

18 MAR 2016

Deliberazione N°

115/c

Adottata dal Commissario in data _____

OGGETTO Autorizzazione a condurre lo studio Cod, Prot. LPS14060 condotto presso il Servizio di Diabetologia del P.O. S. Barbara Iglesias.

Su proposta del Direttore Sanitario:

PREMESSO che in data 23/12/2015 Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Cagliari si è riunito per la disamina della documentazione relativa allo studio dal titolo: "Studio pragmatico nel mondo reale della durata di 26 settimane, randomizzato, in aperto, su 2 gruppi paralleli, per valutare il beneficio in termini di risultati clinici e lo stato di salute ottenuto con il passaggio a Toujeo rispetto al trattamento standard con insulina basale affetti da diabete mellito di tipo 2 non controllato, con estensione di 2 mesi" riservandosi di sospendere l'espressione del Parere Favorevole vincolato all'adempimento di alcune prescrizioni, così come dettagliatamente descritto nel verbale n° 17 allegato 2.1 che si allega al presente atto per costituirne parte integrante,

CONSIDERATO che con verbale 3 del 25/02/2016 il Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Cagliari ha preso atto dell'adempimento alle prescrizioni richieste così come descritto nel verbale 13 allegato 2.27 che si allega al presente atto per costituirne parte integrante;

CHE lo studio è promosso dalla Sanofi SPA con sede legale a Milano PI 00832400154;

PRESO ATTO l'indagine oggetto dello studio verrà condotta presso il P.O. Santa Barbara di Iglesias presso la Struttura Semplice Territoriale di Diabetologia, sotto la responsabilità del Dr Giacomo Guaita;

PRECISATO che il progetto cod prot. LPS14060, è uno studio osservazionale no-profit e che nessun onere economico ne deriva all'Azienda ASL n.7 per l'esecuzione dello stesso,

ACCERTATO che lo studio ha come scopo primario di valutare il beneficio in termini di risultati clinici e lo stato di salute ottenuto con il passaggio a Toujeo rispetto al trattamento standard con insulina basale affetti da diabete mellito di tipo 2 non controllato, con estensione di 2 mesi,

CHE lo studio, è uno studio multicentrico ad arruolamento competitivo e prevede il reclutamento, da parte dello Sperimentatore, da un minimo di 8 ad un massimo di 20 pazienti entro Ottobre 2016, e un numero complessivo massimo, tra tutti centri partecipanti nel mondo, di n. 580 pazienti;

APPROVATA la Bozza di Convenzione Economica che allegata al presente atto ne costituisce parte integrante e sostanziale, e che con riferimento agli aspetti finanziari prevede che il Promotore corrisponderà all'Azienda a copertura totale dei costi derivanti e/o



generati dalla sperimentazione, per ogni paziente eleggibile e valutabile incluso e trattato secondo protocollo e per il quale sarà completata la relativa CRF gli importi meglio elencati nella Convenzione stessa;

CONSIDERATO che lo studio sarà eseguito secondo i principi etici fissati dalla Dichiarazione di Helsinki e dalle indicazioni Ministeriali espresse nei D.M. 15.07.97 e del 18.03.98, nonché dalla successiva circolare n° 15 de 05.10.2000;

CHE lo sperimentatore che ha aderito al progetto si impegna a condurre lo studio in conformità al protocollo ed in osservanza delle vigenti disposizioni in materia con particolare riferimento al D. Lgs. 24 06 2003 n° 211;

VISTI i Decreti del Ministro della Sanità 15 luglio 1997 "Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali" e il D.M. 18 marzo 1998 "Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei Comitati Etici";

VISTA altresì la Circolare del Ministero della Sanità n° 15 del 05 ottobre 2000;

IL COMMISSARIO

SENTITI Il Direttore Amministrativo e il Direttore Sanitario;

DELIBERA

Per i motivi esposti in premessa:

1. di autorizzare Sanofi SPA con sede legale a Milano PI 00832400154 allo svolgimento dello studio Cod, Prot. LPS14060 dal titolo "Studio pragmatico nel mondo reale della durata di 26 settimane, randomizzato, in aperto, su 2 gruppi paralleli, per valutare il beneficio in termini di risultati clinici e lo stato di salute ottenuto con il passaggio a Toujeo rispetto al trattamento standard con insulina basale affetti da diabete mellito di tipo 2 non controllato, con estensione di 2 mesi"
2. Di riconoscere al Dirigente Medico Dott. Giacomo Guaita la responsabilità dello studio che sarà condotto presso del P.O. Santa Barbara presso la Struttura Semplice Territoriale di Diabetologia;
3. di approvare l'allegata bozza di convenzione economica, e che ogni investigatore sarà dotato di tutto il materiale necessario per la raccolta e l'archiviazione dei dati e che tali materiali saranno forniti dallo sponsor che li trasmetterà allo sperimentatore;
1. di prendere atto che nessun onere economico è previsto a carico del Servizio Sanitario Nazionale;

II COMMISSARIO STRAORDINARIO

dott. Antonio Onnis



Il Direttore Amministrativo
dott. Maria Fanni Pittau

Il Direttore Sanitario
dott. Silvio Maggetti



REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA
Asl n° 7 Carbonia

Il Responsabile del Servizio Affari Generali,

Attesta che la deliberazione
n. 415/C del 18 MAR 2016
è stata pubblicata

nell'Albo pretorio dell'Azienda USL n. 7

a partire dal 22 MAR 2016

Resterà a disposizione per la consultazione nella sezione
Archivio Deliberazioni del sito www.aslcarbonia.it



Servizio Affari Generali



CAGLIARI, 28/12/2015

PROT. PG/2015/2 0231

ALLEGATO N° 2.1
al VERBALE N.17 della Riunione del 23 dicembre 2015

COMITATO ETICO AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA DI CAGLIARI
*Comitato Etico Indipendente istituito con delibera N° 753 del 24/09/2013 della Direzione Generale della
Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari*

Il giorno 23 dicembre 2015 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 di cui al punto 2.1 dell'ordine del giorno dal titolo:

Studio pragmatico nel mondo reale della durata di ventisei settimane, randomizzato, in aperto, su 2 gruppi paralleli, per valutare il beneficio in termini di risultati clinici e lo stato di salute ottenuto con il passaggio a Toujeo rispetto al trattamento standard con insulina basale in pazienti trattati con insulina basale affetti da diabete mellito di tipo 2 non controllato, con estensione di 6 mesi

Codice Protocollo: LPS14060

Codice EudraCT: 2015-001832-39

Responsabile della U.O.: Dott. Giacomo Guaita

Responsabile della Sperimentazione: Dott. Giacomo Guaita

Centro di Sperimentazione: Diabetologia P.O. Santa Barbara Iglesias

Struttura di appartenenza: ASL7

Verificata

la presenza del numero legale come da foglio firma allegato

Valutati i seguenti documenti:

1. Lettera di trasmissione datata 28.7.2015 (ns prot. PG/2015/12603 del 10.8.2015)
2. Lettera di autorizzazione AIFA del 16.10.2015
3. CTA form firmata in data 30.7.2015
4. Sinossi versione 1 del 12.6.2015
5. Protocollo versione 1 del 12.6.2015
6. Investigator's Brochure ed. 14 del 31.7.2014
7. Emendamento 1 del 18.6.2015 all'IB ed. 14 del 31.7.2014
8. Dear Investigator Letter (DIL) cumulative listing (dal 21.4.2014 al 20.7.2015)
9. Elenco Centri versione 1 del 22.7.2015
10. Lettera di autorizzazione di Sanofi-Aventis Group alle compagnie Sanofi affiliate datata 17.6.2015
11. Mock CRF versione 1.0 del 25.6.2015
12. Lista studi clinici in corso col prodotto in studio al 17.6.2015

Sede Legale:

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

Contatti:

Segreteria Tecnico Scientifica
tel. 0706092547 - 0706092262 fax 0706092262
Web: www.aouca.it/home/it/comitato_etico.page

Web: www.aouca.it - www.aoucagliari.it

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

twitter.com/AOUCagliari

Youtube: Aou Cagliari Tv



13. Certificato di assicurazione del 30.6.2015: compagnia Carraig Insurance Limited, n° polizza CT05/2015-16, validità dal 1.5.2015 al 30.4.2016, massimale per protocollo 10.000.000 €, massimale per persona 1.550.000 €
14. Bozza di convenzione economica del 14.7.2015
15. CV dello sperimentatore firmato e datato 24.7.2015
16. Protocol Agreement Form firmato dallo sperimentatore il 24.7.2015
17. Questionario DTSQc (questionario sulla soddisfazione per la terapia del diabete (cambiamento a 12 mesi) versione italiana 17.7.02A
18. Questionario DTSQc (cambiamento a settimane/mesi) versione italiana 17.7.02A
19. Questionario DTSQs versione italiana 17.7.02A
20. Questionario ITSQ (questionario sulla soddisfazione relativa al trattamento insulinico) (versione italiana 2001)
21. Allegato 1A TCoach (Patient Support Program for Toujeo Treated T2D Patients) versione 3.0 del 30.4.2015
22. Consenso Informato – Programma di Supporto al Paziente “TCoach” versione 1 del 12.6.2015
23. Consenso Informato Studio versione 1 del 12.6.2015
24. Diario ipoglicemico paziente versione 1 del 12.6.2015
25. Enrolment form versione 1 del 20.7.2015 (in italiano)
26. Istruzione penna SoloStar versione 1 del 20.7.2015
27. Lettera per il medico curante versione 1 del 20.7.2015
28. Patient card versione 1 del 20.7.2015 (in italiano)
29. Sondaggio di valutazione da parte del paziente sul TCoach versione 1 del 20.7.2015
30. TCoach Scripts Full versione 1 del 23.7.2015 (in italiano)
31. TCoach Modulo Hard Copy versione 3 del maggio 2015
32. Modulo per l’informazione e il consenso per il paziente versione
33. Modulo per l’informazione e il consenso per il Tutore legale version
34. Modulo di consenso informato per la ricerca facoltativa sul DNA
35. Parere favorevole del Comitato Etico del Centro Coordinatore
36. Lista Ib

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 SOSPENDE

la richiesta in oggetto

Sede Legale:

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

Contatti:

Segreteria Tecnico Scientifica
tel. 0706092547 – 0706092262 fax 0706092262
Web: www.aouca.it/home/it/comitato_etico.page

Web: www.aouca.it – www.aoucagliari.it

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

twitter.com/AOUCagliari

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



Il comitato etico dopo attenta e partecipata discussione ha ritenuto opportuno sospendere la decisione relativa all'emissione di parere per lo studio in oggetto in attesa di chiarimenti relativi alle argomentazioni di seguito esposte:

Fornire:

- Documentazione centro specifica: Allegati A1, M1 e approvazione della Direzione Sanitaria
- comunicare per iscritto che il centro non parteciperà al sottostudio PSP (Patient Support Training) TCoach.

Motivare la scelta del disegno dello studio randomizzato di non inferiorità nel contesto di uno “studio pragmatico, nel mondo reale” su un farmaco già commercializzato con la stessa indicazione e spiegare perché il confronto viene fatto con una delle qualsiasi insuline basali a lunga e intermedia durata d'azione in commercio in una popolazione di pazienti diabetici affetti da DM2 non controllato. Infatti essendo il farmaco sperimentale (Toujeo) già in commercio la non inferiorità dovrebbe essere già stata ampiamente dimostrata negli studi premarketing; in questa fase a nostro avviso sarebbe stato giustificabile uno studio sulla sicurezza del farmaco e/o uno studio di superiorità.

CRF:

- Pag 6 - dati demografici: inserire solo l'anno di nascita e non la data di nascita.
- **Enrolment form:** sostituire la data di nascita con l'anno di nascita

Consenso Informato Studio versione 1 del 12.6.2015

- **Pag 2/9:** riscrivere la frase “vale a dire che il suo diabete mellito di tipo 2 è trattato con farmaci antidiabetici non insulinici in combinazione con insulina basale...” come segue “vale a dire che il suo diabete mellito di tipo 2 è trattato con insulina basale in combinazione o meno con farmaci antidiabetici”.
- **Pag 4/9, Gravidanza:** è riportato: “*Toujeo o le altre insuline disponibili in commercio potrebbero essere pericolose per il feto. [...] Come da requisiti normativi, le sarà chiesto di fornire informazioni sulla gravidanza, inclusi il suo esito e lo sviluppo del bambino almeno fino a 1 anno dopo la nascita, a causa del potenziale rischio di sviluppare anomalie non presenti alla nascita?*”. Le informazioni fornite sembrano eccessivamente allarmistiche rispetto a quanto presente in scheda tecnica, si richiede pertanto di adeguare le informazioni riportate.
- **Pag 6/9:** eliminare la frase “Nel caso decida di non informarlo, sia il Suo medico curante che i medici che la seguono nella sperimentazione, non saranno responsabili per i danni che possono derivare dall'incompatibilità tra il(i) farmaco(i) in studio ed altri trattamenti medici.”
- **Pag 9/9:** inserire acconsento/non acconsento che il mio medico curante sia informato.

Lettera per il medico curante versione 1 del 20.7.2015

- **Pag 1/2:** Modificare la frase “Si tratta di uno studio multicentrico internazionale e saranno coinvolti circa 5 paesi in Europa per raccogliere i dati di circa 580 pazienti, affetti da diabete di tipo 2, in trattamento con insulina basale standard, non sufficientemente controllato **con due o più** antidiabetici orali e con o senza l'uso degli agonisti del recettore del peptide glucagone-simile 1 (GLP-1 RA)” come segue: “Si tratta di uno studio multicentrico internazionale e saranno coinvolti circa 5 paesi in Europa per raccogliere i dati di circa 580 pazienti, affetti da diabete di tipo 2, in trattamento con insulina basale standard, non sufficientemente controllato **con o senza** antidiabetici orali e con o senza l'uso degli agonisti del recettore del peptide glucagone-simile 1 (GLP-1 RA)”.

Sede Legale:

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

Contatti:

Segreteria Tecnico Scientifica
tel. 0706092547 – 0706092262 fax 0706092262
Web: www.aouca.it/home/it/comitato_etico.page

Web: www.aouca.it – www.aoucagliari.it

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

twitter.com/AUCagliari

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

Si precisa che la dott.ssa Francesca Scano che ha presentato la sperimentazione, è uscita dall'aula al momento della votazione.

La valutazione scientifica della richiesta è stata espletata dalla Dott.ssa Simona Lampus.

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.

*"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

+

Sede Legale:

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

Contatti:

Segreteria Tecnico Scientifica
tel. 0706092547 – 0706092262 fax 0706092262
Web: www.aouca.it/home/it/comitato_etico.page

Web: www.aouca.it – www.aoucagliari.it

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

twitter.com/AOUCagliari

Youtube: Aou Cagliari Tv



FOGLIO FIRME PRESENZE RIUNIONE COMITATO ETICO
23 dicembre 2015

2.1) alle ore 15,15

Studio pragmatico nel mondo reale della durata di ventisei settimane, randomizzato, in aperto, su 2 gruppi paralleli, per valutare il beneficio in termini di risultati clinici e lo stato di salute ottenuto con il passaggio a Toujeo rispetto al trattamento standard con insulina basale in pazienti trattati con insulina basale affetti da diabete mellito di tipo 2 non controllato, con estensione di 6 mesi.

Codice Protocollo: LPS14060

Codice EudraCT: 2015-001832-39

Responsabile della U.O.: Dott. Angelo Corda

Responsabile della Sperimentazione: Dott. Giacomo Guaita

Centro di Sperimentazione: Diabetologia P.O. Santa Barbara Iglesias

Struttura di appartenenza: ASL7

COMPLEMENTI EFFETTIVI DEL COMITATO ETICO		
Nominativo	Qualifica	Firma
Prof. Ernesto d'Aloja	Presidente: Esperto in materia giuridica e assicurativa o un medico legale	Uno d'Aloja
Dott. Pietro Greco	Vicepresidente: Clinico	assente
Dott.ssa Luisa Cossu Giua	Rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti	Luisa Cossu Giua
Dott.ssa Caterina Chillotti	Farmacologo	Chillotti
Dott.ssa Maria Teresa Galdieri	Farmacista del SSN	Galdieri
Dott.ssa Francesca Ibba	Rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alle sperimentazioni	Ibba
Dott. Sandro Loche	Clinico	assente giustificato
Dott. Luigi Minerba	Biostatistico	assente giustificato
Dott. Salvatore Pisu	Esperto in bioetica	Minerba Pisu
Dott. Pier Paolo Pusceddu	Pediatra	Pier Paolo Pusceddu
Dott. Luigi Salvatore Giuseppe Scirelli	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOU Cagliari (in relazione agli studi svolti nella AOU Cagliari)	Scirelli
Dott. Francesco Ronchi	Esperto di dispositivi medici	assente giustificato
Dott. Francesco Scarpa	Medico di medicina generale	Scarpa
Dott. Tonio Sollai	Clinico	assente
DIRETTORI SANITARI		
Dott. Silvio Maggetti	Direttore Sanitario ASL 7 di Carbonia (in relazione agli studi svolti nella ASL 7)	assente
Dott.ssa Anna Maria Ruda	Sostituto permanente Direttore Sanitario ASL8 di Cagliari (in relazione agli studi svolti nella ASL8)	assente
Dott.ssa Marinella Spissu	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOB di Cagliari (in relazione agli studi svolti nella AOB)	Spissu
ESPERTI		
Prof. Carlo Carcassi	Esperto in genetica in relazione agli studi di genetica	Carcassi
Prof.ssa Annalisa Bonfiglio	Ingegnere clinico in relazione all'area medico-chirurgica oggetto dell'indagine con dispositivo medico in studio	NON CONVOCATA
Segreteria Scientifica C.E.I.	Dott.ssa Caterina Chillotti - Farmacologa - responsabile Segreteria	Chillotti
Segretario verbalizzante	Dott.ssa Sabrina Chabert Sig. Giorgio Capra	Giorgio Capra



2.27

VERBALE (3)

Riunione del 25/02/2016

Prot. PG/2016/ 3265

Cagliari, 03/03/2016

Oggetto: presa d'atto.

2.27) Riesame dello studio dal titolo: **Studio pragmatico nel mondo reale della durata di ventisei settimane, randomizzato, in aperto, su 2 gruppi paralleli, per valutare il beneficio in termini di risultati clinici e lo stato di salute ottenuto con il passaggio a Toujeo rispetto al trattamento standard con insulina basale in pazienti trattati con insulina basale affetti da diabete mellito di tipo 2 non controllato, con estensione di 6 mesi.**

Codice Protocollo: LPS14060

Codice EudraCT: 2015-001832-39

Responsabile della U.O.: Dott. Angelo Corda

Responsabile della Sperimentazione: Dott. Giacomo Guaita

Centro di Sperimentazione: Diabetologia P.O. Santa Barbara Iglesias

Struttura di appartenenza: ASL7

Già discusso e sospeso al punto dell'o.d.g. 2.1 della riunione del 23/12/2015.

Le richieste formulate dal Comitato Etico nella riunione del 04/11/2015 sono state adempiute tramite l'invio della seguente documentazione:

- Lettera di risposta ai chiarimenti richiesti del 22.2.2016
- Allegato A1 del 31.8.2015
- CRF, Enrollment form aggiornati secondo richieste
- Consenso Informato Studio versione 1.1 380020 (clean e track changes)
- Lettera per il medico curante versione 1 del 20.7.2015 (clean e track changes)

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

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

Il Presidente
Prof. Ernesto d'Aloja

**MODULO DI COMUNICAZIONE AL RICHIEDENTE DELLA DECISIONE DEL COMITATO
ETICO DEL CENTRO COLLABORATORE RELATIVA AL PARERE UNICO (ACCETTAZIONE O
RIFIUTO O REVOCA DELL'ACCETTAZIONE)**

A. IDENTIFICAZIONE SPERIMENTAZIONE

Versione CTA valutata 1.15

Note: 20/10/2015

A.1 Numero EudraCT: 2015-001832-39

A.2 Titolo completo della sperimentazione: Studio pragmatico nel mondo reale della durata di ventisei settimane, randomizzato, in aperto, su 2 gruppi paralleli, per valutare il beneficio in termini di risultati clinici e lo stato di salute ottenuto con il passaggio a Toujeo rispetto al trattamento standard con insulina basale in pazienti trattati con insulina basale affetti da diabete mellito di tipo 2 non controllato, con estensione di 6 mesi.

A.3 Codice, versione e data del protocollo del promotore:

A.3.1 Codice: LPS14060

A.3.2 Versione: 1

A.3.3 Data: 12/06/2015

B. IDENTIFICAZIONE DEL COMITATO ETICO (CE):

B.1 Denominazione del CE: COMITATO ETICO INDIPENDENTE AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA DI CAGLIARI

B.2 Nome del Presidente: ERNESTO

B.2 Cognome del Presidente: D'ALOJA

B.3 Indirizzo del CE: VIA OSPEDALE N° 54

B.4 Numero di telefono: 0706092547

B.5 Numero di fax: 0706092262

B.6 E-mail: ceiaoucagliari@gmail.com

C. IDENTIFICAZIONE DELLO SPERIMENTATORE PRINCIPALE

C.1 Nome: Giacomo

C.2 Cognome: Guaita

C.3 Centro clinico: ASL7

C.4 Indirizzo del centro clinico: Via San Leonardo, 1 09016 Iglesias (CI)

C.5 Reparto: Servizio di Diabetologia

D. DOCUMENTAZIONE ESAMINATA

D.1 Data di ricezione della domanda nella forma prescritta: 30/07/2015

D.2 Modulo di domanda (Appendice 5):

D.3 Documentazione riportata nella lista di controllo del modulo di domanda:

E. DECISIONE DEL COMITATO ETICO:

E.1 Riferimenti del parere:

E.1.1 Parere unico: favorevole

E.1.2 Numero di registro: 151/2015

E.1.3 Data della seduta: 05/11/2015

E.2 Accettazione del parere unico

E.2.1 Data di invio osservazioni al CE coordinatore (ove applicabile):

E.2.2 In caso di richiesta di parere su una sperimentazione non commerciale il CE ha accertato la sussistenza dei requisiti del DM 17 dicembre 2004: SI

E.3 Rifiuto del parere unico:

E.3.1 Data di invio osservazioni al CE coordinatore (ove applicabile):

E.4 Revoca dell'accettazione del parere unico precedentemente espresso:

E.5 Modifiche alla formulazione del consenso informato (ove applicabile):

E.5.1 specificare:

E.6 Sperimentazione da condurre presso:

E.6.1 Stessa struttura: SI

E.6.2 Altra struttura:

E.7 Numero di pazienti previsto nel centro:

F. ASPETTI PARTICOLARI DELLO STUDIO CONSIDERATI DAL CE COLLABORATORE NELL'ACCETTAZIONE DEL RILASCIO DEL PARERE UNICO (OVE APPLICABILE)

Aspetti particolari dello studio considerati nel rilascio del parere unico favorevole (testo libero): Le richieste formulate dal Comitato Etico nella riunione del 04/11/2015 sono state adempiute tramite l'invio della seguente documentazione:

- Lettera di risposta ai chiarimenti richiesti del 22.2.2016
- Allegato A1 del 31.8.2015
- CRF, Enrollment form aggiornati secondo richieste
- Consenso Informato Studio versione 1.1 380020 (clean e track changes)
- Lettera per il medico curante versione 1 del 20.7.2015 (clean e track changes)

SI PRENDE ATTO dell'adempimento alle richieste formulate e si dichiara lo Studio definitivamente APPROVATO

G. MOTIVAZIONI DEL CE COLLABORATORE CHE HANNO DETERMINATO IL RIFIUTO DEL PARERE UNICO O LA REVOCA DELL'ACCETTAZIONE DEL PARERE UNICO (SI PUO' SELEZIONARE PIU' DI UN'OPZIONE)

G.1 Protocollo:

G.2 Informazione dei soggetti e procedure per il consenso informato:

G.3 Aspetti etici:

G.4 Dati clinici:

G.5 Dati di farmacologia non clinica e tossicologia:

G.6 Polizza assicurativa:

G.7 Fattibilita' locale:

G.8 Altro, specificare:

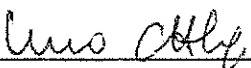
H. DESCRIZIONE DELLE MOTIVAZIONI DEL CE COLLABORATORE CHE HANNO DETERMINATO IL RIFIUTO DEL PARERE UNICO O LA REVOCA DELL'ACCETTAZIONE DEL PARERE UNICO (TESTO LIBERO)

H.1 Descrizione delle motivazioni del CE Collaboratore che hanno determinato il rifiuto del parere unico o la revoca dell'accettazione del parere unico (testo libero):

I. SEDUTA DEL COMITATO ETICO:

I.1 Data della seduta: 25/02/2016
I.2 Numero del registro dei pareri del CE: 48/2015
I.3 Componenti del CE e qualifiche Sandro, Loche, Clinico;
Pietro, Greco, Clinico;
Tonio, Sollai, Clinico;
Francesco, Scarpa, Medico di medicina generale territoriale;
Pier Paolo, Pusceddu, Pediatra;
Luigi, Minerba, Biostatistico;
Caterina, Chillotti, Farmacologo;
Maria Teresa, Galdieri, Farmacista del servizio sanitario regionale;
Silvio, Maggetti, Direttore sanitario / Direttore scientifico;
Marcella Maria Ausiliatrice, Scanu, Direttore sanitario / Direttore scientifico;
Luigi Salvatore Giuseppe, Serreli, Direttore sanitario o suo sostituto permanente;
Marinella, Spissu, Direttore sanitario o suo sostituto permanente;
Ernesto, d'Aloja, Medico legale;
Salvatore, Pisu, Esperto in bioetica;
Francesca, Ibba, Rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alla sperimentazione;
Luisa, Cossu Giua, Rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti;
Francesco, Ronchi, Esperto in dispositivi medici;
Annalisa, Bonfiglio, Ingegnere clinico o altra figura professionale qualificata;
Paolo, Pintus, Esperto in nutrizione;
Fausto, Zamboni, Esperto clinico nel settore delle procedure tecniche, diagnostiche e terapeutiche, invasive e semi invasive;
Carlo, Carcassi, Esperto in genetica;
Sergio, Laconi, Direttore sanitario o suo sostituto permanente
I.4 Componenti del CE presenti e qualifiche: Tonio, Sollai, Clinico;
Francesco, Scarpa, Medico di medicina generale territoriale;
Pier Paolo, Pusceddu, Pediatra;
Luigi, Minerba, Biostatistico;
Caterina, Chillotti, Farmacologo;
Maria Teresa, Galdieri, Farmacista del servizio sanitario regionale;
Luigi Salvatore Giuseppe, Serreli, Direttore sanitario o suo sostituto permanente;
Ernesto, d'Aloja, Medico legale;
Salvatore, Pisu, Esperto in bioetica;
Luisa, Cossu Giua, Rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti;
Carlo, Carcassi, Esperto in genetica;
Sergio, Laconi, Direttore sanitario o suo sostituto permanente
I.4.1 Sostituti permanenti che hanno partecipato alla seduta in vece dei membri ex officio: //
I.5 Consulenti esterni presenti e qualifiche (ove applicabile): //
I.6 Componenti del CE presenti che non hanno partecipato alla votazione (ove applicabile): n.a.

L. FIRMA DEL PRESIDENTE DEL COMITATO ETICO

L.1 Il Comitato Etico ha espresso il parere: favorevole
L.1.1 Verificata la sussistenza del numero legale, essendo presenti membri n. ____ 10 su n. ____ 14
L.2 Nome: Ernesto
L.3 Cognome: d'Aloja
L.4 Data: 25/02/2016
L.5 Firma: 



FOGLIO FIRME PRESENZE RIUNIONE COMITATO ETICO
25 febbraio 2016

COMPONENTI EFFETTIVI DEL COMITATO ETICO		
Nominativo	Qualifica	Firma
Prof. Ernesto d'Aloja	Presidente: Esperto in materia giuridica e assicurativa o un medico legale	uno d'Aloja
Dott. Pietro Greco	Vicepresidente: Clinico	essente
Dott.ssa Luisa Cossu Giua	Rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti	FINO ALLE ORE 17,40 Cossu Giua
Dott.ssa Caterina Chillotti	Farmacologo	Chillotti
Dott.ssa Maria Teresa Galdieri	Farmacista del SSN	Galdieri
Dott.ssa Francesca Ibba	Rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alle sperimentazioni	assente giustificato
Dott. Sandro Loche	Clinico	essente
Dott. Luigi Minerba	Biostatistico	FINO ALLE ORE 17,40 Minerba
Dott. Salvatore Pisu	Esperto in bioetica	Salvatore Pisu
Dott. Pier Paolo Pusceddu	Pediatra	Pusceddu
Dott. Luigi Salvatore Giuseppe Serreli	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOU Cagliari (in relazione agli studi svolti nella AOU Cagliari)	Serreli
Dott. Francesco Ronchi	Esperto di dispositivi medici	assente giustificato
Dott. Francesco Scarpa	Medico di medicina generale	Scarpa
Dott. Tonio Sollai	Clinico	Sollai
DIRETTORI SANITARI		
Dott. Sergio Laconi	Sostituto permanente Direttore Sanitario ASL8 di Cagliari (in relazione agli studi svolti nella ASL8)	Laconi
Dott.ssa Marinella Spissu	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOB di Cagliari (in relazione agli studi svolti nella AOB)	essente
ESPERTI		
Prof. Carlo Carcassi	Esperto in genetica in relazione agli studi di genetica	Carcassi
Segreteria Tecnico-Scientifica C.E.I.		
Dott.ssa Caterina Chillotti	Farmacologa - responsabile Segreteria	Chillotti
Sig. Giorgio Capra	Segretario verbalizzante	Capra

**CONTRATTO DI PRESTAZIONE DI SERVIZI
PER LA CONDUZIONE DI SPERIMENTAZIONE CLINICA**

TRA

SANOFI S.p.A., con sede legale ed uffici in Viale Bodio 37/b, 20158 Milano, Codice Fiscale e Partita I.V.A. n. 00832400154, rappresentata da un Procuratore, Dr. Marco SCATIGNA
(di seguito "**Promotore** ")

E

AZIENDA SANITARIA LOCALE – ASL 7, con sede legale in via,
....., Codice Fiscale e Partita IVA n., rappresentata dal Legale
Rappresentante Dott.

(di seguito "**Azienda** ")

(Il Promotore e l'Azienda, di seguito, congiuntamente, le "**Parti**")

Premesso che:

- il Promotore, per conto dello sponsor internazionale Sanofi Group, (con sede in Francia), promuove ed organizza sul territorio italiano uno studio clinico multicentrico di Fase IV:
 - dal titolo: "A twenty-six week, randomized, open-label, 2-arm parallel group real world pragmatic trial to assess the clinical and health outcomes benefit of transition to Toujeo® compared to standard of care insulin, in basal insulin treated patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus, with six-month extension".
 - con il farmaco Insulina Glargine U300 (Toujeo®) (di seguito il "**Farmaco Sperimentale**")
 - Codice EudraCT n. 2015-001832-39
 - Protocollo di studio n. LPS14060 (il "**Protocollo**")

di seguito la "**Sperimentazione**", approvata dal Comitato Etico del centro coordinatore con rilascio del parere unico motivato favorevole in data 05/11/2015;

- in data ... il Comitato Etico competente per l'Azienda ha approvato l'esecuzione della Sperimentazione presso il Servizio di Diabetologia – Presidio Ospedaliero Santa Barbara di Iglesias dell'Azienda (di seguito il "**Centro Sperimentale**"), sotto la responsabilità dello Sperimentatore, Dr. Giacomo Guaita;
- la Sperimentazione potrà iniziare solo dopo l'emanazione del parere favorevole del Comitato Etico e l'approvazione dell'Autorità Competente, in conformità alla vigente normativa.

Tutto ciò premesso quale parte integrante e sostanziale del presente Contratto, le Parti convengono e stipulano quanto segue

ARTICOLO 1. OGGETTO

1.1 Il Promotore affida all'Azienda, che lo accetta, l'incarico di effettuare la Sperimentazione, con organizzazione dei mezzi e delle risorse qualificate necessari e con la massima diligenza, presso il Centro Sperimentale, diretto dal Dr. Giacomo Guaita sotto la responsabilità scientifica dello stesso (di seguito lo "**Sperimentatore**"), nel rispetto delle norme di legge e regolamenti in materia, del Protocollo e delle presenti disposizioni contrattuali.

La Sperimentazione prevede l'arruolamento, da parte dello Sperimentatore, da un minimo di 8 ad un massimo di 20 pazienti entro Ottobre 2016 (data stimata), e un numero complessivo massimo, tra tutti i centri partecipanti nel mondo, di n. 580 pazienti.

Essendo una Sperimentazione multicentrica ad arruolamento competitivo, il numero di pazienti per centro può variare, in più o in meno, in funzione della capacità d'arruolamento di ciascun centro.

Le Parti prendono atto che un eventuale aumento del numero di pazienti da arruolare presso il Centro Sperimentale dell'Azienda, dovrà essere preventivamente concordato per iscritto tra lo Sperimentatore ed il Promotore. Lo Sperimentatore ha la responsabilità della notifica al Comitato Etico dell'ampliamento della casistica. Resta inteso che tale ampliamento, effettuato alle suddette condizioni, non richiede la stipula di un atto integrativo al presente Contratto; le condizioni economiche per paziente pattuite nello stesso si applicheranno a tutti i pazienti aggiuntivi.

Il Promotore comunicherà tempestivamente per iscritto allo Sperimentatore 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 sarà quindi tenuto a svolgere la Sperimentazione solo su quei pazienti già arruolati alla data di detta comunicazione.

Il Promotore non avrà alcuna responsabilità e non riconoscerà alcun compenso per i pazienti arruolati dallo Sperimentatore su sua iniziativa, oltre il numero massimo concordato con il Promotore o dopo il termine dell'arruolamento comunicato dal Promotore.

Il Promotore ha nominato, quale responsabile scientifico incaricato della gestione della Sperimentazione per conto del Promotore stesso, la Dr.ssa Silvia Michelagnoli (Clinical Study Unit Head).

1.2 Il Promotore fornirà a propria cura e spese, e nelle quantità appropriate, all'Azienda, tramite la Farmacia Ospedaliera (ai sensi dell'art. 20, c. 2, D.Lgs. 211/03 e succ. modd.) il Farmaco Sperimentale nonché comunque tutti i farmaci (IMP e PeIMP) se previsti dal Protocollo e in accordo alla definizione del DM 21 dicembre 2007, di seguito, complessivamente i "**Prodotti Sperimentali**". Resta inteso che la Farmacia Ospedaliera dell'Azienda e lo Sperimentatore stesso, faranno uso dei Prodotti Sperimentali solo ed esclusivamente per effettuare la Sperimentazione oggetto del presente Contratto e per nessuna altra finalità.

La Farmacia Ospedaliera dell'Azienda assicura l'idonea conservazione dei Prodotti Sperimentali adottando tutte le misure necessarie, fino alla distribuzione allo Sperimentatore che dalla presa in carico ne risulterà consegnatario. Il consegnatario o persona da lui delegata cura la tenuta di un apposito registro di carico e scarico costantemente aggiornato.

Le quantità di Prodotti Sperimentali scaduti o non più utilizzabili durante la Sperimentazione, o non utilizzati al termine della Sperimentazione, saranno integralmente ritirate dal Promotore (o suo incaricato) a spese dello stesso.

Qualora il ritiro da parte del Promotore (o suo incaricato) non fosse praticabile in tempi ragionevoli, le Parti potranno concordare la distruzione dei Prodotti Sperimentali di cui sopra, da parte dell'Azienda, in conformità a quanto previsto dalla normativa vigente. Il costo dello smaltimento del farmaco scaduto sarà rimborsato dal Promotore, dietro ricevimento di regolare fattura corredata dal certificato di distruzione. L'importo per tale attività verrà esposto in fattura con applicazione dell'IVA ad aliquota ordinaria da parte dell'Azienda, come "corrispettivo accessorio alla Sperimentazione per le attività di smaltimento dei Prodotti Sperimentali".

1.3 Il Promotore fornirà altresì gratuitamente al Centro Sperimentale tutta la documentazione, materiali e strumenti richiesti dal Protocollo e/o, comunque, necessari per la corretta conduzione della Sperimentazione (quali, borse termiche, aghi, contenitori per aghi usati ecc.).

ARTICOLO 2. OBBLIGAZIONI DELL'AZIENDA E DELLO SPERIMENTATORE

2.1 L'Azienda si impegna a far osservare le obbligazioni assunte con il presente Contratto allo Sperimentatore, al proprio personale e ad ogni altro soggetto eventualmente coinvolto nella Sperimentazione. La Sperimentazione dovrà essere condotta in aderenza al Protocollo approvato nel rispetto della dignità dell'uomo e dei suoi diritti fondamentali così come dettato dal "Trattato di Helsinki" e successivi eventuali emendamenti, delle norme di Buona Pratica Clinica (DM 15/07/1997, DL 211/2003, DL 200/2007, DM 21/12/2007), delle norme in materia di protezione di dati personali (D.Lgs 196/2003 e Deliberazione n. 52 del 24/07/2008), e, infine, secondo i contenuti dei codici italiani di deontologia medica delle professioni sanitarie e dei Regolamenti vigenti in materia.

2.2 Lo Sperimentatore dovrà condurre la Sperimentazione in conformità al Protocollo ed alle norme di Buona Pratica Clinica (DM 15/07/1997, DL 211/2003, DL 200/2007, DM 21/12/2007) e non attuare alcuna deviazione dal Protocollo, né modifica dello stesso.

Le Parti espressamente convengono che emendamenti sostanziali al Protocollo dovranno essere implementati dallo Sperimentatore immediatamente dopo l'autorizzazione dell'autorità competente e l'approvazione del Comitato Etico.

Tuttavia, urgenti misure di sicurezza per salvaguardare i pazienti da un rischio immediato saranno attuate dallo Sperimentatore anche prima della valutazione della autorità competente e/o del Comitato Etico, fermo restando l'obbligo di completare prima possibile le procedure previste dalla normativa in vigore.

Qualora l'emendamento, approvato dal Comitato Etico, modificasse le presenti disposizioni contrattuali, le Parti si impegnano a sottoscrivere al più presto un atto di modifica (o atto integrativo) al presente Contratto.

2.3 Lo Sperimentatore potrà avvalersi, per le attività relative alla Sperimentazione, dei collaboratori che riterrà idonei (di seguito denominati "**Collaboratori**"), preventivamente approvati dall'Azienda.

Resta inteso che lo Sperimentatore ed i suoi Collaboratori svolgeranno l'attività prevista dal presente Contratto in piena autonomia ed indipendenza dal Promotore e, comunque, nel rispetto di quanto sopra e di seguito stabilito.

2.4 Lo Sperimentatore non può essere sostituito senza la previa approvazione scritta del Promotore e del Comitato Etico. Nel caso in cui lo Sperimentatore non possa per qualsiasi motivo adempiere alle obbligazioni previste dal Protocollo e dal presente Contratto, l'Azienda e lo Sperimentatore stesso s'impegnano a cooperare con il Promotore, in buona fede e rapidamente, per trovare un sostituto Sperimentatore.

Qualora non fosse identificato un sostituto accettabile, la Sperimentazione presso il Centro Sperimentale dovrà essere interrotta ed il presente Contratto sarà risolto ai sensi dell'Articolo 10.4 (iv).

Se viene identificato un sostituto Sperimentatore, approvato dal Promotore e dal Comitato Etico, il sostituto Sperimentatore dovrà firmare il Protocollo e impegnarsi in forma scritta con il Promotore ad osservare tutte le obbligazioni inerenti alla sua qualifica di Sperimentatore; successivamente tutti i riferimenti allo Sperimentatore contenuti anche nel presente Contratto s'intenderanno trasferiti automaticamente al sostituto Sperimentatore.

2.5 L'Azienda, nel rispetto di quanto previsto agli artt. 4.9.7 e 5.15 del DM 15 luglio 1997, è tenuta a garantire e ad agevolare l'ingresso dei delegati del Promotore, incaricati del monitoraggio e/o audit della Sperimentazione, affinché gli stessi possano effettuare presso il Centro Sperimentale i necessari controlli di qualità e/o se del caso raccolta delle CRF cartacee, aver accesso diretto e prendere visione della documentazione relativa alla Sperimentazione. Tali visite saranno programmate con adeguato preavviso.

L'Azienda avviserà tempestivamente il Promotore qualora un'autorità regolatoria comunichi all'Azienda un avviso di ispezione/audit relativo alla Sperimentazione e l'Azienda autorizzerà il Promotore a parteciparvi e invierà prontamente al Promotore ogni comunicazione scritta ricevuta e/o trasmessa ai fini o in risultanza dell'ispezione/audit.

2.6 Il Promotore dichiara di avere adottato ed implementato, ai sensi del D.Lgs. 231/01, il Modello di Organizzazione, Gestione e Controllo, il Codice Etico e le Linee Guida in materia di Anti-Corruzione. Il Promotore e l'Azienda concordano che le previsioni di cui al presente Contratto non costituiscono né possono costituire incentivo o corrispettivo per alcuna intenzione - passata, presente o futura - di prescrivere, gestire, consigliare, acquistare, pagare, rimborsare, autorizzare, approvare o fornire qualsiasi prodotto o servizio venduto o reso dal Promotore.

L'Azienda riconosce che qualsiasi supporto e/o pagamento da parte del Promotore è e resterà indipendente da qualsiasi decisione dell'Azienda relativa alla scelta di medicinali da parte di medici e/o farmacisti che operano per e nell'Azienda.

Le Parti concordano che non pagheranno né prometteranno di pagare e/o autorizzare il pagamento, direttamente o indirettamente, di qualunque importo, né daranno o prometteranno di dare o di autorizzare la donazione di oggetti di valore, a qualsiasi pubblico ufficiale, medico o persona associata ad un'organizzazione sanitaria, al fine di ottenere o mantenere un'attività commerciale o di assicurare un vantaggio improprio per il Promotore.

Le Parti prendono atto che, anche a mezzo di direttori, funzionari, dipendenti, agenti o sub-appaltatori, non hanno dato esecuzione, prima della data di sottoscrizione del presente Contratto, a pagamenti, autorizzazioni, promesse o doni assimilabili a quelli sopra descritti.

L'Azienda dichiara e garantisce che (a) rispetterà la normativa italiana applicabile in materia di anti-corruzione e (b) non ha fatto e non farà, offerte o promesse di pagamento "di denaro o altra utilità", né direttamente né indirettamente, ad alcun terzo (ivi compresi i pubblici ufficiali) per indurli e/o influenzarli impropriamente e/o come ricompensa indebita per compiere,

omettere, ritardare atti e/o decisioni aventi come obiettivo e/o effetto di assicurare un indebito vantaggio al Promotore ed ai suoi interessi aziendali.

ARTICOLO 3. CORRISPETTIVO

3.1 Il Promotore corrisponderà all'Azienda a copertura totale dei costi derivanti e/o generati dalla Sperimentazione, per ogni paziente eleggibile e valutabile incluso e trattato secondo il Protocollo e per il quale sarà completata la relativa eCRF ("electronic Case Report Form"), ritenuta valida dal Promotore o dal Comitato di Coordinamento della Sperimentazione, gli importi sotto indicati, in base alle attività svolte (importi in Euro, IVA esclusa):

Attività	Importo
Visita di screening (V1)	250,00
Visita di randomizzazione (V2)	300,00
Visita 3	200,00
Visita 4	250,00
Visita 5	200,00
Visita 6	300,00
Totale	1.500,00

Le visite indicate in tabella comprendono i prelievi per l'invio ai laboratori centralizzati dei campioni, secondo quanto previsto nel Protocollo.

Si fa presente che per le comunicazioni con il laboratorio centralizzato, saranno utilizzati dei numeri verdi; non sono quindi previsti oneri a carico dell'Azienda.

Al fine di garantire un'idonea gestione degli arruolamenti, in merito sia ai criteri di inclusione, sia alla tempistica attesa, il Promotore ritiene che le attività di pre-screening debbano essere svolte con particolare attenzione e impegno, affinché siano soddisfacentemente raggiunti gli obiettivi seguenti:

- analisi approfondita delle cartelle dei pazienti candidabili alla terapia in Sperimentazione, per verifica preliminare dei criteri di inclusione/esclusione;
- compilazione di un listato dei pazienti pre-screenati;
- registrazione delle motivazioni più rilevanti alla base della non candidabilità dei pazienti.

A fronte dello svolgimento delle attività di pre-screening come sopra descritto, e del conseguente corretto arruolamento di pazienti in conformità con le procedure del Protocollo, il Promotore erogherà alla Azienda l'importo forfetario e onnicomprensivo pari ad Euro 500,00 (cinquecento/00) + IVA. Tale importo sarà versato in occasione del pagamento della prima rata del corrispettivo per le attività svolte.

Il Promotore provvederà, inoltre, a rimborsare all'Azienda tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche non previste nel Protocollo o 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 come da tariffario dell'Azienda siano stati tempestivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto al Promotore (fermo restando l'anonimato del paziente).

3.2 L'Azienda concorda che gli importi di cui sopra remunerano e compensano l'Azienda di tutte le attività, oneri fissi, nonché compensi al personale coinvolto nella conduzione della Sperimentazione e gli esami clinici necessari previsti dal Protocollo, e che sono pertanto onnicomprensivi di qualsiasi somma dovuta a qualunque titolo all'Azienda per la Sperimentazione condotta presso il Centro Sperimentale. L'Azienda dichiara fin da ora che con la riscossione di quanto previsto ai punti che precedono, avrà null'altro da pretendere nei confronti del Promotore per lo svolgimento della Sperimentazione ed in riferimento ai risultati della stessa.

3.3 Il contributo totale previsto sarà erogato solo per il numero di pazienti richiesto dal Promotore ai sensi dell'Art.1.1, che avranno effettuato tutte le visite ed esami previsti dal Protocollo. Nel caso il paziente non sia completato o per i motivi di cui all'Art. 10, il presente Contratto fosse terminato anticipatamente, sarà erogato un contributo parziale, corrispondente alle attività svolte secondo quanto previsto all'Art.3.1 sopra.

Nel caso sia arruolato un numero di pazienti superiore a quello previsto nell'Art.1.1, sarà riconosciuto il compenso solo se l'incremento del numero di pazienti arruolati sarà stato previamente autorizzato per iscritto dal Promotore.

Nessun compenso sarà erogato a fronte di attività svolte in violazione del Protocollo (eccetto che gli errori siano oltre il ragionevole controllo dello Sperimentatore) o per attività non svolte per mancata presentazione del paziente alla visita di controllo.

3.4 I compensi dovuti in base al numero di pazienti arruolati e alle attività svolte, secondo quanto previsto all'Art.3.1 sopra, saranno conteggiati da parte del Promotore alla fine di ogni anno e comunicati all'Azienda entro i primi 2 mesi dell'anno successivo, al fine dell'emissione della relativa fattura.

I pagamenti saranno effettuati tramite bonifico bancario, a 30 (trenta) giorni data ricevimento fattura.

ARTICOLO 4. RIUNIONI DEGLI SPERIMENTATORI ("Investigators Meetings")

L'Azienda, e per essa il Centro Sperimentale, prende atto che potrà essere necessaria la partecipazione dello Sperimentatore e/o dei suoi Collaboratori a riunioni organizzate dal Promotore per verificare lo svolgimento della Sperimentazione o per risolvere eventuali problemi insorti nel corso della stessa. Rimane ben inteso che le spese di viaggio e soggiorno saranno a carico del Promotore.

ARTICOLO 5. RESPONSABILITÀ E GARANZIE

5.1 Il Promotore, l'Azienda, lo Sperimentatore ed i Collaboratori sono responsabili autonomamente per ogni eventuale inosservanza di disposizioni di legge imputabile a ciascuno di essi.

5.2 Ferma restando la responsabilità civile del Promotore nei confronti dei pazienti, come descritta nel successivo Art.5.4, in nessun caso il Promotore potrà essere ritenuto responsabile in relazione a qualsiasi controversia, pretesa o richiesta di risarcimento danni derivanti da:

(i) dichiarazioni o garanzie relative al Farmaco Sperimentale diverse da quelle contenute

- nell'Informativa per il paziente;
- (ii) attività di ricerca o sperimentazione non espressamente contemplate dal Protocollo.

5.3 Lo Sperimentatore e i Collaboratori, e per essi l'Azienda, s'impegnano nello svolgimento dell'attività di Sperimentazione a rispettare le disposizioni del Decreto Legislativo 196 del 30.06.2003, dell'Autorizzazione 2/2014 del Garante per la tutela dei dati delle persone nonché delle Linee Guida emanate dal Garante per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali (Del. 52 del 24/07/2008). Sono tenuti a dare ai pazienti potenzialmente arruolabili le più ampie informazioni sulla conduzione e finalità della Sperimentazione, a raccogliere il loro preventivo consenso informato scritto, riguardante sia l'arruolamento nella Sperimentazione, sia il trattamento dei loro dati personali e a trattare i loro dati nei modi e con le cautele previsti dalle norme di legge in vigore.

5.4 Ai sensi delle normativa in materia, il Promotore dichiara che la Sperimentazione è coperta da polizza "Responsabilità Civile Terzi e Prodotti derivante da sperimentazioni cliniche in Italia", stipulata con Carraig Insurance Ltd.. Nell'ambito di questa polizza la Compagnia di Assicurazione si impegna a pagare per conto del Promotore le somme che il Promotore stesso e/o gli sperimentatori e gli ospedali, i dottori loro dipendenti, i medici indipendenti ed i dottori non strutturati, siano legalmente obbligati a pagare in relazione alla responsabilità civile a loro derivante per danni ai pazienti derivanti dalla Sperimentazione, con i seguenti massimali: Euro 1.550.000,00 per ciascun paziente e come richiesto dalla legge Euro 10.000.000,00 per Protocollo. Le richieste di risarcimento che superano il limite previsto sono a carico del Promotore. La polizza non prevede l'applicazione di alcuna franchigia né l'annullamento anticipato a seguito di sinistro. La polizza copre i danni causati dalla Sperimentazione manifestatisi e denunciati entro dieci anni dalla data di conclusione della Sperimentazione.

ARTICOLO 6. PROPRIETÀ E DIRITTO DI SFRUTTAMENTO

6.1 L'Azienda, e per essa il Centro Sperimentale e lo Sperimentatore, espressamente convengono che il Farmaco Sperimentale, il Protocollo, il Dossier per lo Sperimentatore ed ogni altro elemento, dato clinico e informazione trasmessi dal Promotore per lo svolgimento della Sperimentazione, così come i risultati della stessa, sono, senza alcuna limitazione territoriale e temporale, di proprietà esclusiva del Promotore e del Gruppo Sanofi, e dovranno essere resi liberamente accessibili agli stessi.

6.2 Il Promotore potrà utilizzare e/o sfruttare liberamente i risultati della Sperimentazione senza che alcuna remunerazione sia dovuta all'Azienda o allo Sperimentatore, restando espressamente convenuto che la titolarità di tali diritti in capo al Promotore è legittima e trova il suo corrispettivo nei compensi pattuiti nel presente Contratto.

ARTICOLO 7. RISERVATEZZA

7.1 L'Azienda manterrà le informazioni correlate alla Sperimentazione (Protocollo, dossier del Farmaco Sperimentale, etc.), nonché i risultati stessi della Sperimentazione, di seguito le "Informazioni Riservate", nel più stretto riserbo e non divulgherà tali Informazioni Riservate a terzi senza il consenso del Promotore.

L'Azienda garantisce che l'obbligo alla riservatezza sarà esteso allo Sperimentatore e ai suoi Collaboratori. I presenti obblighi di riservatezza e confidenzialità rimarranno in vigore finché

le informazioni non saranno rese di dominio pubblico da parte del Promotore.

7.2 Fermo restando quanto sopra, è autorizzata la divulgazione delle Informazioni Riservate :

- ai componenti del Comitato Etico, essendo gli stessi sottoposti ai medesimi obblighi di confidenzialità;
- alle Autorità Regolatorie;
- qualora le Informazioni Riservate debbano essere rese pubbliche ai sensi di una disposizione normativa imperativa o per ordine di una pubblica autorità, purché l'Azienda o il Centro Sperimentale o lo Sperimentatore ne diano tempestivamente comunicazione scritta al Promotore.

ARTICOLO 8. RISULTATI DELLA SPERIMENTAZIONE E PUBBLICAZIONI

Il Promotore, garantisce la divulgazione dei dati, secondo quanto previsto dal DM 12 maggio 2006, DM 21 dicembre 2007 e successivi aggiornamenti.

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 allo Sperimentatore.

Poiché la Sperimentazione si svolge in numerosi centri a livello internazionale, secondo gli standard scientifici la pubblicazione dei risultati ottenuti presso il singolo Centro Sperimentale non può avvenire prima della prima pubblicazione multicentrica, affinché siano ricevuti, elaborati e analizzati tutti i dati di tutti i centri partecipanti. Se tale pubblicazione non avviene entro dodici (12) mesi dalla chiusura completa della Sperimentazione, lo Sperimentatore potrà presentare o pubblicare i risultati ottenuti presso l'Azienda, previo consenso del Promotore; il consenso non potrà essere negato senza ragionevoli motivi. A tal fine, lo Sperimentatore sottoporrà al Promotore almeno 60 giorni in anticipo, ciò che intende presentare o pubblicare. Il Promotore avrà 45 giorni, dal ricevimento del manoscritto, per revisione e commenti. Inoltre, se richiesto dal Gruppo Sanofi, la diffusione o pubblicazione sarà ritardata per un tempo limitato non superiore a novanta (90) giorni, al fine di permettere al Gruppo Sanofi di depositare domanda di brevetto o di mettere in atto quanto necessario per assicurare e preservare i suoi diritti di proprietà intellettuale e industriale.

Lo Sperimentatore non utilizzerà il nome del Promotore e/o dei suoi dipendenti in materiali pubblicitari o promozionali o in pubblicazione senza il consenso preventivo scritto del Promotore. Il Promotore non utilizzerà il nome dell'Azienda e/o del Centro Sperimentale e/o dello Sperimentatore e/o dei Collaboratori in materiali pubblicitari o promozionali senza il loro consenso preventivo scritto.

Il Gruppo Sanofi ha il diritto di pubblicare in qualsiasi momento i risultati della Sperimentazione.

ARTICOLO 9. DURATA

Il presente Contratto avrà inizio dal giorno della sua sottoscrizione e, salvo anticipato scioglimento per mutuo consenso o risoluzione nei casi infra previsti, terminerà al momento della chiusura ufficiale del Centro Sperimentale e risoluzione delle *queries*.

ARTICOLO 10. RECESSO E RISOLUZIONE

10.1 Ciascuna delle Parti avrà la facoltà di recedere anticipatamente dal presente Contratto previa comunicazione scritta da trasmettere all'altra Parte, a mezzo raccomandata A.R., almeno 30 giorni prima della data in cui il recesso diventa efficace.

10.2 Il Promotore avrà altresì la facoltà di recedere anticipatamente dal presente Contratto senza alcun preavviso qualora lo Sperimentatore non abbia arruolato almeno uno (1) paziente entro tre (3) mesi dall'apertura del Centro Sperimentale.

10.3 In caso di cessazione anticipata del Contratto dovuta all'esercizio di una Parte della facoltà di recesso, saranno fatte salve le spese già sostenute e gli impegni assunti alla data dell'invio della comunicazione di recesso, con espressa esclusione di qualsiasi risarcimento per mancato guadagno.

10.4 Il Contratto si risolverà ipso iure con l'avverarsi di una delle seguenti condizioni:

- (i) qualora lo Sperimentatore, pur avendo ricevuto il Farmaco Sperimentale e tutti i mezzi e le informazioni necessari per condurre la Sperimentazione, non abbia arruolato alcun paziente prima del termine del periodo di arruolamento;
- (ii) qualora nel corso della Sperimentazione, emergano dati negativi sul rapporto benefici/rischi del Farmaco Sperimentale e/o, in generale sulla sicurezza e benessere dei pazienti arruolati;
- (iii) qualora le autorità competenti richiedano l'interruzione della Sperimentazione;
- (iv) qualora non sia possibile, per qualsiasi motivo, sostituire lo Sperimentatore, ai sensi dell'Art.2.4 e/o lo Sperimentatore (iniziale o sostitutivo) non rispetti gli obblighi fondamentali, quali (a titolo esemplificativo) il Protocollo, le linee guida ICH di buona pratica clinica, la normativa Europea ed Italiana in materia di sperimentazione clinica e di tutela dei dati personali.

Il Promotore comunicherà per iscritto all'Azienda e al Comitato Etico il verificarsi di una delle suddette condizioni risolutive e quindi la cessazione contestuale del Contratto.

10.5 Ciascuna Parte potrà inoltre risolvere immediatamente, con comunicazione per mezzo di raccomandata A.R. e senza ulteriore preavviso, il presente Contratto qualora l'altra Parte sia inadempiente anche ad una sola delle proprie obbligazioni e non abbia rimediato all'inadempimento nel termine di 30 giorni dal ricevimento della relativa diffida a adempiere, trasmessa dalla Parte non inadempiente per mezzo di raccomandata A.R..

10.6 In ogni caso di cessazione anticipata del Contratto (eccetto nei casi di cui ai punti 10.2 e 10.4(i) sopra):

- il Promotore corrisponderà all'Azienda la quota parte del corrispettivo dovuta alla data di cessazione, in base al numero dei pazienti inclusi e valutabili per i quali sia stata completata la registrazione dei dati nella eCRF e allo schema di pagamento di cui all'Art. 3.1;
- lo Sperimentatore dovrà garantire l'adeguata assistenza medica ai pazienti tuttora arruolati nella Sperimentazione e il completamento o la sospensione del trattamento con il Farmaco Sperimentale secondo quanto previsto dal Protocollo;
- lo Sperimentatore dovrà completare la registrazione delle e-CRF fino alla data di cessazione anticipata.

ARTICOLO 11. VARIE

Permanenza dell'efficacia delle disposizioni contrattuali - Le Parti si danno reciprocamente atto che al termine naturale o anticipato del presente Contratto, rimarranno

