AO Brotzu

Deliberazione 1627

Adottata dal COMMISSARIO STRAORDINARIO in data 17 LUG. 2019

OGGETTO: Autorizzazione allo studio dal titolo: "Studio di fase III di confronto tra Daratumumab, VELCADE (bortezomib), Lenalidomide e Dexamethasone (D-VRd) vs VELCADE, Lenalidomide e Dexamethasone (VRd) in pazienti con mieloma multiplo precedentemente non trattato eleggibili per una terapia ad alta dose". Codice Protocollo: Perseus EMN17 54767414MMY3014. N. EudraCT: 2018-002992-16. Responsabile: Prof. Giorgio La Nasa. Promotore: European Myeloma Network (EMN). CRO: Parexel International (IRL) Limited. U.O.: SC Ematologia e CTMO. P.O.: A. Businco e Approvazione dello schema di contratto.

Pubblicata all'Albo Pretorio dell'Azienda a partire da 17 LUG. 2019 per 15 giorni consecutivi e posta a disposizione per la consultazione

---

Il Commissario Straordinario Dott. Paolo Cannas

Su proposta della S.C. Comunicazione e Relazioni Esterne

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. 2.2 al verbale n. 04 della riunione del Comitato Etico del 27/02/2019, del quale si allega copia al presente atto per farne parte integrante e sostanziale, di approvazione dello studio con prescrizioni;

l'allegato n. 2.25 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 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 dovranno essere regolamentati da un contratto;

in base alla documentazione acquisita è stato predisposto lo schema di contratto, qui allegato in copia al presente atto per farne parte integrante e sostanziale;

RITENUTO di dover autorizzare lo studio indicato in oggetto e di dover approvare lo schema di contratto qui allegato;

D E L I B E R A

Per le motivazioni espresse in premessa:

S.C. Com. e Rel. Est. R. Manutza
Dir. Medico UR&S M. Murgia

- di provvedere all'autorizzazione allo studio dal titolo: "Studio di fase III di confronto tra Daratumumab, VELCADE (bortezomib), Lenalidomide e Dexamethasone (D-VRd) vs VELCADE, Lenalidomide e Dexamethasone (VRd) in pazienti con mieloma multiplo precedentemente non trattato eleggibili per una terapia ad alta dose". Codice Protocollo: Perseus EMN17 54767414MMY3014. N. EudraCT: 2018-002992-16. Responsabile: Prof. Giorgio La Nasa. Promotore: European Myeloma Network (EMN). CRO: Parexel International (IRL) Limited. U.O.: SC Ematologia e CTMO. P.O.: A. Businco;

- di approvare lo schema di contratto per studio clinico con la Parexel International (IRL) Limited (CRO);

- di provvedere con successivo atto deliberativo alla presa d'atto della stipula del contratto firmato dai rappresentanti legali;

- di dare atto che la presente Deliberazione non comporta ulteriori costi a valere sul bilancio aziendale.

IL COMMISSARIO STRAORDINARIO
Dott. Paolo Cannas

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, 27/02/2019 PROT. **PG/2019/2937**

ALLEGATO N° 2.2
al VERBALE N.04 della Riunione del 27 febbraio 2019

COMITATO ETICO AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA DI CAGLIARI
Comitato Etico Indipendente istituito con delibera N° 688 del 09/05/2017 della Direzione Generale della Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari

Il giorno **giovedì 27 febbraio 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:

Studio di fase III di confronto tra Daratumumab, VELCADE (bortezomib), Lenalidomide, e Dexamethasone (D-VRd) vs VELCADE, Lenalidomide, e Dexamethasone (VRd) in pazienti con mieloma multiplo precedentemente non trattato eleggibili per una terapia ad alta dose
Codice Protocollo: **Perseus EMN17 54767414MMY3014**
Codice EudraCT: **2018-002992-16**
Responsabile della Sperimentazione: **Prof. Giorgio La Nasa**
Reparto di Sperimentazione: **U.O. Ematologia e CTMO**
Presidio Ospedaliero: **Businco**
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. Parere unico C.E. Regionale delle Marche 17/01/2019
2. Dichiarazione conflitto di interessi 03/09/2018
3. Pagina firme protocollo
4. CV Prof La Nasa 04/09/2018
5. Riassunto del protocollo 04/09/2018
6. Protocollo emend 1 pagina firma sponsor 12/09/2018
7. Protocollo emend 1 04/09/2018
8. Oneri pagamento C.E.
9. CRF v. 1.0 05/09/2018
10. Contratto La Nasa
11. Lettera di delega 07/08/2018
12. Lettera di chiarimento IgD assessment 12/10/2018
13. IB 30/11/2017
14. Polizza assicurativa 16/10/2018
15. Certificato assicurativo 16/10/2018
16. Lettera per il curante v. 10 20/09/2018
17. Scheda identificativa per il soggetto v. 2.0 11/10/2018
18. Consenso informato partner in gravidanza v 1.0 27/09/2018
19. Consenso informato v. 1.0 26/10/2018

20. Questionario QLQ-C30 v.3 1995
21. Questionario EQ-5D-5L 2009
22. Questionario QLQ-MY20 1999
23. Appendice 5 06/12/2018
24. Lettera di trasmissione 06/12/2018
25. Appendice 6 del 24/01/2018
26. Autorizzazione AIFA del 05/02/2019

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:

Fornire:

- parere direzione sanitaria
- documentazione centro specifica

Si richiedono inoltre chiarimenti in merito:

- all' incongruenza numero di soggetti partecipanti 640 secondo cover letter, 650 + 163 secondo CTA form
- motivare la fase III dello studio considerando che attualmente non esistono dati sufficienti di efficacia del dosaggio fisso SC rispetto a quello ev, considerato che i dati a disposizione dello studio di fase 2 sono con daratumumab ev

Relativamente al foglio informativo e modulo di consenso informato si richiede:

- p 7/24: "Il Suo materiale biologico potrebbe essere inoltre di importanza per altre ricerche scientifiche nel campo del mieloma multiplo e/o l'ulteriore sviluppo di daratumumab. A tal fine, e con il Suo consenso, i Suoi dati e il materiale biologico saranno conservati per 15 anni presso il laboratorio centrale identificato da EMN. Può indicare sul modulo di consenso informato se acconsente a questo. Se Lei non acconsente, potrà comunque partecipare a questo studio." Si richiede quali sono le altre ricerche scientifiche che si intende portare avanti
- p 12/24: indicare responsabile e sede di conservazione dei campioni biologici

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

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

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

***"Si attesta che questo Comitato Etico è organizzato ed opera in conformità alla normativa vigente in Italia in materia di GCP-ICH, in osservanza a quanto previsto dall'allegato del D.M. 15/07/[illegible], 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

27 **febbraio 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	
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	
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	
Dott.ssa Laura Scanu	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° 04
DEL 27/02/2019

DICHIARAZIONE

Il sottoscritto GIAN LUCA ERRE 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 27/02/2019, SASSARI

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° 04
DEL 27/02/2019

DICHIARAZIONE

Il sottoscritto MARIO OPPES in qualità di Componente del Comitato Etico Indipendente della Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari, dichiara di dare il proprio consenso affinché la propria partecipazione alla riunione avvenga in forma telematica.

Luogo e data SASSARI, 27/02/2019

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/2019/6267**

Oggetto: presa d'atto

2.25) Riesame dello studio dal titolo: **Studio di fase III di confronto tra Daratumumab, VELCADE (bortezomib), Lenalidomide, e Dexamethasone (D-VRd) vs VELCADE, Lenalidomide, e Dexamethasone (VRd) in pazienti con mieloma multiplo precedentemente non trattato eleggibili per una terapia ad alta dose**
Codice Protocollo: **Perseus EMN17 54767414MMY3014**
Codice EudraCT: **2018-002992-16**
Responsabile della Sperimentazione: **Prof. Giorgio La Nasa**
Reparto di Sperimentazione: **U.O. Ematologia e CTMO**
Presidio Ospedaliero: **Businco**
Azienda di appartenenza: **AOB Cagliari**
Già discusso e approvato con prescrizioni al punto 2.2 dell'o.d.g. della riunione del 27/02/2019
Le richieste formulate dal Comitato Etico nella suddetta riunione sono state adempiute tramite l'invio della seguente documentazione:

- Mail del 09/04/2019
- Allegato A1 del 15/03/2019
- Allegato M. del 15/03/2019
- Autorizzazione Direzione medica del 26/03/2019
- lettera di risposta del 12/04/2019
- Foglio informativo e modulo di Consenso Informato v.1.1 11Apr2019 (versione finale + versione con modifiche in evidenza
- Appendice 5 del 12/04/2019

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

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

Web: www.aouca.it – www.aoucagliari.it
facebook.com/Aoucagliari
twitter.com/AOUCagliari
Youtube: Aou Cagliari Tv

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 LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA

(studio interventistico)

Studio di fase III di confronto tra Daratumumab, VELCADE (bortezomib), Lenalidomide, e Dexamethasone (D-VRd) vs VELCADE, Lenalidomide, e Dexamethasone (VRd) in pazienti con mieloma multiplo precedentemente non trattato eleggibili per una terapia ad alta dose"

TRA

L'Azienda Ospedaliera G. Brotzu, con sede legale in Piazzale A. Ricchi n. 1, 09121 Cagliari C.F. e P. IVA n 02315520920, in persona del Legale Rappresentante, Dott. Paolo Cannas, in qualità di Commissario Straordinario, (d'ora innanzi denominato "Ente")

E

PAREXEL International (IRL) Limited, con sede in 70 Sir John Rogerson's Quay - Dublin 2 Irlanda (d'ora innanzi denominato/a "CRO")

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

Premesso che:

- European Myeloma Network, Ospedale Universitario Erasmus s-Gravendijkwal 230, 3015 CE, Rotterdam, Paesi Bassi (di seguito "Promotore") è il promotore dello Studio multicentrico, finalizzato a valutare clinicamente il Farmaco in studio, e la CRO (o la rispettiva Affiliata) è stata incaricata dal Promotore (nell'ambito di un contratto scritto separato), in forza di idonea autorizzazione datata 7 agosto 2018, di agire in qualità di appaltatore e delegato del Promotore nella gestione dello Studio per conto del Promotore;
- è interesse del Promotore effettuare la sperimentazione clinica dal titolo: "Studio di fase III di confronto tra Daratumumab, VELCADE (bortezomib), Lenalidomide, e Dexamethasone (D-VRd) vs VELCADE, Lenalidomide, e Dexamethasone (VRd) in pazienti con mieloma multiplo precedentemente non trattato eleggibili per una terapia ad alta dose" (di seguito "Sperimentazione"), avente ad oggetto il Protocollo e suoi successivi emendamenti debitamente approvati (in seguito "Protocollo"), codice EudraCT n. 2018-002992-16, presso la SC Ematologia e C.T.M.O. (Centro), sotto la responsabilità del Prof. Giorgio La Nasa, dipendente dell'Ente;
- la CRO individua come referente tecnico scientifico per la parte di propria competenza la Dott.ssa Mariapia Cirenei. La CRO può modificare il referente tecnico scientifico per la parte di propria competenza con notifica scritta all'Ente.

- l'Ente ha conferito al Prof. Giorgio La Nasa l'incarico di Responsabile tecnico scientifico della Sperimentazione oggetto della presente convenzione (di seguito denominato "Responsabile della Sperimentazione");

- nel caso in cui sia previsto, l'Ente si impegna a far sì che, prima di svolgere mansioni legate alla Sperimentazione, il Responsabile della Sperimentazione e il personale strutturato e non strutturato che collabora nell'esecuzione della stessa, completino la formazione GCP erogata dal Promotore o prendano parte ad altro corso di formazione ritenuto equivalente a giudizio del Promotore;

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

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

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

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

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

- la CRO ha presentato ad AIFA, quale Autorità Competente in virtù del D. L. n. 158 del 13 Settembre 2012 ("Decreto Balduzzi"), convertito con L. n. 189 del 8 Novembre 2012 e successive integrazioni e modificazioni, secondo quanto previsto dalla normativa, la domanda di autorizzazione allo svolgimento della Sperimentazione;

- ai sensi dell'art. 7 del D. Lgs. n. 211 del 24 Giugno 2003, il Promotore/CRO ha ottenuto il Parere Unico favorevole all'effettuazione della Sperimentazione da parte del Comitato Etico Coordinatore della Sperimentazione per l'Italia;

- il Comitato Etico. Competente per gli studi clinici dell'Ente, ha espresso parere favorevole alla conduzione della Sperimentazione, accettando il Parere Unico favorevole di cui sopra;

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

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

Art. 1 - Premesse

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

Art. 2 – Oggetto

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

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

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

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

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

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

L'Ente, per il tramite del Responsabile della Sperimentazione, si impegna ad arruolare n. 4 pazienti entro i termini concordati con il Promotore.

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

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

Il Promotore/CRO provvederà ad inviare all'Ente adeguata comunicazione.

L'Ente e la CRO conserveranno la documentazione inerente la Sperimentazione per un periodo di tempo secondo le specifiche indicate dalla legislazione applicabile. L'Ente e la CRO si obbligano inoltre a

conservare la documentazione attraverso una sistemazione tecnica e logistica che protegga la confidenzialità dei documenti archiviati e che assicuri la loro integrità e leggibilità per tutto il periodo previsto dalla citata legislazione vigente.
La documentazione inerente la Sperimentazione che rimarrà in possesso dell'Ente, dovrà essere conservata per un periodo di 7 anni successivi alla conclusione della Sperimentazione. Su richiesta del Promotore e a spese dello stesso, la conservazione della documentazione potrà avvenire per l'ulteriore periodo di n. 8 anni.
Ai fini della ulteriore conservazione della documentazione di studio per il periodo di 8 (otto) anni, il compenso si intende incluso nell'importo di EUR 4.000,00 previsto nell'Allegato A come commissione di avvio.

Art. 3 - Responsabile della Sperimentazione e personale interessato.

L'Ente, su indicazione del Promotore, nomina quale Responsabile della Sperimentazione richiamata in premessa il Prof. Giorgio La Nasa.
La CRO individua quale proprio referente tecnico scientifico della Sperimentazione la Dott.ssa Mariapia Cirenei che potrà nominare un responsabile di progetto ed avere contatti con i sanitari incaricati di programmare e di eseguire la Sperimentazione nel rispetto di quanto previsto dalla normativa di riferimento.
L'Ente accetta le visite di monitoraggio e di auditing che verranno eseguite presso il Centro. da parte del personale autorizzato del Promotore o di società terza incaricata e autorizzata dal Promotore, al fine di verificare il corretto andamento della Sperimentazione.
Il Responsabile della Sperimentazione sarà coadiuvato nell'esecuzione della Sperimentazione dal personale, medico e non medico, dell'Ente, designato dallo stesso Responsabile e operante sotto la sua responsabilità, che abbia manifestato la propria disponibilità a partecipare alla Sperimentazione (di seguito "Sperimentatori").
Il Responsabile della Sperimentazione si assume ogni responsabilità e obbligo imposti allo Sperimentatore principale ai sensi della normativa in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali.
Il presente rapporto intercorre tra CRO e l'Ente. La CRO è estranea a rapporti esistenti tra l'Ente, il Responsabile della Sperimentazione e gli altri Sperimentatori coinvolti, restando quindi sollevato da qualsiasi pretesa che il personale dell'Ente coinvolto nello studio dovesse avanzare in relazione alla Sperimentazione.
In relazione alla Sperimentazione oggetto del presente Contratto, è fatto divieto al Responsabile della Sperimentazione e agli Sperimentatori coinvolti di ricevere, direttamente o indirettamente, compensi dalla CRO, così come di avere contatti o intrattenere con la CRO rapporti di qualsiasi natura, che non siano di carattere tecnico scientifico.
Qualora il rapporto tra Responsabile della Sperimentazione e l'Ente dovesse per qualsiasi ragione terminare, l'Ente deve informarne tempestivamente per iscritto la CRO, indicando il nominativo di un sostituto. L'indicazione del sostituto deve essere oggetto di approvazione da parte del Promotore. L'Ente garantisce

che il nuovo Responsabile della Sperimentazione accetterà i termini e le condizioni del presente Contratto e assumerà l'impegno di rispettare il Protocollo nell'esecuzione della Sperimentazione. Nel caso in cui il Promotore non intenda accettare il nominativo del sostituto proposto dall'Ente, potrà recedere dal presente Contratto in accordo a quanto previsto dall'art. 6.

Il Responsabile della Sperimentazione, prima di iniziare la Sperimentazione, deve acquisire il consenso informato scritto del paziente; tale consenso deve essere prestato anche ai sensi e per gli effetti del : Regolamento dell'Unione Europea 679/2016 e s.m.i. e del 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,..nonchè dai provvedimenti / autorizzazioni generali adottati dal Garante per il trattamento dei dati personali al riguardo.

Il Responsabile della Sperimentazione deve fornire informazioni alla CRO e al Comitato Etico in merito all'andamento della Sperimentazione e comunicare tempestivamente al Promotore tramite la CRO l'eventuale verificarsi di eventi avversi seri, oltre ogni altra informazione clinica di rilievo per la conduzione dello studio indicato nel protocollo (esempio: gravidanza,.....) direttamente o indirettamente correlabili all'esecuzione della Sperimentazione, secondo quanto previsto dal Protocollo, dalle norme di Buona Pratica Clinica e dalla normativa applicabile in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali.

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

Il Responsabile della Sperimentazione deve compilare tutte le Schede Raccolta Dati elettroniche (eCRF) in modo completo e corretto, secondo quanto previsto dal Protocollo e dalla normativa applicabile e comunque entro 5 giorni dalla visita del paziente. Per verificare la corrispondenza tra i dati registrati nelle eCRF e quelli contenuti nei documenti originali (cartella clinica), l'Ente e il Responsabile della Sperimentazione consentono, in presenza del Responsabile della Sperimentazione o di un suo delegato autorizzato, l'accesso diretto ai dati sorgente durante le visite di monitoraggio e nel corso di eventuali audit e ispezioni da parte delle Autorità competenti, purché non vengano violate le norme in materia di riservatezza e di tutela della privacy dei pazienti.

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

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

Art. 4 - Medicinali Sperimentali e Materiali

Il Promotore si impegna a fornire gratuitamente all'Ente, per tutta la durata della Sperimentazione e nelle quantità necessarie e sufficienti all'esecuzione della Sperimentazione, i prodotti farmaceutici oggetto della Sperimentazione (Daratumumab), i relativi medicinali di controllo (VELCADE, Lenalidomide, and Dexamethasone) se applicabile (in seguito "Medicinali Sperimentali"), nonché a fornire ogni altro materiale necessario all'esecuzione della Sperimentazione (di seguito "Materiali"). I Medicinali Sperimentali devono essere inviati dal Promotore/CRO alla Farmacia dell'Ente, che provvederà alla loro registrazione, appropriata conservazione e consegna al Responsabile della Sperimentazione, così come previsto dall'art. 7 del D.M. 21 Dicembre 2007, pubblicato in Gazzetta Ufficiale n. 51 del 3 Marzo 2008. I Medicinali Sperimentali dovranno essere muniti di adeguato documento di trasporto destinato alla Farmacia, con la descrizione del tipo di farmaco, della sua quantità, del lotto di preparazione, dei requisiti per la conservazione, della scadenza e i riferimenti alla Sperimentazione (codice di protocollo, Responsabile della Sperimentazione e U.O. interessata, nominativo del Dirigente Farmacista referente per la Sperimentazione).
L'Ente e il Responsabile della Sperimentazione devono utilizzare i Medicinali Sperimentali e i Materiali forniti dal Promotore esclusivamente nell'ambito e per l'esecuzione della Sperimentazione. L'Ente non deve trasferire o cedere a terzi i Medicinali Sperimentali e i Materiali forniti dal Promotore/CRO ai sensi del presente Contratto.
I Medicinali Sperimentali non utilizzati al termine della Sperimentazione, saranno integralmente ritirati dal Promotore (o suo incaricato) e successivamente smaltiti a spese dello stesso.

Art. 5 – Corrispettivo

Il corrispettivo pattuito per paziente eleggibile, valutabile e completato secondo il Protocollo e per il quale è stata compilata validamente la relativa CRF/eCRF, comprensivo di tutte le spese sostenute dall'Ente per l'esecuzione della presente Sperimentazione e dei costi a copertura dell'attività della Farmacia e degli esami di laboratorio e strumentali come da Protocollo, è pari ad Euro 9.500,00 per paziente, come meglio dettagliato nel Budget qui allegato come Allegato A.
La CRO si impegna a corrispondere quanto dovuto ai sensi del presente articolo sulla base di quanto risulta da adeguato prospetto/rendiconto giustificativo predisposto dalla CRO e approvato dall'Ente.
Il pagamento del compenso di cui sopra verrà effettuato sulla base del numero dei pazienti arruolati nel relativo periodo, dei trattamenti da loro effettuati secondo Protocollo e in presenza delle relative CRF/eCRF debitamente compilate e ritenute valide dal Promotore/CRO in base alle attività svolte.
Tutti gli esami di laboratorio/strumentali effettuati presso l'Ente, richiesti dal Protocollo, così come approvato dal Comitato Etico, non graveranno in alcun modo sull'Ente in quanto saranno effettuati centralmente o vengono inclusi nei compensi per paziente pagati dalla CRO così come riportati nell'Allegato

A, in accordo al vigente Regolamento per la Ricerca e la Sperimentazione Clinica nell'Azienda Ospedaliera Brotzu di Cagliari (Regolamento).

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

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

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

Tutti i costi delle prestazioni necessarie alla realizzazione dello studio/ricerca/sperimentazione previste dal Protocollo si ritengono incluse nei compensi all'Allegato A, secondo il Regolamento vigente.

Il Promotore tramite la CRO provvederà, inoltre, a rimborsare all'Ente tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche non previste nel Protocollo o nei successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dagli importi sopra indicati, qualora tali attività si rendano indispensabili a seguito di un'alterazione dello stato clinico del paziente causata dalla Sperimentazione stessa. Il rimborso sarà effettuato, solo a condizione che tali attività e i relativi costi vengano tempestivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto al Promotore, fermo restando l'anonimato del paziente.

Se nel corso dello svolgimento della Sperimentazione si rendesse necessario aumentare il supporto economico a favore dell'Ente, la CRO potrà integrare il presente Contratto, prevedendo l'adeguato aumento del Budget in Allegato A.

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

Gli importi in questione saranno liquidati all'Ente entro 45 giorni dalla ricezione di una corretta e valida fattura utilizzando i riferimenti indicati nella stessa. L'Ente si impegna a fatturare con cadenza trimestrale quanto maturato nel periodo di riferimento.

Il prospetto/rendiconto giustificativo predisposto dalla 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 Responsabile della Sperimentazione, la causale di riferimento del pagamento (tranche di pagamento, chiusura dello studio, etc.), il periodo di riferimento, il numero e il codice dei pazienti, il numero di esami suddiviso per tipologia e con il relativo costo unitario.

Le fatture verranno emesse a :

Intestatario	PAREXEL International (IRL) Limited
Indirizzo	One Kilmainham Square Inchicore Road Kilmainham Dublin 8, Irlanda
P. IVA	IE 3249971HH
Mail di riferimento	PIILPayablesInvoices@parexel.com
Persona di riferimento	Investigator Payment Office

La CRO provvederà a saldare la fattura emessa dall'Ente mediante bonifico bancario utilizzando i seguenti riferimenti:

Ragione Sociale	AZIENDA OSPEDALIERA G. BROTZU,
Indirizzo	PIAZZALE RICCHI N. 1
C.A.P.	09121
Città	CAGLIARI
Paese	ITALIA
Partita I.V.A.	02315520920
Nome banca	BANCO DI SARDEGNA SPA - AGENZIA 11
Indirizzo banca	VIALE BONARIA -CAGLIARI
Codice ABI	01015
Codice CAB	04800
Numero di conto	000070188763
Codice BIC	SARDIT31100
Codice IBAN	IT46C0101504800000070188763
Codice SWIFT	BPMOIT22XXX
Riferimenti amministrativi	ufficio.sperimentazione@aob.it

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

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

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

Art. 6 - Durata, Recesso e Risoluzione

Il presente Contratto decorre dalla data di ultima sottoscrizione e rimarrà in vigore sino all'effettiva conclusione della Sperimentazione presso l'Ente. La data di termine della sperimentazione è prevista indicativamente entro il 31 marzo 2024.

L'Ente si riserva il diritto di risolvere il presente Contratto mediante comunicazione scritta e con preavviso di 30 giorni da inoltrare alla CRO 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/CRO;
- Insolvenza dei Promotore/CRO, proposizione di concordati anche stragiudiziali con i creditori del Promotore o avvio di procedure esecutive nei confronti del Promotore/CRO;
- 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 della CRO della comunicazione di cui sopra.

La CRO, ai sensi dell'art. 1373, comma secondo, c.c., si riserva il diritto di recedere dal presente Contratto in qualunque momento mediante comunicazione scritta inviata a mezzo raccomandata A.R. con preavviso di 30 giorni. Tale preavviso avrà effetto dal momento del ricevimento da parte dell'Ente di detta comunicazione.
In caso di recesso della CRO sono comunque fatti salvi gli obblighi assunti e le spese effettuate dall'Ente alla data della comunicazione di recesso. In particolare la CRO corrisponderà all'Ente tutte le spese documentate e non revocabili che questo abbia sostenuto al fine di garantire la corretta ed efficace esecuzione della Sperimentazione, nonché i compensi sino a quel momento maturati.
In caso di recesso anticipato, il Promotore, ha diritto di ricevere, quale proprietario a titolo originario, ogni risultato, anche parziale, ottenuto dall'Ente a seguito e nel corso della Sperimentazione.
Ciascuna delle Parti di cui al presente Contratto può interrompere la Sperimentazione in qualunque momento con effetto immediato qualora abbia motivo, valido e documentabile, di ritenere che la prosecuzione della Sperimentazione possa rappresentare un rischio non accettabile per la sicurezza e la salute dei pazienti.
In tutti i casi di interruzione o di risoluzione del presente Contratto, sarà attuata in ogni caso ogni precauzione per la massima tutela dei pazienti già coinvolti e comunque in accordo con quanto previsto dal protocollo approvato dal Comitato Etico.
In caso di interruzione della Sperimentazione, la CRO corrisponderà all'Ente i rimborsi delle spese e i compensi effettivamente maturati e documentati fino a quel momento.
Una volta effettuati i pagamenti, se dovesse emergere la possibilità che le visite effettuate per un qualsiasi soggetto arruolato, non siano state condotte in conformità con le normative vigenti e con il Protocollo da parte dello Sperimentatore o da persona da lui delegata, l'Ente sarà tenuto a rimborsare i pagamenti effettuati dalla CRO relativi alle visite ritenute non conformi alle Normative e al Protocollo di studio.
Gli effetti del presente Contratto cesseranno automaticamente ai sensi degli Articoli da 1453 a 1462 del Codice Civile italiano nel caso in cui una delle parti non abbia risolto una violazione al presente Contratto

entro trenta (30) giorni dal ricevimento dell'adeguata notifica scritta che specifica tale violazione dell'altra parte.

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

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

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

Art. 7 - Copertura assicurativa

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

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

Art. 8 - Relazione finale ed utilizzazione dei risultati

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

[quando i CE avranno accesso alla sezione "risultati" dell'OsSC]

Il Promotore si assume inoltre la responsabilità della preparazione del Rapporto Clinico finale, dell'inserimento dello stesso nell'apposita sezione dell'OsSC e dell'invio tempestivo al Responsabile della Sperimentazione.

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

Tutti i dati, i risultati, le invenzioni, siano esse brevettabili o meno, ottenuti nel corso o derivanti dall'esecuzione della Sperimentazione, sono di proprietà esclusiva del Promotore, salvo il diritto degli inventori di esserne riconosciuti autori, e potranno essere dallo stesso liberamente utilizzati in Italia e

all'estero. Su richiesta e a spese del Promotore, l'Ente richiederà al personale di redigere dei documenti e intraprendere tutte le altre azioni che il Promotore ritenga necessarie o opportune per ottenere, registrare e far rispettare i brevetti e i diritti di copyright.

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

L'Ente potrà utilizzare in modo gratuito i risultati della Sperimentazione per propri scopi interni, scientifici e di ricerca, che non abbiano carattere commerciale (es. seminari, congressi, convegni e attività didattico-istituzionale), ma sempre nei limiti di quanto stabilito dal successivo articolo 9. La facoltà di utilizzo dei risultati della Sperimentazione deve comunque essere esercitata nel rispetto dei limiti imposti dalla necessità di garantire la segretezza degli stessi e la tutela brevettuale dei relativi diritti di proprietà intellettuale del Promotore.

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

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

Art. 9 -- Segretezza e Diffusione dei dati

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

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

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

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

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

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

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

Le Parti si impegnano, inoltre, a trattare i dati personali di cui vengano per qualsiasi motivo a conoscenza durante la Sperimentazione in conformità a quanto disposto dal Regolamento dell'Unione Europea 679/2016 relativo alla "Protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali nonché alla libera circolazione di tali dati" e s.m.i. e dal D. Lgs. n. 196 del 30 Giugno 2003 "Codice in materia di protezione dei dati personali" e s.m.i., nonché delle Linee Guida emanate dal Garante per il trattamento dei dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali (Deliberazione n. 52 del 24 Luglio 2008).

Le Parti garantiscono l'adeguata e corretta diffusione e pubblicazione dei risultati della Sperimentazione. Il Promotore, ai sensi della citata Circolare Ministeriale n. 6 del 02 Settembre 2002 e del D.M. 21 Dicembre 2007, è tenuto a rendere pubblici tempestivamente, non appena disponibili da parte di tutti i Centri partecipanti e comunque non oltre 12 mesi dalla conclusione della Sperimentazione, i risultati ottenuti a conclusione della Sperimentazione, utilizzando anche la specifica sezione dell'Osservatorio Nazionale sulle Sperimentazioni Cliniche (in seguito "OsSC").

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

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

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

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

Il Promotore, allo scopo di presentare una richiesta di brevetto e qualora risulti necessario, potrà chiedere al Responsabile della Sperimentazione di differire di ulteriori 90 giorni la pubblicazione o presentazione del documento. Il Responsabile della Sperimentazione non potrà pubblicare i dati del proprio Centro sino a che tutti i risultati della Sperimentazione (pubblicazione multicentrica) siano stati integralmente pubblicati ovvero per almeno 12 mesi dalla conclusione della Sperimentazione, dalla sua interruzione o chiusura anticipata.
Laddove la pubblicazione multicentrica ad opera del Promotore, o del terzo da questi designato, non venga effettuata entro dodici (12) mesi dalla fine della Sperimentazione multicentrica, lo Sperimentatore potrà pubblicare i risultati ottenuti presso l'Ente, nel rispetto di quanto contenuto nel presente articolo.

Art. 10 - Tutela della Privacy

Le Parti si impegnano a rispettare le Leggi Privacy (come di seguito definite), con particolare riferimento ai profili relativi alle modalità di trattamento dei dati, ai requisiti dei dati, alla designazione di Incaricati e Responsabili, alla custodia e alla sicurezza delle informazioni. Le Parti riconoscono che agire in piena conformità alle Leggi Privacy è una condizione essenziale per la corretta esecuzione della Sperimentazione.
L'Ente garantisce, per sé e per il Responsabile della Sperimentazione, di essere pienamente a conoscenza di tutti gli obblighi derivanti da qualsiasi normativa applicabile relativa al segreto professionale in campo medico e alla protezione dei dati personali dei pazienti, inclusi a titolo esemplificativo la Direttiva 95/46/CE del 24 Ottobre 1995, il 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, quali le Linee Guida per il trattamento dei dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali di cui alla Deliberazione n. 52 del 24 Luglio 2008, e l'Autorizzazione generale al trattamento dei dati genetici nella sua ultima revisione vigente (collettivamente "Leggi Privacy") e s.m.i.
Le Parti si impegnano, ciascuna per quanto di propria competenza, a mantenere la riservatezza e ad adottare ogni misura di sicurezza tecnica e organizzativa imposta dalla normativa in materia di sperimentazioni cliniche e dalle relative linee guida per proteggere i dati raccolti nell'esecuzione della Sperimentazione contro accidentali o illegittime distruzioni, accidentali perdite e danni, alterazioni, divulgazioni o accessi non autorizzati e contro ogni altra illegittima e non autorizzata forma di trattamento.
Le Parti riconoscono reciprocamente che per lo svolgimento della Sperimentazione l'Ente e il Promotore agiranno quali Titolari autonomi del trattamento, ciascuno per quanto attiene il proprio ambito di competenza.
La CRO dichiara di essere stata nominata responsabile del trattamento dal Promotore ai sensi del Regolamento dell'Unione Europea 679/2016 e s.m.i. e dell'art. 29 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, per seguire tutte le attività

concernenti il Trattamento dei dati relativi all'attuazione dello Studio, 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.

L'Ente dichiara di nominare il Responsabile del Trattamento ai sensi del Regolamento dell'Unione Europea 679/2016 e dell'art. 29 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, il Responsabile della Sperimentazione per seguire tutte le attività concernenti il Trattamento dei dati relativi all'attuazione della Sperimentazione, comprese le attività di monitoraggio, accesso alla documentazione della Sperimentazione e comunicazione dei dati ai sensi della legge applicabile, compresa la comunicazione alle autorità e agli enti competenti a livello nazionale ed estero, inclusa la Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti d'America.

Analogamente il Promotore dichiara di nominare la CRO quale Responsabile Esterno del Trattamento.

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

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

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

Prima dell'arruolamento del paziente, pertanto, il Responsabile della Sperimentazione o un suo delegato autorizzato, deve ottenere per iscritto il consenso informato del paziente nella forma approvata dal Comitato Etico e conforme alle indicazioni normative vigenti: (i) a partecipare alla Sperimentazione; (ii) alla comunicazione delle relative informazioni confidenziali; (iii) al trattamento dei dati personali; e (iv) al trasferimento della documentazione contenente i dati personali del paziente, inclusi i dati sensibili sulla salute, alla CRO e/o al Promotore (o alle società del gruppo), alle società che collaborano a livello nazionale ed internazionale all'esecuzione di specifiche attività relative alla Sperimentazione (per es. il Laboratorio Centralizzato), alle competenti autorità e/o ad altre istituzioni, anche al di fuori della Unione Europea, in conformità alle Leggi Privacy.

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

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

Art. 11 - Modifiche

Il presente Contratto costituisce l'intero accordo tra le Parti.
Il Contratto può essere modificato solo con il consenso di entrambe le Parti. Le eventuali modifiche saranno oggetto di atto integrativo al presente Contratto e decorreranno dalla data della loro sottoscrizione.
Le parti si danno reciprocamente atto che il presente 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. 12 - Disciplina anti corruzione

L'Ente e la CRO si impegnano a rispettare la normativa anticorruzione applicabile in Italia.
La CRO dichiara di aver adottato attività di vigilanza e controllo ai fini del rispetto e dell'attuazione delle previsioni del D. Lgs. 8 giugno 2001 n. 231, nonché, in quanto applicabili e non in contrasto con la normativa vigente in Italia, i principi del Foreign Corrupt Practices Act degli Stati Uniti, e loro successive modifiche ed integrazioni. L'Ente e le sue strutture cliniche ed amministrative, si impegnano a collaborare in buona fede, nei limiti di quanto previsto dalla normativa italiana di cui sopra, con il personale ed il management della CRO al fine di facilitare la piena e corretta attuazione degli obblighi che ne derivano e l'attuazione delle procedure operative a tal fine messe a punto dalla CRO.
Ai sensi e per gli effetti della L. n. 190 del 06 Novembre 2012 ("Legge Anticorruzione") e sue successive modificazioni, l'Ente dichiara di avere adottato il Piano Triennale per la Prevenzione della Corruzione e Trasparenza (P.T.P.C.T.), aggiornamento 2019-2021 con provvedimento n. 187 del 23/01/2019. L'Ente si impegna a non effettuare pagamenti diretti od indiretti di denaro od altre utilità (cumulativamente "Pagamenti") ad alcun Funzionario Pubblico (come in appresso definito), e a non ricevere Pagamenti da alcun Funzionario Pubblico, ove tali Pagamenti siano finalizzati ad influenzarne le decisioni o l'attività con riferimento all'oggetto del presente accordo od ogni altro aspetto dell'attività del Promotore.
Per "Funzionario Pubblico" si intende qualsiasi persona ricompresa nella definizione di "pubblico ufficiale" di cui all'art. 357 del Codice Penale, incluse, a titolo esemplificativo e non limitativo, (i) persone che agiscano quali funzionari, impiegati o dipendenti a qualsivoglia titolo di un Governo o di un'organizzazione pubblica internazionale, o (ii) rappresentanti o funzionari di partiti politici o candidati ad incarichi politici od amministrativi pubblici. L'Ente s'impegna ad informare immediatamente la CRO circa ogni eventuale violazione del presente articolo di cui venga a conoscenza ed a rendere disponibile il Promotore od ai suoi incaricati tutti i dati informativi e la documentazione per ogni opportuna verifica.

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

Art. 13 - Trasferimento diritti

Il presente Contratto ha carattere fiduciario e, pertanto, l'Ente non può cedere o trasferire lo stesso a terzi, senza il preventivo consenso della CRO.
L'Ente acconsente a che la CRO possa cedere e/o trasferire i diritti e gli obblighi a lui pervenuti direttamente od indirettamente dalla firma del presente Contratto ad un suo successore o ad una società collegata, a condizione che il cessionario accetti tutte le condizioni e i termini del presente Contratto.

Art. 14 - Oneri fiscali

Il presente Contratto viene redatto in carta legale ai sensi dell'art.2 della Tariffa (parte I) dell'imposta di bollo di cui al D.P.R. 26/10/1972 n. 642 e s.m.i., e verrà assoggetto a registrazione solo in caso d'uso ai sensi dell'art. 5, comma secondo, T.U. delle disposizioni concernenti l'imposta di registro, approvato con D.P.R. 26/4/1986 n. 131.
Le spese di bollo sono a carico della CRO, mentre quelle di registrazione sono a carico della Parte richiedente.
Il presente Contratto viene redatto in n. 4 (quattro) copie di cui 2 (due) originali in bollo.

Art. 15 - Foro competente

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

Dublino,li .....

Per la CRO:
Il Rappresentante Autorizzato

.....

Cagliari, li .....

Per l'Ente: Azienda Ospedaliera G. Brotzu

Il Commissario Straordinario

Dott Paolo Cannas

.....

Cagliari, li .....

per accettazione e presa visione

Il Responsabile della Sperimentazione

Prof. Giorgio La Nasa

.....

Allegato A – Programma di arruolamento e pagamento

Pagamento delle sovvenzioni dell'Ente

1. Dati del beneficiario

Beneficiario	Dati del beneficiario
Numero di protocollo	EMN/17/54767414MMY3014
Numero del centro	IT10023
Nome del beneficiario	AZIENDA OSPEDALIERA G. BROTZU
Indirizzo del beneficiario	PIAZZALE RICCHI N. 1
Riga indirizzo 2	N/A
Riga indirizzo 3	N/A
Provincia/Stato/Paese	N/A
Comune	CAGLIARI
CAP	09121
Paese	ITALIA
Recapiti del beneficiario	N/A
Numero di telefono del beneficiario	N/A
Indirizzo e-mail per i pagamenti	ufficio.sperimentazione@aob.it
Indirizzo e-mail del referente del reparto Economia generale se diverso da quello sopra indicato	N/A
Numero di identificazione del fornitore nazionale (NPI)	N/A
Codice fiscale/ P.IVA	02315520920
Nome dell'intestatario del conto corrente bancario	AZIENDA OSPEDALIERA G. BROTZU
Numero del conto corrente bancario	000070188763
Codice IBAN	IT46C0101504800000070188763
Nome dell'istituto di credito	BANCO DI SARDEGNA SPA - AGENZIA 11
Codice dell'istituto di credito	N/A
Codice filiale	N/A
Codice di identificazione bancaria (SWIFT)	BPMOIT22XXX
Tipo di istituto di credito	N/A

Al fine di consentire il corretto pagamento, assicurarsi di aver compilato tutti i campi sopra riportati.

In caso di variazione dei dati del Beneficiario nel corso dello studio, le Parti convengono che non sono necessari emendamenti al presente Contratto, purché l'Ente comunichi per iscritto alla CRO i dati aggiornati del beneficiario al seguente indirizzo e-mail InvestigatorPaymentSupportDesk3@PAREXEL.com La CRO non si assume alcuna responsabilità per dati del Beneficiario eventualmente inesatti forniti dall'Ente o dal rispettivo rappresentante.

2. Arruolamento

Il presente Studio è volto a valutare i pazienti in conformità con il Protocollo. Lo Sperimentatore, per conto dell'Ente, farà quanto in suo potere per arruolare i pazienti nel rispetto dei requisiti previsti dal presente Accordo. Una volta completato l'arruolamento per lo Studio, l'Ente sarà informato per iscritto e provvederà a interrompere l'arruolamento dei pazienti.

3. Costo per paziente:

Il pagamento sarà effettuato secondo le specifiche indicate all'art. 5 (Corrispettivo) del presente contratto. Nel Budget allegato è specificato l'importo che la CRO deve corrispondere all'Ente per ogni soggetto che ha

completato la procedura. La CRO tratterrà il dieci per cento (10%) del Costo per paziente. Tutti i pagamenti saranno liquidati trimestralmente mediante bonifico in base a una valida e corretta fattura (previo invio da parte della CRO di prospetto/rendiconto giustificativo, come specificato nell'art. 5) sulla base delle visite completate debitamente verificate e registrate nel sistema di acquisizione elettronica dei dati (Electronic Data Capture, EDC) entro 5 giorni lavorativi per il Soggetto interessato. La CRO dovrà effettuare tutti i pagamenti entro 45 giorni dalla data di ricezione di una valida e corretta fattura dall'Ente.

4. <u>Corrispettivo del Centro:</u>

Il pagamento di altri oneri o spese non comprese negli Oneri per Soggetto completato (secondo la definizione di cui all'Articolo 5 (Corrispettivo) del presente contratto) sarà effettuato dalla CRO entro 45 giorni dalla data di ricezione di una valida e corretta fattura dall'Ente in base alle seguenti tariffe:

COMMISSIONI DI AVVIO: Sarà corrisposto un pagamento una tantum non rimborsabile di 4.000 (quattromila) EUR per le attività di avvio (per es., preparazione di documenti regolatori, preparazione, amministrazione e presentazione del Protocollo e dei relativi documenti al CE/IRB, archiviazione della documentazione, ecc.) in seguito a perfezionamento del Contratto, approvazione del CE/IRB e visita di inizio studio presso il Centro; tutte le condizioni precedenti devono essere soddisfatte per poter ricevere il pagamento.. Questo pagamento è considerato un'indennità completa, definitiva e non revocabile, per tutte le attività relative all'avvio dello Studio. Il pagamento all'Ente avverrà al ricevimento della fattura corrispondente.

COMMISSIONI DI FARMACIA: I costi specifici dello Studio sostenuti dalla farmacia per condurre lo Studio, che non siano associati al trattamento specifico del Soggetto, non revocabili, verranno rimborsati per un importo di 5.000 (cinquemila) EUR. Il rimborso verrà corrisposto alla ricezione della fattura dopo la randomizzazione del primo Soggetto.

COMMISSIONI DI FARMACIA: I costi specifici dello Studio sostenuti dalla farmacia per condurre lo Studio, che siano associati al trattamento specifico del Soggetto, verranno rimborsati per un importo di 1.000 (mille) EUR per Soggetto. Il rimborso verrà corrisposto alla ricezione della fattura dopo la randomizzazione del Soggetto in questione.

L'Ente fatturerà i Servizi resi e le spese sostenute di cui all'Articolo 4 e tutti i pagamenti saranno liquidati entro quarantacinque (45) giorni dalla data di ricezione di una corretta e valida fattura ai sensi del presente Contratto. I pagamenti saranno effettuati tramite bonifico bancario sul conto corrente sopra indicato.

5. <u>Pagamenti su base proporzionale</u>:

5.1 Il pagamento per i Soggetti che non completano lo Studio dovrà essere effettuato all'Ente su base proporzionale. Il pagamento comprenderà soltanto i Soggetti arruolati prima dell'interruzione anticipata dello Studio o della data di ricevimento della notifica avente per oggetto tale interruzione anticipata, a seconda di quale situazione si verifichi per ultima.

5.2 Laddove la CRO o il Promotore termini lo Studio prima del suo completamento, le spese e i costi su base proporzionale saranno liquidati nei termini previsti dall'Articolo 3 al presente Allegato A per ogni visita del Soggetto eseguita prima dell'interruzione anticipata dello Studio o della data di ricezione dell'avviso di tale interruzione anticipata, a seconda di quale situazione si verifichi per ultima.

5.3 Il Promotore tramite la CRO provvederà, inoltre, in conformità con l'Articolo 5 al presente Contratto (Corrispettivo), a rimborsare all'Ente tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche non previste nel Protocollo o nei successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dagli importi sopra indicati, qualora tali attività si rendano indispensabili a seguito di un'alterazione dello stato clinico del paziente causata dalla Sperimentazione stessa. Il rimborso sarà effettuato, solo a condizione che tali attività e i relativi costi vengano tempestivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto al Promotore, fermo restando l'anonimato del paziente. Se nel corso dello svolgimento della Sperimentazione si rendesse

necessario aumentare il supporto economico a favore dell'Ente, la CRO potrà integrare il presente Contratto, prevedendo l'adeguato aumento del presente Budget in Allegato A.

5.2 In tutti i casi, nel caso in cui l'Ente dovesse ricevere finanziamenti non giustificati, tali fondi dovranno essere restituiti alla CRO entro novanta giorni dal relativo avviso.

6 Pazienti che violano il Protocollo

In caso di violazione del Protocollo da parte di un Soggetto in studio, potranno essere pagati all'Ente gli importi maturati fino al momento della violazione, a discrezione del Promotore e/o della CRO.

7 Fatture

Inviare fatture originali, correttamente redatte e dettagliate al seguente indirizzo:

Preferibilmente
Le fatture possono essere inviate via e-mail all'indirizzo: PIILPayablesInvoices@parexel.com
PAREXEL International (IRL) Limited
One Kilmainham Square
Inchicore Road
Kilmainham
Dublin 8, Irlanda
Partita IVA irlandese: IE 3249971HH
All'attenzione di: Investigator Payments Office

Tutte le fatture devono contenere le seguenti informazioni:

(a) Numero di protocollo
(b) Numero della fattura
(c) Data della fattura
(d) Luogo, data e descrizione dei servizi forniti
(e) Numero di progetto della CRO
(f) Importo totale dovuto
(g) Tasso di cambio utilizzato (laddove applicabile)
(h) Nome dello Sperimentatore
(i) Numero del Centro
(j) Numero di identificazione del fornitore nazionale dello Sperimentatore (NPI)
(k) Nome e indirizzo del beneficiario (indicati nel presente Contratto)
(l) Indirizzo della CRO riportato sopra
(m) Data della fornitura

Le fatture e la documentazione associata devono essere private delle informazioni personali dei pazienti (per es., nome, data di nascita, iniziali, ecc.) prima di essere inviate alla CRO. Le fatture non devono riportare l'applicazione dell'IVA – meccanismo dell'"inversione contabile" (a meno che il beneficiario non abbia sede nella Repubblica d'Irlanda).

8 Pagamento finale

Fermo restando quanto precede, il pagamento finale, comprensivo della ritenuta d'acconto menzionata in precedenza, sarà liquidato una volta che:

- tutte le visite obbligatorie del Soggetto siano state completate
- il Promotore abbia ricevuto tutti i dati del Soggetto in formato idoneo per l'analisi e
- tutte le richieste di chiarimento sui dati siano state risolte con soddisfazione del Promotore
- il Promotore abbia verificato che tutta la documentazione regolatoria richiesta risulti completa

- l'Ente abbia restituito, i farmaci non utilizzati e gli altri materiali richiesti
- la visita di fine Studio sia stata completata

L'Ente avrà novanta (90) giorni di tempo a disposizione, in seguito alla ricezione del pagamento finale ai sensi del presente Contratto, per identificare le discrepanze e risolvere qualsiasi disputa di pagamento con la CRO.

Tutte le fatture per i pagamenti correlati allo Studio, come indicato nel presente, devono essere presentate alla CRO entro novanta (90) giorni dalla visita di fine Studio presso l'Ente. Le fatture ricevute dopo questo termine non saranno rimborsate.

9 IMPOSTE

Tutte le commissioni e spese nel presente Programma sono da intendersi al netto di IVA o di qualsiasi imposta applicabile, in conformità con il meccanismo dell'"inversione contabile".

10 Budget

Compenso per paziente

Visita	Compenso
Visita di screening	€ 1.500
Trattamento di induzione Ciclo 1	€ 500
Trattamento di induzione Ciclo 2	€ 500
Trattamento di induzione Ciclo 3	€ 500
Trattamento di induzione Ciclo 4	€ 500
Trapianto autologo di cellule staminali (ASCT)	€ 500
Trattamento di consolidamento Ciclo 4	€ 500
Trattamento di consolidamento Ciclo 5	€ 500
Giorno 100 dopo l'ASCT	€ 200
Trattamento di mantenimento Anno 1	€ 500
Trattamento di mantenimento Anno 2	€ 500
Trattamento di mantenimento Anno 3	€ 500
Trattamento di mantenimento Anno 4	€ 500
Fine trattamento (EOT)	€ 1.000
Fase di follow-up (FU) prima della progressione della malattia (PD)	€ 1.000
Fase di follow-up post PD	€ 300
Totale per paziente	**€ 9.500**

Costo farmacia

Tariffa fissa	€ 5.000
Per paziente	€ 1.000

Commissione di avvio	€ 4.000

Allegato B

<table>
<tr><td colspan="2">[INSERIRE IL NOME DEL BENEFICIARIO]
[INSERIRE L'INDIRIZZO]
[INSERIRE L'INDIRIZZO]
[INSERIRE L'INDIRIZZO]
[INSERIRE PARTITA IVA (ove pertinente)]

Emessa a: PAREXEL International (IRL) Limited
One Kilmainham Square
Inchicore Road
Kilmainham
Dublin 8
Irlanda

Partita IVA irlandese: IE 3249971HH

Fattura n.:

Data:</td></tr>
<tr><td>Numero di Protocollo:
Numero del progetto:
Numero del Centro:

Servizi correlati all'esecuzione di una sperimentazione clinica nel periodo da [inserire data] a [inserire data].

"Inversione contabile"

[Inserire il tasso di cambio se la fattura è emessa in una valuta diversa da quella indicata nel Contratto]

Totale dovuto</td><td>[Inserire valuta]</td></tr>
</table>