AO Brotzu

Adottata dal DIRETTORE GENERALE in data 20 FEB. 2019

Deliberazione 459

OGGETTO: Autorizzazione allo studio dal titolo: "Efficacia e sicurezza di bumetanide in formulazione liquida orale in bambini ed adolescenti dai 7 ai 17 anni con Disturbi dello Spettro Autistico (DSA). *Studio della durata di 6 mesi randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, multicentrico, a gruppi paralleli per valutare l'efficacia e la sicurezza di bumetanide da 0,5 mg due volte al giorno seguito da un periodo in aperto di trattamento di bumetanide (0,5 mg due volte al giorno) ed un periodo di 6 settimane dopo l'interruzione del trattamento*". Codice Protocollo: CL3-95008-001. N. EudraCT: 2017-004419-38. Responsabile: Prof. Alessandro Zuddas. Promotore: Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.). U.O.: SC Clinica di Neuropsichiatria Infantile e dell'Adolescenza. P.O.: Microcitemico A. Cao.

Pubblicata all'Albo Pretorio dell'Azienda a partire da 25 FEB. 2019 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. 2.5 al verbale n. 21 della riunione del Comitato Etico del 23/10/2018, del quale si allega copia al presente atto per farne parte integrante e sostanziale, di approvazione dello studio con prescrizioni;

l'allegato n. 2.21 al verbale n. 02 della riunione del Comitato Etico del 31/01/2019, del quale si allega copia al presente atto per farne parte integrante e sostanziale, di presa d'atto dell'adempimento alle richieste precedentemente formulate con approvazione definitiva 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;

M.M.
DA

AO Brotzu

segue deliberazione n. 459 del 20 FEB. 2019

DELIBERA

Per le motivazioni espresse in premessa:

- di provvedere all'autorizzazione allo studio dal titolo "Efficacia e sicurezza di bumetanide in formulazione liquida orale in bambini ed adolescenti dai 7 ai 17 anni con Disturbi dello Spettro Autistico (DSA). *Studio della durata di 6 mesi randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, multicentrico, a gruppi paralleli per valutare l'efficacia e la sicurezza di bumetanide da 0,5 mg due volte al giorno seguito da un periodo in aperto di trattamento di bumetanide (0,5 mg due volte al giorno) ed un periodo di 6 settimane dopo l'interruzione del trattamento*". Codice Protocollo: CL3-95008-001. N. EudraCT: 2017-004419-38. Responsabile: Prof. Alessandro Zuddas. Promotore: Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.). U.O.: SC Clinica di Neuropsichiatria Infantile e dell'Adolescenza. P.O.: Microcitemico A. Cao;
- di provvedere all'autorizzazione della convenzione economica per lo studio in oggetto;
- di dare atto che la presente Deliberazione non comporta ulteriori costi a valere sul bilancio aziendale.

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO
Dott.ssa Laura Balata

IL DIRETTORE SANITARIO
Dott. Vinicio Atzeni

IL DIRETTORE GENERALE
Dott.ssa Graziella Pintus

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

AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA DI CAGLIARI

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

CAGLIARI, 25/10/2018 PROT. PG/2018/15525

ALLEGATO N° 2.5
al VERBALE N.21 della Riunione del 23 ottobre 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:

Efficacia e sicurezza di bumetanide in formulazione liquida orale in bambini ed adolescenti dai 7 ai 17 anni con Disturbi dello Spettro Autistico (DSA). Studio della durata di 6 mesi randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, multicentrico, a gruppi paralleli per valutare l'efficacia e la sicurezza di bumetanide da 0,5 mg due volte al giorno seguito da un periodo in aperto di trattamento di bumetanide (0,5 mg due volte al giorno) ed un periodo di 6 settimane dopo l'interruzione del trattamento.
Codice Protocollo: **CL3-95008-001**
Codice EudraCT: **2017-004419-38**
Responsabile della Sperimentazione: **Prof. Alessandro Zuddas**
Reparto di Sperimentazione: **N.P.I.**
Presidio Ospedaliero: **Microcitemico**
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. Autorizzazione AIFA del 21/9/18 e allegato 1 con obiezioni motivate e risposta del promotore del 6/9/18
2. Lettera di trasmissione del 28/5/18
3. Lettera di trasmissione del 21/6/18 – documentazione **integrativa**
4. CTA *form* - appendice 5 firmata del 28/5/18
5. CTA *form* - appendice 5 firmata del 21/6/18 – documentazione **integrativa**
6. IB S95008 v. 1 del 17/1/18
7. *Addendum* n° 1 all'IB del 4/5/18
8. Allegato A1 del 12/6/18 – documentazione **integrativa**
9. Allegato M del 30/5/18 – documentazione **integrativa**
10. Protocollo emendato, v. finale del 16/5/18
11. Sinossi del protocollo emendato n° 1 del 16/5/18
12. Emendamento sostanziale n° 1 del protocollo del 16/5/18
13. Appendice 6 - Parere favorevole del Comitato Etico Regionale per la Sperimentazione Clinica della Regione Toscana – sezione CE Pediatrico in data 03/07/2018
14. *Administrative structure of the clinical study protocol del 16/4/18*

15. Assenso per i pazienti 7-8 anni, v. finale del 27/2/18
16. Assenso per i pazienti 9-11 anni, v. finale del 4/5/18
17. Assenso per i pazienti 12-18 anni, v. finale del 16/5/18
18. ICF genitori-tutore v. finale del 16/5/18
19. ICF genitori-tutore v. finale del 16/5/18 – documentazione **integrativa**
20. ICF *caregiver* v. finale del 25/4/18
21. ICF per il/la partecipante che diventa maggiorenne v. finale del 16/5/18
22. Informativa per il trattamento dei dati personali v. finale del 23/5/18
23. Lettera Informativa al medico di medicina generale e/o al pediatra di libera scelta v. 1 del 16/5/18
24. Polizza assicurativa con HDI-Global SE del 21/5/18
25. EQ-5D-3L vf 14-05-18 - questionario sulla salute
26. PedsQL, *Paediatric Quality of Life Inventory* o questionario sulla qualità della vita in età pediatrica, v. f. del 19/4/16 – modulo per pazienti con 8-12 anni; modulo per pazienti con 13-18 anni
27. CARS2-HF (*Childhood Autism Rating Scale – High Functioning Version*) v. f. del 22/5/18
28. CARS2-QPC (*Childhood Autism Rating Scale – Questionnaire for parents or caregivers*) v. f. del 22/5/18
29. CARS2-ST (*Childhood Autism Rating Scale – Standard Version*) v. f. del 22/5/18
30. Impressione Clinica Globale (C.G.I.), v. finale del 14/5/18
31. C-SSRS - *Columbia Suicide Severity Rating Scale Children's version* o scala della *Columbia University* per la valutazione della gravità del rischio di suicidio – visita iniziale v. f. del 23/4/14 e dall'ultima visita v. f. del 17/2/14
32. PAERS – *Paediatric Adverse Event Rating Scale o* scala di valutazione per gli eventi avversi in pediatria, v. del 7/5/18 – modulo per il medico; modulo per i genitori; modulo per il minore.
33. WHOQOL-BREF – questionario per la qualità della vita dell'OMS breve, v. del 7/5/18
34. Vineland-II (scala del comportamento adattativo – VABS) v. f. del 22/5/18
35. SRS-2 (*Social Responsiveness Scale*, ed. 2), v. scuola v. f. del 15/5/18
36. Questionario sulla confezione e palatabilità della soluzione di bumetanide 0,5 mg/ml
37. Stadi di Tanner per pazienti di sesso femminile v. del 7/5/18
38. Stadi di Tanner per pazienti di sesso maschile v. del 7/5/18
39. Bozza del contratto per la conduzione della sperimentazione clinica 15/5/18 - Schema di contratto vers.1.0 del 6/3/18 + comodato d'uso
40. Diario del partecipante per l'assunzione del farmaco in studio (da w000 a w012; da w012 a w026; da w026 a w038; da w038 a w52)
41. eCRF draft version (V0.1)
42. *Participant card* - cartoncino per il partecipante allo studio v. finale V01 del 16/5/18
43. *Investigator list* del 16/5/18
44. CV del Prof. A. Zuddas al 15/10/17
45. Appendice 15 del 30/5/18 – documentazione **integrativa**
46. Ricevuta oneri di pagamento al CE del 14/5/18
47. Manuale d'uso di OMRON M2 HEM-7121
48. Guida d'uso a Schiller Cardiovit FT-1
49. Elenco della documentazione sottomessa
50. Elenco della documentazione **integrativa** sottomessa.
51. Richiesta di approvazione indirizzata al Direttore Sanitario del 05/07/2018
52. Approvazione del Direttore Sanitario del 01/10/2018

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 CON PRESCRIZIONI

la richiesta in oggetto

Si richiede:

Chiarimenti sul lo studio

- In caso di pazienti sintomatici è prevista una rescue therapy nel braccio trattato con placebo?
- Data l'estensione del trattamento (vedi disegno dello studio), chiarire se è prevista un analisi ad interim per valutarne l'efficacia?
- lo studio viene eseguito su una popolazione pediatrica, si richiede un aggiornamento della copertura postuma dell'assicurazione (da 3 a 10 anni)
- qualora il soggetto migliorasse durante la terapia, è etico interromperla alla fine dello studio? ,

Osservazioni generali sui consensi

- Nei vari consensi si dichiara varie volte che il bumetanide è un farmaco diuretico utilizzato nell'adulto (vedi ad es. pag.2 di 17 dell'ICF per i genitori/tutore, pag 5/10 dell'ICF del *caregiver* , pag. 7/15 dell'ICF_per il partecipante che diviene maggiorenne, pag 2/9 assenso del paziente 9-11 anni 12-18 anni) ma, in base all'AIFA, la sua AIC è stata revocata, si richiede di modificare le informazioni riportate.
- Valutare l'adeguatezza dell' utilizzo di un singolo metodo contracettivo

Nei vari consensi sono riportate le seguenti frasi:

se dovessero essere richieste delle analisi per lo studio saranno eseguite prima della distruzione del campione

abbiamo compreso che in caso di ritiro del consenso i suoi campioni saranno conservati e distrutti solo una volta completate le analisi obbligatorie si richiedono delucidazioni in merito

Foglio informativo e modulo di consenso informato del genitori-tutore:

-terapie alternative: nonostante non vi sia uno standard of care, sarebbe opportuno specificare le altre terapie sintomatiche utilizzate.

- inserire numero di polizza assicurativa nella sezione appropriata, aggiornare la validità della copertura postuma (pag. 13/17).

-Eliminare la richiesta dell'indirizzo dei genitori, e della data di nascita del paziente (quest'ultima può essere sostituita dal solo anno di nascita), a pag. 16/17.

-Inserire anche un recapito telefonico (a pag. 16/17) in caso di necessità da parte dei familiari/caregiver/paziente di contattare lo sperimentatore durante lo studio.

Foglio informativo e modulo di consenso informato del caregiver:

- in caso di ritiro del caregiver (vedi pag. 4/10) chiarire quale iter seguirebbe il bambino
- eliminare l'indirizzo del paziente a pag. 9/10
- chiarire meglio cosa si intende con la seguente frase a pag. 9/10: "*confermo che non cercherò di porre delle restrizioni sull'utilizzo dei risultati dello studio*".

OSSERVAZIONI ALL'ASSENSO:

- Si richiede vista la popolazione dei pazienti l'uso di una terminologia comprensibile
- **Assenso per partecipanti dai 12 ai 18 anni**
- inserire nell'assenso per partecipanti dai 12 ai 18 anni i riferimenti della polizza assicurativa (numero polizza e copertura postuma aggiornata.

Foglio informativo e modulo di consenso informato per il partecipante che diviene maggiorenne:

- terapie alternative: nonostante non vi sia uno standard of care, sarebbe opportuno specificare le altre terapie sintomatiche utilizzate.
- inserire le varie informazioni relative alla polizza assicurativa (compagnia numero polizza e copertura postuma) pag. 12/15.
- eliminare la richiesta dell'indirizzo del paziente, a pag. 14/15.

Informativa per il trattamento dei dati: sostituire data di nascita con anno di nascita (pag. 2/5).

Lettera informativa al medico di medicina generale e/o Pediatra di libera scelta

- Riportare la sezione relativa alle interazioni farmacologiche del farmaco oggetto di sperimentazione

Per quanto attiene l'emendamento sostanziale n° 1 del protocollo del 16.5.18

- si richiede che venga fornita l'appendice 9

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

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

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

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

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

Il Presidente
Prof. Ernesto d'Aloja

Firmato digitalmente da

ERNESTO D'ALOJA

CN = D'ALOJA ERNESTO
O = non presente
SerialNumber = IT:DLJRST60C24H501I
C = IT

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 – 23 ottobre 2018

2.5) Esame dello studio dal titolo: **Efficacia e sicurezza di bumetanide in formulazione liquida orale in bambini ed adolescenti dai 7 ai 17 anni con Disturbi dello Spettro Autistico (DSA). Studio della durata di 6 mesi randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, multicentrico, a gruppi paralleli per valutare l?efficacia e la sicurezza di bumetanide da 0,5 mg due volte al giorno seguito da un periodo in aperto di trattamento di bumetanide (0,5 mg due volte al giorno) ed un periodo di 6 settimane dopo l'interruzione del trattamento.**
Codice Protocollo: **CL3-95008-001**
Codice EudraCT: **2017-004419-38**
Responsabile della Sperimentazione: **Prof. Alessandro Zuddas**
Reparto di Sperimentazione: **N.P.I.**
Presidio Ospedaliero: **Microcitemico**
Azienda di appartenenza: **AOB Cagliari**

PARERE: f approva con emendamenti

COMPONENTI EFFETTIVI DEL COMITATO ETICO

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

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

FOGLIO FIRME RIUNIONE COMITATO ETICO
23 ottobre 2018

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

Il Presidente
Prof. 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° 21
DEL 23/10/2018

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 CAGLIARI, 23/10/2018

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° 21
DEL 23/10/2018

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 Samassi 23/10/2018

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

Riunione del 31/01/2019

Cagliari, 31/01/2019 **Prot. PG/2019/1558**

Oggetto: presa d'atto

2.21) Riesame dello studio dal titolo: **Efficacia e sicurezza di bumetanide in formulazione liquida orale in bambini ed adolescenti dai 7 ai 17 anni con Disturbi dello Spettro Autistico (DSA). Studio della durata di 6 mesi randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, multicentrico, a gruppi paralleli per valutare l?efficacia e la sicurezza di bumetanide da 0,5 mg due volte al giorno seguito da un periodo in aperto di trattamento di bumetanide (0,5 mg due volte al giorno) ed un periodo di 6 settimane dopo l'interruzione del trattamento.**
Codice Protocollo: **CL3-95008-001**
Codice EudraCT: **2017-004419-38**
Responsabile della Sperimentazione: **Prof. Alessandro Zuddas**
Reparto di Sperimentazione: **N.P.I.**
Presidio Ospedaliero: **Microcitemico**
Azienda di appartenenza: **AOB Cagliari**
Già discusso e approvato con prescrizioni al punto 2.5 dell'o.d.g. della riunione del 23/10/2018
Le richieste formulate dal Comitato Etico nella suddetta riunione sono state adempiute tramite l'invio della seguente documentazione:

- lettera di chiarimenti del 21/12/2018
- Appendice 5 del 21/12/2018
- Foglio informativo e modulo di consenso informato per il genitore/tutore del 05/12/2018
- Foglio informativo e modulo di consenso informato per il caregiver del 05/12/2018
- Foglio informativo e modulo di consenso informato per i pazienti che diventano maggiorenni del 05/12/2018
- Modulo di assenso pazienti 7-8 anni del 05/12/2018
- Modulo di assenso pazienti 9-11 anni del 05/12/2018
- Modulo di assenso per i pazienti 12-18 anni del 05/12/2018
- Informativa e consenso privacy del 05/12/2018
- Lettera medico-pediatra del 05/12/2018
- Polizza assicurativa 001 HDI Global SE del 28/08/2018

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

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 formalizzato da apposito atto deliberativo.** I farmaci per la sperimentazione dovranno essere consegnati esclusivamente per il tramite del Servizio di Farmacia dell'Azienda ospedaliera. Lo sperimentatore è tenuto ad interpellare in qualsiasi momento il CE ogni qual volta si renda necessaria una nuova valutazione etica.

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

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

Il Presidente
Prof. Ernesto d'Aloja

Firmato digitalmente da
ERNESTO D'ALOJA
CN = D'ALOJA ERNESTO
O = non presente
SerialNumber = IT:DLJRST60C24H501I
C = IT

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 FIRME RIUNIONE COMITATO ETICO
31 gennaio 2019

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

Il Presidente
Prof. 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/il/comitato_etico.page

ALLEGATO AL VERBALE N° 02
DEL 31/01/2019

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, 31/01/2019

Il Componente del
Comitato Etico Indipendente

AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

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

ALLEGATO AL VERBALE N° 02
DEL 31/01/2019

DICHIARAZIONE

Il sottoscritto GIANLUCA ERES 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 31.01.2019

Il Componente del
Comitato Etico Indipendente

CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA

"Efficacy and Safety of bumetanide oral liquid formulation in children and adolescents aged from 7 to less than 18 years old with Autism Spectrum Disorder"

TRA

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

INSTITUT DE RECHERCHES INTERNATIONALES SERVIER (di seguito per brevità "I.R.I.S." o "Promotore") con sede legale in 50, rue Carnot – 92284 Suresnes Cédex (Francia), Partita IVA FR 84319416756, rappresentato dall'Istituto di Ricerca Servier S.r.l. (di seguito per brevità "I.R.S."), con sede legale in Via Luca Passi, 85 – 00166 Roma, Partita IVA 01275341004, nella persona del Direttore Generale, Dott.ssa Nicoletta Gandolfi e ADIR (di seguito per brevità "ADIR") con sede legale in 50, rue Carnot – 92284 Suresnes Cédex (Francia), Partita IVA FR 78319416657, rappresentata dall'Istituto di Ricerca Servier S.r.l., con sede legale in Via Luca Passi, 85 – 00166 Roma, Partita IVA 01275341004, nella persona del Direttore Generale, Dott.ssa Nicoletta Gandolfi (d'ora innanzi congiuntamente "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: "*Efficacy and Safety of bumetanide oral liquid formulation in children and adolescents aged from 7 to less than 18 years old with Autism Spectrum Disorder*" (di seguito "Sperimentazione"), avente ad oggetto il Protocollo e suoi successivi emendamenti debitamente approvati (in seguito "Protocollo"), codice EudraCT n. 2017-004419-38, presso la SC Clinica di Neuropsichiatria Infantile e dell'Adolescenza del Presidio Ospedaliero Microcitemico "Antonio Cao" – Azienda Ospedaliera G. Brotzu (Centro), sotto la responsabilità del Prof. Alessandro Zuddas, dipendente dell'Ente;
- il Promotore individua come referente tecnico scientifico per la parte di propria competenza la Dott.ssa Nicoletta Gandolfi, la quale 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. Il Promotore può modificare il referente tecnico scientifico per la parte di propria competenza con notifica scritta all'Ente;
- l'Ente ha conferito al Prof. Alessandro Zuddas l'incarico di Responsabile tecnico scientifico della Sperimentazione oggetto del presente contratto (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 del presente Contratto:
  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 Promotore ha presentato ad AIFA, quale Autorità Competente in virtù del D. L. n. 158 del 13 Settembre 2012 ("Decreto Balduzzi"), convertito con L. n. 189 del 8 Novembre 2012 e successive integrazioni e modificazioni, secondo quanto previsto dalla normativa, la domanda di autorizzazione allo svolgimento della Sperimentazione;
- ai sensi dell'art. 7 del D. Lgs. n. 211 del 24 Giugno 2003, il Promotore ha ottenuto il Parere Unico favorevole all'effettuazione della Sperimentazione da parte del Comitato Etico Coordinatore della Sperimentazione per l'Italia;
- il Comitato Etico competente per gli studi clinici dell'Ente, ha espresso parere favorevole alla conduzione della Sperimentazione, accettando il Parere Unico favorevole di cui sopra;
- la sperimentazione non può avere inizio prima della sottoscrizione del presente contratto 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 almeno 4 pazienti entro i termini concordati con il Promotore.

Poiché la Sperimentazione prevede l'arruolamento competitivo dei pazienti, il numero dei soggetti che dovranno essere arruolati presso il Centro può variare in ragione della capacità di arruolamento, con il solo limite del numero massimo di 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 anche a livello internazionale. Al raggiungimento del numero totale dei pazienti previsti per l'intera Sperimentazione (n. 200 nel mondo), l'arruolamento verrà automaticamente chiuso, indipendentemente dal numero di pazienti arruolati presso l'Ente. Laddove il centro sperimentale non avrà reclutato almeno un paziente entro 4 mesi dall'apertura del centro (con esclusione dei periodi estivi) il Promotore si riserva la facoltà di procedere alla chiusura dello stesso.

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'Azienda, dovrà essere conservata per un periodo di 7 anni successivi alla conclusione della Sperimentazione. Su richiesta del Promotore la conservazione della documentazione potrà avvenire per l'ulteriore periodo di n. 8 anni.
Ai fini dell'ulteriore conservazione della documentazione di studio per il periodo di 8 anni il Promotore corrisponderà all'Ente l'importo di € 300,00 =(trecento/00) per ogni anno aggiuntivo ai 7 anni, quale periodo minimo previsto dalla normativa vigente.
L'importo complessivo di € 2.400,00 (=duemilaquattrocento/00) + IVA sarà fatturato dall'Ente 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 Prof. Alessandro Zuddas.
Il Promotore individua quale proprio referente tecnico scientifico della Sperimentazione la Dott.ssa Nicoletta Gandolfi 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 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 Regolamento dell'Unione Europea 679/2016, del D. Lgs. 196/2003 e del D. Lgs. 101/2018.

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, ecc.) 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.

Il Responsabile della Sperimentazione deve consegnare tutte le Schede Raccolta Dati (CRF) correttamente compilate e sottoscritte, secondo quanto previsto dal Protocollo e dalla normativa applicabile. Per verificare la corrispondenza tra i dati registrati nelle Schede Raccolta Dati 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.

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 5 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 farmaceutici oggetto della Sperimentazione (Bumetanide), i relativi medicinali di controllo (placebo) se applicabile (in seguito "Medicinali Sperimentali"), nonché a fornire ogni altro materiale necessario all'esecuzione della Sperimentazione (di seguito "Materiali"). I Medicinali 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 Medicinali 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 Medicinali 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 Medicinali Sperimentali e i Materiali forniti dal Promotore ai sensi del presente Contratto.

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

Art. 5 - Comodato d'uso

Il Promotore concede in comodato d'uso gratuito all'Ente, che accetta ai sensi e per gli effetti degli artt. 1803 e ss c.c., i seguenti Strumenti unitamente al pertinente materiale d'uso:

- n. 1 monitor ECG (elettrocardiogramma) Schiller Cardiovit FT-1 del valore di € 3.000,00 (=tremila/00) (IVA inclusa)

- n. 1 lettore ABPM (per il monitoraggio della pressione arteriosa) OMRON M2 HEM-7121 del valore di € 75,00 (=settantacinque/00) (IVA inclusa)

la cui proprietà, come per legge, non viene trasferita all'Ente.

Tali apparecchiature saranno utilizzate anche per lo studio CL3-95008-002.

Gli effetti del presente comodato decorreranno dalla data di consegna degli Strumenti e cesseranno al termine della Sperimentazione, quando gli Strumenti dovranno essere restituiti al Promotore senza costi aggiuntivi a carico dell'Ente.
Gli Strumenti in questione devono essere muniti di dichiarazione di conformità alle normative e direttive europee.
Tali Strumenti, una volta presi in carico dall'Ente, prima di essere utilizzati per gli studi, devono passare per il "Magazzino materiali tecnici" dell'Ente, dove verranno collaudati e inventariati (anche se temporaneamente).
Gli Strumenti saranno utilizzati dal personale dell'Ente e/o dai pazienti e ai soli ed esclusivi fini della Sperimentazione oggetto del presente Contratto, conformemente a quanto previsto nel Protocollo. L'Ente si obbliga a custodire e conservare gli Strumenti con la diligenza del buon padre di famiglia e la cura necessaria, a non destinarli ad un uso diverso da quello sopra previsto, a non cedere neppure temporaneamente l'uso degli Strumenti a terzi, né a titolo gratuito né a titolo oneroso, e a restituire gli Strumenti al Promotore nello stato in cui gli sono stati consegnati, salvo il normale deterioramento per effetto dell'uso. Le spese di trasporto e installazione, (previa verifica di compatibilità espressa da parte della struttura competente dell'Ente che provvede all'eventuale collaudo), manutenzione ordinaria e straordinaria saranno a carico del Promotore, salvo il disposto dell'art. 1808, comma secondo, c.c..
Il Promotore si riserva il diritto di richiedere l'immediata restituzione degli Strumenti qualora gli stessi vengano utilizzati in maniera impropria o comunque in modo difforme dalle previsioni di cui al presente Contratto, oltre al risarcimento del danno.
In caso di furto o perdita degli Strumenti, l'Ente provvederà, entro 4 (quattro) giorni lavorativi dall'evento, alla presentazione di formale denuncia alla competente pubblica autorità con comunicazione dell'accaduto al Promotore nello stesso termine. In tutti gli altri casi di danneggiamento o distruzione, l'Ente dovrà darne comunicazione al Promotore entro 4 (quattro) giorni lavorativi dall'evento. L'eventuale utilizzo fraudolento o comunque non autorizzato dovrà essere segnalato immediatamente.
In caso di danneggiamento irreparabile o furto degli Strumenti, il Promotore provvederà alla sostituzione degli stessi, senza costi aggiuntivi per l'Ente, salvo che il fatto derivi da dolo o colpa grave dell'Ente.

Le Parti concordano altresì che gli eventuali ulteriori Strumenti ritenuti necessari alla conduzione dello studio nel corso della Sperimentazione, qualora ne ricorrano le caratteristiche e le condizioni, saranno concessi in comodato d'uso gratuito secondo la disciplina di cui al presente Contratto.
L'Ente si riserva il diritto di procedere con una convenzione specifica sul comodato qualora gli Strumenti vengano forniti dopo la stipula del presente Contratto.

Art. 6 – Corrispettivo

Il corrispettivo pattuito per paziente eleggibile, valutabile e completato secondo il Protocollo e per il quale è stata compilata validamente la relativa CRF/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 € 14.510,00 (=quattordicimilacinquecentodieci/00) per paziente (IVA non applicabile – ex Art. 7 ter comma 1° - DPR 633/1972), 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 CRF/eCRF debitamente compilate e ritenute valide dal Promotore in base alle attività svolte.
Tutti gli esami di laboratorio/strumentali effettuati centralmente, richiesti dal Protocollo, così come approvato dal Comitato Etico, non graveranno in alcun modo sull'Ente.
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 dello studio/ricerca/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 "Inclusion Failure" o fallimento all'inclusione si intende qualsiasi soggetto, che inizialmente sembri soddisfare i criteri per lo screening/inclusione, firmi il modulo di consenso informato, sia sottoposto in tutto o in parte alle procedure di screening/inclusione , ma non venga arruolato nello studio.

Tutte le visite di screening/inclusione in cui si è verificato il fallimento allo screening/inclusione (screening/inclusion failure) saranno rimborsate al costo di € 300,00 (=trecento/00) a partecipante/visita.

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 45 giorni data fattura utilizzando i riferimenti indicati nella stessa. L'Ente si impegna a fatturare con cadenza semestrale 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 / intestate a:

Intestatario	ADIR
Indirizzo	50, rue Garnot - 92284 SURESNES Cedex - France

P. IVA	FR 78 319416657

ed inviate a

Mail di riferimento	roberta.battistoni@servier.com
Persona di riferimento	Roberta Battistoni Istituto di Ricerca Servier S.r.l. - Via Luca Passi, 85 – 00166 Roma

Il Promotore provvederà a saldare la fattura emessa dall'Ente 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	IT46C0101504800000070188763
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 raccolta 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. 7 - 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 maggio 2021.

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 dei 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'Ente sarà tenuto a

rimborsare i pagamenti effettuati da o per conto del Promotore 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 questo Contratto divergano dai termini e dalle disposizioni del Protocollo, i termini e le disposizioni di questo Contratto 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. 8 - 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. 9 - Relazione finale ed utilizzazione dei risultati

Il Promotore si assume la responsabilità della preparazione del Rapporto Clinico finale e dell'invio tempestivo del riassunto dei risultati della Sperimentazione al Responsabile della Sperimentazione ed al Comitato Etico competente utilizzando per quest'ultimo, ove possibile, la sezione "risultati" dell'OsSC.

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 10. 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. 10 - 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 dell'Unione Europea 679/2016 relativo alla "*Protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali nonché alla libera circolazione di tali dati*" 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 2 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, i risultati ottenuti a conclusione della Sperimentazione, utilizzando anche la specifica sezione dell'Osservatorio Nazionale sulle Sperimentazioni Cliniche (in seguito "OsSC").

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. 11 - 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 il Regolamento dell'Unione Europea 679/2016, il D. Lgs. 196/ 2003, il D. Lgs. 101/2018, 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.
L'Ente dichiara di nominare Responsabile del Trattamento ai sensi del Regolamento dell'Unione Europea 679/2016, del D. Lgs. n. 196/ 2003 e il D. Lgs. 101/2018, 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 l'Istituto di Ricerca Servier S.r.l., con sede in Via Luca Passi n. 85 – 00166 Roma.

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 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 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 adotterà, nel rispetto delle apposite prescrizioni di cui alle Leggi Privacy, 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. 12 - 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 il presente Contratto è stato negoziata in ogni sua parte e che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui agli artt. 1341 e 1342 c.c.

Art. 13 - Disciplina anti corruzione

L'Ente e il Promotore si impegnano a rispettare la normativa anticorruzione applicabile in Italia.
Il Promotore e il Responsabile della Sperimentazione, e l'Ente ne prende atto, si impegnano espressamente, nella prestazione delle attività di cui al presente Contratto, a rispettare scrupolosamente tutti i principi e le regole contenute nella Carta Etica adottata dal Promotore ai sensi del D. Lgs. 231/2001, che è consultabile all'indirizzo www.servier.it.
Il rispetto della Carta Etica è condizione per la validità del presente Contratto e la sua violazione costituisce inadempimento grave degli accordi contrattuali intercorsi e legittima il Promotore sia alla risoluzione immediata del presente rapporto contrattuale che ad ogni eventuale ulteriore azione per il risarcimento dei danni subiti.
Ai sensi e per gli effetti della L. n. 190 del 6 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. 14 - 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. 15 - 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 assoggetto 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. 4 (copie) 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, non risolvibile in via amichevole, è competente in via esclusiva il Foro di Cagliari.

Le parti espressamente convengono di conoscere il contenuto e di aver negoziato ogni singola clausola ed il Contratto nel suo insieme e che per tali motivi non ritengono applicabile la disciplina di cui agli articoli 1341 e 1342 del c.c.

Per il Promotore
In nome e per conto dell'**INSTITUT DE RECHERCHES INTERNATIONALES SERVIER**
la società Istituto di Ricerca Servier S.r.l.
rappresentata dalla
Dott.ssa Nicoletta Gandolfi
In qualità di Direttore Generale Data: _____ Firma: _____

In nome e per conto di **ADIR**
la società Istituto di Ricerca Servier S.r.l.
rappresentata dalla
Dott.ssa Nicoletta Gandolfi
In qualità di Direttore Generale Data: _____ Firma: _____

Per l'Ente
Azienda Ospedaliera G. Brotzu
Il Direttore Generale o suo delegato
Dott.ssa Graziella Pintus Data: _____ Firma: _____

per accettazione e presa visione
Lo Sperimentatore Responsabile
Azienda Ospedaliera G. Brotzu
Prof. Alessandro Zuddas Data: _____ Firma: _____

Dettaglio corrispettivi - Sperimentazione Clinica Prot. CL3-95008-001 - Ospedale Pediatrico Microcitemico Antonio Cao - Prof. Alessandro Zuddas

Visite	*Onorari Visite (€)*	*Somministrazione questionari / scale (€)*	*Prelievo di sangue venoso (€)*	*Monitoraggio elettroliti (Na / K) (€) (2)*	*Raccolta urine (€)*	*ECG (12 derivazioni) (€) (3)*	*Ecografia Renale (€)*	*eCRF data manager (€)*	*Valutatore indipendente scala CARS (€)*
*ASSE / Selezione **	700,00	200,00	50,00 **(1)**	20,00	20,00	90,00	60,00	50,00	
*W000 / inclusione **	500,00	200,00						50,00	200,00
W000+48h/72h	200,00			20,00				50,00	
W000+D10	350,00			20,00				50,00	
W000+D17	350,00	150,00		20,00				50,00	
W004	300,00	200,00		20,00		30,00		50,00	200,00
W008	300,00	200,00				30,00		50,00	
W012	500,00	200,00	40,00 **(1)**	20,00	20,00	30,00		50,00	200,00
W016	300,00	150,00						50,00	
W020	300,00	150,00						50,00	
W026	500,00	200,00	40,00 **(1)**	20,00	20,00	30,00	60,00	50,00	200,00
W026+48/72h	500,00			20,00				50,00	
W026+D10	500,00			20,00				50,00	
W026+D17	500,00			20,00				50,00	
W030	500,00	150,00		20,00		30,00		50,00	
W034	500,00	150,00				30,00		50,00	
W038	300,00	200,00	30,00 **(1)**	20,00	20,00	30,00		50,00	200,00
W042	300,00							50,00	
W046	300,00							50,00	
W052	500,00	200,00	30,00 **(1)**	20,00	20,00	30,00	60,00	50,00	200,00
WEND/FU	250,00	200,00						50,00	200,00
*WD ***									
	8.450,00	***2.550,00***	***190,00***	***260,00***	***100,00***	***330,00***	***180,00***	***1.050,00***	***1.400,00***

.	***Costo totale a paziente***	***€ 14.510,00***

(*) In caso di ***Selection Failure*** o ***Inclusion Failure*** verrà corrisposto l'importo di € 300,00 a partecipante / visita.

(**) In caso di uscita prematura dallo studio (WD) verranno eseguite anche le seguenti procedure: ECG (€ 30,00), Ecografia renale (€ 60,00), Monitoraggio elettroliti (Na / K) (€ 20,00) per un totale di € 110,00.

(1) Alla visita **ASSE/Selezione** il prelievo di sangue sarà fatto per: Biochimica, Ematologia, Sierologia per epatite (A, B e C) e ***βHCG (se il partecipante è di sesso femminile in età fertile)***. Alle visite **W12 e W26** il prelievo di sangue sarà fatto per: Biochimica, Ematologia e PK/PD. Alle visite **W38 e W52** il prelievo di sangue sarà fatto per: Biochimica ed Ematologia.
Alle **visite successive** alla visita ASSE/Selezione se l'investigatore lo riterrà necessario sarà eseguito l'**esame di βHCG sulle urine** al costo unitario di € **20,00**.

(2) Alle visite W008, W016, W020, W034, W042 e W046 il monitoraggio degli elettroliti sodio e potassio verrà eseguito se richiesto dal nefrologo o dall'investigatore.

(3) Alla visita ASSE / Selezione l'ECG sarà eseguito tre volte.