**AO** Brotzu

Adottata dal DIRETTORE GENERALE in data 2 4 GEN. 2018

Deliberazione 160

**OGGETTO:** Autorizzazione studio dal titolo: "Studio di fase II, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di prova di concetto, per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza di Rifamycin SV-MMX® 600mg compresse, somministrato tre o due volte al giorno a pazienti affetti da sindrome dell'intestino irritabile con diarrea predominante (IBS-D, diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome)". Codice Protocollo: CB-011-11/28. Responsabile: Dott. Paolo Usai Satta. Promotore: Cosmo Technologies LTD. U.O.:Gastroenterologia. P.O.: San Michele.

Pubblicata all'Albo Pretorio dell'Azienda a partire da 2 5 GEN. 2018 per 15 giorni consecutivi e posta a disposizione per la consultazione

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

**SU** proposta della Direzione Sanitaria Aziendale

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

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

**VISTO** l'allegato n. 2.1 al verbale n. 05 della riunione del Comitato Etico del 13/12/2017, del quale si allega copia al presente atto per farne parte integrante e sostanziale, di approvazione dello studio;

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

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

**RITENUTO** di dover autorizzare lo studio indicato in oggetto;

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

**D E L I B E R A**

Per le motivazioni espresse in premessa:

- di provvedere all'autorizzazione allo studio dal titolo: "Autorizzazione studio dal titolo: "Studio di fase II, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di prova di concetto, per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza di Rifamycin SV-MMX® 600mg compresse, somministrato tre o due volte al giorno a pazienti affetti da sindrome dell'intestino irritabile con diarrea predominante (IBS-D, diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome)". Codice Protocollo: CB-011-11/28. Responsabile: Dott. Paolo Usai Satta. Promotore: Cosmo Technologies LTD. U.O.:Gastroenterologia. P.O.: San Michele.

**AO** Brotzu

segue deliberazione n. 160 del 24 GEN. 2018

- 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 F. Siriu*

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

CAGLIARI, 14/12/2017 PROT. PG/2017/17471

ALLEGATO N° 2.1
al VERBALE N.05 della Riunione del 13 dicembre 2017

COMITATO ETICO AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA DI CAGLIARI
*Comitato Etico Indipendente istituito con delibera N° 688 del 09/08/2017 della Direzione Generale della Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari*

Il giorno **13 dicembre 2017** alle ore **15,00** presso l'**Aula della Direzione Medica del P.O. San Giovanni di Dio** di Cagliari si è riunito il Comitato Etico Indipendente dell'Azienda Ospedaliero di Cagliari per esprimere il proprio parere etico motivato sulla richiesta all'ordine del giorno dal titolo:

**Studio di fase II, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di prova di concetto, per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza di Rifamycin SV-MMX? 600 mg compresse, somministrato tre o due volte al giorno a pazienti affetti da sindrome dell'intestino irritabile con diarrea predominante (IBS-D, diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome)**
Codice protocollo: **CB-01-11/28**
Codice EudraCT: **2016-004977-42**
Responsabile della U.O.: **Dott. Francesco Cabras**
Responsabile della Sperimentazione: **Dott. Paolo Usai Satta**
Reparto di Sperimentazione: **Gastroenterologia**
Presidio Ospedaliero: **Brotzu**
Promotore/Sponsor: **Cosmo Technologies Ltd.**
CRO: **CROSS Research**
Azienda di appartenenza: **AOB Cagliari**

***Verificata***

la presenza del numero legale come da foglio firma allegato

***Valutati i seguenti documenti:***

1. Lettera di intenti con delega alla CRO CROSS Research S.A. (15/12/2016) da parte del promotore Cosmo Technologies Ltd del 29/05/2017
2. Modulistica OsSC dell'AIFA (Appendice 5, Appendice 9) del 19/05/2017
3. Protocollo di studio Final version 2.0, 27 FEB 17
4. Note to file No.1 28/03/2017
5. Pagina firma protocollo
6. Sinossi in Italiano Versione finale 2.0 - 27 febbraio 2017 27FEB17
7. Foglio informativo e modulo di consenso informato, comprendente l'informativa sulla privacy Versione-ITA finale 4.0 del 13/04/2017
8. Lettera al medico curante Versione finale 1.0, 15 MAR 2017
9. Diario del paziente 18/05/2017
10. Manuale del diario del paziente Versione finale 1.0, 15/05/2017
11. Investigator's brochure V3.4, 04 November 2016

12. Drug Safety Statement (SUSAR dopo emissione IB) 11MAY2017
13. Curriculum Vitae dello sperimentatore principale, inclusa Dichiarazione pubblica sul conflitto di interessi (Financial Disclosure) 20/01/17 (CV e financial disclosure)
14. Polizza di assicurazione completo di massimali, durata, esclusioni della polizza (restano esclusi gli studi osservazionali )23/02/2017
15. Bozza convenzione economica
16. Elenco dei Centri partecipanti 11/05/2017
17. Ricevuta di versamento della tariffa 24/05/17
18. Stampa delle schermate della Scheda Raccolta Dati Elettronica 12/05/2017
19. Lettera di trasmissione al Vs. Comitato Etico caricata sul sito dell'Osservatorio 19/05/17
20. Allegato A1 del 24.05.2017
21. Allegato M1 del 05.06.2017
22. Richiesta di autorizzazione alla Direzione Sanitaria del 07.06.2017
23. Parere favorevole all'esecuzione dello studio da parte della Direzione Sanitaria del 13 giugno 2017
24. Parere Unico del CE del centro Coordinatore espresso in data 06/06/2017 con riserva e definitivo dell'8 Giugno 2017.

*VERIFICATA*

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

*CONSTATATO CHE*

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

***SI APPROVA***
**la richiesta in oggetto**

N.B.: Allegare foglietto illustrativo dei farmaci

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

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

Si ricorda che lo sperimentatore è obbligato ad informare il CE sull'andamento della sperimentazione ogni sei mesi, con relazione scritta riportante il numero dei casi arruolati tramite compilazione dell'Allegato L della modulistica di questo CE (rapporto sullo stato

di avanzamento D.M. 15 Luglio 1997). Lo Sperimentatore è inoltre tenuto ad informare lo scrivente CE dell'inizio e della conclusione della sperimentazione.

Il parere sopra espresso s'intende limitato esclusivamente alle versioni citate in oggetto ed alla documentazione presentata ed espressamente citata. Ogni variazione allo stesso deve obbligatoriamente essere sottoposta al parere di questo CE, così come previsto dalle vigenti norme nazionali ed europee. Tutte le segnalazioni relative ad eventi avversi seri e inattesi, la conclusione dello studio ed ogni eventuale sua integrazione dovranno essere comunicati allo scrivente CE. ***Lo studio potrà essere intrapreso solo a seguito della autorizzazione del Direttore Generale formalizzato da apposito atto deliberativo.** I farmaci per la sperimentazione dovranno essere consegnati esclusivamente per il tramite del Servizio di Farmacia dell'Azienda ospedaliera. Lo sperimentatore è tenuto ad interpellare in qualsiasi momento il CE ogni qual volta si renda necessaria una nuova valutazione etica.

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

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

Firmato digitalmente da
**ERNESTO D'ALOJA**

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

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

**FOGLIO PRESENZE RIUNIONE COMITATO ETICO – 13 dicembre 2017**

2.1) ORE 15,15

Esame dello studio dal titolo: **Studio di fase II, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di prova di concetto, per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza di Rifamycin SV-MMX? 600 mg compresse, somministrato tre o due volte al giorno a pazienti affetti da sindrome dell'intestino irritabile con diarrea predominante (IBS-D, diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome)**
Codice protocollo: **CB-01-11/28**
Codice EudraCT: **2016-004977-42**
Responsabile della U.O.: **Dott. Francesco Cabras**
Responsabile della Sperimentazione: **Dott. Paolo Usai Satta**
Reparto di Sperimentazione: **Gastroenterologia**
Presidio Ospedaliero: **Brotzu**
Promotore/Sponsor: **Cosmo Technologies Ltd.**
CRO: **CROSS Research**
Azienda di appartenenza: **AOB Cagliari**

**PARERE:** si approva

**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**

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

# FOGLIO FIRME RIUNIONE COMITATO ETICO
## 13 dicembre 2017

**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 | |
| 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 | assente giustificata |
| Dott. Francesco Scarpa | Medico di medicina generale | |
| Prof. Mario Scartozzi | Clinico | |
| 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) | |

**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 | assente giustificato |
| 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° 05
DEL 13/12/2017

DICHIARAZIONE

Il sottoscritto ERRE GIAN WCA 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, 13/12/2017

**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° 05
DEL 13/12/2017

DICHIARAZIONE

Il sottoscritto MARIO COSTANTE 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 13/12/2017

Il Componente del
Comitato Etico Indipendente

***Convenzione tra "Azienda Ospedaliera G. Brotzu" con sede legale ed amministrativa in Cagliari, Piazzale Alessandro Ricchi, 1, 09121 Cagliari, codice fiscale e partita IVA: 02315520920 in persona del Direttore Generale Graziella Pintus (di seguito "Istituto") e la Società Cosmo Technologies Ltd., P.IVA IE6415100S, con sede in Riverside II, Sir John Rogerson's Quay, Dublin 2, Ireland, nella persona di Mr. Richard Jones in qualità di Direttore (di seguito "Sponsor") concernente condizioni e modalità della Sperimentazione Cinica "A Phase II, multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled, proof of concept study of efficacy and safety of Rifamycin SV-MMX® 600 mg tablets administered three or two times daily to patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) Multicentre, randomised, double-blind, proof of concept, dose finding study" presso l'Istituto.***

Premesso quanto segue:

- la Società CROSS RESEARCH SA, P.IVA CHE-108.671.859 con sede in 6864-Arzo Switzerland, Via F.A.Giorgioli, 14, nella persona del Dott. Assandri Massimo Administrative Manager ("di seguito CRO") è stata delegata dallo Sponsor per le attività inerenti la sottomissione, monitoraggio, data management e statistica, stipula dei contratti con i centri e relativi pagamenti della Sperimentazione clinica dal titolo "**A Phase II, multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled, proof of concept study of efficacy and safety of Rifamycin SV-MMX® 600 mg tablets administered three or two times daily to patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D)** *Multicentre, randomised, double-blind, proof of concept, dose finding study*" codice protocollo n. CRO code CRO-16-130 – Sponsor Code (CB-01-11/28), numero EUDRACT 2016-004977-42 di seguito "la Sperimentazione".
- con richiesta pervenuta in data 29/05/2017 la CRO, ha chiesto all'Istituto, nella persona del proprio legale rappresentante, la necessaria autorizzazione a svolgere la Sperimentazione

- il protocollo sperimentale (di seguito "Protocollo"), insieme ai documenti inviati al Comitato Etico competente, seppure non necessariamente allegati, costituisce parte integrale e sostanziale della presente convenzione.

- La Sperimentazione dovrà svolgersi nel rispetto della normativa italiana e comunitaria applicabile;
- Lo SPONSOR ha stipulato, per le proprie sperimentazioni cliniche, una polizza assicurativa con la compagnia assicurativa Chubb Insurance Company of Europe SE , N. di polizza 99503383 per un massimale di Euro 1,000,000 per paziente e di Euro 10,000,000 per ogni singolo protocollo); tale polizza è in linea con i requisiti minimi di cui al Decreto Ministeriale 14 Luglio 2009.
- il Comitato Etico del Centro coordinatore ha espresso in data [redacted] il prescritto Parere Unico (di cui all'art. 7 del D. Lgs. 24 giugno 2003, n. 211) in senso favorevole all'esecuzione della sperimentazione in oggetto e il Comitato Etico Indipendente dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari, ha accettato detto Parere Unico in data [redacted].
- In data [redacted], AIFA ha autorizzato lo svolgimento dello studio.

Tutto ciò premesso,

TRA

L'Azienda Ospedaliera G. Brotzu e lo Sponsor Cosmo Technologies Ltd.

**SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE**

**Art. 1. - <u>NORMATIVA APPLICABILE</u>.**

La Sperimentazione sarà eseguita secondo i principi e criteri fissati dalla normativa nazionale e comunitaria applicabile, nonché dalle vigenti linee guida di buona pratica clinica, e così in particolare, a titolo non limitativo, dalla Dichiarazione di Helsinki, dalle Direttive 2001/20/CE e 2005/28/CE, dal Decreto Legislativo 211/2003, dal Decreto Legislativo 200/2007, dal D.M. 15 Luglio 1997 (con allegate Linee Guida di Buona Pratica Clinica), dal Decreto Legislativo 196/2003, dal D.M. 12 Maggio 2006, dal D. Lgs. 219/2006, dal D. M. 21 Dicembre 2007, dalle Linee Guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali (provvedimento n. 52 del Garante,

del 24 Luglio 2008), dal D.M. 14 Luglio 2009, come eventualmente integrati, modificati o sostituiti in futuro.

**Art. 2. – REFERENTI DELLA SPERIMENTAZIONE.**

L'Istituto nomina quale Responsabile della Sperimentazione richiamata in premessa, a seguito di formale accettazione, il Dr. Paolo Usai Satta, in servizio presso la Struttura Complessa di Gastroenterologia dell'Istituto in qualità di Sperimentatore Principale.

Il Referente tecnico scientifico della Sperimentazione per conto dello Sponsor sarà il Dottor Alessandro Mazzetti il quale potrà a sua volta nominare un Responsabile di Progetto (Dottor Diego Scanniffio detto anche "Clinical Project Manager", CRO) ed avere contatti con i sanitari incaricati di programmare ed eseguire la Sperimentazione nel rispetto di quanto previsto dalla normativa richiamata in premessa.

Lo Sperimentatore Principale sarà coadiuvato dal personale dell'Istituto, identificato per iscritto dal responsabile medesimo, che al riguardo abbia dato la propria disponibilità. Lo Sperimentatore Principale sarà altresì responsabile della tenuta e dell'aggiornamento di un elenco del personale partecipante alla Sperimentazione, da conservarsi agli atti della Sperimentazione (i.e. "Investigator Study File").

L'Istituto accetta le visite di monitoraggio e di auditing che verranno eseguite presso la menzionata S.C. da parte di personale dello Sponsor, della CRO o di società terza appositamente incaricata dallo Sponsor, al fine di verificare il corretto andamento della Sperimentazione.

**Art. 3. – INIZIO DELLA SPERIMENTAZIONE E NUMERO DI PAZIENTI.**

La Sperimentazione potrà avere inizio unicamente a seguito dell'ottenimento del parere favorevole del Comitato Etico competente per l'Istituto, nonché a seguito della sottoscrizione del presente contratto da ambo le parti.

Presso l'Istituto si prevede di arruolare circa 20 pazienti entro la data stimata del 30/08/2018. Il reclutamento continuerà in ogni caso fino al raggiungimento del numero

globale di pazienti previsti nel protocollo, salvo diversa comunicazione in corso di studio. Il numero complessivo massimo tra tutti i centri partecipanti nel mondo sarà di 342 pazienti.

Trattandosi di una sperimentazione multicentrica ad arruolamento competitivo, il numero di pazienti potrà variare, in più o in meno, in funzione della capacità di arruolamento di ciascun centro.

Lo Sponsor tramite la CRO comunicherà tempestivamente per iscritto allo Sperimentatore Principale la data di chiusura degli arruolamenti, o per raggiungimento del numero di pazienti complessivamente richiesto a livello internazionale o per scadenza dei tempi previsti, e lo Sperimentatore Principale sarà quindi tenuto a svolgere la Sperimentazione solo su quei pazienti già arruolati alla data di detta comunicazione.

Lo Sponsor non avrà alcuna responsabilità e non riconoscerà alcun compenso per i pazienti arruolati dallo Sperimentatore Principale, su sua iniziativa, oltre il numero massimo concordato o in data successiva a quella della comunicazione di interruzione dell'arruolamento.

## Art. 4.- OBBLIGAZIONI DELLE PARTI.

4.1. Lo Sponsor si impegna:

a) ad osservare tutte le istruzioni, le direttive e le raccomandazioni precisate nel parere del Comitato Etico.

b) a fornire all'Istituto, tramite la propria farmacia ospedaliera, i prodotti oggetto della Sperimentazione [Rifamycin SV-MMX® 600 mg compresse, Placebo compresse], a propria cura e spese, con le modalità previste dalla normativa vigente, nelle quantità e modalità necessarie all'esecuzione della Sperimentazione, confezionati ed etichettati secondo quanto previsto dal Protocollo e dalla normativa applicabile. I farmaci debbono essere accompagnati da regolare documento di trasporto (DDT) indirizzato alla farmacia ospedaliera del P.O. San Michele dell'Azienda Ospedaliera G. Brotzu, riportante la descrizione dei prodotti, quantità, lotto di preparazione, data di scadenza, eventuali particolari condizioni di conservazione, il riferimento del protocollo sperimentale, il

reparto a cui sono destinati, il nome del responsabile della sperimentazione. La farmacia ospedaliera assicura l'idonea ricezione e conservazione dei prodotti oggetto dell'attività di Sperimentazione fino alla consegna al Responsabile dello Studio, così come previsto dall'art. 7 del D.M. 21/12/2007.

4.2. Per quanto riguarda invece i prodotti residuali l'Istituto si impegna come di seguito indicato.

L'Istituto utilizzerà i prodotti sperimentali forniti dallo Sponsor solo ed esclusivamente ai fini della Sperimentazione, impegnandosi inoltre a restituire al medesimo i volumi residuali dei prodotti sperimentali al termine della Sperimentazione stessa, con spesa a carico dello Sponsor. Lo sponsor si impegna a ritirare il farmaco sperimentale prima della scadenza naturale del prodotto.

La farmacia ospedaliera assicura l'idonea conservazione dei prodotti da sperimentare fino alla consegna al Responsabile dello Studio, così come previsto dall'art. 7 del D.M. 21/12/2007, adottando tutte le necessarie misure così come indicato preventivamente dallo Sponsor nel protocollo o in apposito documento, che sarà parte integrante e sostanziale della presente convenzione.

Per l'esecuzione della Sperimentazione lo Sponsor si impegna inoltre a fornire gratuitamente tutti i supporti necessari per la registrazione e la raccolta dati (i.e. e-Case Report Forms o "e-CRF" e diari pazienti) e altro materiale eventualmente previsto dal protocollo o comunque necessario allo svolgimento della stessa. L'Istituto si impegna ad aggiornare, entro 5 giorni lavorativi dalla data della visita del paziente, i relativi moduli di e-CRF con i dati raccolti per la Sperimentazione.

4.3. Lo Sponsor si impegna a versare, tramite la CRO, all'Istituto i seguenti importi:

- € 2500, IVA non dovuta – Paese Extra CEE; il corrispettivo è da considerarsi esente IVA ai sensi dell'art. 7-ter D.P.R. 633/72 (operazione non soggetta) per ogni paziente arruolato eleggibile e valutabile, e che abbia completato lo studio, come meglio dettagliato nell'allegato A;

- gli importi per attività aggiuntive (quando non incluse nella somma di cui sopra), come meglio dettagliato nell'allegato A;

Tale allegato A forma parte integrale e sostanziale del presente contratto.
Per i pazienti che terminassero il trattamento prima di quanto previsto dal Protocollo, lo Sponsor tramite la CRO riconoscerà all'Istituto una quota proporzionale alla durata reale del trattamento ricevuto da ciascun paziente come meglio dettagliato nell'allegato A;
L'Istituto non riceverà alcun compenso per i pazienti non trattati (a causa di deviazione di Protocollo) ma avrà il diritto di ricevere un rimborso dei costi effettivamente sostenuti fino a quel momento. Qualora durante l'esecuzione della Sperimentazione, a seguito della somministrazione del farmaco in studio, si rendessero necessarie, a giudizio dello Sperimentatore e a garanzia del paziente, indagini e/o procedure non previste dal Protocollo di studio e opportunamente documentate, si conviene che la Società rimborserà integralmente all'Azienda i relativi importi. Per i pazienti "screening failure" l'Istituto riceverà il compenso previsto per la visita di screening secondo gli importi dettagliati nell'allegato A.
Gli importi di cui al presente Articolo verranno corrisposti all'Istituto contro regolare fattura, pagabile a 45 giorni data fattura, che verrà presentata con cadenza trimestrale, entro 20 giorni dalla fine di ciascun trimestre solare sulla base di rendiconto presentato dalla CRO da inviare via e-mail a:
Unità Operativa per la Ricerca e Sperimentazione Clinica (UR&S), per le verifiche di competenza come di seguito indicato:

| Contatto | e-mail | telefono |
|---|---|---|
| UR&S | ufficio.sperimentazione@aob.it | 070 539301 |

Lo Sponsor dichiara di avere versato, tramite la CRO, al Comitato Etico Indipendente dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari il corrispettivo delle spese relative alla valutazione della Sperimentazione e al rilascio del Parere Competente, nonché verserà le somme dovute per eventuali ulteriori pareri richiesti dalla CRO al Comitato Etico stesso (es. emendamenti al protocollo, al Consenso Informato).

Le fatture per i corrispettivi della conduzione della Sperimentazione dovranno essere intestate a: Cross Research SA., Via F.A. Giorgioli 14, 6864-Arzo Switzerland, IVA: CHE-108.671.859, CRO code CRO-16-130 – Sponsor Code (CB-01-11/28)

Emails:

massimo.assandri@croalliance.com

elisabetta.perego@croalliance.com

diego.scanniffio@croalliance.com

I corrispettivi sono da considerarsi esenti da IVA ai sensi dell'art. 7-ter D.P.R. 633/72 (operazione non soggetta).

Le parti concordano che i pagamenti previsti dal presente contratto saranno effettuati tramite bonifico bancario in conformità con le informazioni del beneficiario indicate di seguito.

| | |
|---|---|
| Nome del beneficiario titolare del conto | Azienda Ospedaliera G. Brotzu C.F. e P.IVA 02315520920, rappresentato dal Direttore Generale Dr.ssa Graziella Pintus |
| Indirizzo del beneficiario | Piazzale A. Ricchi 1, 09121 Cagliari |
| Nome della banca | BANCO DI SARDEGNA SPA Agenzia n.11 via Bonaria Cagliari |
| BIC | SARDIT31100 |
| ABI | 01015 |
| CAB | 04800 |
| SWIFT | BPMOIT22XXX |
| N. Conto | 000070188763 |
| IBAN | IT46C0101504800000070188763 |

4.4 L'Istituto e lo Sperimentatore Principale s'impegnano ad osservare tutte le istruzioni, le direttive e le raccomandazioni precisate nel parere del Comitato Etico.

4.5 L'Ente e lo Sperimentatore Principale si obbligano a tenere informati costantemente lo Sponsor/CRO, e il Comitato etico sull'andamento della sperimentazione, in particolare per quanto concerne l'eventuale verificarsi di eventi avversi gravi direttamente o non direttamente correlati alla somministrazione del farmaco sperimentale.

4.6 La documentazione inerente alla Sperimentazione che rimarrà in possesso dell'Istituto, dovrà essere conservata per il periodo previsto dalla normativa vigente, ossia 7 anni dalla chiusura della sperimentazione. Lo Sponsor ha l'obbligo di comunicare all'Istituto il termine dell'obbligo della conservazione.

## Art 4 bis. – BENI IN COMODATO

Fermo restando quanto sopra, lo SPONSOR concede in comodato d'uso gratuito all'Istituto, ai sensi e per gli effetti degli artt. 1803 e s.m.i. del c.c., ai fini esclusivi della Sperimentazione, e per tutto il tempo necessario all'effettuazione della stessa, le seguenti apparecchiature (conformi alla vigente normativa) unitamente al materiale di consumo pure sotto specificato:

Dispositivo tablet per la raccolta dei dati di studio (diario elettronico del paziente)

| Modello | Dettagli | Valore in Euro (VAT esclusa) |
|---|---|---|
| **General Mobile GM6** | Dimensioni: 144*71.3*8.6 mm<br>Peso: 150g | 144.00 |

Il numero dei diari forniti dipenderà dal tasso di arruolamento dell'Ente e consisterà di una fornitura iniziale di No. 7 dispositivi.

L'Istituto si assume l'onere di provvedere alla custodia delle apparecchiature sopra elencate e del relativo materiale d'uso fino al momento della consegna al paziente arruolato nella sperimentazione. Lo Sponsor si assume ogni responsabilità per quanto concerne eventuali danni derivanti dall'utilizzo dell'apparecchiatura per le finalità descritte in premessa e secondo il manuale d'uso del produttore della stessa.

L'Istituto s'impegna altresì ad effettuare regolare denuncia all'autorità competente, in caso di furto, danno o smarrimento delle apparecchiature per il tempo in cui saranno sotto sua custodia e cioè fino alla consegna ai pazienti, e, in ogni caso, ad avvisare immediatamente lo Sponsor. Lo Sponsor s'impegna a tenere indenne l'Istituto in caso di furto o incidente connesso all'uso delle apparecchiature.

Lo Sponsor s'impegna ad accollarsi le eventuali spese di manutenzione e riparazione di dette apparecchiature per l'uso riguardante la Sperimentazione. Al termine delle attività richiedenti l'utilizzo delle Apparecchiature o, comunque, al termine della Sperimentazione, lo Sponsor si farà carico di ritirare le apparecchiature sopra menzionate.

## Art.5. - TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI.

5.1 L'Istituto e lo Sponsor sono ciascuno per gli ambiti di propria competenza, titolari autonomi del trattamento dei dati dei pazienti correlati all'effettuazione della sperimentazione oggetto della presente convenzione. Il Responsabile del trattamento dei dati dei quali l'Istituto è Titolare è lo Sperimentatore Principale, il quale, prima di iniziare la sperimentazione deve acquisire dal paziente il prescritto documento di consenso al trattamento dei dati personali. L'Istituto sarà responsabile della conservazione di tale documento. L'informativa e il consenso dei pazienti al trattamento dei dati personali sarà conforme a quanto approvato e condiviso dal Comitato etico e alle indicazioni previste dal provvedimento del Garante (Linee Guida 24 luglio 2008).

5.2 Cross Research SA è stata, dallo Sponsor, nominata Responsabile del trattamento dei dati relativi allo svolgimento della Sperimentazione.

5.3 Lo Sponsor e la CRO potranno inoltre comunicare, nel pieno rispetto della normativa vigente (4), i dati personali e sensibili ad altre società dei rispettivi gruppi ed a società che collaborano con loro a livello internazionale per l'esecuzione di specifiche attività relative alla sperimentazione. I dati potranno essere trasmessi in territori situati al di fuori dell'Unione Europea. Lo Sponsor, il Responsabile ed i destinatari di comunicazioni adotteranno le adeguate misure per la tutela dei dati rispettivamente trasferiti.

5.4 La CRO dovrà eseguire solo le operazioni di trattamento necessarie allo svolgimento della sperimentazione, attenendosi alle istruzioni scritte impartite dallo Sponsor e sotto la vigilanza del medesimo, e dovrà designare come incaricati del trattamento le persone fisiche impiegate nella Sperimentazione che trattano dati personali e sensibili.

5.5 Ciascuna delle due Parti (Istituto e Sponsor) s'impegna a cooperare tempestivamente con l'altra Parte, consentendole di rispettare i termini prescritti dal Garante per la protezione dei dati personali o dalla legge, qualora l'altra Parte riceva dal Garante per la protezione dei dati personali una richiesta di informazioni e documenti attinente la

sperimentazione oggetto della presente convenzione, oppure riceva da un soggetto dello studio, nella sua qualità di interessato, una richiesta ex art. 7 del D.lgs. 196/2003,

5.6 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. 6. - DATI PERSONALI DEI CONTRAENTI.

Con la sottoscrizione del presente Contratto, ciascuna Parte dichiara di essere informata e acconsente all'utilizzo dei propri dati personali funzionali alla stipula ed alla esecuzione del rapporto contrattuale in essere tra le medesime Parti. Tali dati potranno altresì essere comunicati a terzi in Italia e/o all'estero anche al di fuori dell'Unione Europea, qualora tale comunicazione sia necessaria in funzione degli adempimenti, diritti e obblighi, connessi all'esecuzione del presente Contratto.

Le Parti prendono altresì atto dei diritti a loro riconosciuti dalla vigente normativa in materia. Le previsioni di cui al presente articolo assolvono i requisiti d'informativa e consenso di cui alla vigente normativa in materia di trattamento dei dati personali.

## Art. 7. – DATI SCIENTIFICI - SEGRETEZZA, PROPRIETÀ, RISULTATI E POLITICA DI PUBBLICAZIONE.

7.1 Salvo quanto disposto dal presente articolo 7, l'Istituto manterrà le informazioni correlate alla Sperimentazione nel più stretto riserbo e non divulgherà tali informazioni riservate a terzi senza il consenso scritto dello Sponsor. L'Istituto garantisce che l'obbligo alla riservatezza sarà esteso allo Sperimentatore Principale e ai suoi collaboratori e a qualunque altra persona, estranea all'Istituto, che, per qualsiasi motivo, dovesse venire a conoscenza di dati riservati. I presenti obblighi di riservatezza e confidenzialità rimarranno in vigore finché le informazioni non saranno rese di dominio pubblico da parte dello Sponsor.

7.2 La divulgazione dei dati dovrà avvenire secondo quanto previsto dalla vigente normativa.

Lo Sponsor si assume inoltre la responsabilità della preparazione del Rapporto Clinico finale, dell'inserimento dello stesso nell'apposita sezione dell'OsSC e dell'invio tempestivo allo Sperimentatore Principale.

Affinché sia garantita la corretta raccolta e rielaborazione dei dati risultanti dalla Sperimentazione, lo Sperimentatore Principale dovrà inviare il manoscritto allo Sponsor prima della sua sottomissione per la pubblicazione. Lo Sponsor avrà 60 giorni (silenzio – assenso), dal ricevimento del manoscritto, durante i quali potrà suggerire modifiche. Lo Sperimentatore Principale accetterà di incorporare nella pubblicazione commenti che non siano in contrasto con l'attendibilità dei dati, con i diritti, con la sicurezza ed il benessere dei pazienti.

Laddove la Sperimentazione sia multicentrica, resta inteso che ogni eventuale pubblicazione da parte dello Sperimentatore Principale potrà avvenire solo dopo la pubblicazione multicentrica effettuata dallo Sponsor, o da terzo da questi designato. Laddove entro dodici (12) mesi dalla fine della sperimentazione multicentrica non sia stata avviata una pubblicazione a opera dello Sperimentatore Principale, o del terzo da questi designato, lo Sperimentatore Principale potrà pubblicare i risultati ottenuti presso l'Istituto, nel rispetto di quanto contenuto nel presente art. 7.

7.3 Tutti i dati privi di elementi identificativi e quanto prodotto in relazione alla Sperimentazione, incluse tutte le schede raccolta dati, la documentazione, le informazioni, i materiali ed i risultati in qualsiasi forma generati nel corso dell'esecuzione della Sperimentazione, sono di proprietà dello Sponsor, al quale vengono trasferiti in virtù della presente Convenzione, salvo diversa indicazione da parte dello Sponsor medesimo. La proprietà dello Sponsor riguarderà pertanto tutti i dati scientifici e non i dati personali.

Eventuali risultati suscettibili di brevetto, derivanti direttamente dalla Sperimentazione, saranno in ogni caso di proprietà dello Sponsor. E' consentita anche in questo caso la

pubblicazione dei risultati della Sperimentazione agli sperimentatori che vi abbiano preso parte fermo restando le procedure di verifica di cui al punto 7.2 precedente.

Lo Sperimentatore Principale conserva il diritto di pubblicare il risultato della sperimentazione nel rispetto delle disposizioni vigenti, previo consenso dello Sponsor, fatti salvi i diritti di proprietà intellettuale. L'eventuale diniego alla pubblicazione deve essere adeguatamente motivato.

7.4 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. 8. - COPERTURA ASSICURATIVA.

Si dà atto che lo Sponsor, in conformità al D.M. 14 Luglio 2009, ha stipulato con la compagnia Chubb Insurance , già indicata in premesse, per tutta la durata della Sperimentazione, una Polizza di Assicurazione responsabilità civile Sperimentazioni cliniche n. 99503383 approvata dal Comitato etico, per un massimale pari ad Euro 10,000,000 per studio ed Euro 1,000,000 per paziente (Allegato B).

La Polizza di Assicurazione garantisce specifica copertura al risarcimento dei danni causati ai soggetti dall'attività di Sperimentazione, per l'intero periodo della medesima, a copertura della responsabilità civile dello Sperimentatore Principale e dello Sponsor, senza esclusione dei danni involontariamente causati da un fatto accidentale e/o imputabili a negligenza, imprudenza, imperizia, purché si siano manifestati entro i periodi previsti dal citato D.M. e dal certificato di polizza medesimo.

## Art. 9. - DECORRENZA DEL CONTRATTO.

Le Parti convengono che la presente scrittura avrà validità a decorrere dalla data di ultima sottoscrizione della stessa, e rimarrà in vigore fino all'effettiva conclusione della Sperimentazione, ovvero sino alla data di chiusura formale del centro sperimentale presso l'Istituto.

La data di termine della sperimentazione è prevista indicativamente entro 12/2018.

## Art. 10. - RECESSO - INTERRUZIONE ANTICIPATA.

Lo Sponsor si riserva il diritto di recedere in qualunque momento, con preavviso scritto di 30 giorni, dalla convenzione stessa.

Tale preavviso sarà inoltrato tramite lettera raccomandata o P.E.C. ed avrà effetto dal momento del ricevimento dell'altra parte.

Ciascuna delle parti della presente convenzione si riserva il diritto di interrompere immediatamente la Sperimentazione per gravi e documentate inadempienze dell'altra parte e in qualunque momento nel caso si abbia motivo, valido e documentabile, di ritenere che la prosecuzione della Sperimentazione possa rappresentare un rischio non accettabile per i pazienti. Al verificarsi dell'interruzione anticipata della Sperimentazione, Lo Sponsor tramite la CRO corrisponderà all'Istituto i rimborsi spese e i compensi effettivamente maturati fino a quel momento, fatto salvo quanto previsto dai precedenti commi, il presente contratto si intenderà risolto di diritto ai sensi dell'articolo 1456 c.c. qualora la sperimentazione non venga condotta in conformità al d.lgs. 200/2007, al d.lgs. 211/2003 e secondo le norme di Buona Pratica Clinica in vigore.

## Art. 11. - REGISTRAZIONE E BOLLI.

Il presente atto è soggetto a registrazione solo in caso di uso. Le spese di bollo sono a carico dello Sponsor.

## Art. 12. – FORO COMPETENTE E NORMATIVA APPLICABILE.

La normativa applicabile alla presente convenzione è quella dello Stato Italiano.

Per ogni eventuale controversia relativa all'interpretazione e/o all'esecuzione del presente contratto, non risolvibile in via amichevole, è competente, in via esclusiva, il Foro di Cagliari con espressa esclusione di qualsiasi altro Foro, generale e facoltativo.

## Art. 13 - MODIFICHE ED INTEGRAZIONI.

Eventuali modifiche alla presente Convenzione potranno essere effettuate, previo accordo fra le Parti, solo tramite stesura di apposite modifiche scritte.

Le parti si danno reciprocamente atto che il contratto è stato negoziato in ogni sua parte e che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui agli artt. 1341 e 1342, c.c.

## Art. 14. – RISPETTO NORMATIVA ANTICORRUZIONE.

Nell'esecuzione della Sperimentazione, le Parti devono astenersi dal porre in essere condotte illecite, attive od omissive, impegnandosi a non tenere alcun comportamento in contrasto con la disciplina anti corruzione. L'Istituto si impegna quindi al rispetto di quanto prescritto dal D. Lgs. n. 231 del 8 Giugno 2001 e s.m.i.. 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.

**A TESTIMONIANZA DI CIÒ**, le parti sottoscrivono la presente Convenzione nelle persone dei rispettivi rappresentanti legali debitamente autorizzati così che entri in vigore a partire dall'ultima delle date sotto indicate. Per l'esecuzione del presente accordo, che vincola lo Sponsor secondo i doveri e gli obblighi qui descritti, lo Sponsor ha autorizzato la CRO a firmare in suo nome e per suo conto, con specifico atto di delega del 15/12/2016 (Allegato C)

Cagliari, il _____

Azienda Ospedaliera G. Brotzu

Dr. ssa_Graziella Pintus Direttore Generale_____

Arzo, il 16/01/2018

Cross Research SA, in nome e per conto di Cosmo Technologies Ltd.

Dott. Massimo Assandri (Administrative Manager) _____

Cagliari, il _____

Per accettazione e presa visione

Azienda Ospedaliera G. Brotzu

Dr. Paolo Usai Satta _____

## Allegato A - DETTAGLIO PAGAMENTI

Il compenso finale per l'intera sperimentazione, calcolato su un numero medio di 20 pazienti (arruolamento competitivo), è di Euro 50,000.00 corrispondente ad un compenso massimo per paziente pari ad Euro 2,500.00 (esami di laboratorio e colonscopia esclusi, come di seguito specificato)

Il corrispettivo è da considerarsi esente IVA ai sensi dell'art. 7-ter D.P.R. 633/72 (operazione non soggetta)

L'importo totale copre tutte le attività cliniche previste dal Protocollo di sperimentazione clinica per lo svolgimento e la conclusione della Sperimentazione Clinica.

In caso di interruzione della Sperimentazione i corrispettivi saranno versati pro-quota avanzamento visite e di tutte le altre attività effettuate per la sperimentazione

Le attività vengono dettagliate nella seguente tabella 1:

**TABELLA 1**

| Visita | Compenso/paziente |
|---|---|
| Visita 1 | € 400 |
| Visita 2 | € 300 |
| Visita 3 | € 285 |
| Visita 4 | € 285 |
| Visita 5 | € 235 |
| Visita 6 | € 235 |
| Visita 7 | € 235 |
| Contatti telefonici (7 contatti) | € 75 ciascuno |
| **TOTALE** | **€ 2500** |

I seguenti esami saranno rimborsati separatamente come segue:

- Test di laboratorio (ematologia, biochimica, analisi delle urine e test di gravidanza sul siero per le donne), 3 per paziente come dettagliato nel protocollo: un massimo Euro70,00 (settanta Euro) per ciascuna visita;

- Colonscopia (allo screening se non disponibile secondo i criteri previsti nel protocollo): un massimo di Euro 280,00 (duecentottanta Euro) per ciascuna colonscopia.

## Allegato B – CERTIFICATO ASSICURATIVO (e suoi eventuali rinnovi)

CHUBB

Chubb Insurance Company of Europe SE
Via Della Moscova, 3
20121 Milano - Italia

Responsabilità Civile derivante da Sperimentazioni Cliniche
Certificato di Assicurazione

| | |
|---|---|
| Certificato N°: | C0006553 |
| Nome del Prodotto: | Rifamycin SV-MMX® 600 mg |

1. DATI RELATIVI ALLA POLIZZA

| | |
|---|---|
| 1.1 Compagnia assicuratrice | Chubb Insurance Company of Europe SE |
| 1.2 Numero di polizza | 99503383 |
| 1.3 Decorrenza | ore 24.00 del 1.giugno.2017 |
| 1.4 Scadenza | ore 24.00 del 1.settembre.2018 |
| 1.5 Assicurato | Cosmo Technologies Limited<br>RIVERSIDE II<br>SIR JOHN ROGERSON'S QUAY<br>DUBLIN 2 Ireland |
| 1.6 Descrizione dell'attività | sono oggetto della copertura assicurativa i danni involontariamente cagionati ai soggetti per morte e per lesioni personali, inclusi i danni patrimoniali correlati, verificatesi in relazione alla promozione, organizzazione, direzione e svolgimento della sperimentazione. |

2. GARANZIE DEDICATE AL PROTOCOLLO PRESENTATO ALL'AUTORITÀ COMPETENTE E/O AL COMITATO ETICO

| | |
|---|---|
| 2.1 Titolo del protocollo assicurato | Studio di fase II, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di prova di concetto, per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza di Rifamycin SV-MMX® 600 mg compresse, somministrato tre o due volte al giorno a pazienti affetti da sindrome dell'intestino irritabile con diarrea predominante (IBS-D, diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome) |
| 2.2 N. centri di sperimentazione | 9 |
| 2.3 Numero del protocollo | CRO-16-130 |
| 2.4 Numero dei soggetti | 215 |
| 2.5 Copertura postuma | 36 mesi<br><br>L'Assicurazione è operante per i Sinistri verificatisi durante il periodo di efficacia dell'Assicurazione stessa, purché i relativi danni si siano manifestati non oltre ventiquattro mesi dal termine della Sperimentazione o della Assicurazione, per i quali sia stata presentata richiesta di risarcimento non oltre trentasei mesi dallo stesso termine. |
| 2.6 Assicurati | Promotore; Sperimentatore e relativi collaboratori; Istituzione Sanitaria presso la quale la Sperimentazione viene svolta |



CHUBB INSURANCE COMPANY OF EUROPE SE
Sociale: One Aldgate Square, 17 Crosswall, London, EC3N 2AD, United Kingdom. A European company incorporated in England & Wales, registered under Company Number SE13. Authorised by the Financial Services Authority - Cap. Soc. Sott GBP 417,787,554 i.v.
Rappresentanza Generale per l'Italia - Via della Moscova n. 3 - 20121 Milano - Tel 02 8087101 - Fax 02 8057236 - C.F./P.I. 04372070968 - R.e.a. n. 1886451
Impresa autorizzata all'esercizio delle Assicurazioni Rami Danni - iscritta nell'Elenco Imprese IVASS in data 15/10/2008 al n. 1.00077 - Codice IVASS impresa D877R

CHUBB
Chubb Insurance Company of Europe SE
Via Della Moscova, 3
20121 Milano - Italia

Responsabilità Civile derivante da Sperimentazioni Cliniche
Certificato di Assicurazione

Certificato N°: C0006553

2.7 Limiti di risarcimento

| | |
|---|---|
| Massimale per Protocollo | 10.000.000 EUR |
| Massimale per Persona | 1.000.000 EUR |

Le prestazioni assicurative per i soggetti di ricerca diminuiscono proporzionalmente, se la somma dei singoli risarcimenti superasse i detti massimali per ogni durata dell'assicurazione.
Le richieste di risarcimento che superano il limite previsto sono a carico del Contraente.

2.8 Franchigia x Non Presente
Non opponibile a terzi danneggiati

2.9 Esclusioni
La garanzia non opera in caso di:

a) Sperimentazioni non regolarmente autorizzate e/o svolte intenzionalmente in maniera difforme da quanto autorizzato dalle Autorità competenti;
b) danni derivanti da intenzionale o consapevole violazione del Protocollo ovvero delle norme che disciplinano le Sperimentazioni Cliniche di formulazioni farmaceutiche e/o di dispositivi medici;
c) danni che non siano in relazione causale e diretta con la Sperimentazione;
d) reclami dovuti al fatto che il Prodotto in Sperimentazione non realizza, o realizza parzialmente, gli scopi terapeutici e/o diagnostici previsti;
e) danni congeniti o malformazioni provocate in conseguenza della partecipazione di donne in gravidanza a Sperimentazioni;
f) danni derivanti da responsabilità volontariamente assunte dall'Assicurato e non direttamente derivantigli dalla legge;
g) qualsiasi formulazione farmaceutica o dispositivo medico ritirato dal mercato o la cui commercializzazione sia stata proibita dalle competenti autorità;

Il presente certificato non è una polizza di assicurazione, nè modifica o altera od estende le coperture prestate con la polizza sopracitata.

Si rilascia il presente certificato per gli usi consentiti dalla legge.

**CHUBB INSURANCE COMPANY OF EUROPE SE**
**Rappresentanza Generale per l'Italia**

## Allegato C – ATTO DI DELEGA SPONSOR-CRO

COSMO Pharmaceuticals

15th of December 2016

**TO WHOM IT MAY CONCERN**

***A Phase II, multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled, proof of concept study of efficacy and safety of Rifamycin SV-MMX® 600 mg tablets administered three or two times daily to patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D)***

Study CRO-16-130 - Sponsor code CB-01-11/28

EUDRACT No. 2016-004977-42

I, the undersigned, Dr. Richard Jones, as the person legally authorized to represent Cosmo Technologies Ltd., located at Riverside II, Sir John Rogerson's Quay, Dublin 2, Ireland,

**HEREBY AUTHORISE**

the CRO CROSS Research S.A., located at F. A. Giorgioli 14 street, CH-6864 Arzo, Switzerland to act, for the study in object, as coordinator for regulatory submissions, monitoring, data analysis, statistics, reporting and stipulation of the contracts with clinical centres, signing the agreements for and on behalf of the Sponsor, as per "Assignment of Responsibilities" in the contract between CROSS and Cosmo Technologies Ltd.

CROSS Research S.A has the right to delegate the activities of regulatory submission and monitoring.

Regards,

Richard Jones

**Cosmo Technologies Ltd.**
Riverside II
Sir John Rogerson's Quay, Dublin 2 - Ireland
Tel: +353(1)8170370 - Fax: +353(1)8230718

Reg. Co.#395100/Reg. VAT#IE6415100S

COSMO Technologies Ltd.

Registered Office:
Riverside II, Sir John Rogerson's Quay, Dublin 2
Tel. +353 (1) 8170370
Fax +353 (1) 8230718
info@cosmopharma.com
www.cosmopharma.com
Directors: Richard Jones (UK), Kevin Donovan, Hans Christoph Tanner (CH)

Registered in Ireland
Reg. Co. #395100
Reg. VAT #IE6415100S