AO Brotzu

Deliberazione 1306

Adottata dal DIRETTORE GENERALE f. f. in data 22 MAG. 2019

OGGETTO: Autorizzazione allo studio dal titolo: "REFINE: Regorafenib observational study in Hepatocellular carcinoma. IMPACT 19244". Codice Protocollo: 19244 REFINE. Responsabile: Dott.ssa Teresa Zolfino. Promotore: Bayer S.p.A. U.O.: SC Gastroenterologia. P.O.: San Michele.

Pubblicata all'Albo Pretorio dell'Azienda a partire da 22 MAG. 2019 per 15 giorni consecutivi e posta a disposizione per la consultazione

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO

IL DIRETTORE GENERALE f. f.	Dott. Vinicio Atzeni
Coadiuvato dal	
Direttore Amministrativo f.f.	Dott.ssa Donatella Floris
Direttore Sanitario	Dott. Vinicio Atzeni

SU proposta della Direzione Sanitaria Aziendale

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

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

VISTO l'allegato n. 2.7 al verbale n. 07 della riunione del Comitato Etico del 28/03/2019, del quale si allega copia al presente atto per farne parte integrante e sostanziale, di approvazione dello studio con prescrizioni;

l'allegato n. 2.24 al verbale n. 09 della riunione del Comitato Etico del 08/05/2019, 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;

D E L I B E R A

Per le motivazioni espresse in premessa:

- di provvedere all'autorizzazione allo studio dal titolo "REFINE: Regorafenib observational study in Hepatocellular carcinoma. IMPACT 19244". Codice Protocollo: 19244 REFINE. Responsabile: Dott.ssa Teresa Zolfino. Promotore: Bayer S.p.A. U.O.: SC Gastroenterologia. P.O.: San Michele;

M.M.

AO Brotzu

segue deliberazione n. 1306 del 22 MAG. 2019

- 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 f.f.
Dott.ssa Donatella Floris

IL DIRETTORE SANITARIO
Dott. Vinicio Atzeni

IL DIRETTORE GENERALE f.f.
Dott. Vinicio Atzeni

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, 28/03/2019 PROT. PG/2019/4477

ALLEGATO N° 2.7
al VERBALE N.07 della Riunione del 28 marzo 2019

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 **giovedì 28 marzo 2019** alle ore **15,00** presso l'**Aula della Direzione Medica, secondo piano,** del **P.O. San Giovanni di Dio** 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:

REFINE: Regorafenib observational study in hepatocellular carcinoma" IMPACT 19244 - Studio osservazionale su regorafenib nel carcinoma epatocellulare
Codice Protocollo: **19244 REFINE**
Responsabile della Sperimentazione: **Dott.ssa Teresa Zolfino**
Reparto di Sperimentazione: **S.C. 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:
1. Lettera d'intenti del 08/02/2019
2. Modulo RSO del 30/01/2018
3. Dichiarazione sulla natura osservazionale dello studio.01/09/2018
4. Parere CE coordinatore Comitato Etico Area Vasta Emilia Centro in data 17/10/2018
5. Convenzione economica _29.11.18_
6. Allegato A1, 27/02/2019
7. Allegato M, 06/03/2019
8. Allegato 1, 06/03/2019
9. Protocol_v2.1_2018-11-27
10. Informativa Privacy adulti_V 1.1 17 Gen 2019_Final.pdf
11. Foglio informativo e modulo di consenso informato per i pazienti adulti _V 1.1 16 Gen 2019_Final.
12. Lettera sulla riservatezza dei dati_pazienti adulti_v 1.0, 02 Mag 2018_Final.
13. RCP Stivarga
14. CRF_V9.0 del 22/01/2019
15. Lista centri_V 4.0_14Gen2019

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:

- **Nel contratto sostituire foro competente di Milano con Cagliari**
- **Nei testi informativi per i pazienti:**
  1. Manca l'intestazione
  2. Al paragrafo "Protezione dei dati", la frase "Consulti questo documento" sembra essere incompleta si richiede se cosi fosse la conclusione della frase.
  3. Non è specificato il responsabile locale dei dati

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 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 FIRME RIUNIONE COMITATO ETICO

28 marzo 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	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	in videoconferenza
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	
Prof. Luigi Minerba	Biostatistico	assente
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	assente giustificato
DIRETTORI SANITARI		
Dott. Franco Bandiera	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOU di Sassari (*in relazione* agli studi svolti nella AOUSS)	assente
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 giustificato
Ing. Danilo Pani	Ingegnere Clinico *in relazione* all'aerea 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	assente giustificato
Segreteria Tecnico-Scientifica C.E.I.		
Dott.ssa Caterina Chillotti	Farmacologa - responsabile Segreteria	
Dott.ssa Sabrina Chabert	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° 07

DEL 28/3/2019

DICHIARAZIONE

Il sottoscritto Dott. GIANLUCA ENRE 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 28/3/2019

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° 07

DEL 28/3/2019

DICHIARAZIONE

Il sottoscritto Dott. Hanno 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 28/3/2019

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

Riunione del 08/05/2019

Cagliari, 08/05/2019 **Prot. PG/2019/6266**

Oggetto: presa d'atto

2.24) Riesame dello studio dal titolo: **REFINE: Regorafenib observational study in hepatocellular carcinoma" IMPACT 19244 - Studio osservazionale su regorafenib nel carcinoma epatocellulare**
Codice Protocollo: **19244 REFINE**
Responsabile della Sperimentazione: **Dott.ssa Teresa Zolfino**
Reparto di Sperimentazione: **S.C. Gastroenterologia**
Presidio Ospedaliero: **Brotzu**
Azienda di appartenenza: **AOB Cagliari**
Già discusso e approvato con prescrizioni al punto 2.7 dell'o.d.g. della riunione del 28/03/2019
Le richieste formulate dal Comitato Etico nella suddetta riunione sono state adempiute tramite l'invio della seguente documentazione:

- N°2 Mail del 12/04/2019
- Informativa e Consenso Privacy adulti – Cagliari - V. 1.2 11/04/2019
- Carta intestata dipartimento di Gastroenterologia.doc
- Informativa Privacy adulti_V 1.2 11 apr 2019__Cagliari_Final.
- Informativa Privacy minori che comprendono_V 1.2 11 apr 2019_Cagliari_Final
- PIIC adulti_V 1.2 11 apr 2019_Cagliari_Final
- PIIC minori che comprendono_V 1.2_11 apr 2019_Final.

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
08 maggio 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 giustificato
Dott. Maurizio Marcias	Componente ATS	
Dott.ssa Marina Mastio	Rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alle sperimentazioni	
Dott. Maurizio Melis	Clinico	assente giustificato
Prof. 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	assente giustificato
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
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	assente giustificato
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'aerea 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/it/comitato_etico.page

ALLEGATO AL VERBALE N° 09
DEL 08/05/2019

DICHIARAZIONE

Il sottoscritto ERRE GIAN LUCA 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, 08/05/19

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° 09
DEL 08/05/2019

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 CAGLIARI, 08/05/2019

Il Componente del
Comitato Etico Indipendente

CONTRATTO PER STUDIO OSSERVAZIONALE

TRA

Bayer S.p.A., Socio Unico, Direzione e Coordinamento: Bayer AG, Leverkusen (Germania), di seguito denominata "**Società**" o "**Bayer**" con sede legale in Viale Certosa 130 - 20156 Milano, P.I. 058.4913.0157, Codice Fiscale e Registro delle Imprese di Milano: 058.4913.0157, rappresentata dal Dr. Franco Pamparana, Direttore Medico,

E

Azienda Ospedaliera G. Brotzu, Piazzale A. Ricchi n.1, 09121 Cagliari in seguito denominata "Centro", codice fiscale e partita IVA n 02315520920, rappresentata dal Dottor Vinicio Atzeni in qualità di Direttore Generale facente funzioni (f.f.).

PREMESSO CHE

- la Società ha richiesto in data 8 febbraio 2019 al Comitato Etico del Centro di condurre la sperimentazione clinica non interventistica (osservazionale prospettico), di seguito denominata **"studio"**, relativa al prodotto STIVARGA, di seguito anche indicato come "**farmaco**" oggetto della osservazione, secondo il protocollo di studio: "REFINE: Regorafenib observational study in hepatocellular carcinoma" IMPACT 19244, di seguito denominato "**protocollo",** presso la Struttura Complessa di Gastroenterologia dell'Ente, proponendo quale responsabile la Dott.ssa Teresa Zolfino.

- Il Promotore dello studio oggetto del presente contratto è Bayer AG con sede in Muellerstrasse 178, 13358 Berlino, Germania di seguito "Sponsor"
- Il Comitato Etico del Centro ha espresso il proprio parere favorevole allo svolgimento dello studio nella seduta del 08/05/2019.

- Il Comitato Etico del Centro Coordinatore, Comitato Etico di Area Vasta Emilia Centro, ha espresso il proprio parere favorevole allo svolgimento dello studio nella seduta del 17/10/2018.

- Il Centro assicura di possedere la preparazione, le attrezzature ed il personale necessari per la esecuzione dello studio garantendo, altresì, l'osservanza del presente contratto e del protocollo da parte del personale coinvolto.

- Il Centro assicura che la decisione di prescrivere il farmaco è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio e che lo studio non prevede alcun esame e/o trattamento al di fuori della normale pratica clinica.

SI CONVIENE E STIPULA QUANTO SEGUE:

ART. 1 - PREMESSE

Le premesse e il protocollo, anche se non materialmente accluso, formano parte integrante del presente contratto.

ART. 2 - OGGETTO

La Società affida al Centro l'esecuzione dello studio che dovrà essere svolto secondo le condizioni di seguito indicate e sulla base del protocollo, nonché della scheda tecnica, e nel pieno rispetto della normativa vigente e delle Linee Guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci adottate dall'AIFA con determinazione 20 marzo 2008.

ART. 3 - OBBLIGHI DEL CENTRO

3.1 Il Centro si impegna a condurre lo studio in accordo al protocollo, a prescrivere il farmaco in conformità alle indicazioni d'uso fissate nell'autorizzazione all'immissione in commercio e riportate nella scheda tecnica, come parte della normale pratica clinica e indipendentemente dalla volontà di includere il paziente nello studio, nel pieno rispetto degli standard professionali di pratica medica, della normativa vigente e delle Linee Guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci adottate dall'AIFA con determinazione 20 marzo 2008.

3.2 Lo studio presso il Centro verrà condotto sotto la responsabilità e la supervisione dello Sperimentatore Principale Dott.ssa Teresa Zolfino Dirigente medico di I livello della SC Gastroenterologia dell'Ente.

3.3 Il Centro assicura che la conduzione dello studio presso il Centro non avrà inizio fintanto che non siano state ottenute tutte le autorizzazioni di legge necessarie e sarà ritenuto responsabile della loro completa osservanza. Il Centro assisterà Bayer nella predisposizione della documentazione necessaria allo studio e inoltrerà a Bayer o a terzi indicati da Bayer tutte le dichiarazioni necessarie per ottenere l'approvazione dello studio da parte delle autorità regolatorie e/o del Comitato Etico.

3.4 Per tutto il periodo dello studio e anche in seguito, il Centro consegnerà a Bayer copia delle eventuali documentazioni ricevute da autorità, Comitato Etico, o altro ente regolatorio riguardanti approvazioni, autorizzazioni o comunicazioni sulla sicurezza relativi allo studio.

3.5 Tutti i dati clinici inerenti allo studio richiesti dal protocollo, come pure i dati di laboratorio, dovranno essere adeguatamente documentati nelle cartelle cliniche di ricovero o ambulatoriali. Ove non previsto di norma il mantenimento di una cartella ambulatoriale, sarà responsabilità dello Sperimentatore Principale farsi carico di allestire un apposito documento.

3.6 Eventuale documentazione relativa allo studio non inserita nella cartella clinica di ricovero o ambulatoriale (quale, ad esempio: questionari etc...) sarà inserita, a cura dello Sperimentatore Principale, nell'Investigator's Site File dello studio.

3.7 La documentazione relativa allo studio dovrà essere conservata separatamente in un luogo e secondo le modalità adeguati e il Centro dovrà tracciare il luogo dove tale documentazione viene conservata per assicurare la pronta disponibilità alle richieste di accesso da parte dell'incaricato di Bayer o terzi da questa incaricati per iscritto a tale scopo, degli auditor o delle autorità. Il Centro dovrà comunicare a Bayer l'eventuale decisione di conservare la documentazione relativa allo studio al di fuori della propria struttura.

3.8 Il Centro per il tramite dello Sperimentatore Principale si impegna a inserire i dati nella CRF elettronica, nonché ad assistere Bayer nel risolvere eventuali discrepanze ed a collaborare in caso di ispezioni o audit.

3.9 Il Centro accetta che un incaricato di Bayer o terzi da questa incaricati per iscritto a tale scopo possa effettuare interviste telefoniche agli Sperimentatori partecipanti allo studio o visitare il centro, in presenza dello Sperimentatore Principale o di un suo delegato autorizzato, per verificare l'andamento e l'aderenza al protocollo di studio e/o i dati inseriti nella eCRF dello studio. Il Centro conviene di collaborare nelle attività sopra indicate e di cooperare con Bayer o terzi da questa incaricati a tale scopo.

3.10 Il Centro effettuerà lo studio su soggetti che rispondono ai criteri di inclusione del protocollo.

3.11 Oltre a quanto disposto in articolo 13, il Centro per il tramite dello Sperimentatore Principale farà sottoscrivere e datare a tutti i soggetti partecipanti allo studio apposito modulo per l'ottenimento del consenso informato, nonché del consenso espresso al trattamento dei propri dati personali, ai sensi del Regolamento UE n. 2016/679 ("GDPR"). Il Centro per il tramite dello Sperimentatore Principale inserirà l'originale firmato e datato di ciascun modulo nell'Investigator File, archivierà una copia nella cartella ambulatoriale o di ricovero del paziente e consegnerà una terza copia al paziente.

3.12 Se tale consenso venisse revocato durante lo studio, il Centro non dovrà più svolgere alcuna attività ulteriore di studio per quel soggetto che lo abbia revocato

salvo l'applicazione delle misure indicate nel protocollo e nel consenso stesso.

3.13 Il Centro conserverà tutta la documentazione prevista dalla normativa italiana sulla sperimentazione per 7 anni dalla conclusione dello studio. Tutti gli altri documenti inerenti lo studio saranno invece restituiti a Bayer al termine della stessa.

3.14 Nel caso in cui lo Sperimentatore Principale sia un componente del Comitato Etico o di un altro ente similare che decida in merito allo Studio, il Centro dovrà documenterà per iscritto a Bayer che lo Sperimentatore Principale non ha esercitato il proprio diritto di voto riguardo lo Studio.

ART. 4 - OBBLIGHI DI BAYER

4.1 Per quanto di sua competenza, Bayer si impegna a condurre lo studio in accordo al protocollo, nel pieno rispetto degli standard professionali di pratica medica, della normativa vigente e delle Linee Guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci adottate dall'AIFA con determinazione 20 marzo 2008.

4.2 Bayer si impegna a fornire al Centro, le CRFs e altro materiale sperimentale secondo le modalità previste nel protocollo.

4.3 Bayer si impegna ad ottenere tutte le approvazioni richieste da autorità regolatorie e dal Comitato Etico per la conduzione dello Studio e a fornire tutte le necessarie comunicazioni alle suddette autorità e al Comitato Etico, salvo che ciò sia di responsabilità del Centro/ Sperimentatore Principale secondo l'articolo 3 del presente contratto.

4.4 Il Referente di Bayer per lo studio è Omar Shalby.

4.5 Bayer si impegna a rendere pubblici i risultati dello studio in maniera tempestiva conformemente a quanto previsto dalle norme vigenti.

ART. 5 - CENTRI COINVOLTI E TERMINI DI ARRUOLAMENTO

5.1 lo studio *multinazionale, multicentrico*, prevede l'arruolamento di pazienti con epatocarcinoma.
In Italia si prevede il coinvolgimento di 15 centri per un minimo di 3 pazienti per Centro. Il totale complessivo di pazienti previsto per l'Italia è di 50 pazienti.

ART. 6 - CORRISPETTIVO

6.1 La Società si impegna a pagare :

Euro millesettecento (1700) + IVA per le attività di conduzione dello studio presso il centro, in base alle seguenti scadenze:

- Euro settecento (700) + IVA per le attività di site initiation da erogarsi non

appena il centro sarà "ready to enroll";

- Euro mille (1000) + IVA per i contatti con il centro durante la conduzione dello studio se sarà arruolato almeno 1 paziente, da erogarsi alla fine dello studio.

Qualora il centro venga selezionato per la Quality Review la società corrisponderà:

- Euro duecento (200) + IVA per le interviste telefoniche se il centro sarà selezionato per la Telephone Interview, da erogarsi quando il Quality Report sarà disponibile;
- Euro quattrocento (400) + IVA per le visite di Source Data Verification se il centro sarà selezionato per la on-site Quality Review, da erogarsi quando il Quality Review Report sarà disponibile;

Il promotore corrisponderà inoltre al centro, per ogni paziente arruolato nello studio, euro millesettecentoventicinque (1725) + IVA in base alle seguenti scadenze:

- Euro quattrocentoventicinque (425) + IVA alla firma del consenso informato e all'inserimento nel database dello studio dei dati relativi al basale ed alla visita iniziale effettuata dal paziente;
- Euro cento (100) + IVA a visita all'inserimento nel database dello studio dei dati relativi a ciascuna delle 10 visite di follow up effettuate dal paziente nel corso dello studio
- Euro trecento (300) + IVA all'inserimento nel database dello studio dei dati relativi alla visita finale, risoluzione di tutte le queries e chiusura del paziente da parte di data management.

6.2 Il compenso dovuto al Comitato Etico non è incluso nel contributo per soggetto e dovrà essere corrisposto separatamente da Bayer direttamente al CE competente.

6.3 Qualsiasi ulteriore costo o spesa non previsto dal presente contratto dovrà essere preventivamente approvato per iscritto da Bayer.

6.4 Bayer potrà sospendere i pagamenti delle fatture nei seguenti casi:
- mancato rispetto da parte del Centro /Sperimentatore del protocollo;
- mancata fornitura a Bayer dei giustificativi di spesa;
- mancato rispetto da parte del Centro/Sperimentatore delle obbligazioni previste dal presente contratto, con riserva di richiederne la risoluzione come indicato al successivo art. 14.

Gli importi 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 da Bayer.

Il prospetto/rendiconto giustificativo predisposto dal Promotore/CRO 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 dovranno essere inviate in formato elettronico (XML) su base trimestrale e intestate a:
BAYER S.p.A.
PH/Medical Department
V.le Certosa, 130
20156 Milano

e tramesse a Bayer tramite il sistema di interscambio (SDI) gestito dall'Agenzia delle Entrate, indicando il codice destinatario di Bayer, come di seguito riportato:

Società	PIVA	CODICE B2B
BAYER S.p.A.	05849130157	JYHNCJC

Il pagamento **sarà effettuato a 90 giorni dal ricevimento** delle fatture da parte degli uffici di Bayer di Barcellona 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

6.5 Bayer avrà il diritto in qualunque momento di richiedere al Centro, per alcune o tutte le fatture inviate, il dettaglio delle attività sostenute e la documentazione a supporto di eventuali audit finanziarie.

6.6 Con la firma del presente contratto il Centro prende atto che Bayer e/o altra società del Gruppo Bayer renderà pubblici, a seconda dei casi, (1) i pagamenti effettuati da Bayer secondo il presente contratto, (2) qualsiasi spesa per vitto, alloggio e viaggio dello Sperimentatore Principale, nel caso in cui esse vengano sostenute da Bayer e siano attinenti alle attività oggetto del presente contratto.

Il Centro dichiara di essere a conoscenza che i suddetti pagamenti e spese relativi alle attività di Ricerca e Sviluppo saranno resi pubblici in forma anonima, su base aggregata.

ART. 7 - DURATA

7.1 Il presente contratto ha decorrenza dalla data dell'ultima sottoscrizione fino al termine dello studio previsto per la fine del 2022.

7.2 La conclusione dello studio dovrà essere attestata da Bayer e comunicata dalla stessa all'Autorità Competente e al Comitato Etico secondo i termini di legge.

ART. 8 - PROPRIETA' DEI RISULTATI /PROPRIETA' INTELLETTUALE

8.1 I risultati dello studio, nonché eventuali scoperte ed invenzioni, sono di proprietà esclusiva di Bayer, a cui spetta il diritto esclusivo di sfruttamento degli stessi.

8.2 Il Centro per il tramite dello Sperimentatore Principale si impegna a riferire prontamente a Bayer eventuali invenzioni o scoperte fatte nel corso dello studio, impegnandosi a fornire altresì tutti i documenti ed ogni altro materiale necessario al fine di consentire a Bayer l'ottenimento del brevetto.

8.3 Bayer si impegna a nominare l'autore dell'invenzione ai sensi dell'art. 2589 del Codice Civile

8.4 Lo Sperimentatore/Centro può utilizzare i risultati dello studio solo per finalità di ricerca scientifica, non-commerciale, o per scopi di insegnamento interni.

8.5 Lo Sperimentatore/Centro non è autorizzato, sulla base del presente accordo, ad agire, o assumere obblighi, in nome e per conto di Bayer, né ad usarne il nome, marchi o logo per scopo pubblicitario, senza il preventivo consenso scritto della stessa.

8.6 Qualsiasi documento sanitario e/o documentazione originale rimarrà di proprietà del Centro, tuttavia il Centro e lo Sperimentatore Principale consentiranno l'accesso diretto ai dati sorgente durante le visite di monitoraggio e nel corso di eventuali audit e ispezioni da parte delle Autorità competenti nel rispetto delle norme in materia di riservatezza e di tutela della privacy, secondo quanto stabilito nel presente contratto e quanto stabilito nelle autorizzazioni rilasciate dai partecipanti allo studio. Sarà presente lo Sperimentatore Principale o un suo delegato autorizzato.

8.7 Il Centro/Sperimentatore Principale potranno utilizzare i Risultati ottenuti presso il Centro solo per finalità di ricerca interna non commerciale e per scopi di insegnamento, nel rispetto degli obblighi di riservatezza e di pubblicazione previsti nel presente contratto.

8.8 Il Centro/Sperimentatore Principale non sono autorizzati, sulla base del presente accordo, ad agire, o assumere obblighi, in nome e per conto del Promotore, né ad usarne il nome, marchi o logo per scopo pubblicitario, senza il preventivo consenso scritto del Promotore stesso.

ART. 9 – PUBBLICAZIONI

9.1 Bayer riconosce allo Sperimentatore la facoltà di pubblicare i risultati per scopi scientifici e di insegnamento dopo la conclusione dello studio, purchè in forma anonima e nel rispetto dell'obbligo di riservatezza di cui al successivo art. 12.

9.2 Lo Sperimentatore si impegna quindi a sottoporre a Bayer l'eventuale pubblicazione e ad ottenerne il preventivo consenso scritto, consenso che non sarà irragionevolmente negato, inviando una bozza o un abstract almeno 60 gg prima della prevista pubblicazione. In caso di una differenza di opinioni fra Bayer e lo Sperimentatore, il contenuto della pubblicazione verrà discusso per trovare una soluzione che soddisfi entrambe le parti.

9.3 In caso di uno studio multi-centrico, lo Sperimentatore/Centro si impegna a non presentare né pubblicare i risultati fino a quando lo studio multicentrico non sarà stato completamente concluso.
Se una pubblicazione dei risultati dello studio multicentrico non venisse effettuata entro 12 mesi dalla conclusione dello stesso, lo Sperimentatore/Centro potrà presentare o pubblicare tali risultati.

9.4 Qualora Bayer ritenesse che la pubblicazione pregiudicasse la brevettazione di un'Invenzione, Bayer potrà richiedere un ragionevole differimento di ulteriori 90 giorni della pubblicazione al fine di permetterle il deposito della domanda di brevetto.

9.5 Il Centro e lo Sperimentatore Principale dovranno inserire in ogni pubblicazione la frase che i Risultati sono stati ottenuti con la collaborazione di Bayer; essi dovranno anche adeguatamente rendere noto le loro partecipazioni allo studio.

9.6 Gli obblighi disciplinati nel presente articolo perdureranno anche per 10 anni successivi alla conclusione o la risoluzione del presente contratto.

9.7 Bayer potrà pubblicare in internet le informazioni relative allo studio e ai suoi Risultati, ad esempio sul sito www.ClinicalTrials.gov o altri siti di registrazione istituzionale e su siti internet di società del Gruppo Bayer.

9.8 Il nome di Bayer non potrà essere utilizzato in alcun materiale pubblicitario o di qualsivoglia genere senza la previa autorizzazione scritta di Bayer.

ART. 10 - GARANZIE/ RESPONSABILITA'

10.1 Il Centro/Sperimentatore principale è responsabile dell'esecuzione dello studio secondo il protocollo e il presente contratto.

10.2 Il Centro terrà Bayer manlevata e indenne da eventuali richieste di danni imputabili al Centro stesso e ai propri dipendenti.

10.3 Ciascuna parte notificherà all'altra eventuali richieste di indennizzo ricevute,

relative allo studio.

ART. 11 - ASSICURAZIONE

Data la natura osservazionale dello studio, non è richiesta alcuna specifica assicurazione aggiuntiva rispetto a quella prevista per la normale pratica clinica.

ART. 12 - RISERVATEZZA

12.1 Il Centro non rivelerà eventuali informazioni di proprietà di Bayer né utilizzerà le informazioni di proprietà dello stesso o derivabili dal protocollo o da altri documenti riguardanti lo studio oggetto di questo contratto (qui di seguito chiamate Informazioni Riservate) per scopo diverso dall'esecuzione dello studio.

12.2 Le Informazioni Riservate possono essere rivelate solo a coloro che devono conoscerle per l'esecuzione dello studio; le Informazioni Riservate non saranno rivelate a Terzi senza previo accordo di riservatezza, che riporti termini e condizioni analoghi a quelli contenuti nel presente contratto.
Tutte le informazioni di Bayer trasmesse allo Sperimentatore/Centro devono essere considerate come Informazioni Riservate. Preferibilmente esse vengono fornite in forma scritta, ma, se la rivelazione è verbale, a vista o in altra forma (ad es. visitando una sede di Bayer), allora le informazioni potranno essere riassunte per iscritto entro 30 giorni dalla rivelazione ed una copia contrassegnata con "riservato" deve essere fornita alla parte ricevente.

12.3 Le Informazioni Riservate non comprendono il presente contratto e non comprenderanno eventuali informazioni che:

- al momento della rivelazione erano di pubblico dominio;
- dopo la rivelazione, siano diventate di pubblico dominio senza colpa del Centro/Sperimentatore;
- erano note in precedenza al Centro/Sperimentatore come evidenziato da documenti scritti;
- vengano rivelate al Centro/Sperimentatore da un terzo che abbia il diritto di rivelarle e che non sia sottoposto ad un obbligo di riservatezza nei confronti di Bayer;
- Bayer ne abbia permesso la rivelazione.

12.4 Gli obblighi di riservatezza resteranno in vigore per 10 anni dalla conclusione dello studio.

12.5 Le Informazioni Riservate verranno restituite o distrutte su richiesta da parte di Bayer che ha rivelato le stesse.

12.6 Eventuali precedenti accordi fra Bayer e il Centro/Sperimentatore riguardanti le Informazioni Riservate sono sostituiti dal presente contratto.

ART. 13 - PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI

13.1 Lo Sponsor, Bayer S.p.A. e il Centro si impegnano a trattare i dati personali necessari per l'esecuzione del presente contratto, conformemente a quanto previsto dalla normativa vigente (Regolamento dell'Unione Europea 679/2016 e s.m.i., il D. Lgs. n. 196 del 30 Giugno 2003,integrato con le modifiche introdotte dal D.Lgs. 10 agosto 2018, n. 101 e s.m.i, i provvedimenti, le linee guida e le autorizzazioni generali del Garante per la Protezione dei Dati Personali).

13.2 Lo Sponsor e Bayer S.p.A. potranno comunicare i dati personali dello

Sperimentatore e dei suoi collaboratori alle proprie società controllanti, controllate e collegate, alle autorità regolatorie e a eventuali terzi esclusivamente per finalità connesse allo svolgimento della sperimentazione, conformemente a quanto previsto dalla normativa vigente.

13.3 Lo Sponsor, Bayer S.p.A. e il Centro tratteranno i dati personali dei soggetti di studio in qualità di autonomi Titolari, ciascuno per la parte di propria competenza e in accordo alle responsabilità previste dalle norme di buona pratica clinica, esclusivamente in funzione dello studio oggetto del presente Contratto e a fini di farmaco- vigilanza.

13.4 Il Centro dichiara di nominare quale Responsabile del trattamento. ai sensi del Regolamento dell'Unione Europea 679/2016 e del D.lg. n. 196 del 30 Giugno 2003 integrato con le modifiche introdotte dal D.Lgs . 10 agosto 2018, n. 101 e s.m.i, lo Sperimentatore Principale 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.

13.5 Lo Sponsor, Bayer S.p.A. e il Centro concordano che nell'informativa si renderanno gli interessati edotti che, per esercitare il loro diritto di accesso ai dati e gli altri diritti previsti dalla normativa a protezione dei dati personali, devono rivolgersi al Centro.

13.6 Lo Sperimentatore deve rilasciare ai soggetti di studio il testo di informativa sul trattamento dei dati personali concordato con Bayer S.p.A., approvato dal Comitato Etico Indipendente, e deve chiedere ai soggetti di manifestare per iscritto il loro consenso al trattamento dei loro dati personali.

13.7 L'archiviazione dei consensi rilasciati dai soggetti di studio avviene presso il Centro.

13.8 Nel trattamento dei dati sanitari dei soggetti partecipanti alla sperimentazione e nelle attività di prelievo, etichettatura e invio di campioni biologici, Lo Sponsor, Bayer S.p.A. e il Centro/Sperimentatore principale si impegnano ad implementare le più idonee misure di sicurezza, in conformità alla normativa vigente.

13.9 Lo Sponsor, Bayer S.p.A. e il Centro si impegnano a cooperare con ragionevole tempestività in caso di richieste di informazioni e documenti attinenti lo studio da parte del Garante per la protezione dei dati personali.

13.10 Una volta concluso lo studio, ove richiesto per iscritto dal Centro, Bayer S.p.A. rende possibile allo Sperimentatore l'accesso in remoto ai dati dello studio dei soggetti arruolati presso il Centro e l'archiviazione informatica dei medesimi. Il Centro garantisce che l'accesso a tali dati e l'archiviazione dei medesimi avvenga nel rispetto di misure di sicurezza idonee a preservare integrità, confidenzialità, disponibilità dei dati.

13.11 Gli obblighi e le disposizioni del presente articolo continueranno ad essere pienamente validi ed efficaci anche a seguito della risoluzione o cessazione per qualsiasi causa del presente Contratto.

ART. 14 - RISOLUZIONE E RECESSO

14.1 Ciascuna delle parti potrà risolvere il presente contratto, anche prima della scadenza, previa comunicazione scritta a mezzo raccomandata con avviso di ricevimento, qualora l'altra parte non adempia agli obblighi previsti dal presente contratto. La parte inadempiente potrà porre rimedio all'inadempimento entro 15 giorni dalla data di ricezione della comunicazione. Decorso inutilmente detto termine, il contratto si intenderà risolto.

14.2 Ai sensi dell'art. 1456 c.c., la Società si riserva altresì la facoltà di chiudere lo studio presso il Centro e quindi risolvere il contratto, qualora non fosse arruolato alcun paziente trascorsi 90 giorni dall'attivazione dello studio presso il Centro stesso. Inoltre, l'eventuale raggiungimento della casistica complessiva prevista per lo studio comporterà l'interruzione anticipata dell'arruolamento da parte del Centro, qualunque sia il numero di pazienti arruolati, e la conseguente risoluzione del contratto. Bayer provvederà ad inviare al Centro adeguata comunicazione.

14.3 Il presente contratto si risolverà di diritto, nelle seguenti ipotesi:

- se siano state negate o revocate le autorizzazioni regolatorie e di legge necessarie per la conduzione dello Studio, dalla data di tale negazione o revoca;
- se Bayer non approvi il nominativo del nuovo Sperimentatore Principale nell'ipotesi dell'articolo 19.1, ai sensi dell'art. 1456 c.c. con effetto dalla comunicazione;
- se vi sia un inadempimento, anche parziale, delle obbligazioni di cui agli articoli: 12 – riservatezza; 18 – Codice Etico di Bayer, ai sensi dell'art. 1456 c.c. con effetto dalla comunicazione.

14.4 Al ricevimento della comunicazione di risoluzione secondo i termini di questo contratto, il Centro e/o lo Sperimentatore Principale dovrà immediatamente: (i) terminare l'attività di arruolamento dei soggetti allo Studio, (ii) terminare le procedure per quanto possibile, sui soggetti già arruolati e (iii) astenersi, ove possibile, dal sostenere costi e spese aggiuntivi.

14.5 La Società si riserva inoltre la facoltà di recedere dal presente contratto in qualsiasi momento ritenga necessario interrompere lo studio, mediante comunicazione scritta inviata a mezzo raccomandata A.R. con preavviso di 30 giorni. Tale preavviso avrà effetto dal momento del ricevimento da parte del Centro di detta comunicazione.

14.6 Il Centro si riserva il diritto di recedere dal presente Contratto mediante comunicazione scritta e con preavviso di 30 giorni da inoltrare al Promotore/Società 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/Società;
- Insolvenza del Promotore/Società, proposizione di concordati anche

stragiudiziali con i creditori del Promotore/Società o avvio di procedure esecutive nei confronti del Promotore/Società;

- 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/Società della comunicazione di cui sopra.

14.7 In caso di cessazione anticipata del contratto, il Promotore, ha diritto di ricevere, quale proprietario a titolo originario, ogni risultato, anche parziale, ottenuto dal Centro a seguito e nel corso della Sperimentazione.

14.8 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.

14.9 Nei suddetti casi di risoluzione o recesso, tutti i materiali inerenti lo studio (tranne la documentazione che deve restare conservata presso il Centro stesso) dovranno essere restituiti a Bayer. che li ritirerà a propria cura e spese. Bayer, inoltre, informerà tempestivamente il Comitato Etico della chiusura anticipata dello studio.

14.10 Nei casi di risoluzione o recesso, il Centro avrà, comunque, diritto ai corrispettivi di cui all'art. 6, in proporzione all'attività svolta sino al momento della comunicazione di risoluzione o recesso, obbligandosi nel contempo a restituire alla Società somme eventualmente anticipate dalla Società per attività non svolte.

ART. 15 - FARMACOVIGILANZA

15.1 Il protocollo dello studio (Appendice 1) fa parte integrante del presente Contratto, anche se non materialmente accluso.

15.2 Il Centro per il tramite dello Sperimentatore principale è responsabile della corretta documentazione e della segnalazione di tutti gli eventi avversi, incidenti, non-incidenti e circostanze speciali nel sistema di raccolta dati elettronico (Electronic Data Capture - EDC) o cartaceo fornito da Bayer, in accordo alle modalità e ai tempi descritti nel protocollo di studio.

15.3 Il Centro per il tramite dello Sperimentatore principale si impegna inoltre a rispondere a tutte le richieste d'informazioni aggiuntive e chiarimenti di Bayer.

15.4 Nel caso in cui il sistema EDC non dovesse funzionare temporaneamente, per la segnalazione degli eventi avversi, incidenti, non-incidenti e circostanze speciali, il Centro per il tramite dello Sperimentatore principale deve utilizzare i moduli cartacei forniti nelle cartelle dello studio (Investigator Site File - ISF) e segnalare l'evento avverso secondo le scadenze descritte, via fax o mediante posta elettronica

(e-mail: italy.pharmacovigilance@bayer.com o fax N° 02.3978.4486).
Non appena il sistema EDC fosse di nuovo operativo, questi eventi avversi devono essere registrati anche nel sistema EDC.

15.5 Si ricorda che gli studi osservazionali seguono la normativa in vigore in materia di segnalazioni spontanee post-registrative (D.M. 30 Aprile 2015; Determina 20 marzo 2008 relativa alle Linee Guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci); è pertanto obbligo dell'operatore sanitario segnalare tutte le sospette reazioni avverse attraverso l'utilizzo della Scheda Unica di Segnalazione AIFA. Tale scheda e le relative istruzioni per la compilazione e l'invio sono reperibili al seguente sito:
http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/modalit%C3%A0-di-segnalazione-delle-sospette-reazioni-avverse-ai-medicinali

ART. 16 - ISPEZIONI E AUDIT

16.1 Lo studio oggetto del presente contratto potrà essere oggetto di ispezione da parte delle competenti Autorità e di "audit" interni da parte di Bayer in qualsiasi momento.

16.2 A tal fine lo Sperimentatore Principale si impegna a mantenere costantemente aggiornati tutti i dati relativi allo studio. L'Auditor, l'Ispettore così come l' incaricato di Bayer o terzi da questa incaricati a tale scopo, avranno diritto ad accedere direttamente a tutti i documenti sorgente, in presenza dello Sperimentatore Principale o di un suo delegato autorizzato purché non vengano violate le norme in materia di riservatezza e di tutela della privacy dei pazienti..

16.3 Bayer si riserva il diritto di ispezionare i dati del Centro, qualsiasi altra documentazione attinente lo studio in oggetto e la sede relativa allo studio in ogni momento per tutta la durata e/o successivamente il termine dello studio, in presenza dello Sperimentatore Principale o di un suo delegato autorizzato. Tale ispezione verrà preannunciata per iscritto con un tempo ragionevole da parte di Bayer. Il Centro si impegna a prestare collaborazione a Bayer o a terzi da questa incaricati a tale scopo in accordo a quanto stabilito dal protocollo e si impegna a intraprendere tutte le misure idonee richieste da Bayer per risolvere tutte le eventuali criticità rilevate durante l'audit.

16.4 Inoltre, il Centro dovrà, per tutta la durata dello Studio e/o successivamente, permettere e collaborare ad ogni ispezione di autorità competenti. Il Centro informerà Bayer dell'ispezione e della motivazione non appena ne abbia notizia., Se non negato espressamente dall'Autorità regolatoria, il Centro permetterà a Bayer di presenziare a ogni ispezione e si impegna a rivedere e condividere con Bayer le eventuali risposte alle domande degli ispettori.

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

ART. 17 - ONERI FISCALI

17.1. Il presente contratto è assoggettato all'imposta di bollo a cura e spese della Società. Riguardando operazioni soggette ad IVA, il presente contratto è soggetto a registrazione solo in caso d'uso, ai sensi dell'art. 5, comma 2, del D.P.R. 26 Aprile 1986, n. 131. Obbligata al pagamento dell'imposta sarà la parte richiedente la registrazione.

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

ART.18 - CODICE ETICO di BAYER

18.1 Il Centro e lo Sperimentatore Principale dichiarano di aver preso visione e di essere a conoscenza del contenuto del Codice Etico di Bayer pubblicato sul sito internet all'indirizzo: http://www.bayer.it

18.2 Pertanto, il Centro e lo Sperimentatore Principale si impegnano a rispettare (e a far si che tutti i propri collaboratori, indipendentemente dalla tipologia di rapporto in essere, rispettino) le norme ed i principi etici stabiliti nel citato Codice Etico, che Bayer medesima ha adottato e nel quale sono definiti i valori ai quali Bayer si ispira nel raggiungimento dei propri obiettivi anche ai fini della prevenzione dei reati previsti dal D. L.gs. n. 231/2001 e successive modifiche ed integrazioni.

18.3 Il Centro prende atto del fatto che il Codice Etico è oggetto di aggiornamento impegnandosi ad effettuare un ragionevole monitoraggio dello stesso per i fini del presente articolo.

18.4 La commissione di reati previsti dal D.Lgs. n. 231/2001 e/o la conseguente violazione della presente clausola da parte del Centro e/o dello Sperimentatore Principale saranno causa di risoluzione immediata del Contratto, fatto salvo il risarcimento di ogni danno subito da Bayer.

18.5 All'Organismo di Vigilanza di Bayer è consentito fin d'ora richiedere al Centro e allo Sperimentatore Principale tutte le informazioni ritenute necessarie in relazione alle attività oggetto del Contratto al fine del corretto svolgimento della propria funzione di vigilanza per tutta la durata del Contratto e per un periodo di un anno successivo alla cessazione degli effetti dello stesso.

ART. 19 – VARIE

19.1 Il Centro si impegna a non cedere il presente contratto a Terzi ed in caso di necessità di sostituzione dello Sperimentatore Principale ad ottenere il previo consenso scritto di Bayer sulla persona scelta come nuovo Sperimentatore Principale.

19.2 Bayer potrà cedere il presente contratto ad altra Società del Gruppo Bayer o a Terzi solo nel caso di operazioni societarie che comportino la cessione del settore d'attività di cui questo contratto è parte ai sensi di legge, a condizione che il cessionario accetti tutte le condizioni e i termini del presente Contratto.

19.3 Qualsiasi decisione da parte del Centro di dare in subappalto servizi oggetto del presente contratto a terzi necessita del previo consenso scritto di Bayer, permesso

che verrà concesso a sola discrezione di Bayer. Il Centro in caso di subappalto:

(i) dovrà stipulare un accordo scritto con il subappaltatore contenente gli stessi termini e obbligazioni previsti nel presente contratto in capo al Centro;

(ii) sarà ritenuto responsabile per ogni violazione commessa da parte del terzo subappaltatore e rimarrà responsabile in solido per la corretta conduzione dello studio.

19.4 Il presente contratto è concluso previa trattativa tra le parti e pertanto nessuna clausola in esso contenuta può considerarsi onerosa o vessatoria ai sensi dell'art. 1341 del Codice Civile.

19.5 Le modifiche e le integrazioni al presente contratto non avranno validità se non in forma scritta e se non sottoscritte da entrambe le parti.

19.6 La stipula del presente contratto non vincola le parti ad alcuna relazione o rapporto precedente o futuro tra le stesse, né ad alcuna decisione che il Centro può o potrebbe adottare relativamente a Bayer o a suoi prodotti.

ART. 20 – LEGGE APPLICABILE e FORO COMPETENTE

20.1 Il presente contratto è regolato dalla legge italiana.

20.2 Per ogni eventuale controversia relativa alla interpretazione o alla esecuzione del presente contratto, le parti riconoscono l'esclusiva competenza del Foro di Cagliari.

data_____

_____
Azienda Ospedaliera Brotzu
Dott. Vinicio Atzeni
Direttore Generale f.f.

data_____

_____
BAYER S.p.A
Dr Franco Pamparana
Direttore Medico

Per presa visione ed accettazione,

_____
Dott.ssa Teresa Zolfino
Sperimentatore Principale