ALLEGATO "A"

18

14 GEN. 2015

CONTRATTO PER SPERIMENTAZIONE CLINICA

TRA

L'Azienda U.S.L. N. 8 di Cagliari (qui di seguito per brevità denominata "Azienda") Codice Fiscale e Partita I.V.A. N. 02261430926, con sede legale in Selargius (Su Planu), Via Piero della Francesca, 1, nella persona del Direttore Generale Dr. Emilio Simeone

E

il **Consorzio per Valutazioni Biologiche e Farmacologiche** (qui di seguito per brevità indicato come "Consorzio" o "Sponsor"), Codice Fiscale e Partita I.V.A. N. 01897720189, con sede in 27100 Pavia, Via Luigi Porta, 14, rappresentato dall'Amministratore Delegato Dr. Donato Bonifazi

premesso che

- è interesse del Consorzio effettuare una sperimentazione denominata "Studio clinico multicentrico, randomizzato, in aperto, controllato, randomizzato, in aperto, controllato, di non-inferiorità per valutare l'efficacia e la sicurezza del deferiprone in confronto al deferasirox in pazienti pediatrici di età compresa tra 1 mese e 18 anni non compiuti affetti da emoglobinopatie trasfusione-dipendenti" (di seguito denominato "DEEP-2" o "sperimentazione");

- il Consorzio ha chiesto all'Azienda la pertinente autorizzazione a svolgere la sopra descritta sperimentazione clinica individuando lo sperimentatore principale nella Dr.ssa Raffaella Origa operante c/o Clinica Pediatrica II, ASL 8 Cagliari Ospedale Microcitemico;

- il Consorzio ha ottenuto il Parere Unico espresso dal Comitato Etico Indipendente Locale del Centro Coordinatore Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello di Palermo in data 02/08/2012;

- che il Comitato Etico AO Cagliari, nella seduta del _____, con verbale _____ ha espresso il proprio parere favorevole all'esecuzione della sperimentazione in oggetto;

- la suddetta sperimentazione è parte del progetto "DEferiprone Evaluation in Paediatrics" (di seguito denominato "Progetto" o "Progetto DEEP"), approvato dalla Commissione Europea nell'ambito del Settimo Programma Quadro per la Ricerca e lo Sviluppo Tecnologico e descritto nel FP7 – Grant Agreement N. 261483 sottoscritto da tutti i Beneficiari del progetto;

- il Consorzio è Beneficiario Coordinatore del Progetto DEEP;

- l'Azienda partecipa allo stesso Progetto DEEP in qualità di Terza Parte del Beneficiario Azienda Ospedaliera di Padova (AODP);

- al Consorzio, tra l'altro, spetta il compito di distribuire agli altri Beneficiari diretti il finanziamento ricevuto dalla Commissione Europea;

- all'AODP, in qualità di Beneficiario con Terze Parti, tra l'altro, spetta il compito di rimborsare le attività delle proprie Terze Parti come elencate nel Grant Agreement e secondo le modalità descritte in un Accordo stipulato con ogni sua Terza Parte;

- il Consorzio ha incaricato la seguente Contract Research Organisation (CRO): BIOIKÒS FARMA SrL, con sede in 40122 Bologna, via G. Leopardi 6, Partita IVA 04168790378 per supportare parte delle attività;

- si prende atto delle disposizioni vigenti in materia di esecuzione delle sperimentazioni cliniche con particolare riguardo al DM 15/07/1997 e si stabilisce pertanto di dover procedere alla definizione di un accordo contrattuale con cui regolamentare i rapporti tra le parti;

si conviene e si stipula quanto segue

Art. 1

Le premesse e gli eventuali allegati si intendono parte integrante del presente atto.

Art. 2

L'Azienda autorizza ai sensi di legge la Dr.ssa Raffaella Origa, Dirigente Medico c/o Clinica Pediatrica II, ASL 8 Cagliari, Centro Regionale Microcitemie DH Talassemici ASL N.8 Cagliari a condurre la sperimentazione dal titolo specificato in premessa. Detto responsabile della sperimentazione sarà coadiuvato, nell'esecuzione della sperimentazione, dal personale medico strutturato designato e supervisionato dal medesimo, d'ora in avanti denominati co-sperimentatori, che al riguardo abbiano dato la propria disponibilità e il cui elenco sarà tenuto aggiornato dallo sperimentatore stesso.

Il Consorzio ha nominato un Trial Management Team per lo studio DEEP-2 composto dai seguenti componenti:

- Dott. Donato Bonifazi: Trial Leader;
- Dott.ssa Laura Mangiarini: referente per la conduzione scientifica;
- Dott.ssa Rachele Giuliani: referente drug management;
- Dott.ssa Arianna Gambino: referente data management;
- Dr.ssa Beatrice Pantaleo: referente technical operations.

L'Azienda accetta le visite di monitoraggio che verranno eseguite da parte della Bioikos Farma SrL, al fine di verificare il corretto andamento della sperimentazione.

Art. 3

La sperimentazione clinica sarà eseguita secondo i principi etici fissati dalla dichiarazione di Helsinki e successive modifiche, in conformità a quanto stabilito dalla Buona pratica Clinica, dalle disposizioni normative applicabili secondo le clausole del protocollo, visionato ed accettato dal responsabile della sperimentazione, e in ottemperanza a quanto disposto dal Comitato Etico nonché nel pieno rispetto del Decreto Legislativo 211/2003 e, per quanto applicabile, al Decreto Legislativo 196/2003.

Art. 4

Lo sperimentatore responsabile, prima di iniziare la sperimentazione clinica, deve acquisire dal paziente il prescritto documento di consenso informato scritto nonché espresso consenso al trattamento dei dati personali.

Art. 5

Il Consorzio si impegna a fornire gratuitamente, per tutta la durata della sperimentazione e nella quantità preventivata, il farmaco sperimentale (IMP test). Le quantità saranno adeguate alla numerosità della casistica trattata.

Art. 6

La presente Convenzione prevede da parte dell'Azienda l'arruolamento di un numero di 7 pazienti, che completino il protocollo di ricerca che prevede, in particolare, gli esami elencati in Tabella 1, allegata. A seguito della stipula con l'Azienda Ospedaliera di Padova di un apposito Accordo di Terza Parte, la stessa Azienda Ospedaliera di Padova, nell'ambito del proprio budget progettuale, rimborserà l'Azienda per i costi pertinenti allo studio DEEP-2, effettivamente sostenuti e debitamente documentati, fino ad un massimo di € 7.300 per ogni paziente

valutabile. Nel caso di pazienti che non completino l'intero periodo di studio, l'Azienda Ospedaliera di Padova riconoscerà all'Azienda un rimborso riferito alla durata effettiva di partecipazione.

Gli importi verranno corrisposti all'Azienda secondo quanto stabilito nell'Accordo di Terza Parte stipulato con l'Azienda Ospedaliera di Padova. Nessun rimborso potrà essere richiesto per costi sostenuti in data antecedente all'entrata in vigore di tale Accordo. L'Azienda non riceverà alcun rimborso diretto dal Consorzio.

Art. 7

Il Consorzio, conformemente alle leggi vigenti, ha acceso idonea polizza assicurativa, stipulata con la compagnia di assicurazione HDI Gerling Industrie Versicherung AG Rappresentanza Generale per l'Italia in data 01/08/2012, con decorrenza dal 01/11/2012 e scadenza il 31/12/2015, per il risarcimento dei danni cagionati ai soggetti dell'attività di sperimentazione, a copertura della responsabilità civile degli Sperimentatori e del Promotore della sperimentazione (art. 3 comma 1 lettera f) del Decreto Legislativo 24/06/03 n.211).

Il Consorzio solleva l'Azienda ed il personale da essa dipendente da ogni responsabilità connessa alla sperimentazione, salvo il caso di danni imputabili a dolo degli sperimentatori o di altro personale dipendente dall'Azienda, secondo quanto previsto dall'art.3 comma 1 lettera f) e dal comma 3 del Decreto Legislativo N. 211/2003, al DM del 14 luglio 2009 e comunque dalla normativa vigente; resta salva l'eventuale più ampia copertura assicurativa garantita dalle polizze stipulate. Il Consorzio si impegna ad inviare copia del rinnovo della polizza per tutta la durata dello studio.

Art. 8

Il presente atto avrà inizio dal giorno della sua sottoscrizione e terminerà al momento della conclusione del programma di ricerca prevista per il 31 dicembre 2014. Per il completo raggiungimento degli obiettivi è in corso una richiesta di proroga del Progetto alla Commissione Europea, il cui esito sarà tempestivamente comunicato all'Azienda.

Dal presente atto ciascuna parte potrà tuttavia recedere prima della scadenza, dando un congruo preavviso mediante raccomandata con avviso di ricevimento. In caso di recesso anticipato il Consorzio assisterà al rimborso all'Azienda, da parte dell'Azienda Ospedaliera di Padova, delle spese non revocabili che l'Azienda documenti di avere già sostenuto per l'utile esecuzione della sperimentazione.

Nessun'altra pretesa potrà essere avanzata dalle parti in conseguenza dell'anticipata cessazione dell'atto.

Art. 9

L'Azienda e lo sperimentatore si impegnano a mantenere segrete tutte le informazioni, ricevute dal Consorzio, o comunque acquisite nel corso della sperimentazione, sul prodotto o sui risultati della sperimentazione stessa. Questi ultimi dovranno essere sempre discussi dal medico responsabile della sperimentazione (e/o gruppo di ricerca) insieme ad un rappresentante del Consorzio. Qualsiasi presentazione formale o pubblicazione di dati, in qualunque modo legati alla sperimentazione oggetto di questa Convenzione, dovrà essere realizzata in veste di pubblicazione comune tra il personale medico-scientifico coinvolto nel Progetto DEEP e dovrà essere realizzata rispettando le regole definite dalla Commissione Europea nell'ambito del Settimo Programma Quadro.

L'Azienda, e per essa lo sperimentatore, e il Consorzio si impegnano inoltre a trattare i dati personali di cui vengano per qualsiasi motivo a conoscenza durante la sperimentazione, in conformità di quanto disposto dal decreto 196/2003 in materia di protezione dei dati personali e successive modifiche ed integrazioni.

A tal fine si precisa che ai sensi e a tutti gli effetti del D.lgs. 196/2003 "Codice in materia di protezione dei dati personali", nonché della Deliberazione del Garante (Del. 52 del 24/7/08), il Consorzio e l'Azienda, sono ciascuno, per gli ambiti di propria competenza, Titolari autonomi

delle operazioni di trattamento di dati correlate all'effettuazione della sperimentazione oggetto della presente Convenzione.

Art. 10

Il responsabile della sperimentazione terrà informato il Consorzio sull'andamento della ricerca e provvederà a comunicare allo stesso l'eventuale verificarsi, nel corso della sperimentazione, di eventi avversi o effetti collaterali gravi direttamente od indirettamente correlabili alla somministrazione del farmaco ai pazienti osservati.

Art. 11

In caso di conflitto tra il Protocollo e il presente accordo, il Protocollo ha la precedenza per le questioni in materia scientifica e conduzione dello studio. Per tutti gli altri conflitti, la precedenza va ai termini del presente accordo. Per tutte le controversie derivanti dall'interpretazione ed esecuzione del presente contratto, non risolvibili mediante bonario componimento, sarà competente il Foro di Cagliari.

Art. 12

Ogni rilevante modifica della presente convenzione dovrà essere formalizzata per iscritto. Il presente atto viene firmato dalle parti contraenti e sottoscritto per consenso dal responsabile della sperimentazione. Le spese di bollo e di registrazione, in caso d'uso, sono a carico della Parte che ne farà richiesta.

Per l'Azienda U.S.L. n. 8

IL Direttore Generale

~~Dott. Emilio Simeone~~

IL COMMISSARIO STRAORDINARIO
Dott.ssa Savina Ortu

Il Consorzio per Valutazioni Biologiche e Farmacologiche

L'Amministratore Delegato

Dr. Donato Bonifazi

Il Responsabile della Sperimentazione (per consenso)

Dr.ssa Raffaella Origa

ALLEGATO ALLA DELIBERAZIONE

N. 18 DEL 14 GEN. 2015

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO
(Dott. Sergio Salis)

IL DIRETTORE SANITARIO
(Dott. Ugo Sicuelli)

IL COMMISSARIO STRAORDINARIO
Dott.ssa Savina Ortu

Il presente allegato è composto da n° 05 fogli di n° 05 pagine

Tabella 1:
ELENCO ESAMI DIAGNOSTICO-LABORATORISTICI PREVISTI DAL PROTOCOLLO DI STUDIO (v2.2) E NUMERO DI VOLTE IN CUI VENGONO EFFETTUATI DA CIASCUN PAZIENTE DURANTE L'INTERA DURATA DELLA SPERIMENTAZIONE:

ESAME	FREQUENZA	SPECIFICHE
Test di gravidanza	2 volte (V1 e V15), ed ogni qualvolta si sospetta una gravidanza)	
Esame fisico	(15 volte) V1, V3-V16	
Prelievo di sangue per la Farmacocinetica – esame centralizzato	1 volta (V15)	l'analisi è condotta a livello centralizzato (i campioni vengono conservati in freezer a -80°C e spediti secondo indicazioni del laboratorio centralizzato presso Leiden/Amsterdam Center for Drug Research (LACDR), Division of Pharmacology at the University of Leiden. La spedizione verrà ordinata 1 o 2 volte in tutto il periodo di partecipazione allo studio del Centro
Risonanza magnetica epatica	2 volte (V3 e V15)	solo per i pazienti che non richiedono sedazione
Risonanza magnetica cardiaca	3 volte (V3, V9 e V15)	Solo per pazienti >10 anni che non richiedono sedazione
ECG	6 volte (V1, V3, V6, V9, V12, V15)	
Esame completo Urine	14 volte (V1, V3-V15)	ESAME CHIMICO-FISICO DELLE URINE: Peso specifico, Glucosio, Ph, Hb, Corpi chetonici, Proteine, Bilirubina, Creatinina urinaria, Rapporto Albumina/creatinina ESAME MICROSCOPICO DEL SEDIMENTO: Emazie, Muco
Ematologia	Tutti i parame5tri 14 volte (V1, V3-V15), eccetto diversamente indicato alla voce specifica*	Emoglobina; RBC; Conta reticolociti; Ematocrito; Conta WBC; RBC nucleati; WBC corretti; Linfociti; Monociti; Eosinofili; Basofili; Piastrine; *Conta neutrofili assoluta: 51 →volte (1 volta durante V1 e V2; 1 volta ogni settimana nei mesi da V3 a V15)
Biochimica	14 volte (V1, V3-V15), se non diversamente indicato alla voce specifica*	Ferritina sierica locale; Urea; Glucosio; Sodio; Potassio; Cloro; Calcio; Albumina; Fosforo; Proteina totale; Acido urico; GGT *Creatinina sierica, *Clearance Creatinina sierica (19 volte, 2 volte durante V1 e 1 volta durante V2; 1 volta ogni settimana nel primo mese dopo V3 e 1 volta ad ogni visita da V4 a V15) *Bilirubina totale; *Bilirubina diretta; *ALP; *AST; *ALT (15 volte) - (V1, V3; (V3+15); V4 -V15)
Prelievo di sangue per la Ferritina – esame centralizzato	5 volte (V3, V6, V9,V12)	l'analisi è condotta a livello centralizzato (i campioni vengono conservati in freezer a -80°C e spediti secondo indicazioni del laboratorio centralizzato presso Laboratorio Diagnosi Prenatale di Talassemia ed Ematologia II Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia – Cervello, Palermo. La spedizione verrà ordinata ogni 6/8 mesi o, in ogni caso, al raggiungimento dei 250 campioni raccolti.
Sierologia per epatite	2 volte (V1 e V15)	Epatite B screening (HBsAg e HBsAb) Epatite C HCV RNA (quantitativa)
Test oculare e audiometrico	2 volte (V3 e V15)	
Stadiazione puberale	3 volte (V3, V9, V15)	

Ministero dell'Economia e delle Finanze
MARCA DA BOLLO
€16,00
SEDICI/00
Agenzia Entrate
00006440 00000684 WBZ14001
00095773 19/09/2014 13:20:52
4578-00088 43569398490109 71
IDENTIFICATIVO 01130765181310
U 1 13 076518 131 0

3L