	767,00		
B	Ciclo8 Giorno1	483,00		
B	Ciclo9 Giorno1	483,00		
B	Ciclo10 Giorno1	555,00		
B	Ciclo11 Giorno1	483,00		
B	Ciclo12 Giorno1	580,00		
B	Ciclo13 Giorno1	610,00		
B	Ciclo14 Giorno1	483,00		
B	Ciclo15 Giorno1	483,00		
B	Ciclo16 Giorno1	615,00		
B	Ciclo17 Giorno1	483,00		
B	Ciclo18 Giorno1	483,00		
B	Ciclo19 Giorno1	572,00		
B	Ciclo20 Giorno1	483,00		
B	Ciclo21 Giorno1	483,00		
B	Ciclo22 Giorno1	555,00		
B	Ciclo23 Giorno1	483,00		
B	Ciclo24 Giorno1	580,00		
B	Ciclo25 Giorno1	610,00		
B	Ciclo26 Giorno1	483,00		
B	Ciclo27 Giorno1	483,00		
B	Ciclo28 Giorno1	615,00		
B	Ciclo29 Giorno1	483,00		

B	Ciclo30 Giorno1	483,00		
B	Ciclo Aggiuntivo Giorno 1		483,00	Si applica per i cicli successivi al 30°
B	Visita di fine trattamento	654,00		
B	Follow Up pre-PM ogni 12 settimane	209,00		
B	Visita di valutazione della progressione di malattia	324,00		
B	Follow Up post-PM ogni 6 mesi	48,00		
	Totale paziente	23.463,00		

Inoltre, per ciascuna delle seguenti procedure o indagini che dovessero rendersi necessarie durante le visite dello studio, come richiesto da protocollo, e che riguardano entrambi i bracci di trattamento, saranno corrisposti i seguenti importi:

Tabella per procedure extra fee paziente (per entrambi i bracci di trattamento)	€+IVA	Informazioni aggiuntive
Volume espiratorio forzato (FEV1)	67,00	Allo screening per soggetti con BPCO nota o sospetta
ECG aggiuntivo	54,00	Il rimborso è compreso nelle visite di "Screening" e di "Fine trattamento" Quando clinicamente indicato
Esame obiettivo	73,00	Il rimborso è compreso nelle visite di "Screening" e di "Fine trattamento" Quando clinicamente indicato
Test di gravidanza aggiuntivo	21,00	Quando clinicamente indicato. Il rimborso è compreso nella visita di screening

Esame ematologico aggiuntivo	33,00	Ripetuti per motivi di sicurezza o per motivi tecnici
Esame biochimico aggiuntivo	52,00	Ripetuti per motivi di sicurezza o per motivi tecnici
Esame del sangue completo/Farmacocinetica/Immunogenicità aggiuntivi	38,00	Ripetuti per motivi di sicurezza o per motivi tecnici
Campione aggiuntivo per valutare la Sicurezza inviato al Laboratorio centralizzato	38,00	Ripetuti per motivi di sicurezza o per motivi tecnici con il campione. Ogni 12 settimane per i cicli successivi al 28° per i pazienti del braccio B (Il rimborso è incluso nei cicli 1-28, e nelle visite EOT, Pre-PD FU e PD evaluation)
Visita aggiuntiva	44,00	Il costo della visita va sommato a quello dei singoli esami ripetuti per valutazioni di sicurezza e riconosciuto se la visita viene effettuata al di fuori di quelle già previste dal protocollo
Visita per raccolta del campione di Farmacocinetica/Immunogenicità	141,00	1. Il rimborso è compreso nelle visite riportate nella tabella soprastante. 2. Costo da riconoscere solo nella visita prevista, 8 settimane dopo l'ultima assunzione di Daratumumab.
Agoaspirato midollo osseo	110,00	1. Allo Screening. 2. Almeno ogni 2 anni.
Biopsia midollo osseo	122,00	3. Alla sospetta risposta clinica (CR) o sCR. 4. Alla progressione di malattia.
Preparazione vetrini midollo osseo	54,00	1. Il rimborso è compreso nella visita di screening 2. Per soggetti che mantengono la CR o sCR per 12 mesi dopo la CR iniziale.
Morfologia		1. Allo Screening.

	217,00	2. Almeno ogni 2 anni.
Immunoistochimica	131,00	3. Alla sospetta risposta clinica (CR) o sCR.
Immunofluorescenza	100,00	4. Alla progressione di malattia.
Citometria di flusso	151,00	
Contatto telefonico di controllo	48,00	Per soggetti a rischio di complicanze respiratorie che hanno avuto una reazione correlata all'infusione ("IRR") e non sono stati ospedalizzati nelle 48 ore successive alla IRR.
Pernottamento in ospedale	841,00	1. Rimborso omnicomprendivo; Non sarà rimborsato alcun costo aggiuntivo. 2. Se applicabile, per soggetti ad alto rischio, dopo l'infusione di Daratumumab, per l'osservazione nelle 48 ore successive all'infusione. 3. Costo per singola notte.
Interpretazione referto MRI	159,00	1. Fino a 56 giorni prima della randomizzazione.
MRI Spinale	627,00	2. Ogni 6 mesi per i primi 3 anni e successivamente ogni 12 mesi.
MRI Bacino	644,00	3. Alla progressione biochimica. 4. Alla sospetta progressione di malattia.
Interpretazione referto LD CT	90,00	
LD CT, tomografia computerizzata a basso dosaggio, Whole Body	618,00	1. Fino a 56 giorni prima della randomizzazione.
Interpretazione referto CT	90,00	2. Ogni 12 mesi quando i criteri vengono soddisfatti fino alla conferma della progressione di malattia.
CT, tomografia computerizzata, Whole Body	618,00	3. Alla sospetta progressione di malattia.
Interpretazione referto PET-CT	156,00	

PET-CT, tomografia a emissione di positroni, Whole Body	1.867,00	
Questionari paziente (PRO)	60,00	<ol style="list-style-type: none"> 1. Annualmente successivamente al ciclo 16 per i soggetti nel braccio A e annualmente successivamente al ciclo 28 per i soggetti nel braccio B. 2. Durante il follow up (prima della progressione di malattia (Pre-PD), annualmente fino al termine dello studio o fino alla progressione di malattia. 3. Ai mesi 3,6,12, e 18 durante i follow up successivi alla progressione di malattia. 4. Rimborso compreso nelle visite che non ricadono nei punti 1, 2 e 3.
Utilizzo delle risorse mediche (MRU)	22,00	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ogni 12 settimane successivamente al ciclo 28 per i soggetti del braccio B. 2. Ai mesi 3,6,12, e 18 durante i follow up successivi alla progressione di malattia. 3. Rimborso compreso nelle visite che non ricadono nei punti 1 e 2.
ECOG	18,00	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ogni 6 mesi successivamente al ciclo 25 per i soggetti del braccio B e per i soggetti del braccio A. 2. Rimborso incluso in tutte le altre visite.

