

Adottata dal DIRETTORE GENERALE in data 31 OTT. 2018

OGGETTO: Autorizzazione allo studio dal titolo: "L. Casei Dg[®] (Lactobacillus paracasei CNCMI1572; Enterolactis[®] Plus) nel Trattamento di Pazienti con Sindrome dell'Intestino Irritabile; Studio Multicentrico, Randomizzato, Doppio-Cieco, a Gruppi Paralleli, Controllato con Placebo". Codice Protocollo: PSC-DS PROBE2-IBS/17. Responsabile: Dott. Paolo Usai-Satta. Promotore: Sofar S.P.A.. U.O.: S.C. Gastroenterologia. P.O.: San Michele.

Publicata all'Albo Pretorio dell'Azienda a partire da 2 NOV. 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 |

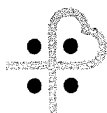
- SU** proposta della Direzione Sanitaria Aziendale
- PREMESSO** che con deliberazione n. 688 del 09/08/2017 della Direzione Generale dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari è stato istituito il Comitato Etico Indipendente;
- VISTA** la documentazione tecnica inviata dal Promotore ai sensi 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. 2.15 al verbale n. 20 della riunione del Comitato Etico del 26/09/2018, del quale si allega copia al presente atto per farne parte integrante e sostanziale, di 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:

- di provvedere all'autorizzazione allo studio dal titolo: "L. Casei Dg[®] (Lactobacillus paracasei CNCMI1572; Enterolactis[®] Plus) nel Trattamento di Pazienti con Sindrome dell'Intestino Irritabile; Studio Multicentrico, Randomizzato, Doppio-Cieco, a Gruppi Paralleli, Controllato con Placebo". Codice Protocollo: PSC-DS PROBE2-IBS/17. Responsabile: Dott. Paolo Usai-Satta. Promotore: Sofar S.P.A.. U.O.: S.C. Gastroenterologia. P.O.: San Michele;
- di provvedere all'autorizzazione della convenzione economica per lo studio in oggetto;

Handwritten signature



AO Brotzu

segue deliberazione n. 2317

del 31 OTT. 2018

- 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, 26/09/2018

PROT. PG/2018/13260

ALLEGATO N° 2.15
al VERBALE N.20 della Riunione del 26 settembre 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 26 settembre 2018 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:

L. Casei Dg® (Lactobacillus paracasei CNCMI1572; Enterolactis® Plus) nel Trattamento di Pazienti con Sindrome dell'Intestino Irritabile; Studio Multicentrico, Randomizzato, Doppio-Cieco, a Gruppi Paralleli, Controllato con Placebo

Codice protocollo: PSC-DS PROBE2-IBS/17

Responsabile della Sperimentazione: Dott. Paolo Usai Satta

Reparto di Sperimentazione: Gastroenterologia

Presidio Ospedaliero: Brotzu

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:

- Sinossi, Versione 2.0 del 19/04/2018
- Protocollo, Versione 2.0 del 19/04/2018
- Diario 1 – *Run in*
- Diario 2 – Periodo di trattamento
- Diario 3 – Periodo di trattamento
- Diario 4 – Periodo di *follow up*
- Questionario sulla soddisfazione al trattamento – Visita 4 e 5
- Questionario salute e benessere – Visita 2, 4 e 5
- Informativa per il paziente del 30/07/2018 Cagliari
- Modulo di consenso informato del 30/07/2018 Cagliari
- Consenso dati personali
- Lettera per il medico di medicina generale del 30/07/2018 Cagliari
- Lettera d'intenti del 17/08/2018
- Delega SOFAR-1MED
- Parere Unico del 21/07/2017
- Pagine firme parere unico del 13/06/2017
- PG firma 3-amendment, Versione 2.0 del 19/04/2018
- PROBE Firme SOFAR + COORDINATORE
- PROBE Appendice 4 Rome IV Emendamento
- CRF_DRAFT
- Enterolactis Plus cps – caratteristiche del prodotto
- Enterolactis Plus placebo – composizione quali-quantitativa
- Foglietto informativo Enterolactis Plus

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



- CV Usai Satta Paolo
- Dichiarazione conflitto di interessi
- Bozza di contratto per la conduzione della sperimentazione clinica
- Polizza di assicurazione
- Polizza di assicurazione – appendice 2
- Notifica Ministero della Salute
- Elenco Centri, Versione del 11/05/2018
- Allegato 1 – Richiesta di autorizzazione alla conduzione della sperimentazione
- Allegato A1 – Richiesta di parere
- Allegato M

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

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

la richiesta in oggetto

previo invio del parere favorevole del CE coordinatore del protocollo emendato

Si precisa che per la valutazione dello studio il Comitato Etico ha ritenuto non necessario convocare lo Sperimentatore.

La valutazione scientifica della richiesta è stata espletata dalla Dott.ssa Erminia Stochino

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 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. 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

Firmato digitalmente da

ERNESTO D'ALOJA

Sede Legale:

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

CN = D'ALOJA ERNESTO
O = non presente
SerialNumber = IT:DLJRST60C24H5011
C = IT

Web: www.aoucagliari.it

[facebook.com/Aoucagliari](https://www.facebook.com/Aoucagliari)

twitter.com/AOUCagliari

[Youtube: Aou Cagliari Tv](https://www.youtube.com/AouCagliari)



FOGLIO PRESENZE RIUNIONE COMITATO ETICO – 26 settembre 2018

2.15)

Esame dello studio dal titolo: L. Casei Dg® (Lactobacillus paracasei CNCMI1572; Enterolactis® Plus) nel Trattamento di Pazienti con Sindrome dell'Intestino Irritabile; Studio Multicentrico, Randomizzato, Doppio-Cieco, a Gruppi Paralleli, Controllato con Placebo
Codice protocollo: PSC-DS PROBE2-IBS/17
Responsabile della Sperimentazione: Dott. Paolo Usai Satta
Reperto di Sperimentazione: Gastroenterologia
Presidio Ospedaliero: Brotzu
Azienda di appartenenza: AOB Cagliari

| PARERE: <i>si approva</i> | | | | |
|---|---|----------|----------------|---------|
| 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 (<i>in relazione agli studi svolti nella AOU Cagliari</i>) | X | | |
| Dott.ssa Michela Pellecchia | Farmacista del SSR | X | | |
| Dott. Francesco Scarpa | Medico di medicina generale | X | | |
| Prof. Mario Scatozzi | 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 | Sig. Giorgio Capra | X | | |

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



FOGLIO FIRME RIUNIONE COMITATO ETICO
26 settembre 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>assente giustificato</i> |
| Dott.ssa Caterina Chillotti | Farmacologo | <i>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>Marcias</i> |
| Dott.ssa Marina Mastio | Rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alle sperimentazioni | <i>Marina Mastio</i> |
| Dott. Maurizio Melis | Clinico | <i>Melis</i> |
| Dott. Luigi Minerba | Biostatistico | <i>assente giustificato</i> |
| Dott. Mario Costante Oppes | Esperto in bioetica | <i>in videoconferenza</i> |
| Dott.ssa Monica Pedron | Sostituto permanente Direttore Sanitario AOU Cagliari (in relazione agli studi svolti nella AOU Cagliari) | <i>Pedron</i> |
| Dott.ssa Michela Pellicchia | Farmacista del SSR | <i>Pellicchia</i> |
| Dott. Francesco Scarpa | Medico di medicina generale | <i>Scarpa</i> |
| Prof. Mario Scartozzi | Clinico | <i>assente giustificato</i> |
| Dott. Paolo Serra | Esperto di dispositivi medici | <i>assente giustificato</i> |
| DIRETTORI SANITARI | | |
| Dott. Franco Bandiera | Sostituto permanente Direttore Sanitario AOU di Sassari (in relazione agli studi svolti nella AOUSS) | <i>in videoconferenza</i> |
| Dott.ssa Marinella Spissu | Sostituto permanente Direttore Sanitario AOB di Cagliari (in relazione agli studi svolti nella AOB) | <i>assente</i> |
| ESPERTI | | |
| Prof. Carlo Carcassi | Esperto in genetica in relazione agli studi di genetica | <i>assente giustificato</i> |
| Dott. Adolfo Pacifico | Esperto in nutrizione in relazione agli studi di prodotti alimentari sull'uomo | <i>in videoconferenza</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>Zamboni</i> |
| Segreteria Tecnico-Scientifica C.E.I. | | |
| Dott.ssa Caterina Chillotti | Farmacologa - responsabile Segreteria | <i>Chillotti</i> |
| Sig. Giorgio Capra | Segretario verbalizzante | <i>Giorgio Capra</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° 20

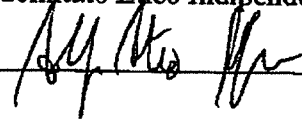
DEL 26/09/2018

DICHIARAZIONE

Il sottoscritto ADOLFO ARTURO PACIFLO 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 26/9/2018

**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° 20
DEL 26/09/2018

DICHIARAZIONE

Il sottoscritto TIANT WCA ERPE 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 26/9/2018

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

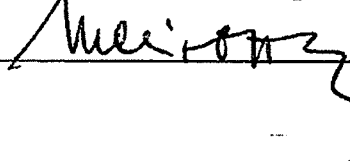
ALLEGATO AL VERBALE N° 20
DEL 26/09/2018

DICHIARAZIONE

Il sottoscritto MARIO C. 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 SASSARI 26/9/2018

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° 20

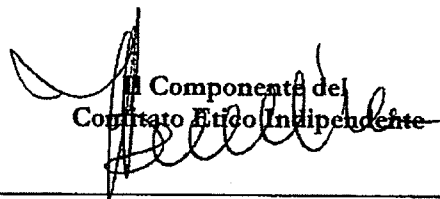
DEL 26/09/2018

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 SASSARI 26/9/2018

Componente del
Comitato Etico Indipendente



CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA

(studio interventistico)

" L. casei DG® (Lactobacillus paracasei CNCMI1572; Enterolactis Plus ®) nel trattamento di pazienti con sindrome dell'intestino irritabile; studio multicentrico, randomizzato, doppio-cieco, a gruppi paralleli, controllato con placebo".

Codice PSC-DS PROBE2-IBS17"

TRA

L'Azienda Ospedaliera G. Brotzu (Ente), con sede legale in Piazzale A. Ricchi n. 1, 09121 Cagliari C.F. e P. IVA n. 02315520920, in persona del Legale Rappresentante, Dott.ssa Graziella Pintus, in qualità di Direttore Generale, (d'ora innanzi denominato Ente)

E

SOFAR SpA (Promotore), con sede legale in Trezzano Rosa, 20060 (MI) via Firenze, 40, P.I. e C.F. n. 03428610152, in persona del Legale Rappresentante, Ing. Anna Labruzzo, (d'ora innanzi denominato/a "Promotore")

di seguito per brevità denominati/e singolarmente/collettivamente "la Parte/le Parti"

Premesso che:

- è interesse del Promotore effettuare la sperimentazione clinica dal titolo: **" L. casei DG® (Lactobacillus paracasei CNCMI1572; Enterolactis Plus ®) nel trattamento di pazienti con sindrome dell'intestino irritabile; studio multicentrico, randomizzato, doppio-cieco, a gruppi paralleli, controllato con placebo"** (di seguito "Sperimentazione"), avente ad oggetto il Protocollo e suoi successivi emendamenti debitamente approvati (in seguito "Protocollo"), presso l'**Azienda Ospedaliera "G. Brotzu"-S.C. di Gastroenterologia** sotto la responsabilità del Dottor **Paolo Usai Satta** dipendente dell'Ente;
- il Promotore individua come referente tecnico scientifico per la parte di propria competenza la **Dottoressa Francesca Baldan**. Il Promotore può modificare il referente tecnico scientifico per la parte di propria competenza con notifica scritta all'Ente.
- l'Ente ha conferito al Dott. **Paolo Usai Satta** l'incarico di Responsabile tecnico scientifico della Sperimentazione oggetto della presente convenzione (di seguito denominato "Responsabile della Sperimentazione");
- nel caso in cui sia previsto, l'Ente si impegna a far sì che, prima di svolgere mansioni legate alla Sperimentazione, il Responsabile della Sperimentazione e il personale strutturato e non strutturato che collabora nell'esecuzione della stessa, completino la formazione GCP erogata dal Promotore o prendano

parte ad altro corso di formazione ritenuto equivalente a giudizio del Promotore;

- l'Ente, nella persona del Rappresentante Legale e lo Sperimentatore garantiscono che, alla data della stipula della presente Convezione:

a) possiedono la preparazione, gli strumenti, le attrezzature e il personale necessari per l'esecuzione della Sperimentazione, garantendo altresì l'osservanza di questo Contratto e del Protocollo da parte di tutto il personale dell'Ente coinvolto nella Sperimentazione.

b) possiedono tutti i requisiti normativi e regolamentari necessari per condurre la Sperimentazione;

c) né all'Ente né allo Sperimentatore è stata interdetta o preclusa la possibilità di svolgere ricerche cliniche da parte delle autorità competenti;

d) né l'Ente né il Responsabile della Sperimentazione sono stati coinvolti da autorità governative, regolamentari o giudiziali in indagini, inchieste, denunce o azioni esecutive attualmente pendenti che siano connesse alla conduzione di ricerche cliniche.

- **il Comitato Etico Indipendente dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna Policlinico Sant'Orsola – Malpighi in data 13/06/2017 ha espresso Parere Unico favorevole all'effettuazione della Sperimentazione;**

- la sperimentazione non può avere inizio prima della sottoscrizione della presente convenzione da parte di tutte le parti;

Tutto ciò premesso, tra le Parti si conviene e si stipula quanto segue

Art. 1 - Premesse

Le premesse, il Protocollo, anche se non materialmente accluso e l'allegato A (budget), fanno parte integrante e sostanziale del presente Contratto (in seguito "Contratto").

Art. 2 – Oggetto

Il Promotore affida all'Ente l'esecuzione della Sperimentazione alle condizioni indicate nel presente Contratto, in accordo col Protocollo, con gli eventuali successivi emendamenti approvati dal Comitato Etico e da AIFA (di seguito anche "Autorità Competente), nonché con le modifiche al presente Contratto/budget da questi derivanti e formalizzate mediante i necessari atti di modifica o integrativi tempestivamente sottoscritti.

Il Promotore e il Responsabile della sperimentazione possono adottare urgenti e adeguate misure a tutela della sicurezza dei pazienti, quali la sospensione temporanea dello studio (interruzione del trattamento per i pazienti già coinvolti nello studio ovvero interruzione del reclutamento di nuovi soggetti), anche in assenza delle necessarie approvazioni da parte del Comitato Etico e dell'Autorità Competente, fermo restando l'obbligo per il Promotore di informare immediatamente il Comitato Etico e l'Autorità Competente in merito ai nuovi eventi, alle misure intraprese e al programma di provvedimenti da adottare, completando tempestivamente le procedure previste dalla vigente normativa.

La Sperimentazione deve essere condotta nel più scrupoloso rispetto del Protocollo, nella versione vigente, accettata dal Responsabile della Sperimentazione e approvata dal Comitato Etico e dall'Autorità competente, in conformità alla vigente normativa in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali di cui al D. Lgs. n. 200 del 6 Novembre 2007 e al D. Lgs. n. 211 del 24 Giugno 2003 e ai principi etici e deontologici che ispirano l'attività medica.

La Sperimentazione deve essere altresì condotta in conformità ai principi contenuti nella Dichiarazione di Helsinki, alle regole della Buona Pratica Clinica (D.M. 15/07/1997 e s.m.i.), alla Convenzione di Oviedo e alle leggi applicabili in tema di prevenzione della corruzione.

Con la sottoscrizione del presente Contratto, le Parti dichiarano di conoscere e accettare il contenuto di quanto sopra richiamato.

Il Promotore, l'Ente e il Responsabile della Sperimentazione devono rispettare le direttive, le indicazioni, le istruzioni e le raccomandazioni impartite dal Comitato Etico.

L'Ente, per il tramite del Responsabile della Sperimentazione, si impegna ad arruolare n. **20** pazienti entro i termini concordati con il Promotore.

Poiché la Sperimentazione è multicentrica e prevede l'arruolamento competitivo dei pazienti, il numero dei soggetti che dovranno essere arruolati presso il Centro potrà variare in ragione della capacità di arruolamento, con il solo limite del numero massimo di pazienti arruolabili a livello globale e dei termini previsti dal Promotore per l'arruolamento.

Il periodo previsto di arruolamento è suscettibile di modifiche in seguito all'andamento dell'arruolamento. Al raggiungimento del numero totale dei pazienti previsti per l'intera Sperimentazione, l'arruolamento verrà automaticamente chiuso, indipendentemente dal numero di pazienti arruolati presso l'Ente.

Il Promotore provvederà ad inviare all'Ente adeguata comunicazione.

L'Ente e il Promotore conserveranno la documentazione inerente la Sperimentazione per un periodo di tempo secondo le specifiche indicate dalla legislazione applicabile. L'Ente e il Promotore si obbligano inoltre a conservare la documentazione attraverso una sistemazione tecnica e logistica che protegga la confidenzialità dei documenti archiviati e che assicuri la loro integrità e leggibilità per tutto il periodo previsto dalla citata legislazione vigente.

La documentazione inerente la Sperimentazione che rimarrà in possesso dell'Ente, dovrà essere conservata per un periodo di **15** anni successivi alla conclusione della Sperimentazione.

Per garantire la Conservazione della documentazione per ogni anno aggiuntivo ai 7 anni, quale periodo minimo previsto dalla normativa vigente, il Promotore corrisponderà all'Ente l'importo di Euro 50 +IVA per ogni anno aggiuntivo per l'ulteriore periodo di n. 8 anni, per un totale di €400,00 + IVA.

L'importo complessivo di Euro 400,00 + IVA sarà fatturato dall'Azienda al Promotore in unica soluzione alla conclusione della Sperimentazione

Art. 3 - Responsabile della Sperimentazione e personale interessato.

L'Ente, su indicazione del Promotore, nomina quale Responsabile della Sperimentazione richiamata in premessa il Dott. **Paolo Usai Satta**.

Il Promotore individua quale proprio referente tecnico scientifico della Sperimentazione la Dott.ssa **Francesca Baldan** che potrà nominare un responsabile di progetto ed avere contatti con i sanitari incaricati di programmare e di eseguire la Sperimentazione nel rispetto di quanto previsto dalla normativa di riferimento.

L'Ente accetta le visite di monitoraggio e di auditing che verranno eseguite presso il Centro da parte del personale autorizzato del Promotore o di società terza incaricata e autorizzata dal Promotore, al fine di verificare il corretto andamento della Sperimentazione.

Il Responsabile della Sperimentazione sarà coadiuvato nell'esecuzione della Sperimentazione dal personale, medico e non medico, dell'Ente, designato dallo stesso Responsabile e operante sotto la sua responsabilità, che abbia manifestato la propria disponibilità a partecipare alla Sperimentazione (di seguito "Sperimentatori").

Il Responsabile della Sperimentazione si assume ogni responsabilità e obbligo imposti allo Sperimentatore principale ai sensi della normativa in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali.

Il presente rapporto intercorre tra Promotore e l'Ente. Il Promotore è estraneo a rapporti esistenti tra l'Ente, il Responsabile della Sperimentazione e gli altri Sperimentatori coinvolti, restando quindi sollevato da qualsiasi pretesa che il personale dell'Ente coinvolto nello studio dovesse avanzare in relazione alla Sperimentazione.

In relazione alla Sperimentazione oggetto del presente Contratto, è fatto divieto al Responsabile della Sperimentazione e agli Sperimentatori coinvolti di ricevere, direttamente o indirettamente, compensi dal Promotore, così come di avere contatti o intrattenere con il Promotore rapporti di qualsiasi natura, che non siano di carattere tecnico scientifico.

Qualora il rapporto tra Responsabile della Sperimentazione e l'Ente dovesse per qualsiasi ragione terminare, l'Ente deve informarne tempestivamente per iscritto il Promotore, indicando il nominativo di un sostituto. L'indicazione del sostituto deve essere oggetto di approvazione da parte del Promotore. L'Ente garantisce che il nuovo Responsabile della Sperimentazione accetterà i termini e le condizioni del presente Contratto e assumerà l'impegno di rispettare il Protocollo nell'esecuzione della Sperimentazione. Nel caso in cui il Promotore non intenda accettare il nominativo del sostituto proposto dall'Ente, potrà recedere dal presente Contratto in accordo a quanto previsto dall'art. 7.

Il Responsabile della Sperimentazione, prima di iniziare la Sperimentazione, deve acquisire il consenso informato scritto del paziente; tale consenso deve essere prestato anche ai sensi e per gli effetti del D. Lgs. n. 196 del 30 Giugno 2003 e s.m.i..

Il Responsabile della Sperimentazione deve fornire informazioni al Promotore e al Comitato Etico in merito all'andamento della Sperimentazione e comunicare tempestivamente al Promotore l'eventuale verificarsi di

eventi avversi seri, oltre ogni altra informazione clinica di rilievo per la conduzione dello studio indicato nel protocollo (esempio: gravidanza,.....) direttamente o indirettamente correlabili all'esecuzione della Sperimentazione, secondo quanto previsto dal Protocollo, dalle norme di Buona Pratica Clinica e dalla normativa applicabile in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali.

In caso di utilizzo di eCRF

Il Responsabile della Sperimentazione deve compilare tutte le Schede Raccolta Dati elettroniche (eCRF) in modo completo e corretto, secondo quanto previsto dal Protocollo e dalla normativa applicabile e comunque entro 7 giorni dalla visita del paziente. Per verificare la corrispondenza tra i dati registrati nelle eCRF e quelli contenuti nei documenti originali (cartella clinica), l'Ente e il Responsabile della Sperimentazione consentono, in presenza del Responsabile della Sperimentazione o di un suo delegato autorizzato, l'accesso diretto ai dati sorgente durante le visite di monitoraggio e nel corso di eventuali audit e ispezioni da parte delle Autorità competenti, purché non vengano violate le norme in materia di riservatezza e di tutela della privacy dei pazienti.

L'Ente avviserà tempestivamente il Promotore qualora un'Autorità regolatoria comunichi all'Ente un avviso di ispezione/audit relativo alla Sperimentazione e, se non negato espressamente dall'Autorità regolatoria, l'Ente autorizzerà il Promotore a parteciparvi, inviando nel contempo al Promotore ogni comunicazione scritta ricevuta e/o trasmessa ai fini o in risultanza dell'ispezione/audit.

Tali attività non devono però pregiudicare in alcun modo lo svolgimento dell'ordinaria attività istituzionale dell'Ente.

Art. 4 - Medicinali Sperimentali e Materiali

Il Promotore si impegna a fornire gratuitamente all'Ente, per tutta la durata della Sperimentazione e nelle quantità necessarie e sufficienti all'esecuzione della Sperimentazione, i prodotti oggetto della Sperimentazione (**ENTEROLACTIS PLUS ® capsule – attivo- (*Lactobacillus casei* DG ® - *Lactobacillus paracasei* CNCMI1572)**), i relativi prodotti di controllo (**ENTEROLACTIS PLUS ® capsule- Placebo**) (in seguito "Prodotti Sperimentali"), nonché a fornire ogni altro materiale necessario all'esecuzione della Sperimentazione (di seguito "Materiali"). I Prodotti Sperimentali devono essere inviati dal Promotore alla Farmacia dell'Ente, che provvederà alla loro registrazione, appropriata conservazione e consegna al Responsabile della Sperimentazione, così come previsto dall'art. 7 del D.M. 21 Dicembre 2007, pubblicato in Gazzetta Ufficiale n. 51 del 3 Marzo 2008. I Prodotti Sperimentali dovranno essere muniti di adeguato documento di trasporto destinato alla Farmacia, con la descrizione del tipo di farmaco, della sua quantità, del lotto di preparazione, dei requisiti per la conservazione, della scadenza e i riferimenti alla Sperimentazione (codice di protocollo, Responsabile della Sperimentazione e U.O. interessata, nominativo del Dirigente Farmacista referente per la Sperimentazione).

L'Ente e il Responsabile della Sperimentazione devono utilizzare i Prodotti Sperimentali e i Materiali forniti dal Promotore esclusivamente nell'ambito e per l'esecuzione della Sperimentazione. L'Ente non deve trasferire o cedere a terzi i Prodotti Sperimentali e i Materiali forniti dal Promotore ai sensi del presente Contratto.

I Prodotti Sperimentali non utilizzati al termine della Sperimentazione, saranno integralmente ritirati dal Promotore (o suo incaricato) e successivamente smaltiti a spese dello stesso.

Art. 5– Corrispettivo

Il corrispettivo pattuito per paziente eleggibile, valutabile e completato secondo il Protocollo e per il quale è stata compilata validamente la relativa eCRF, comprensivo di tutte le spese sostenute dall'Ente per l'esecuzione della presente Sperimentazione e dei costi a copertura dell'attività della Farmacia e degli esami di laboratorio e strumentali come da Protocollo, è pari ad Euro **1000 (mille/00)** + IVA per paziente, come meglio dettagliato nel Budget qui allegato sotto la lettera "A".

Il Promotore si impegna a corrispondere quanto dovuto ai sensi del presente articolo sulla base di quanto risulta da adeguato prospetto/rendiconto giustificativo predisposto dal Promotore-e approvato dall'Ente.

Il pagamento del compenso di cui sopra verrà effettuato sulla base del numero dei pazienti arruolati nel relativo periodo, dei trattamenti da loro effettuati secondo Protocollo e in presenza delle relative eCRF debitamente compilate e ritenute valide dal Promotore in base alle attività svolte.

Tutti gli esami di laboratorio/strumentali effettuati presso l'Ente, richiesti dal Protocollo, così come approvato dal Comitato Etico, saranno rimborsati dal Promotore così come riportati nell'Allegato A in accordo al vigente Regolamento per la Ricerca e la Sperimentazione Clinica nell'Azienda Ospedaliera Brotzu di Cagliari (Regolamento).

L'Ente non riceverà alcun compenso per pazienti non valutabili a causa di inosservanza del Protocollo, di violazione delle norme di Buona Pratica Clinica o di mancato rispetto della normativa vigente in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali. L'Ente non avrà diritto ad alcun compenso anche per pazienti arruolati successivamente alla comunicazione di interruzione e/o conclusione della Sperimentazione da parte del Promotore od oltre il numero massimo di soggetti concordato ai sensi del presente Contratto.

Nel caso in cui un paziente sia stato arruolato ma non abbia completato tutto l'iter previsto dal protocollo, il contributo per paziente sarà corrisposto proporzionalmente all'attività effettivamente svolta, secondo lo schema di fasi/visite e altre voci riportate nell'Allegato A.

Per paziente completato si intende un paziente che abbia seguito tutto l'iter sperimentale previsto dal protocollo di studio. Per paziente valutabile si intende un paziente arruolato nello studio i cui dati possano essere utilizzati in tutto o in parte ai fini degli obiettivi dello studio.

Tutti i costi delle prestazioni necessarie alla realizzazione della /sperimentazione previste dal Protocollo saranno a totale carico del Promotore secondo il Regolamento vigente.

Il Promotore provvederà, inoltre, a rimborsare all'Ente tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche non previste nel Protocollo o nei successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dagli importi 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 vengano tempestivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto al Promotore, fermo restando l'anonimato del paziente.

Per quanto concerne il presente contratto, con "Screening Failure" o fallimento allo screening si intende qualsiasi soggetto, che inizialmente sembri soddisfare i criteri per lo screening, firmi il modulo di consenso informato, sia sottoposto in tutto o in parte alle procedure di screening, ma non venga arruolato nello studio.

L'Ente verrà rimborsato per tutti gli Screening failure effettuati al 100% del costo della "visita 1" (€ 200,00) e si atterrà scrupolosamente alle modalità di screening previste: saranno ammessi cinque (5) Screening failure (come sopra definito) senza pre-approvazione da parte dello Sponsor, successivamente per poter procedere ad ulteriori screening sarà necessaria la pre-approvazione del Promotore dello studio.

Se nel corso dello svolgimento della Sperimentazione si rendesse necessario aumentare il supporto economico a favore dell'Ente, il Promotore potrà integrare il presente Contratto, prevedendo l'adeguato aumento del Budget qui allegato.

Gli importi per visita/paziente e esami del presente articolo, saranno corrisposti all'Ente a fronte di emissione di regolare fattura da parte dello stesso, sulla base di quanto maturato e rendicontato nel periodo di riferimento presentato dal Promotore.

Gli importi in questione saranno liquidati all'Ente entro **60** giorni fine mese data fattura utilizzando i riferimenti indicati nella stessa. L'Ente si impegna a fatturare con cadenza annuale quanto maturato nel periodo di riferimento.

Il prospetto/rendiconto giustificativo predisposto dal Promotore-dovrà essere inviato al seguente indirizzo: ufficio.sperimentazione@aob.it e nella causale di pagamento dovrà essere specificato: il cod. Protocollo e/o il titolo della sperimentazione, il n. EudraCT (se applicabile), il nome del P.I., la causale di riferimento del pagamento (tranche di pagamento, chiusura dello studio, etc.), il periodo di riferimento, il numero e il codice dei pazienti, il numero di esami suddiviso per tipologia e con il relativo costo unitario.

Le fatture verranno emesse a :

| | |
|------------------------|---|
| Intestatario | SOFAR S.p.A. |
| Indirizzo | Via Firenze 40 20060-Trezzano Rosa (MI) |
| P. IVA | 03428610152 |
| Mail di riferimento | fatture.fornitori@sofarfarm.it francesca.baldan@sofarfarm.it |
| Persona di riferimento | Dr.ssa Francesca Baldan |

Il Promotore provvederà a saldare la fattura emessa dall'Azienda mediante bonifico bancario utilizzando i seguenti riferimenti:

| | |
|----------------------------|------------------------------------|
| Ragione Sociale | AZIENDA OSPEDALIERA G. BROTZU, |
| Indirizzo | PIAZZALE RICCHI N. 1 |
| C.A.P. | 09121 |
| Città | CAGLIARI |
| Paese | ITALIA |
| Partita I.V.A. | 02315520920 |
| Nome banca | BANCO DI SARDEGNA SPA - AGENZIA 11 |
| Indirizzo banca | VIALE BONARIA -CAGLIARI |
| Codice ABI | 01015 |
| Codice CAB | 04800 |
| Numero di conto | 000070188763 |
| Codice BIC | SARDIT31100 |
| Codice IBAN | IT46C010150480000070188763 |
| Codice SWIFT | BPMOIT22XXX |
| Riferimenti amministrativi | ufficio.sperimentazione@aob.it |

Il pagamento finale verrà effettuato in ogni caso solamente dopo la consegna al Promotore di tutte le schede raccolte dati compilate e della risoluzione di eventuali *queries*.

I pagamenti effettuati per i servizi svolti dall'Ente (i) rappresentano il corretto valore di mercato di detti servizi, (ii) sono stati negoziati a condizioni commerciali normali e (iii) non sono stati definiti sulla base del volume o valore di prescrizioni o comunque in riferimento a tali prescrizioni od altre attività economiche che si generino fra le parti. A fronte delle attività svolte o delle spese sostenute, al cui pagamento il Promotore sia tenuto, né l'Ente né il Responsabile della Sperimentazione chiederanno altri rimborsi o corrispettivi ad altri soggetti.

Il compenso dovuto al Comitato Etico non è incluso nel contributo per soggetto e dovrà essere corrisposto separatamente dal Promotore o da un suo delegato direttamente al CE competente.

Art. 6 - Durata, Recesso e Risoluzione

Il presente Contratto decorre dalla data di ultima sottoscrizione e rimarrà in vigore sino all'effettiva conclusione della Sperimentazione presso l'Ente. La data di termine della sperimentazione è prevista indicativamente entro il **Dicembre 2019**.

L'Ente si riserva il diritto di risolvere il presente Contratto mediante comunicazione scritta e con preavviso di 30 giorni da inoltrare al Promotore con raccomandata A.R. nei casi di:

- Dichiarazione di fallimento o inizio di altra procedura concorsuale (concordato preventivo, amministrazione controllata, amministrazione straordinaria) nei confronti del Promotore;
- Insolvenza del Promotore, proposizione di concordati anche stragiudiziali con i creditori del Promotore o avvio di procedure esecutive nei confronti del Promotore;

- Cessione di tutti o di parte dei suoi beni ai creditori o definizione con gli stessi di un accordo per la moratoria dei debiti.

Il preavviso avrà effetto dal momento del ricevimento da parte del Promotore della comunicazione di cui sopra.

Il Promotore, ai sensi dell'art. 1373, comma secondo, c.c., si riserva il diritto di recedere dal presente Contratto in qualunque momento mediante comunicazione scritta inviata a mezzo raccomandata A.R. con preavviso di 30 giorni. Tale preavviso avrà effetto dal momento del ricevimento da parte dell'Ente di detta comunicazione.

In caso di recesso del Promotore sono comunque fatti salvi gli obblighi assunti e le spese effettuate dall'Ente alla data della comunicazione di recesso. In particolare il Promotore corrisponderà all'Ente tutte le spese documentate e non revocabili che questo abbia sostenuto al fine di garantire la corretta ed efficace esecuzione della Sperimentazione, nonché i compensi sino a quel momento maturati.

In caso di recesso anticipato, il Promotore, ha diritto di ricevere, quale proprietario a titolo originario, ogni risultato, anche parziale, ottenuto dall'Ente a seguito e nel corso della Sperimentazione.

Ciascuna delle Parti di cui al presente Contratto può interrompere la Sperimentazione in qualunque momento con effetto immediato qualora abbia motivo, valido e documentabile, di ritenere che la prosecuzione della Sperimentazione possa rappresentare un rischio non accettabile per la sicurezza e la salute dei pazienti.

In tutti i casi di interruzione o di risoluzione del presente Contratto, sarà attuata in ogni caso ogni precauzione per la massima tutela dei pazienti già coinvolti e comunque in accordo con quanto previsto dal protocollo approvato dal Comitato etico.

In caso di interruzione della Sperimentazione, il Promotore corrisponderà all'Ente i rimborsi delle spese e i compensi effettivamente maturati e documentati fino a quel momento.

Una volta effettuati i pagamenti, se dovesse emergere la possibilità che le visite effettuate per un qualsiasi soggetto arruolato, non siano state condotte in conformità con le normative vigenti e con il Protocollo da parte dello Sperimentatore o da persona da lui delegata, l'Istituto sarà tenuto a rimborsare i pagamenti effettuati da o per conto dello Sponsor relativi alle visite ritenute non conformi alle Normative e al Protocollo di studio.

Gli effetti del presente Contratto cesseranno automaticamente ai sensi degli Articoli da 1453 a 1462 del Codice Civile italiano nel caso in cui una delle parti non abbia risolto una violazione al presente Contratto entro trenta (30) giorni dal ricevimento dell'adeguata notifica scritta che specifica tale violazione dell'altra parte.

In particolare, il presente Contratto deve intendersi risolto di diritto ai sensi dell'art. 1456 c.c. qualora la Sperimentazione non venga condotta in conformità al D. Lgs. n. 200 del 6 Novembre 2007, al D.Lgs. n. 211 del 24 Giugno 2003 e alle norme di Buona Pratica Clinica in vigore.

In caso di risoluzione del presente Contratto l'Ente avrà diritto al rimborso delle spese effettivamente sostenute e ad un compenso proporzionale all'attività svolta sino al momento della risoluzione.

Nel caso in cui i termini o le disposizioni contenuti in questa Convenzione divergano dai termini e dalle disposizioni del Protocollo, i termini e le disposizioni di questa Convenzione regoleranno le questioni di tipo legale e commerciale, mentre i termini e le disposizioni del Protocollo regoleranno la ricerca tecnica e le questioni di tipo scientifico.

Art. 7 - Copertura assicurativa

Il Promotore dichiara di aver stipulato polizza assicurativa per la responsabilità civile verso terzi, a copertura del rischio di eventuali danni derivanti ai pazienti dalla partecipazione alla Sperimentazione secondo quanto previsto dal D.M. 14 Luglio 2009. Il certificato assicurativo è stato ritenuto adeguato e approvato dal Comitato Etico.

La copertura assicurativa è garantita rispetto alle ipotesi di responsabilità civile del Promotore, del Responsabile della Sperimentazione e degli altri Sperimentatori coinvolti presso il Centro dell'Ente.

Art. 8- Relazione finale ed utilizzazione dei risultati

Il Promotore assume la responsabilità della preparazione del rapporto clinico finale e dell'invio tempestivo al Responsabile della Sperimentazione ed al Comitato Etico del riassunto dei risultati della Sperimentazione stessa.

L'Ente, per il tramite del Responsabile della Sperimentazione, è tenuto a mettere a disposizione del Promotore ogni risultato della Sperimentazione, consegnando una relazione scientifica debitamente sottoscritta e redatta nel rispetto di quanto richiesto dal Protocollo, dalla Buona Pratica Clinica e dalla normativa in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali.

Tutti i dati, i risultati, le invenzioni, siano esse brevettabili o meno, ottenuti nel corso o derivanti dall'esecuzione della Sperimentazione, sono di proprietà esclusiva del Promotore, salvo il diritto degli inventori di esserne riconosciuti autori, e potranno essere dallo stesso liberamente utilizzati in Italia e all'estero. Su richiesta e a spese del Promotore, l'Ente richiederà al personale di redigere dei documenti e intraprendere tutte le altre azioni che il Promotore ritenga necessarie o opportune per ottenere, registrare e far rispettare i brevetti e i diritti di copyright.

L'Ente dichiara altresì di non avere diritto ad alcuna royalty o altri compensi addizionali, oltre al compenso previsto dal presente Contratto, in relazione all'esercizio dei diritti di utilizzo o sfruttamento da parte del Promotore dei risultati e/o invenzioni derivanti dalla Sperimentazione.

L'Ente potrà utilizzare in modo gratuito i risultati della Sperimentazione per propri scopi interni, scientifici e di ricerca, che non abbiano carattere commerciale (es. seminari, congressi, convegni e attività didattico-istituzionale), ma sempre nei limiti di quanto stabilito dal successivo articolo 49. La facoltà di utilizzo dei risultati della Sperimentazione deve comunque essere esercitata nel rispetto dei limiti imposti dalla necessità

di garantire la segretezza degli stessi e la tutela brevettuale dei relativi diritti di proprietà intellettuale del Promotore.

Le Parti riconoscono reciprocamente che resteranno titolari dei diritti di proprietà industriale e intellettuale relativi alle proprie pregresse conoscenze (background knowledge) e alle proprie conoscenze sviluppate o ottenute nel corso della Sperimentazione, ma a prescindere e indipendentemente dalla sua conduzione (sideground knowledge).

Le disposizioni del presente articolo resteranno valide e efficaci anche dopo la risoluzione o la cessazione degli effetti del presente Contratto.

Art. 9- Segretezza e Diffusione dei dati

L'Ente si impegna ad osservare e a fare osservare al Responsabile della Sperimentazione, agli Sperimentatori partecipanti e agli ulteriori propri dipendenti coinvolti nella Sperimentazione, durante l'esecuzione della Sperimentazione e successivamente alla sua conclusione, il segreto rispetto a fatti, informazioni, cognizioni, dati e documenti (qui di seguito "Informazioni") di cui vengano direttamente a conoscenza o che vengano comunicati dal Promotore in relazione all'esecuzione della Sperimentazione e al presente Contratto, non divulgando tali Informazioni a terzi finché non saranno rese di pubblico dominio dal Promotore.

L'Ente, il Responsabile della Sperimentazione, gli Sperimentatori partecipanti e gli altri dipendenti dell'Ente coinvolti nella Sperimentazione sono tenuti altresì a non utilizzare le Informazioni comunicate dal Promotore per scopi diversi da quelli per i quali sono state fornite, ma ad impiegarle ai fini esclusivi della Sperimentazione.

Tale obbligo di riservatezza non riguarda le Informazioni che al momento della comunicazione da parte del Promotore fossero già in possesso dell'Ente e ciò sia dimostrabile, divenissero di pubblico dominio non per colpa dell'Ente o fossero rivelate all'Ente da una terza parte non vincolata da obblighi di segretezza.

Le Parti riconoscono che le informazioni riservate e confidenziali fornite all'altra Parte per l'esecuzione della Sperimentazione sono di proprietà esclusiva della Parte che le ha rivelate.

In caso di specifica richiesta da parte del titolare, ciascuna Parte è tenuta a restituire le Informazioni riservate e confidenziali ricevute.

Le Parti sono tenute a conservare le Informazioni riservate e confidenziali utilizzando adeguate modalità di conservazione e le necessarie precauzioni, con la diligenza richiesta dalle circostanze.

Le Parti non possono riprodurre in alcun modo o attraverso alcun mezzo le Informazioni riservate e confidenziali.

Le Parti si impegnano, inoltre, a trattare i dati personali di cui vengano per qualsiasi motivo a conoscenza durante la Sperimentazione in conformità a quanto disposto dal **Regolamento UE 679/2016 “Regolamento generale sulla Protezione dei Dati (GDPR)”** il D. Lgs. n. 196 del 30 Giugno 2003 emendato dal D. Lgs. 101/2018 e s.m.i., nonché delle Linee Guida emanate dal Garante per il trattamento dei dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali (Deliberazione n. 52 del 24 Luglio 2008).

Le Parti garantiscono l'adeguata e corretta diffusione e pubblicazione dei risultati della Sperimentazione. Il Promotore, ai sensi della citata Circolare Ministeriale n. 6 del 02 Settembre 2002 e del D.M. 21 Dicembre 2007, è tenuto a rendere pubblici tempestivamente, non appena disponibili da parte di tutti i Centri partecipanti e comunque non oltre 12 mesi dalla conclusione della Sperimentazione.

Ai sensi dell'art. 5, comma terzo, lett. c) del D.M. 12 Maggio 2006, il Responsabile della Sperimentazione ha diritto di diffondere e pubblicare, senza limitazione alcuna, i risultati della Sperimentazione ottenuti presso l'Ente, nel rispetto delle disposizioni vigenti in materia di riservatezza dei dati sensibili, di protezione dei dati personali e di tutela brevettuale, nonché nel rispetto dei termini e delle condizioni di cui al presente Contratto.

Per garantire la correttezza della raccolta e la veridicità dell'elaborazione dei dati, il Responsabile della Sperimentazione dovrà trasmettere al Promotore copia del documento oggetto di presentazione o di pubblicazione almeno 60 giorni prima della sua presentazione o pubblicazione.

Il Promotore avrà 45 giorni, dal ricevimento del manoscritto, per poter suggerire modifiche al Responsabile della Sperimentazione. Nel caso in cui dovessero sorgere questioni relative all'integrità scientifica del documento e/o questioni afferenti gli aspetti regolatori, il Promotore provvederà al riesame del documento unitamente al Responsabile. Il Responsabile accetterà di effettuare le modifiche suggerite dal Promotore o di includere i suggerimenti del Promotore nella pubblicazione o presentazione, se non in contrasto con l'attendibilità dei dati, con i diritti, la sicurezza e il benessere dei pazienti.

Il Promotore riconosce di non aver diritto di chiedere l'eliminazione delle informazioni contenute nel documento e non dovrà modificarne il contenuto, salvo quando tali richieste e modifiche siano necessarie ai fini della validità scientifica, della tutela della riservatezza dei dati, della protezione dei dati personali e della tutela brevettuale.

Il Promotore, allo scopo di presentare una richiesta di brevetto e qualora risulti necessario, potrà chiedere al Responsabile della Sperimentazione di differire di ulteriori 90 giorni la pubblicazione o presentazione del documento. Il Responsabile della Sperimentazione non potrà pubblicare i dati del proprio Centro sino a che tutti i risultati della Sperimentazione (pubblicazione multicentrica) siano stati integralmente pubblicati ovvero per almeno 12 mesi dalla conclusione della Sperimentazione, dalla sua interruzione o chiusura anticipata.

Laddove la pubblicazione multicentrica ad opera del Promotore, o del terzo da questi designato, non venga effettuata entro dodici (12) mesi dalla fine della Sperimentazione multicentrica, lo Sperimentatore potrà pubblicare i risultati ottenuti presso l'Azienda, nel rispetto di quanto contenuto nel presente articolo.

Art. 10 - Tutela della Privacy

Le Parti si impegnano a rispettare le Leggi Privacy (come di seguito definite), con particolare riferimento ai profili relativi alle modalità di trattamento dei dati, ai requisiti dei dati, alla designazione di Incaricati e

Responsabili, alla custodia e alla sicurezza delle informazioni. Le Parti riconoscono che agire in piena conformità alle Leggi Privacy è una condizione essenziale per la corretta esecuzione della Sperimentazione.

L'Ente garantisce, per sé e per il Responsabile della Sperimentazione, di essere pienamente a conoscenza di tutti gli obblighi derivanti da qualsiasi normativa applicabile relativa al segreto professionale in campo medico e alla protezione dei dati personali dei pazienti, inclusi a titolo esemplificativo la Direttiva 95/46/CE del 24 Ottobre 1995, il D. Lgs. n. 196 del 30 Giugno 2003 emendato dal D. Lgs. 101/2018 e s.m.i., il **Regolamento UE 679/2016 “Regolamento generale sulla Protezione dei Dati (GDPR)”**e s.m.i., i provvedimenti, le linee guida e le autorizzazioni generali del Garante per la Protezione dei Dati Personali, quali le Linee Guida per il trattamento dei dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali di cui alla Deliberazione n. 52 del 24 Luglio 2008, e l'Autorizzazione generale al trattamento dei dati genetici nella sua ultima revisione vigente (collettivamente "Leggi Privacy").

Le Parti si impegnano, ciascuna per quanto di propria competenza, a mantenere la riservatezza e ad adottare ogni misura di sicurezza tecnica e organizzativa imposta dalla normativa in materia di sperimentazioni cliniche e dalle relative linee guida per proteggere i dati raccolti nell'esecuzione della Sperimentazione contro accidentali o illegittime distruzioni, accidentali perdite e danni, alterazioni, divulgazioni o accessi non autorizzati e contro ogni altra illegittima e non autorizzata forma di trattamento.

Le Parti riconoscono reciprocamente che per lo svolgimento della Sperimentazione l'(Ente) e il Promotore agiranno quali Titolari autonomi del trattamento, ciascuno per quanto attiene il proprio ambito di competenza.

Il promotore dichiara che la CRO 1MED SA è stata nominata responsabile del trattamento dal Promotore ai sensi del Regolamento UE 679/2016 “Regolamento generale sulla Protezione dei Dati (GDPR) per seguire tutte le attività concernenti il Trattamento dei dati relativi all'attuazione dello Studio, comprese le attività di monitoraggio, accesso alla documentazione dello Studio e comunicazione dei dati ai sensi della legge applicabile, compresa la comunicazione alle autorità e agli enti competenti a livello nazionale ed estero, inclusa la Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti d'America.

L'Ente dichiara di nominare il Responsabile del Trattamento ai sensi **Regolamento UE 679/2016 “Regolamento generale sulla Protezione dei Dati (GDPR)** il Responsabile della Sperimentazione per seguire tutte le attività concernenti il Trattamento dei dati relativi all'attuazione della Sperimentazione, comprese le attività di monitoraggio, accesso alla documentazione della Sperimentazione e comunicazione dei dati ai sensi della legge applicabile, compresa la comunicazione alle autorità e agli enti competenti a livello nazionale ed estero, inclusa la Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti d'America.

Analogamente il Promotore dichiara di nominare Responsabile Esterno del Trattamento la **CRO 1MED SA.**

Le Parti si impegnano affinché tutto il proprio personale coinvolto nello svolgimento della Sperimentazione e nell'esecuzione del presente Contratto rispetti le Leggi Privacy e le istruzioni del Promotore relativamente alla protezione dei dati personali, inclusi gli aspetti relativi alla sicurezza e alla confidenzialità dei dati.

L'Ente consentirà alla CRO e/o al Promotore (per il tramite del Monitor incaricato) di avere accesso ai dati clinici (incluse le cartelle cliniche) e ad ogni altra informazione che possa essere rilevante per la Sperimentazione, rispettando le misure di sicurezza e la confidenzialità dei dati.

L'Ente e il Responsabile della Sperimentazione si impegnano ad informare in modo chiaro e completo ogni paziente circa natura, finalità, risultati, conseguenze, rischi e modalità del trattamento dei 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 nella forma approvata dal Comitato Etico e conforme alle indicazioni normative vigenti: (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, alla CRO e/o al Promotore (o alle società del gruppo), alle società che collaborano a livello nazionale ed internazionale all'esecuzione di specifiche attività relative alla Sperimentazione (per es. il Laboratorio Centralizzato), alle competenti autorità e/o ad altre istituzioni, anche al di fuori della Unione Europea, in conformità alle Leggi Privacy.

Il Promotore/CRO potrà trasmettere i dati ad altre affiliate del gruppo e a terzi operanti per suo conto, anche all'estero, in paesi al di fuori dell'Unione Europea che non offrono lo stesso livello di tutela della privacy garantito in Europa. In questo caso il Promotore/CRO adotterà tutte le misure necessarie al fine di garantire un adeguato livello di tutela della privacy

Le obbligazioni e le previsioni del presente articolo continueranno ad essere valide ed efficaci anche successivamente al termine del presente Contratto e/o dei suoi effetti, indipendentemente dalla causa per cui sia intervenuto.

Art. 11- Modifiche

Il presente Contratto costituisce l'intero accordo tra le Parti.

Il Contratto può essere modificato solo con il consenso di entrambe le Parti. Le eventuali modifiche saranno oggetto di atto integrativo al presente Contratto e decorreranno dalla data della loro sottoscrizione.

Le parti si danno reciprocamente atto che la presente 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. 12- Disciplina anti corruzione

L'Ente e il Promotore/CRO si impegnano a rispettare la normativa anticorruzione applicabile in Italia.

Il Promotore dichiara di aver adottato attività di vigilanza e controllo ai fini del rispetto e dell'attuazione delle previsioni del D. Lgs. 8 giugno 2001 n. 231, nonché, in quanto applicabili e non in contrasto con la normativa vigente in Italia, i principi del Foreign Corrupt Practices Act degli Stati Uniti, e loro successive modifiche ed integrazioni. L'Ente e le sue strutture cliniche ed amministrative, si impegnano a collaborare in buona fede, nei limiti di quanto previsto dalla normativa italiana di cui sopra, con il personale ed il management del Promotore al fine di facilitare la piena e corretta attuazione degli obblighi che ne derivano e l'attuazione delle procedure operative a tal fine messe a punto dal Promotore.

Ai sensi e per gli effetti della L. n. 190 del 06 Novembre 2012 ("Legge Anticorruzione") e sue successive modificazioni, l'Ente dichiara di avere adottato il Piano Triennale per la Prevenzione della Corruzione e Trasparenza (P.T.P.C.T.), aggiornamento 2017-2019 con provvedimento n.191 del 31/01/2017 L'Ente si impegna a non effettuare pagamenti diretti od indiretti di denaro od altre utilità (cumulativamente "Pagamenti") ad alcun Funzionario Pubblico (come in appresso definito), e a non ricevere Pagamenti da alcun Funzionario Pubblico, ove tali Pagamenti siano finalizzati ad influenzarne le decisioni o l'attività con riferimento all'oggetto del presente accordo od ogni altro aspetto dell'attività del Promotore.

Per "Funzionario Pubblico" si intende qualsiasi persona ricompresa nella definizione di "pubblico ufficiale" di cui all'art. 357 del Codice Penale, incluse, a titolo esemplificativo e non limitativo, (i) persone che agiscano quali funzionari, impiegati o dipendenti a qualsivoglia titolo di un Governo o di un'organizzazione pubblica internazionale, o (ii) rappresentanti o funzionari di partiti politici o candidati ad incarichi politici od amministrativi pubblici. L'Ente s'impegna ad informare immediatamente il Promotore circa ogni eventuale violazione del presente articolo di cui venga a conoscenza ed a rendere disponibile il Promotore od ai suoi incaricati tutti i dati informativi e la documentazione per ogni opportuna verifica.

La violazione di quanto previsto da questo articolo costituisce grave inadempimento del presente Contratto ai sensi e per gli effetti di cui all'art. 1456 c.c., risultando pregiudicato il rapporto di fiducia tra le Parti.

Art. 13- Trasferimento diritti

Il presente Contratto ha carattere fiduciario e, pertanto, l'Ente non può cedere o trasferire lo stesso a terzi, senza il preventivo consenso del Promotore.

L'Ente acconsente a che il Promotore possa cedere e/o trasferire i diritti e gli obblighi a lui pervenuti direttamente od indirettamente dalla firma del presente Contratto ad un suo successore o ad una società collegata, a condizione che il cessionario accetti tutte le condizioni e i termini del presente Contratto.

Art. 14- Oneri 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 D.P.R. 26/10/1972 n. 642 e s.m.i., e verrà assoggettato a registrazione solo in caso d'uso ai sensi

dell'art. 5, comma secondo, T.U. delle disposizioni concernenti l'imposta di registro, approvato con D.P.R. 26/4/1986 n. 131.

Le spese di bollo sono a carico del Promotore mentre quelle di registrazione sono a carico della Parte richiedente.

Il presente Contratto viene redatto in n. 3 (tre) copie di cui 2 (due) originali in bollo.

Art. 16 - Foro competente

Il presente Contratto è disciplinato dalla legge italiana.

Per ogni eventuale controversia relativa all'interpretazione e/o esecuzione del presente Contratto è competente in via esclusiva il Foro di Cagliari.

....., li

Per il Promotore

Rappresentante legale

Ing. Anna Labruzzo _____

....., li

Per l'Ente

Il Direttore Generale

Dott.ssa Graziella Pintus

Azienda Ospedaliera G. Brotzu

....., li

per accettazione e presa visione

Lo Sperimentatore Responsabile

Dott. Paolo Usai Satta _____

Azienda Ospedaliera G. Brotzu

....., li

Allegato "A" Budget (a cura del Promotore)

A copertura dei costi derivanti e/o generati dalla Sperimentazione, per ogni paziente eleggibile e valutabile incluso e trattato secondo il Protocollo e per il quale sarà consegnata/trasmessa la relativa CRF ("Case Report Form") completata e ritenuta valida dal Promotore, all'Ente verranno corrisposti gli importi sotto indicati, in base alle attività svolte (importi in Euro, IVA esclusa). Il corrispettivo totale a paziente completato e valutabile sarà di Euro 1000,00 + IVA.

Per i pazienti che termineranno il trattamento prima di quanto previsto dal Protocollo, il Promotore riconoscerà all'Ente una quota proporzionalmente calcolata sulla base dei trattamenti effettivamente eseguiti da ciascun paziente, secondo lo schema sotto riportato:

| Visita | Compenso/paziente | Esami di Laboratorio secondo Regolamento A.O. Brotzu | Totale Generale |
|---------------|-------------------|--|---------------------------|
| Visita 1* | € 179,37 | € 20,63* | € 200 |
| Visita 2 | € 200 | - | € 200 |
| Visita 3 | € 200 | - | € 200 |
| Visita 4* | € 179,37 | € 20,63* | € 200 |
| Visita 5* | € 179,37 | € 20,63* | € 200 |
| TOTALE | € 938,11 | € 61,89 | € 1000,00 + I.V.A. |

L'Ente verrà rimborsato per tutti gli Screening failure effettuati al 100% del costo della "visita 1" (€ 200,00) e si atterrà scrupolosamente alle modalità di screening previste: saranno ammessi cinque (5) screening failure (come sopra definito) senza pre-approvazione da parte dello Sponsor, successivamente per poter procedere ad ulteriori screening sarà necessaria la pre-approvazione del Promotore dello studio.

In relazione alle specifiche attività oggetto del presente Contratto, il Promotore si impegna a riconoscere all'Ente, per tramite della quota prevista per ogni paziente, i seguenti importi per il rimborso degli esami in base al Regolamento per la Ricerca e la Sperimentazione Clinica nell'Azienda Ospedaliera Brotzu di Cagliari adottato con Delibera 2408 del 18/12/2007.

secondo la tabella seguente.

| Tipologia di prestazione (costo basato su Tariffario Regione Sardegna) | Quantità/paziente | Tariffa Costo secondo Regolamento aziendale AOBrotzu |
|--|-----------------------------------|--|
| 1 GLUCOSIO [S/P/U/dU/La] codice internazionale 90.27.1 costo unitario 1,69 € | 3 (Visita 1, Visita 4 e Visita 5) | 1,94 € *3= 5,83 € |
| 2 UREA [S/P/U/dU] codice internazionale 90.44.1 costo unitario 1,69 € | 3 (Visita 1, Visita 4 e Visita 5) | 1,94 € *3= 5,83 € |
| 3 ASPARTATO AMINOTRANSFERASI (AST) (GOT) [S] codice internazionale 90.09.2 costo unitario 1,66 € | 3 (Visita 1, Visita 4 e Visita 5) | 1,91 € *3= 5,73 € |

| | | |
|--|-----------------------------------|----------------------------|
| 4 ALANINA AMINOTRANSFERASI (ALT) (GPT) [S/U] codice internazionale 90.04.5 costo unitario 1,66 € | 3 (Visita 1, Visita 4 e Visita 5) | 1,91 € *3= 5,73 € |
| 5 BILIRUBINA TOTALE codice internazionale 90.10.4 costo unitario 1,70 € | 3 (Visita 1, Visita 4 e Visita 5) | 1,96 € *3= 5,87 € |
| 6 FOSFATASI ALCALINA codice internazionale 90.23.5 costo unitario 2,43 € | 3 (Visita 1, Visita 4 e Visita 5) | 2,79 €*3= 8,38 € |
| 7 CREATININA [S/U/dU/La] codice internazionale 90.16.3 costo unitario 1,64 € | 3 (Visita 1, Visita 4 e Visita 5) | 1,89 € *3= 5,66 € |
| 8 EMOCROMO: Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L. codice internazionale 90.62.2 costo unitario 4,13 € | 3 (Visita 1, Visita 4 e Visita 5) | 4,75 €*3= 14,25 € |
| 9 PIASTRINE (Conteggio) [(Sg)] codice internazionale 90.71.3 costo unitario 1,34 € | 3 (Visita 1, Visita 4 e Visita 5) | 1,54 €*3= 4,62 € |
| Totale | | 20,63 € *3= 61,89 € |

**