



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Deliberazione n. 1203

del 23-11-2021

Stipula della convenzione economica tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Gastroenterologia e la Società AstraZeneca S.p.A. che agisce in nome e per conto del Promotore AstraZeneca AB per la conduzione di una sperimentazione clinica su medicinali dal titolo: "STUDIO DI FASE 2B/3, MULTICENTRICO, RANDOMIZZATO, IN DOPPIO CIECO, CONTROLLATO VERSO PLACEBO E FARMACO ATTIVO, DELLA DURATA DI 52 SETTIMANE, SENZA SOLUZIONE DI CONTINUITÀ, A GRUPPI PARALLELI PER VALUTARE L'EFFICACIA E LA SICUREZZA DI BRAZIKUMAB NEI PARTECIPANTI AFFETTI DA MORBO DI CROHN ATTIVO DA MODERATO A GRAVE (INTREPID STUDIO DI INDUZIONE). PROT. D5271C00001 - CODICE EUDRACT 2018-004346-42; SPERIMENTATORE: DOTT. MARIA CAPPELLO

DIREZIONE GENERALE

Il Responsabile dell'Ufficio Atti deliberativi e
Collegio Sindacale
Sig.ra Grazia Scalici

Area Gestione Economico - Finanziaria

Autorizzazione spesa n.

Del

Conto di costo _____

NULLA OSTA in quanto conforme alle norme di contabilità

Il Responsabile dell'Area Gestione

Economico - Finanziaria

Ai sensi del DPR n. 445/2000 e ss.mm.ii. e la Legge 241/90 e ss.mm.ii. e L.R. 7/2019, il sottoscritto attesta la regolarità della procedura seguita e la legalità del presente atto, nonché l'esistenza della documentazione citata e la sua rispondenza ai contenuti esposti.

Il Responsabile dell'Unità proponente:

Il Commissario Straordinario
Ing. Alessandro Caltagirone

Ai sensi del D.A. n.599 dell'01 luglio 2020
Con l'intervento, per il parere prescritto dall'art. 3 del D.L.vo n. 502/92
così come modificato dal D.L.vo n. 517/93 e dal D.L.vo n. 229/99
del Direttore Amministrativo dott. Santo Naselli
Svolge le funzioni di segretario verbalizzante
Sig.ra Grazia Scalici



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Delibera n. 1203 del 23-11-2021

IL COMMISSARIO STRAORDINARIO

- VISTA** La legge dell'08.11.2012 n. 189, con la quale prevede che ciascuna delle regioni provveda, entro il 30 giugno 2013, a riorganizzare i Comitati Etici istituiti nel proprio territorio, attribuendo a ciascun Comitato una competenza territoriale di una o più province, in modo che sia rispettato il parametro di un comitato per ogni milione di abitanti;
- VISTO** Il decreto dell'08.02.2013, del Ministero della Salute recante misure relative ai criteri per la composizione ed il funzionamento dei Comitati Etici;
- VISTO** Il Decreto dell'Assessorato delle Salute, della Regione Siciliana, n. 1360/2013, con il quale, in ottemperanza alle disposizioni indicate al comma 10, articolo 12, del D.L. 13/09/2012, n. 158, convertito, con modificazioni, dalla L. 8 novembre 2012. N. 189, si è provveduto al riordino dei Comitati Etici della Regione;
- VISTA** La delibera n. 1149 del 21.12.2016 di rinnovo del Comitato Etico Palermo 1.
- VISTA** la nota del 18.11.2009 prot. n.3277, concernente" attività professionali a pagamento richieste da terzi all'Azienda";
- VISTO** Il Verbale n.9 del 13.10.2021 del Comitato Etico Palermo 1 di approvazione dello studio clinico dal titolo: **"STUDIO DI FASE 2B/3, MULTICENTRICO, RANDOMIZZATO, IN DOPPIO CIECO, CONTROLLATO VERSO PLACEBO E FARMACO ATTIVO, DELLA DURATA DI 52 SETTIMANE, SENZA SOLUZIONE DI CONTINUITÀ, A GRUPPI PARALLELI PER VALUTARE L'EFFICACIA E LA SICUREZZA DI BRAZIKUMAB NEI PARTECIPANTI AFFETTI DA MORBO DI CROHN ATTIVO DA MODERATO A GRAVE (INTREPID STUDIO DI INDUZIONE). PROT. D5271C00001 - CODICE EUDRACT 2018-004346-42; SPERIMENTATORE: DOTT. MARIA CAPPELLO**

Sentito il parere favorevole del Direttore Amministrativo così come prescritto dall'art. 3 del D.L.vo n. 502/92, così come modificato dal D.L. n. 517/93 e dal D.Lvo 229/99;



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Per i motivi in premessa citati che qui si intendono ripetuti e trascritti

DELIBERA

Di procedere alla sottoscrizione della convenzione stipulata tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Gastroenterologia e la Società AstraZeneca S.p.A. che agisce in nome e per conto del Promotore AstraZeneca AB per la conduzione di una sperimentazione clinica su medicinali dal titolo: "STUDIO DI FASE 2B/3, MULTICENTRICO, RANDOMIZZATO, IN DOPPIO CIECO, CONTROLLATO VERSO PLACEBO E FARMACO ATTIVO, DELLA DURATA DI 52 SETTIMANE, SENZA SOLUZIONE DI CONTINUITÀ, A GRUPPI PARALLELI PER VALUTARE L'EFFICACIA E LA SICUREZZA DI BRAZIKUMAB NEI PARTECIPANTI AFFETTI DA MORBO DI CROHN ATTIVO DA MODERATO A GRAVE (INTREPID STUDIO DI INDUZIONE). PROT. D5271C00001 - CODICE EUDRACT 2018-004346-42; SPERIMENTATORE: DOTT. MARIA CAPPELLO

Di prendere atto che lo sperimentatore, ha dichiarato di accantonare i proventi derivanti dallo Sponsor per la conduzione dello studio, in attesa di determinazioni successive;

Eventuali variazioni sulla modalità di ripartizione dei proventi da parte dello sperimentatore potranno essere effettuate previa autorizzazione della Direzione Strategica;

Di prendere atto che dal compenso erogato dalla Società Farmaceutica verranno decurtate eventuali spese derivanti per l'esecuzione di indagini strumentali ed esami di laboratorio, quantificati dai Responsabili delle UU.OO. coinvolte nell'esecuzione dello studio.

Lo Sperimentatore Principale avrà cura di quantificare e contestualmente comunicare all'Area Gestione Economico-Finanziaria l'importo totale delle prestazioni effettuate ai fini, della sperimentazione.

Il Direttore Amministrativo
Dott. Sarto Naselli

Il Commissario Straordinario
Ing. Alessandro Caltagirone



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Segretario Verbalizzante

PUBBLICAZIONE

Si certifica che la presente deliberazione, per gli effetti dell'art. 53 comma 2 L.R. n. 30 del 03/11/1993, in copia conforme all'originale, è stata pubblicata in formato digitale all'albo informatico dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico a decorrere dal giorno 28-11-2021 e che nei 15 giorni successivi:

- non sono pervenute opposizioni
- sono pervenute opposizioni da _____

Il Funzionario Responsabile

Notificata al Collegio Sindacale il _____

DELIBERA NON SOGGETTA AL CONTROLLO

Delibera non soggetta al controllo, ai sensi dell'art. 4, comma 8 della L. n. 412/1991 e divenuta:

ESECUTIVA

- Decorso il termine (10 giorni dalla data di pubblicazione ai sensi dell'art. 53, comma 6, L.R. n. 30/93
- Delibera non soggetta al controllo, ai sensi dell'art. 4 comma 8, della L. n. 412/1991 e divenuta:

IMMEDIATAMENTE ESECUTIVA

Ai sensi dell'art. 53, comma 7, L.R. 30/93

Il Funzionario Responsabile

ESTREMI RISCONTRO TUTORIO

- Delibera trasmessa, ai sensi della L.R. n. 5/09, all'Assessorato Regionale Salute in data _____ prot. n. _____

SI ATTESTA

Che l'Assessorato Regionale Salute, esaminata la presente deliberazione:

- Ha pronunciato l'approvazione con atto prot. n. _____ del _____ come da allegato
- Ha pronunciato l'annullamento con atto prot. n. _____ del _____ come da allegato
- Delibera divenuta esecutiva con decorrenza del termine previsto dall'art. 16 della L. R. n. 5/09 dal _____

Il Funzionario Responsabile

CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA SU MEDICINALI

"Studio di fase 2b/3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo e farmaco attivo, della durata di 52 settimane, senza soluzione di continuità, a gruppi paralleli per valutare l'efficacia e la sicurezza di brazikumab nei partecipanti affetti da morbo di Crohn attivo da moderato a grave (INTREPID studio di Induzione). "

TRA

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" (d'ora innanzi denominato/a "Ente"), con sede legale in Via del Vespro, 129 90127 Palermo (PA) C.F. e P. IVA n. 05841790826, in persona del Legale Rappresentante, Ing. Alessandro Caltagirone, in qualità di Commissario Straordinario, (d'ora innanzi denominato/a "Ente")

E

AstraZeneca S.p.A., con sede in Basiglio –Milano 3 City (MI), in Via Ludovico il Moro 6/C - Palazzo Ferraris, C.F. e P.IVA 00735390155, in persona di un suo Procuratore Angela Pellegrino (di seguito la "Società") che agisce in nome e per conto del Promotore AstraZeneca AB, una società costituita in Svezia, (n° 556011-7482), con sede in SE-15185, Södertälje (Svezia) ("Promotore")

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

Premesso che:

- è interesse del Promotore/Società effettuare la sperimentazione clinica dal titolo: " Studio di fase 2b/3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo e farmaco attivo, della durata di 52 settimane, senza soluzione di continuità, a gruppi paralleli per valutare l'efficacia e la sicurezza di brazikumab nei partecipanti affetti da morbo di Crohn attivo da moderato a grave (INTREPID studio di Induzione). " (di seguito "Sperimentazione"), avente ad oggetto il Protocollo versione Emendamento n. 3 del 8 Marzo 2021 e suoi successivi emendamenti debitamente approvati (di seguito "Protocollo"), codice EudraCT n. 2018-004346-42 presso l'Ente, sotto la responsabilità del Dott.ssa Maria Cappello, in qualità di Responsabile scientifico della sperimentazione oggetto del presente Contratto (di seguito "Sperimentatore principale"), presso UOC Gastroenterologia ed Epatologia (di seguito "Centro di sperimentazione");
- il Promotore/Società individua quale proprio referente scientifico per la parte di propria competenza la Dott.ssa Angela Pellegrino. Il Promotore/Società può modificare il referente scientifico per la parte di propria competenza con notifica scritta all'Ente;
- il Centro Sperimentale possiede le competenze tecniche e scientifiche per la sperimentazione ed è struttura adeguata alla conduzione della sperimentazione nel rispetto della normativa vigente;

- lo Sperimentatore e i collaboratori che svolgono qualsiasi parte della Sperimentazione sotto la supervisione dello Sperimentatore (di seguito "Co-sperimentatori") sono idonei alla conduzione della Sperimentazione in conformità alla normativa applicabile, conoscono il Protocollo e le norme di buona pratica clinica e possiedono i requisiti normativi e regolamentari necessari, compreso il rispetto della normativa vigente riguardante il conflitto di interessi;
- salvo quanto eventualmente, successivamente, diversamente concordato per iscritto dalle Parti, l'Ente dovrà condurre la Sperimentazione esclusivamente presso le proprie strutture;
- l'Ente, pur essendo dotato di apparecchiature idonee all'esecuzione della Sperimentazione, riceve in comodato d'uso gratuito dal Promotore/Società, ai sensi e per gli effetti del Codice Civile, le attrezzature e/o i beni fondamentali per il buon esito della Sperimentazione, elencate all'art. 5 del presente Contratto;
- il Promotore/Società ha presentato ad AIFA (di seguito "Autorità Competente"), in virtù del D. L. n. 158 del 13 settembre 2012 ("Decreto Balduzzi"), convertito con L. n. 189 del 8 novembre 2012, nei termini previsti dalla normativa, la domanda di autorizzazione allo svolgimento della Sperimentazione;
- ai sensi dell'art. 7 del D. Lgs. n. 211 del 24 giugno 2003, in data 23 Settembre 2021, il Promotore/Società ha ottenuto il Parere Unico favorevole all'effettuazione della Sperimentazione da parte del Comitato Etico di Pavia, Comitato Etico Coordinatore della Sperimentazione per l'Italia e in data 20 Ottobre 2021 il Comitato Etico competente ha espresso parere favorevole alla conduzione della Sperimentazione, accettando il Parere Unico favorevole di cui sopra;
- ai sensi del D.M. del 14 luglio 2009, il Promotore ha stipulato la polizza assicurativa come meglio precisato al successivo art.8 del presente Contratto.

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

Art. 1 - Premesse

1.1 Le premesse, il Protocollo, anche se non materialmente accluso, e tutti gli allegati, incluso il budget (Allegato A) e il glossario relativo alla protezione dati personali (Allegato B), fanno parte integrante e sostanziale del presente Contratto.

Art. 2 - Oggetto

2.1 Il Promotore/Società affida all'Ente l'esecuzione della Sperimentazione alle condizioni indicate nel presente Contratto, in accordo col Protocollo, con gli eventuali successivi emendamenti, nonché con le modifiche al presente Contratto/budget da questi derivanti e formalizzate mediante i necessari atti di modifica tempestivamente sottoscritti.

2.2 La Sperimentazione deve essere condotta nel più scrupoloso rispetto del Protocollo, nella versione vigente, accettata dallo Sperimentatore principale e approvata dal Comitato Etico e dall'Autorità Competente, in conformità alla vigente normativa in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali e ai principi etici e deontologici che ispirano l'attività medica dei professionisti a vario titolo coinvolti.

2.3 La Sperimentazione deve essere altresì condotta in conformità ai principi contenuti nella Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la Biomedicina, nella Dichiarazione di Helsinki nella versione aggiornata, nelle vigenti regole della Buona Pratica Clinica, e in conformità delle leggi applicabili in tema di trasparenza e prevenzione della corruzione, nonché di protezione dei dati personali secondo la normativa vigente.

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

2.5 Il Promotore/Società e lo Sperimentatore principale, avendo l'obbligo di tutelare la salute dei pazienti, quando ricorrano le circostanze, 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 nella sperimentazione, ovvero interruzione dell'inclusione di nuovi soggetti), anche in assenza delle necessarie approvazioni dal parte del Comitato Etico e dell'Autorità Competente, fermo restando l'obbligo per il Promotore/Società di informare immediatamente il Comitato Etico e l'Autorità Competente, oltre che i partecipanti allo studio in merito ai nuovi eventi, alle misure intraprese e al programma di provvedimenti da adottare, completando tempestivamente le procedure previste dalla vigente normativa.

2.6 Poiché la Sperimentazione prevede l'arruolamento competitivo dei pazienti, è prevista da parte dell'Ente l'inclusione di circa 1-6 soggetti arruolati e 1-4 randomizzati, con il limite del numero massimo di 600 pazienti arruolati e 240 randomizzati nella Sperimentazione a livello globale e dei termini previsti dal Promotore/Società.

Il periodo previsto di inclusione è suscettibile di modifiche in funzione del suo andamento anche a livello internazionale. Al raggiungimento del numero totale dei pazienti previsti per l'intera Sperimentazione, l'inclusione di ulteriori pazienti verrà automaticamente chiusa, indipendentemente dal numero di pazienti inclusi presso l'Ente, a eccezione dei pazienti che hanno già fornito il loro consenso a partecipare alla Sperimentazione, a meno che essi stessi non ritirino il consenso. Il Promotore provvederà a inviare all'Ente adeguata e tempestiva comunicazione.

2.7 L'Ente e il Promotore/Società conserveranno la documentazione inerente la Sperimentazione (fascicolo permanente "*trial master file*") per il periodo di tempo secondo le specifiche indicate dalla vigente legislazione. L'Ente si impegna, alla data del presente provvedimento, a conservare la documentazione per un periodo di quindici anni. Il Promotore/Società ha l'obbligo di comunicare al Centro Sperimentale l'avvenuta scadenza del termine dell'obbligo di conservazione (*solo se richiesto*). A richiesta del Promotore/Società, dopo lo spirare del termine suddetto, le Parti potranno concordare le condizioni di un ulteriore periodo di conservazione.

2.8 L'Ente e il Promotore/Società, ciascuno per gli ambiti di propria competenza, si obbligano inoltre a conservare la citata documentazione adottando delle forme di digitalizzazione (o dematerializzazione) documentale. Indipendentemente dal fatto che l'archiviazione della

documentazione inerente la Sperimentazione riguardi o meno dati personali (di natura particolare o meno), secondo le definizioni del Regolamento (UE) n. 679/2016, l'Ente e il Promotore dovranno adottare tutte le misure fisiche e tecniche di cui all'art. 32 del citato Regolamento (UE) n. 679/2016 ed effettuare gli eventuali controlli di sicurezza previsti dalla ISO 27001 e sue successive modificazioni, a protezione di dati, informazioni e documenti (sia cartacei che elettronici). Il sistema di archiviazione adottato dovrà garantire non solo l'integrità dei dati, delle informazioni e dei documenti cartacei ed elettronici, ma altresì la loro futura leggibilità per tutto il periodo previsto dall'obbligo di conservazione. Per l'espletamento di tale obbligazione, sia il Promotore che l'Ente potranno avvalersi di soggetti esterni che gestiscano tale obbligo di archiviazione.

2.9 Il Promotore, l'Ente e lo Sperimentatore principale devono rispettare le direttive, le indicazioni, le istruzioni e le raccomandazioni impartite dal Comitato Etico e dall'Autorità competente.

Art. 3 - Sperimentatore principale e Co-sperimentatori

3.1 Lo Sperimentatore principale sarà coadiuvato nell'esecuzione della Sperimentazione dal personale, sanitario e non sanitario, nonché da eventuali collaboratori incaricati dall'Ente stesso, designati dallo stesso e operanti sotto la sua responsabilità per gli aspetti relativi alla presente Sperimentazione, che sia qualificato per la conduzione della Sperimentazione, che abbia ricevuto preventivamente adeguata formazione prevista dalla normativa vigente dal Promotore/Società e che abbia manifestato la propria disponibilità a partecipare alla Sperimentazione (di seguito Co-sperimentatori). Fermo quanto precede, non rientra nella definizione di 'Sperimentatori' il personale medico e non medico che nell'ambito della Sperimentazione svolga attività istituzionale propria (ad es. farmacisti ospedalieri che allestiscono i medicinali sperimentali).

3.2 Le Parti prendono atto che lo Sperimentatore principale è tenuto a ogni responsabilità e obbligo imposti a tale figura dalla normativa vigente in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali. Le Responsabilità dello Sperimentatore sono dettagliatamente specificate nell'allegato C "LINEE GUIDA ASTRAZENECA PER LA CONDUZIONE DELLO STUDIO CLINICO", parte integrante della presente convenzione.

3.3 Il presente rapporto intercorre tra Promotore/Società e l'Ente. Il Promotore/Società è estraneo a rapporti esistenti tra l'Ente, lo Sperimentatore principale e Co-sperimentatori, restando quindi sollevato da qualsiasi pretesa che il personale dell'Ente coinvolto nello studio dovesse avanzare in relazione alla Sperimentazione.

3.4 In relazione alla Sperimentazione oggetto del presente Contratto, è fatto divieto allo Sperimentatore principale e ai Co-sperimentatori di ricevere, direttamente o indirettamente, compensi dal Promotore/Società, così come di avere contatti o intrattenere con il Promotore/Società rapporti di qualsiasi natura, che non siano di carattere tecnico scientifico.

3.5 Qualora il rapporto tra lo Sperimentatore principale e l'Ente dovesse per qualsiasi ragione concludersi, l'Ente deve informarne tempestivamente per iscritto il Promotore/Società, indicando il nominativo di un sostituto. L'indicazione del sostituto deve essere oggetto di approvazione da parte del Promotore/Società e del Comitato Etico competente. L'Ente garantisce che il nuovo Sperimentatore principale abbia i requisiti idonei a proseguirla, accetti i termini e le condizioni del

presente Contratto e assuma l'impegno di rispettare il Protocollo nell'esecuzione della Sperimentazione. Nelle more dell'approvazione dell'emendamento sostanziale di cambio dello Sperimentatore principale, lo sperimentatore indicato dal Promotore garantisce la necessaria attività sperimentale.

Nel caso in cui il Promotore/Società non intenda accettare il nominativo del sostituto proposto dall'Ente oppure questi non proponga un sostituto, il Promotore/Società potrà recedere dal presente Contratto in accordo a quanto previsto dall'art. 7.

3.6 Lo Sperimentatore principale prima di iniziare la Sperimentazione, deve acquisire il consenso informato del paziente o del suo rappresentante legale, secondo quanto previsto dalla vigente normativa in materia di sperimentazioni cliniche, oltre che ai sensi e per gli effetti del Regolamento (UE) 2016/679 e relativa normativa italiana di adeguamento (D. Lgs. n.196 del 30 giugno 2003, così come modificato dal D. Lgs. n. 101 del 10 agosto 2018).

Deve essere prestato anche il consenso al trattamento dei dati personali ai sensi e per gli effetti della vigente normativa nazionale e comunitaria in materia di protezione dei dati personali e sue successive modificazioni, come successivamente declinato all'art. 11.

3.7 Lo Sperimentatore principale deve fornire informazioni al Promotore/Società e al Comitato Etico in merito all'andamento della Sperimentazione e comunicare tempestivamente al Promotore/Società l'eventuale verificarsi di eventi avversi seri, fatti salvi gli eventuali obblighi di segnalazione al Comitato Etico previsti dalla vigente normativa, e oltre ogni altra informazione clinica di rilievo per la conduzione dello studio indicato nel Protocollo (ad esempio gravidanza) direttamente o indirettamente correlabili all'esecuzione della Sperimentazione, secondo quanto previsto dal Protocollo della sperimentazione, dalle norme di Buona Pratica Clinica e dalla normativa applicabile in materia di farmacovigilanza e sperimentazioni cliniche di medicinali.

3.8 L'Ente garantirà che lo Sperimentatore principale si impegni altresì a garantire lo svolgimento della Sperimentazione secondo i più elevati standard di diligenza.

3.8.1 Lo Sperimentatore principale deve consegnare tutte le Schede Raccolta Dati (Case Report Forms-CRF) correttamente compilate, secondo termini e modalità previsti dal Protocollo della sperimentazione e dalla normativa applicabile, in formato cartaceo o elettronico, e comunque con tempestività come da GCP, entro i termini previsti dal Protocollo della sperimentazione.

3.8.2 Lo Sperimentatore principale si impegna altresì a risolvere le richieste di chiarimento (*queries*) generate dal Promotore/Società entro i termini previsti dal Protocollo della sperimentazione.

3.8.3 Per verificare la corrispondenza tra i dati registrati nelle Schede Raccolta Dati e quelli contenuti nei documenti originali (per es. cartella clinica), l'Ente e lo Sperimentatore principale consentono l'accesso diretto ai dati originali durante le visite di monitoraggio e nel corso di eventuali *audit* promossi da Promotore/Società e ispezioni da parte delle Autorità Competenti, incluse le modalità da remoto, purché non vengano violate le norme in materia di riservatezza e di protezione dei dati personali dei pazienti. Le parti riconoscono che la modalità di Source Data Verification e Review (SDV/SDR) da remoto è essenziale per garantire

la continuità della Sperimentazione clinica, in caso di circostanze inaspettate che portino a restrizioni o limitazioni nell'accesso alla struttura ospedaliera (ad esempio crisi di salute pubblica), nonché per la sicurezza dei pazienti che vi partecipano e l'integrità dei dati raccolti. Pertanto il Promotore/Società potrà condurre SDV/SDR da remoto tramite tecnologia Microsoft teams e previo – ove richiesto - accordo con il Medico di Studio, sentito il parere del Responsabile della protezione dei dati (Data Protection Officer, DPO) dell'Istituzione e notifica al Comitato Etico di pertinenza, fino a quando, a giudizio del Promotore/Società, sussistano restrizioni o limitazioni di cui sopra.

Ciascuna Parte si impegna a rispettare la normativa applicabile in tema di trattamento dei dati, in particolare il Regolamento (EU) 2016/679 e il d.lgs. 196/2003.

Il Promotore/Società garantisce che il Monitor, nello svolgimento del proprio compito, si atterrà alle procedure operative standard del Promotore/Società ed accederà esclusivamente alle informazioni strettamente necessarie allo svolgimento della sua attività nell'ambito della Sperimentazione. A questo scopo il Monitor che esegue attività di SDV/SDR da remoto firmerà un accordo di riservatezza che fornirà al centro sperimentale prima dell'avvio delle attività suddette.

3.8.4 L'Ente e lo Sperimentatore principale, informati con congruo preavviso, devono consentire il corretto svolgimento dell'attività di monitoraggio e di auditing presso il Centro di Sperimentazione Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Giaccone da parte del personale del Promotore/Società e da parte dell'Autorità Competente, attività effettuate per garantire la regolare esecuzione della Sperimentazione.

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

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

3.11 L'Ente o il Promotore/Società garantiscono che i campioni biologici (sangue, urine, saliva ecc.) dei pazienti coinvolti nella Sperimentazione di cui al presente Contratto saranno utilizzati esclusivamente per la Sperimentazione oggetto del presente Contratto, secondo le previsioni del Protocollo e della vigente normativa. L'eventuale conservazione e successivo utilizzo sono vincolati all'acquisizione di uno specifico consenso informato da parte del paziente (o del genitore/tutore legale), al parere favorevole del Comitato Etico, nei limiti e con le garanzie previste dalle norme vigenti e dalle linee di indirizzo di cui all'art. 1 del D. Lgs. 14 maggio 2019 n. 52.

Art. 4 - Medicinali Sperimentali e Materiali

4.1 Il Promotore/Società 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 [Brazikumab 720 mg (IV); Brazikumab 1440 mg (IV); Brazikumab 240 mg (SC); Placebo (5% p/v glucosio in acqua, NaCl 0.9 %)] e a fornire gratuitamente, gli altri farmaci previsti dal protocollo in ottemperanza al D.M. 21 dicembre 2007, Allegato 1, punto 3 Tabella I, inclusi i medicinali da utilizzarsi in associazione o combinazione tra loro, ogniqualvolta oggetto dello studio sia appunto l'associazione o combinazione (in seguito "Medicinali Sperimentali"), nonché a fornire ogni altro materiale necessario all'esecuzione della Sperimentazione (di seguito "Materiali"). Le quantità dei Medicinali Sperimentali devono essere adeguate alla numerosità della casistica trattata.

4.2 Il Promotore si impegna a valutare in buona fede, laddove possibile, richieste di fornitura di farmaco oggetto della Sperimentazione clinica al termine della sperimentazione, oltre il periodo di osservazione, per i pazienti che abbiano ottenuto una risposta clinica favorevole per i quali si ritenga opportuno, in base al giudizio clinico, proseguire fino a quando il farmaco non sarà reso disponibile tramite gli ordinari canali di dispensazione, in modo da garantire la continuità terapeutica, ove appropriato previa richiesta dello Sperimentatore principale inoltrata alla Società, in conformità alle modalità previste dal Decreto del Ministero della Salute 7 settembre 2017 ss.mm.ii., o altra normativa applicabile

4.3 I Medicinali Sperimentali devono essere inviati dal Promotore/Società alla Farmacia dell'Ente che provvederà alla loro registrazione, appropriata conservazione e consegna allo Sperimentatore principale, così come previsto dal Protocollo e dalla normativa vigente.

4.4 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, Sperimentatore principale e Centro di Sperimentazione interessato).

4.5 L'Ente e lo Sperimentatore principale devono utilizzare i Medicinali Sperimentali e i Materiali forniti dal Promotore/Società 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/Società ai sensi del presente Contratto.

4.6 I Medicinali Sperimentali scaduti o non altrimenti utilizzabili, ovvero non utilizzati al termine della Sperimentazione, saranno integralmente ritirati dal Promotore/Società (o suo incaricato) e successivamente smaltiti a sue spese.

Art. 5 - Comodato d'uso

5.1 Il Promotore/Società concede in comodato d'uso gratuito all'Ente, che accetta ai sensi e per gli effetti degli artt. 1803 e ss. c.c., gli Strumenti meglio descritti in appresso, unitamente al pertinente materiale d'uso (di seguito cumulativamente lo "Strumento"):

- Endoscopy Video Capture Kit, del valore di € 672.68
- ePRO equipment, del valore di € 197.97
- ECG, del valore di € 2268.41

La proprietà dello Strumento, come per legge, non viene trasferita all'Ente. Gli effetti del presente comodato decorreranno dalla data di consegna dello Strumento e cesseranno al termine della

Sperimentazione, quando lo Strumento dovrà essere restituito al Promotore/Società senza costi a carico dell'Ente.

Le Parti concordano altresì che gli eventuali ulteriori Strumenti ritenuti necessari alla conduzione dello studio nel corso della Sperimentazione, qualora ne ricorrano le caratteristiche e le condizioni, saranno concessi in comodato d'uso gratuito secondo la disciplina di cui al presente Contratto. L'Ente e il Promotore/Società procederanno con una convenzione specifica ovvero con un addendum/emendamento al Contratto, sul comodato qualora gli Strumenti vengano forniti dopo la stipula del presente Contratto.

5.2 Lo Strumento in questione deve essere munito di dichiarazione di conformità alle normative e direttive europee. Lo Strumento in questione verranno sottoposti a collaudo di accettazione da parte dei tecnici incaricati dell'Ente, alla presenza di un delegato del Promotore/Società, previ accordi, per le verifiche di corretta installazione e funzionalità e rispetto della normativa vigente. Al momento della consegna dei materiali forniti in comodato d'uso dal Promotore/Società all'Ente, viene redatta idonea documentazione attestante la consegna.

5.3 Il Promotore/Società si fa carico del trasporto e dell'installazione dello Strumento e si impegna a fornire, a propria cura e spese, l'assistenza tecnica necessaria per il suo funzionamento nonché eventuale materiale di consumo per il suo utilizzo, senza costi per l'Ente.

5.4 Secondo quanto previsto nel manuale tecnico dello Strumento, il Promotore/Società svolgerà, a sua cura e spese, in collaborazione con lo Sperimentatore, tutti gli interventi tecnici necessari per il buon funzionamento dell'Apparecchiatura, quali controlli di qualità, tarature e verifiche di sicurezza periodica. In caso di disfunzione o guasto dello Strumento, tempestivamente comunicati dallo Sperimentatore, il Promotore/Società procederà, direttamente o tramite personale specializzato, alla manutenzione correttiva o riparazione o sostituzione con analogo Strumento.

5.5 Il Promotore dichiara che il bene è coperto da polizza assicurativa per incendio e responsabilità civile.

5.6 Lo Strumento sarà utilizzato dal personale dell'Ente e/o dai pazienti e ai soli ed esclusivi fini della Sperimentazione oggetto del presente Contratto, conformemente a quanto previsto nel Protocollo. L'Ente si obbliga a custodire e conservare lo Strumento in maniera appropriata e con la cura necessaria, a non destinarlo a un uso diverso da quello sopra previsto, a non cedere neppure temporaneamente l'uso dello Strumento a terzi, né a titolo gratuito né a titolo oneroso, e a restituire lo Strumento al Promotore/Società nello stato in cui gli è stato consegnato, salvo il normale deterioramento per l'effetto dell'uso.

5.7 Il Promotore/Società si riserva il diritto di richiedere l'immediata restituzione dello Strumento qualora lo stesso venga utilizzato in maniera impropria o comunque in modo difforme dalle previsioni di cui al presente Contratto. Il Promotore/Società è responsabile per ogni eventuale danno che dovesse derivare a persone o cose in relazione all'uso dell'apparecchiatura in oggetto se dovuto a vizio della stessa.

5.8 In caso di furto o perdita o smarrimento dello Strumento, l'Ente provvederà tempestivamente dalla conoscenza dell'evento, alla presentazione di formale denuncia alla competente pubblica autorità con comunicazione dell'accaduto al Promotore/Società nello stesso termine. In tutti gli altri

casi di danneggiamento o distruzione, l'Ente dovrà darne comunicazione al Promotore/Società tempestivamente dalla conoscenza dell'evento. L'eventuale utilizzo fraudolento o comunque non autorizzato dovrà essere segnalato immediatamente dallo Sperimentatore principale al Promotore/Società.

In caso di danneggiamento irreparabile o furto dello Strumento, il Promotore/Società provvederà alla sostituzione dello stesso/degli stessi, senza costi per l'Ente, salvo che il fatto derivi da dolo dell'Ente.

5.9 Resta inteso che per quanto attiene agli Strumenti che saranno direttamente maneggiati o gestiti dai pazienti/genitori/tutori legali (es. diari elettronici), il Promotore/Società riconosce che l'Ente è sollevato da responsabilità derivanti da manomissione, danneggiamento o furto degli stessi Strumenti imputabili ai pazienti/genitori/tutori legali. In caso di guasto e/o smarrimento da parte del soggetto che partecipa allo studio, il Promotore/Società provvederà a proprie spese alla sostituzione dell'attrezzatura; l'Ente si farà carico della consegna dell'attrezzatura al destinatario, compresa la registrazione e la consegna delle istruzioni del Promotore/Società, nonché del ritiro al momento dell'uscita, per qualsiasi ragione avvenuta, del soggetto dallo studio; l'Ente si farà inoltre carico di informare tempestivamente il Promotore/Società per qualunque mancata restituzione dell'attrezzatura da parte del soggetto che partecipa allo studio.

5.10 L'autorizzazione alla concessione in comodato d'uso gratuito dello Strumento è stata rilasciata dall'Ente a seguito delle e secondo le proprie procedure interne.

Art. 6 - Corrispettivo

6.1 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 compensazione di tutte le attività ad essa collegate, è meglio dettagliato nel Budget qui allegato (Allegato "A" parte 1).

6.2 Il Promotore/Società si impegna a corrispondere quanto dovuto ai sensi del presente articolo sulla base di quanto risulta da adeguato prospetto/rendiconto giustificativo, concordato tra le Parti. Il pagamento del compenso di cui sopra verrà effettuato con la cadenza indicata nel Budget (Allegato A) sulla base del numero dei pazienti coinvolti nel relativo periodo, dei trattamenti da loro effettuati secondo Protocollo e in presenza delle relative CRF/eCRF debitamente compilate e ritenute valide dal Promotore/Società in base alle attività svolte.

6.3 Gli esami di laboratorio/strumentali, indicati in Allegato A, richiesti dal Protocollo, così come approvato dal Comitato Etico, non graveranno in alcun modo sull'Ente in quanto effettuati centralmente.

6.4 Quanto sopra si applica anche a eventuali Soggetti arruolati nello studio in violazione dei criteri di inclusione e/o esclusione a patto che il Soggetto sia stato autorizzato a proseguire lo Studio in seguito a decisione, documentata in cartella clinica, fra lo Sperimentatore Principale e il Medico di Studio del Promotore/Società. L'Ente non avrà diritto ad alcun compenso anche per pazienti coinvolti successivamente alla comunicazione di interruzione e/o conclusione della

Sperimentazione da parte del Promotore/Società od oltre il numero massimo di soggetti da includere ai sensi del presente Contratto, ove non concordati con il Promotore/Società.

6.5 Il Promotore/Società provvederà, inoltre, a rimborsare all'Ente tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche, compresi eventuali ricoveri, non previste nel Protocollo o nei successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dai compensi sopra elencati, qualora tali attività si rendano indispensabili per una corretta gestione clinica di eventi causati dalla partecipazione del paziente alla sperimentazione. Il rimborso sarà effettuato solo a condizione che tali attività e i relativi costi vengano tempestivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto al Promotore/Società e approvati per iscritto dallo stesso, fermo restando la comunicazione in forma codificata dei dati personali del paziente.

6.6 Se nel corso dello svolgimento della Sperimentazione si rendesse necessario aumentare il supporto economico a favore dell'Ente, il Promotore/Società potrà integrare, con un addendum/emendamento, il presente Contratto, prevedendo l'adeguato aumento del Budget qui allegato.

6.7 In ottemperanza alla Legge di Bilancio 2018 (comma 909) che prevede l'obbligo della fatturazione elettronica per le cessioni di beni e per la prestazione di servizi anche tra privati, l'Ente emetterà fatture emesse in formato XML (Extensible Markup Language) e trasmesse tramite il Sistema di Interscambio (SDI).

Lo Sponsor/Società comunica i dati necessari per l'emissione della fattura elettronica:

- RAGIONE SOCIALE AstraZeneca Spa
- CODICEDESTINATARIO/PEC: ZS100U1 - apinvoicesit@astrazeneca.com
- C.F./ P.IVA 00735390155

6.8 I pagamenti effettuati per i servizi svolti dall'Ente (i) rappresentano il corretto valore di mercato di detti servizi, poiché adeguati rispetto al tariffario applicabile presso l'Ente, (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 o altre attività economiche che si generino fra le Parti. A fronte delle attività svolte o delle spese sostenute includendo i Pazienti in Sperimentazione, al cui pagamento il Promotore/Società sia tenuto, né l'Ente né lo Sperimentatore principale chiederanno altri rimborsi o corrispettivi ad altri soggetti.

Art. 7 - Durata, Recesso e Risoluzione

7.1 Il presente Contratto produrrà effetti a partire dalla data di ultima sottoscrizione ("Data di decorrenza") e rimarrà in vigore sino all'effettiva conclusione della Sperimentazione presso l'Ente, così come previsto nel Protocollo di studio, salvo eventuali modifiche concordate tra le Parti. Fermo restando quanto sopra, il presente Contratto produrrà i suoi effetti a seguito del rilascio di formale autorizzazione da parte dell'Autorità Competente.

7.2 L'Ente si riserva il diritto di recedere dal presente Contratto mediante comunicazione scritta e con preavviso di 30 giorni da inoltrare al Promotore/Società con raccomandata A.R. o PEC. nei casi di:

- insolvenza del Promotore/Società, proposizione di concordati anche stragiudiziali con i creditori del Promotore/Società o avvio di procedure esecutive nei confronti del Promotore/Società
- cessione di tutti o di parte dei beni del Promotore/Società ai creditori o definizione con gli stessi di un accordo per la moratoria dei debiti.

Il preavviso avrà effetto dal momento del ricevimento da parte del Promotore/Società della comunicazione di cui sopra.

7.3 Il Promotore/Società, ai sensi dell'art. 1373, comma secondo, Codice Civile, si riserva il diritto di recedere dal presente Contratto in qualunque momento per giustificati motivi mediante comunicazione scritta inviata a mezzo raccomandata A.R. o PEC, con preavviso di 30 giorni. Tale preavviso avrà effetto dal momento del ricevimento da parte dell'Ente di detta comunicazione.

In caso di recesso del Promotore/Società sono comunque fatti salvi gli obblighi assunti e le spese effettuate dall'Ente alla data della comunicazione di recesso. In particolare, il Promotore/Società 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 (*ove applicabile*, incluse le spese sostenute dall'Ente nei confronti dei pazienti-partecipanti), nonché i compensi sino a quel momento maturati.

In caso di recesso anticipato, il Promotore/Società ha diritto di ricevere, quale proprietario a titolo originario, tutti i dati e risultati, anche parziali, ottenuti dall'Ente nel corso della Sperimentazione e anche successivamente, se derivanti da o correlati a essa.

7.4 Ciascuna delle Parti può interrompere la Sperimentazione in qualunque momento con effetto immediato, rispettando quanto previsto dal comma 5 dell'art. 2, 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 caso di interruzione della Sperimentazione, il Promotore/Società corrisponderà all'Ente i rimborsi delle spese e i compensi effettivamente maturati e documentati fino a quel momento.

7.5 Resta peraltro inteso che lo scioglimento anticipato del Contratto non comporterà alcun diritto di una Parte di avanzare nei confronti dell'altra pretese risarcitorie o richieste di pagamento ulteriori rispetto a quanto convenuto.

7.6 Gli effetti del presente Contratto cesseranno automaticamente ai sensi dell'art. 1454 del Codice Civile italiano nel caso in cui una delle Parti non abbia adempiuto a uno dei principali obblighi previsti dal presente Contratto entro 30 giorni dalla richiesta scritta di adempimento presentata dall'altra parte.

Resta in ogni caso salva l'applicabilità dell'art. 1218 e seguenti del Codice Civile.

7.7 In caso di risoluzione del presente Contratto, non derivante da violazioni da parte dell'Ente, questo avrà diritto al rimborso delle spese effettivamente sostenute per la Sperimentazione prima del ricevimento della notifica di risoluzione e a un compenso per i servizi proporzionale all'attività svolta sino al momento della risoluzione. L'Ente si impegna a restituire al Promotore/Società eventuali importi già liquidati e relativi ad attività non svolte.

7.8 In tutti i casi di interruzione o di risoluzione del presente Contratto, sarà attuata ogni precauzione per garantire la massima tutela dei pazienti già coinvolti, in accordo con quanto

previsto dal Protocollo approvato dal Comitato Etico, garantendo, laddove ritenuta clinicamente necessaria, la continuità terapeutica.

Art. 8 - Copertura assicurativa

8.1 Il Promotore/Società dichiara di aver stipulato adeguata polizza assicurativa (n. 390-01588223-14013, con la Compagnia HDI Global SE – rappresentante generale per l'Italia) 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). La polizza assicurativa è stata ritenuta dal Comitato Etico rispettosa dei termini di legge e adeguatamente tutelante i soggetti coinvolti nella Sperimentazione clinica.

8.2 Fatte salve le previsioni della L. 8 marzo 2017, n. 24, la copertura assicurativa fornita dal Promotore/Società è garantita rispetto alle ipotesi di responsabilità civile del Promotore/Società, dell'istituzione sanitaria sede della Sperimentazione, dello Sperimentatore principale, e degli altri Sperimentatori coinvolti presso il Centro dell'Ente.

8.3 Il Promotore/Società si fa carico delle conseguenze connesse a eventuali inadeguatezze, anche sopravvenute, della copertura assicurativa in argomento, rispetto ai requisiti di cui al DM 14.07.2009.

8.4 Il Promotore/Società in particolare, nel caso in cui intenda recedere dal Contratto, garantisce che la Società assicuratrice assicuri in ogni caso la copertura dei soggetti già inclusi nello studio clinico anche per il prosieguo della Sperimentazione ai sensi dell'art. 2 comma III del D.M. 14/07/09.

8.5 L'Ente è tenuto a comunicare l'esistenza di coperture assicurative MEDMAL (sia a copertura dell'Ente, che del personale medico che ha somministrato il farmaco), ai sensi dell'articolo 1910 codice civile.

Art. 9 - Relazione finale, titolarità e utilizzazione dei risultati

9.1 Il Promotore/Società si impegna a divulgare tutti i risultati dello studio anche qualora negativi.

9.2 Il Promotore/Società assume la responsabilità della preparazione del rapporto clinico finale e dell'invio entro i termini previsti dalla normativa allo Sperimentatore principale e al Comitato Etico del riassunto dei risultati della Sperimentazione stessa.

9.3 Tutti i dati derivanti dall'esecuzione della Sperimentazione e nel perseguimento degli obiettivi della stessa, trattati ai sensi dell'art. 11, e i risultati di questa, sono di proprietà esclusiva del Promotore/Società.

A fronte di una procedura attivata dal Promotore/Società per il deposito di una domanda di brevetto avente a oggetto invenzioni ricavate nel corso della Sperimentazione, l'Ente e lo Sperimentatore principale si impegnano a fornire tutto il supporto, anche documentale, utile a tal fine.

9.4 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 e dai suoi obiettivi (*sideground knowledge*).

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

Art. 10 Segretezza e Diffusione dei dati

10.1 Con la sottoscrizione del presente Contratto, L'Ente si impegna a mantenere riservate e confidenziali tutte le informazioni di natura tecnica e commerciale, contenute nella documentazione e nel materiale sperimentale messo a disposizione dal Promotore/Società e/o sviluppato nel corso della Sperimentazione e nel perseguimento degli obiettivi della stessa, classificabili come "Segreti Commerciali" ai sensi degli art. 98 e 99 del Codice della Proprietà Industriale (D. Lgs. n. 30/2005, come modificato dal D. Lgs. n. 63/2018 in recepimento della Direttiva UE 2016/943), adottando ogni misura (di carattere contrattuale, tecnologico o fisico) idonea per la loro protezione, anche nei confronti di propri dipendenti, collaboratori, sub-appaltatori, danti o aventi causa.

Il Promotore/Società inoltre dichiara e garantisce quanto segue:

(i) i Segreti Commerciali del Promotore/Società sono stati acquisiti, utilizzati e rivelati lecitamente e non vi sono – per quanto al Promotore/Società noto – azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.

(ii) Pertanto, terrà indenne e manleverà l'Ente da azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.

A sua volta, con la sottoscrizione del Contratto, il Promotore/Società si impegna a mantenere riservate e confidenziali tutte le informazioni di natura tecnica e commerciale, contenute nella documentazione e nel materiale sperimentale messo a disposizione dall'Ente, classificabili come "Segreti Commerciali" ai sensi degli art. 98 e 99 del Codice della Proprietà Industriale, adottando ogni misura (di carattere contrattuale, tecnologico o fisico) idonea per la loro protezione, anche nei confronti di propri dipendenti, collaboratori, appaltatori, ulteriori sub-appaltatori, danti o aventi causa.

L'Ente inoltre dichiara e garantisce quanto segue:

(iii) i Segreti Commerciali dell'Ente sono stati acquisiti, utilizzati e rivelati lecitamente e non vi sono - per quanto all'Ente noto - azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.

(iv) Pertanto, l'Ente terrà indenne e manleverà il Promotore/Società da azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti."

10.2 Le Parti sono obbligate all'adeguata e corretta diffusione e pubblicazione dei risultati della Sperimentazione e all'adeguata comunicazione dei risultati della Sperimentazione ai pazienti partecipanti e ai rappresentanti dei pazienti. Il Promotore/Società, ai sensi della vigente normativa, 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, anche eventualmente negativi, ottenuti a conclusione della Sperimentazione.

Ai sensi dell'art. 5, comma secondo, lett. c) del D.M. 8 febbraio 2013, lo Sperimentatore principale 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 della proprietà intellettuale, nonché nel rispetto dei termini e delle condizioni di cui al presente Contratto.

10.3 Per garantire la correttezza della raccolta e la veridicità dell'elaborazione dei dati, lo Sperimentatore principale dovrà trasmettere al Promotore/Società copia del documento oggetto di presentazione o di pubblicazione almeno 60 giorni prima della sua presentazione o pubblicazione. Il Promotore/Società avrà 60 giorni, dal ricevimento del manoscritto, per poter suggerire modifiche allo Sperimentatore principale. Nel caso in cui dovessero sorgere questioni relative all'integrità scientifica del documento e/o questioni afferenti agli aspetti regolatori, brevettuali o di tutela della proprietà intellettuale, il Promotore/Società provvederà al riesame del documento unitamente allo Sperimentatore principale. Lo Sperimentatore principale accetterà di effettuare le modifiche suggerite dal Promotore/Società o tenere conto dei suggerimenti del Promotore/Società nella pubblicazione o presentazione, solo se necessarie ai fini della tutela della riservatezza delle informazioni e dei dati personali e della tutela della proprietà intellettuale, purché non in contrasto con l'attendibilità dei dati, con i diritti, la sicurezza e il benessere dei pazienti.

10.4 Il Promotore/Società 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 della proprietà intellettuale.

10.5 Il Promotore/Società, allo scopo di presentare una richiesta di brevetto e qualora risulti necessario, potrà chiedere allo Sperimentatore principale di differire di ulteriori 90 giorni la pubblicazione o presentazione del documento.

Lo Sperimentatore principale non potrà pubblicare i dati del proprio Centro sino a che tutti i risultati della Sperimentazione siano stati integralmente pubblicati ovvero per almeno 12 mesi dalla conclusione della Sperimentazione, dalla sua interruzione o chiusura anticipata.

Laddove la pubblicazione recante i risultati di una sperimentazione multicentrica ad opera del Promotore/Società, 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. 11 - Protezione dei dati personali

11.1 Le Parti nell'esecuzione delle attività previste dal presente Contratto si impegnano a trattare i dati personali, di cui vengano per qualsiasi motivo a conoscenza durante la sperimentazione clinica, nel rispetto degli obiettivi di cui ai precedenti articoli e in conformità a quanto disposto dal Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016, nonché dalle correlate disposizioni legislative e amministrative nazionali vigenti, con le loro eventuali successive modifiche e/o integrazioni (di seguito, collettivamente, "Leggi in materia di Protezione dei dati").

11.2 I termini utilizzati nel presente articolo, nel Contratto, nella documentazione di informativa e consenso e in ogni altro documento utilizzato per le finalità della sperimentazione clinica devono essere intesi e utilizzati secondo il significato a essi attribuito nell'Allegato B.

11.3 L'Ente e il Promotore/Società si qualificano come autonomi titolari del trattamento ai sensi dell'art. 4 paragrafo 17) del RGPD.

11.4 Per le finalità della Sperimentazione saranno trattati dati personali riferiti alle seguenti categorie di interessati: soggetti partecipanti alla sperimentazione; persone che operano per le Parti. Tali interessati sono informati sul trattamento che li riguarda a mezzo di idonea informativa. Per le finalità della Sperimentazione saranno trattati le seguenti tipologie di dati personali: dati di cui all'art. 4 n. 1 del RGPD; dati rientranti nelle categorie "particolari" di dati personali - e in particolare dati relativi alla salute e alla vita sessuale, dati genetici - di cui all'art. 9 del RGPD. Tali dati saranno trattati nel rispetto dei principi di liceità, correttezza, trasparenza, adeguatezza, pertinenza e necessità di cui all'art.5, paragrafo 1 del RGPD.

11.5 Il Promotore/Società potrà trasmettere i dati ad affiliate del gruppo del Promotore/Società 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/Società si responsabilizza circa l'adozione di tutte le misure necessarie a garantire una adeguata protezione dei dati personali.

11.6 Le Parti garantiscono che le persone da esse autorizzate a trattare dati personali per le finalità della Sperimentazione rispettino i principi posti a tutela del diritto alla protezione dei dati personali e del diritto alla riservatezza, e che le persone che hanno accesso ai dati personali siano obbligati a trattarli in conformità alle istruzioni dettate, in coerenza con il presente articolo, dal titolare di riferimento.

11.7 Lo Sperimentatore principale è individuato dall'Ente quale persona autorizzata al trattamento ai sensi dell'art. 29 del RGPD e quale soggetto designato ai sensi dell'art. 2 *quaterdecies* del Codice.

11.8 Lo Sperimentatore principale deve informare in modo chiaro e completo, prima che abbia inizio la Sperimentazione (incluse le relative fasi prodromiche e di screening) ogni paziente circa natura, finalità, risultati, conseguenze, rischi e modalità del trattamento dei dati personali; in particolare il paziente deve inoltre essere informato che Autorità nazionali e straniere, nonché il Comitato Etico, potranno accedere, nell'ambito di attività di monitoraggio, verifica e controllo sulla ricerca, alla documentazione relativa alla sperimentazione così come anche alla documentazione sanitaria

originale del paziente, e che ad esse potranno anche eccedere in visione, nell'ambito delle rispettive competenze, Monitor e Auditor.

11.9 Lo Sperimentatore principale deve acquisire dal paziente debitamente informato il documento di consenso oltre che alla partecipazione alla Sperimentazione, anche al trattamento dei dati. L'Ente è responsabile della conservazione di tale documento.

11.10 Qualora una parte accerti una violazione dei dati personali, si impegna a comunicarlo all'altra entro 48 ore dall'accertamento della violazione, ferma restando l'autonomia della stessa nella valutazione della sussistenza delle condizioni e nell'adempimento degli obblighi previsti dagli artt. 33 e 34 del RGPD.

Art. 12 - Modifiche

12.1 Il presente Contratto e i relativi allegati/addendum, unitamente al Protocollo quale parte integrante, costituisce l'intero accordo tra le Parti.

12.2 Il Contratto può essere modificato/integrato solo con il consenso scritto di entrambe le Parti. Le eventuali modifiche saranno oggetto di addendum al presente Contratto e decorreranno dalla data della loro sottoscrizione, salvo diverso accordo tra le Parti.

Art. 13 - Disciplina anti-corrruzione

13.1 L'Ente e il Promotore/Società si impegnano a rispettare la normativa anticorrruzione applicabile in Italia.

13.2 Il Promotore/Società dichiara di aver adottato misure 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 e integrazioni. L'Ente e le sue strutture cliniche e amministrative, si impegnano a collaborare in buona fede, nei limiti di quanto previsto dalla normativa italiana di cui sopra, con il personale e il management del Promotore/Società 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 dal Promotore/Società.

13.3 Ai sensi e per gli effetti della L. n. 190 del 06 novembre 2012 ("Legge Anticorrruzione") e sue successive modificazioni, l'Ente dichiara di avere adottato il Piano Triennale per la prevenzione della corruzione.

Il Promotore/Società dichiara di aver adottato il proprio Codice etico, di cui è possibile prendere visione alla pagina web <https://www.astrazeneca.it/content/dam/az-it/downloads/Codice%20etico%20e%20politica%20globale.pdf>

13.4 L'Ente e il Promotore/Società s'impegnano reciprocamente a informare immediatamente l'altra parte circa ogni eventuale violazione del presente articolo di cui venga a conoscenza e a rendere disponibili tutti i dati informativi e la documentazione per ogni opportuna verifica.

13.5 Il Promotore/Società può divulgare per qualsiasi scopo legittimo, nei limiti della normativa sul trattamento dei dati, i termini del presente Contratto o di qualsiasi suo emendamento.

13.6 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 Codice Civile, risultando pregiudicato il rapporto di fiducia tra le Parti.

Art. 14 - Trasferimento diritti, cessione del Contratto e sub-appalto

14.1 Il presente Contratto ha carattere fiduciario e, pertanto, le Parti non possono cedere o trasferire o subappaltare lo stesso a terzi, senza il preventivo consenso scritto dell'altra Parte.

Ogni Parte acconsente a che l'altra Parte possa cedere e/o trasferire in tutto o in parte i diritti e gli obblighi a lui pervenuti direttamente o indirettamente dalla firma del presente Contratto a un suo successore o ad una società collegata o a soggetti terzi, previa accettazione del cessionario di tutte le condizioni e i termini del presente Contratto. Qualsiasi trasferimento di diritti in assenza delle suddette condizioni sarà considerato nullo e mai avvenuto.

14.2 In caso di cambio di denominazione dell'Ente non si renderà necessario l'emendamento alla presente convenzione. L'Ente sarà comunque tenuto a notificare tempestivamente al Promotore/Società tale cambio di denominazione.

Art. 15 - Oneri fiscali

15.1 Il presente Contratto viene sottoscritto con firma olografa (n. 3 copie di cui n. 1 in bollo) ai sensi dell'art. 24 del D. Lgs. 82/2005, giusta la previsione di cui all'art. 15, comma 2bis della Legge n. 241/1990, come aggiunto dall'art. 6, D.L. 18/10/2012, n. 179, convertito in Legge 17/12/2012 n. 22. Le imposte e tasse inerenti e conseguenti alla stipula del presente Contratto, ivi comprese l'imposta di bollo sull'originale di cui all'art. 2 della Tabella Allegato A – tariffa parte I del DPR n. 642/1972 e l'imposta di registro devono essere versate, nel rispetto della normativa applicabile. Nello specifico le spese di bollo sono assolte in modo cartaceo pertanto l'Ente provvede all'apposizione delle marche da bollo e richiede successivamente rimborso ad AstraZeneca tramite fattura.

Art. 16 Legge regolatrice e Foro competente

16.1 La normativa applicabile al presente Contratto è quella dello Stato italiano.

16.2 Per tutte le eventuali controversie che dovessero sorgere in relazione all'interpretazione, applicazione ed esecuzione del presente Contratto, sarà competente, in via esclusiva, il Foro del luogo di esecuzione del Contratto, salvo l'impegno delle Parti ad esperire un preventivo tentativo di conciliazione in sede stragiudiziale.

BASIGLIO _____, li 04/11/2021

Per AstraZeneca

Il Procuratore

Dott. Angela Pellegrino

Data e Firma Angela Pellegrino _____

PALESTRO _____, li 23/11/2021

Per l'Ente

Il Direttore Generale/Amministratore Delegato/Rappresentante Legale o suo delegato

Dott. Ing. Alessandro Caltagirone, in qualità di Commissario Straordinario

Data e Firma Alessandro Caltagirone _____

Le Parti si danno reciprocamente atto che il presente Contratto è stato accettato in ogni sua parte e che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui agli artt. 1341 Codice Civile

BASIGLIO _____, li 04/11/2021

Per AstraZeneca

Il Procuratore

Dott. Angela Pellegrino

Data e Firma Angela Pellegrino _____

Per l'Ente

Il Direttore Generale/Amministratore Delegato/Rappresentante Legale o suo delegato

Dott. Ing. Alessandro Caltagirone, in qualità di Commissario Straordinario

Data e Firma Alessandro Caltagirone _____

Per conoscenza,

Lo Sperimentatore Principale

Dott.ssa Maria Cappello

Data e Firma PALESTRO 19/11/2021 Maria Cappello _____

ALLEGATO A – BUDGET ALLEGATO ALLA CONVENZIONE ECONOMICA

Si riportano di seguito indicazioni schematiche sulle informazioni da includere nel Budget allegato alla convenzione economica.

A1. Estremi di riferimento della Sperimentazione

- Titolo Protocollo, “Studio di fase 2b/3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo e farmaco attivo, della durata di 52 settimane, senza soluzione di continuità, a gruppi paralleli per valutare l’efficacia e la sicurezza di brazikumab nei partecipanti affetti da morbo di Crohn attivo da moderato a grave (INTREPID studio di Induzione).”
- Numero Eudract, 2018-004346-42
- Fase dello studio, Fase 2b/3
- Codice Protocollo, Versione e data, D5271C00001 versione Emendamento n.3 del 8 Marzo 2021
- Promotore: AstraZeneca AB, una società costituita in Svezia, (n° 556011-7482), con sede in SE-15185, Södertälje (Svezia)
- Richiedente: AstraZeneca S.p.A., con sede in Basiglio –Milano 3 City (MI), in Via Ludovico il Moro 6/C - Palazzo Ferraris, C.F. e P.IVA 00735390155
- Sperimentatore Principale: Dott.ssa Maria Cappello, UOC Gastroenterologia ed Epatologia, Via del Vespro 129, 90127 Palermo
- Numero di pazienti previsti a livello internazionale, nazionale e nel centro (arruolamento competitivo):
 - 600 arruolati e 240 randomizzati a livello internazionale;
 - 28 arruolati e 16 randomizzati a livello nazionale;
 - 1-6 arruolati e 1-4 randomizzati nel centro.
- Durata dello studio, 31 Marzo 2023 (Data Base Lock)

A2. Oneri e compensi

Parte 1 - Oneri fissi e Compenso per paziente incluso nello studio

Includere, a titolo di esempio le seguenti voci:

- Oneri fissi per il Comitato Etico (*allegare copia bonifico bancario*) (Centro coordinatore sperimentazione farmacologiche, Centro satellite sperimentazioni farmacologiche, Emendamenti)
- Fornitura dei Medicinali Sperimentali e/o di ogni altro materiale in sperimentazione o necessario allo svolgimento della stessa affinché non vi sia aggravio di costi a carico del S.S.N. (kit diagnostici, dispositivi medici, ecc.).
- Compenso lordo a paziente incluso nello studio, meglio dettagliato nelle tabelle sottostanti.

- Compenso per il Centro sperimentale a paziente completato (Compenso a paziente arruolato – overhead aziendale - tutti i costi sostenuti dall’Ente per la sperimentazione¹): € _____ + IVA.
- Fasi economiche intermedie (nel caso in cui i pazienti non completino l’iter sperimentale): Visita Compenso/paziente (Visita n___ € ___. + I.V.A.; Contatti €___ + I.V.A.; Cicli di terapia € _____ + I.V.A.; Visita n___ € _____. + I.V.A).
- (paragrafo da inserire solo se non vi sono costi aggiuntivi di cui alla parte 2). Tutti i costi rimborsabili relativi allo studio, inclusi quelli coperti dal contributo per paziente coinvolto nello studio, non comporteranno aggravio di costi a carico del SSN (es. non vi sono prestazioni aggiuntive, gli esami strumentali e di laboratorio sono di tipo routinario per i pazienti in studio, oppure gli esami strumentali sono di tipo routinario per i pazienti in studio e quelli di laboratorio verranno effettuati con kit diagnostici forniti da ___oppure gli esami di laboratorio verranno effettuati presso un laboratorio centralizzato esterno).

ARM1			
Screening visit 1 day-35	843,40	€	+ IVA
Screening visit 2 after day-14	574,28	€	+ IVA
Ileocolonoscopy after day-12	785,40	€	+ IVA
W0 day 1	764,64	€	+ IVA
W2 day 15	556,88	€	+ IVA
W4 day 29	656,76	€	+ IVA
W8 day 57	646,32	€	+ IVA
W12 day 85	1.410,24	€	+ IVA
W16 day 113	461,36	€	+ IVA
W20 day 141	399,88	€	+ IVA
W24 day 169	756,00	€	+ IVA
W28 day 197	399,88	€	+ IVA
W32 day 225	399,88	€	+ IVA
W36 day 253	399,88	€	+ IVA
W40 day 281	756,00	€	+ IVA
W44 day 309	399,88	€	+ IVA
W48 day 337	399,88	€	+ IVA
Day 52 day 365	1.344,52	€	+ IVA
Unscheduled visit	606,76	€	+ IVA
ET o E/D	1.344,52	€	+ IVA
F/U 1 - 8W after last dose	589,36	€	+ IVA
F/U 2 - 16W after last dose	549,92	€	+ IVA
tot.	15.045,64	€	+ IVA

¹ • costi amministrativi generali, costi sostenuti dal servizio farmaceutico per la gestione del/dei farmaco/i oggetto della Sperimentazione

OTHER COSTS:

ECG	40,60	€	+IVA
Urine Pregnancy Test	12,76	€	+IVA
Serum Pregnancy	37,12	€	+IVA
Chest Xray	30,16	€	+IVA
Blood Draw for central labs (Incl. PK, Immunogenicity, plasma, RNA, TB, Safety etc.)	27,84	€	+IVA
Spec. Handling for central labs (Incl. PK, Immunogenicity, plasma, RNA, TB, Safety etc.)	33,64	€	+IVA
Adverse Events Assessment	20,88	€	+IVA
Ileocolonoscopy/biopsy	597,40	€	+IVA
SARS-CoV-2 nucleic acid tests	48,72	€	+IVA
Follicle Stimulating Hormone (FSH)	42,92	€	+IVA
Simple Telephone Consultation	18,56	€	+IVA
QuantIFERON-TB test/TB testing if screening QFT-TB indeterminate	91,64	€	+IVA
Pharmacy set-up fee	592,86	€	+IVA

A 3. Copertura assicurativa:

n. polizza: 390-01588223-14013. Si prega di fare riferimento al certificato assicurativo per maggiori informazioni.

A4. Liquidazione e fatture

- Il compenso deve essere liquidato entro 60giorni dalla ricezione della fattura.
- La fattura deve essere emessa con cadenza prevista semestrale secondo quanto maturato nel periodo di riferimento, sulla base di apposita richiesta di emissione fattura da parte del Promotore/Società.

Allegato B

- **Dato personale** - qualsiasi informazione riguardante una persona fisica identificata o identificabile (“interessato”); si considera identificabile la persona fisica che può essere identificata, direttamente o indirettamente, con particolare riferimento a un identificativo come il nome, un numero di identificazione, dati relativi all'ubicazione, un identificativo online o a uno o più elementi caratteristici della sua identità fisica, fisiologica, genetica, psichica, economica, culturale o sociale;
- **Trattamento** - qualsiasi operazione o insieme di operazioni, compiute con o senza l'ausilio di processi automatizzati e applicate a dati personali o insiemi di dati personali, come la raccolta, la registrazione, l'organizzazione, la strutturazione, la conservazione, l'adattamento o la modifica, l'estrazione, la consultazione, l'uso, la comunicazione mediante trasmissione, diffusione o qualsiasi altra forma di messa a disposizione, il raffronto o l'interconnessione, la limitazione, la cancellazione o la distruzione;
- **Pseudonimizzazione** - il trattamento dei dati personali tale che i dati non possano più essere attribuiti a un interessato specifico senza l'utilizzo di informazioni aggiuntive, a condizione che tali informazioni aggiuntive siano conservate separatamente e soggette a misure tecniche e organizzative intese a garantire che tali dati personali non siano attribuiti a una persona fisica identificata o identificabile;
- **Titolare del trattamento** - la persona fisica o giuridica, l'autorità pubblica, il servizio o altro organismo che, singolarmente o insieme ad altri, determina le finalità e i mezzi del trattamento di dati personali; quando le finalità e i mezzi di tale trattamento sono determinati dal diritto dell'Unione o degli Stati membri, il titolare del trattamento o i criteri specifici applicabili alla sua designazione possono essere stabiliti dal diritto dell'Unione o degli Stati membri;
- **Responsabile del trattamento** - la persona fisica o giuridica, l'autorità pubblica, il servizio o altro organismo che tratta dati personali per conto del titolare del trattamento;
- **Consenso dell'interessato** - qualsiasi manifestazione di volontà libera, specifica, informata e inequivocabile dell'interessato, con la quale lo stesso manifesta il proprio assenso, mediante dichiarazione o azione positiva inequivocabile, che i dati personali che lo riguardano siano oggetto di trattamento;
- **Violazione dei dati personali** - la violazione di sicurezza che comporta accidentalmente o in modo illecito la distruzione, la perdita, la modifica, la divulgazione non autorizzata o l'accesso ai dati personali trasmessi, conservati o comunque trattati;
- **Dati relativi alla salute** - i dati personali attinenti alla salute fisica o mentale di una persona fisica, compresa la prestazione di servizi di assistenza sanitaria, che rivelano informazioni relative al suo stato di salute;
- **Dati genetici** - i dati personali relativi alle caratteristiche genetiche ereditarie o acquisite di una persona fisica che forniscono informazioni univoche sulla fisiologia o sulla salute di detta persona fisica, e che risultano in particolare dall'analisi di un campione biologico della persona fisica in questione;
- **Campione biologico** - ogni campione di materiale biologico da cui possano essere estratti dati genetici caratteristici di un individuo;
- **Sponsor/Promotore/Società** - la persona, società, istituzione oppure organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica;
- **CRO** - organizzazione di ricerca a Contratto alla quale lo sponsor può affidare una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione clinica;
- **Monitor** - il responsabile del monitoraggio della Sperimentazione individuato dallo sponsor/CRO;
- **Auditor** - il responsabile della esecuzione della verifica sulla conduzione della Sperimentazione, come parte integrante della assicurazione di qualità, individuato dallo sponsor/CRO.

ALLEGATO C

LINEE GUIDA ASTRAZENECA PER LA CONDUZIONE DELLO STUDIO CLINICO

TITOLO DELLO STUDIO: Studio di fase 2b/3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo e farmaco attivo, della durata di 52 settimane, senza soluzione di continuità, a gruppi paralleli per valutare l'efficacia e la sicurezza di brazikumab nei partecipanti affetti da morbo di Crohn attivo da moderato a grave (INTREPID studio di Induzione)

CODICE DELLO STUDIO: D5271C00001

NUMERO DEL CENTRO SPERIMENTALE/PI : 171/Dott.ssa Maria Cappello

1. OBBLIGHI DELLO SPERIMENTATORE PRINCIPALE

- 1.1 Lo Sperimentatore Principale sarà responsabile della supervisione e della conduzione complessiva dello Studio, compresa la conduzione giornaliera dello stesso, la formazione, la gestione e la supervisione del Personale di Studio.
- 1.2 Lo Sperimentatore Principale dovrà:
 - 1.2.1 assicurare di essere adeguatamente qualificato per formazione ed esperienza, e ottenere e mantenere tutte le approvazioni contrattuali, etiche e regolatorie, tutte le notifiche e le autorizzazioni richieste (comprese le approvazioni da parte degli enti presso cui è dipendente o a cui è affiliato), al fine di poter rispettare il Contratto Di Studio e condurre lo studio in conformità alle Leggi Applicabili (fornendone prova alla stessa Società su richiesta);
 - 1.2.2 mettere a disposizione dello Studio, Personale adeguatamente qualificato e garantire che sia adeguatamente coordinato, informato e rispetti i termini di questo Contratto, di tutte le versioni di Protocollo e dei Moduli di Foglio Informativo e Consenso per i Soggetti e di tutte le Leggi Applicabili.
 - 1.2.3 garantire che siano state ottenute presso il Comitato Etico (CE) competente tutte le approvazioni necessarie per la conduzione dello Studio (ivi incluse le approvazioni dei moduli di Consenso Informato), tenere la Società pienamente informata sull'andamento del processo necessario ad ottenere tutte le necessarie autorizzazioni e fornire la documentazione scritta di tale approvazione(i) alla Società;
 - 1.2.4 garantire che eventuali emendamenti al protocollo siano approvate dal CE e / o dall'Autorità Regolatoria prima dell'implementazione dello stesso in conformità alle Leggi Applicabili, e dovrà garantire di conservare tutte le autorizzazioni etiche e regolatorie, a meno che non riceva istruzioni diverse da parte dalla Società;

- 1.2.5 una volta ottenute tutte le necessarie autorizzazioni, approvazioni e notifiche regolatorie ed etiche, si adopererà al meglio al fine di reclutare il numero di Soggetti concordato entro il periodo di reclutamento. Tuttavia, il periodo di reclutamento dello Studio può essere prolungato o ridotto e pertanto il numero di Soggetti che il Istituto/Ente lo Sperimentatore Principale possono arruolare nello studio può subire modifiche, a discrezione della Società;
- 1.2.6 garantire che il Consenso Informato scritto per la partecipazione allo Studio venga ottenuto da ciascun Soggetto e che il documento venga conservato in conformità al Protocollo e alle Leggi Applicabili. Questo consenso conterrà l'autorizzazione all'uso e alla divulgazione di informazioni sanitarie riservate del Soggetto in conformità alle Leggi Applicabili;
- 1.2.7 notificare alla Società tutti gli Eventi Avversi nelle modalità e nelle tempistiche descritte nel protocollo e in conformità alle Leggi Applicabili;
- 1.2.8 fornire tutta l'assistenza e la collaborazione che la Società dovesse richiedere in relazione a ogni questione inerente allo Studio;
- 1.2.9 garantire che ciascun Soggetto partecipante allo Studio: a) riceva le comunicazioni relative al coinvolgimento del paziente e le comunicazioni in corso di studio, in modo tempestivo non appena ricevute dalla Società o suo designato prima della chiusura dello studio; b) riceva le comunicazioni relative alla fine studio, fornite dalla Società o da un suo designato, non oltre 2 mesi dalla chiusura dello stesso.
- 1.2.10 assicurarsi che il sistema informatico utilizzato da Istituto/Centro Sperimentale soddisfi i requisiti GCP. Nel caso in cui il sistema di cartelle cliniche elettroniche non sia adeguatamente validato, le copie cartacee saranno stampate, datate e firmate dallo Sperimentatore.
- 1.3 Lo Sperimentatore Principale e/o il Personale di Studio potranno essere invitati a partecipare a Riunioni di Studio. Le Parti convengono che non vi sarà alcun compenso aggiuntivo per la partecipazione a tali Riunioni nè per lo Sperimentatore Principale nè per il Personale di Studio. Qualora lo Sperimentatore Principale e/o il Personale di Studio ricevano l'incarico da parte della Società per l'esecuzione di specifiche attività nell'ambito di tali riunioni, i termini e condizioni di tali attività aggiuntive saranno oggetto di un contratto separato.
- 1.4 L' Istituto e lo Sperimentatore Principale dovranno consentire alla Società o ad un suo delegato, di accedere e/o contattare al/il Centro di Studio durante il normale orario di lavoro e con un preavviso ragionevole al fine di poter effettuare le attività di monitoraggio, che potranno essere eseguite sia direttamente presso il centro sia in modalità remota, volte a verificare che lo Studio sia stato e sia condotto in conformità al protocollo e alla Leggi Applicabili. In accordo alle GCP INTEGRATED ADDENDUM E6(R2), lo studio verrà condotto seguendo un sistema di gestione della qualità basata sul rischio (quality management risk-based) che determinerà le modalità e la frequenza delle attività di monitoraggio on site (presso il centro) e da remoto (ivi comprese attività di monitoraggio centralizzato).

2. STRUTTURE, DOCUMENTAZIONE E RISORSE

PIANIFICAZIONE DEL RECLUTAMENTO DI SOGGETTI PRESSO IL CENTRO SPERIMENTALE

Numero di Soggetti arruolati	1-6
Numero di Soggetti randomizzati:	1-4

Primo Soggetto arruolato entro il:

Primo Soggetto da arruolare entro *massimo 60 giorni* dalla data dell'avvenuto espletamento da parte della Società delle procedure che consentono l'avvio del reclutamento.

In caso di mancato arruolamento/randomizzazione entro 12 settimane da quando il centro è stato dichiarato "ready to enrol" la Società potrà valutare la possibilità di chiusura del centro.

Ultimo Soggetto completato prima del: 24 Maggio 2024

3. DATI SORGENTE, DOCUMENTAZIONE E CONSERVAZIONE

- **Web-based Data Capture ('WBDC') and Electronic Patient Reported Outcome ('ePRO') System**

AstraZeneca richiede che il computer e l' *hard-software* a esso associato siano tecnicamente adatti all'uso nell'ambito di uno Studio basato sulla registrazione dei dati con *tool* che funziona via Web e potrà richiedere il completamento di un'indagine di valutazione tecnica del sito al fine di stabilire che il computer e l' hardware a esso associato siano tecnicamente adatti a tale scopo.

I dati relativi ad ogni Soggetto devono essere inseriti nelle Schede Raccolta Dati (Case Report Form elettronico, e-CRF) entro 72 ore (3 giorni lavorativi) dopo ogni visita completata. In caso di e-data queries, le stesse dovranno ricevere risposta entro 72 ore (3 giorni lavorativi) dalla richiesta durante il corso dello studio ed entro 24 ore, durante il periodo di Data Clean. I dati relativi a SAE dovranno essere inseriti nella Scheda Raccolta Dati entro 24 ore da quando si è venuti a conoscenza dello stesso.

- **Controlli dell'accesso a WBDC, ePRO e/o altri sistemi**

L'accesso ai sistemi elettronici utilizzati nell'ambito dello Studio sarà rigorosamente limitato a coloro che sono stati adeguatamente formati (Personale di Studio, dipendenti della Società, personale del centro gestione dati

della Società, Soggetti che utilizzano il sistema). A ogni utente verrà assegnato un accesso al sistema che sarà riservato unicamente all'utente stesso. Lo Sperimentatore Principale e/o il Personale di Studio prendono atto del fatto che i codici di accesso ai sistemi/token e password sono ad esclusivo uso personale e non devono essere condivisi e ceduti ad altri, e che la firma elettronica, se utilizzata, è l'equivalente giuridicamente vincolante di una firma tradizionale scritta a mano.

Il monitor di studio deve avere l'accesso al sistema durante tutte le visite di monitoraggio.

Lo sperimentatore Principale deve essere disponibile per la risoluzione delle query fino a quando verrà dichiarato il Data Base Lock dello studio.

Tutti le modifiche che verranno effettuate direttamente nel sistema di CRF elettroniche devono essere autorizzate dallo sperimentatore principale o da un suo delegato.

I dati presenti nelle CRF elettroniche sono di proprietà di AstraZeneca e saranno resi disponibili solo al personale autorizzato AstraZeneca. La copia che viene consegnata allo sperimentatore principale non deve essere resa disponibile a terzi in nessuna forma.

● **Training all'uso ePRO per i Soggetti**

Lo Sperimentatore Principale e/o il Personale di Studio sono responsabili di istruire i Soggetti all'uso del sistema ePRO. Il training sarà documentato tramite gli stessi dispositivi

È essenziale che lo Sperimentatore Principale e il Personale di Studio rispettino i requisiti per l'addestramento dei Soggetti, per le verifiche della conformità e per le analisi dei dati.

L'addestramento dei soggetti deve essere effettuato seguendo passo a passo le istruzioni presenti nella Guida alle Informazioni di Studio degli ePRO. Controlli sulla compliance dovrebbero essere effettuati settimanalmente monitorando i report di compliance nel sito web StudyWorks. La revisione delle informazioni inserite nel dispositivo sarà possibile in base alle autorizzazioni relative a StudyWorks. Il personale del centro deve notificare a PHT eventuali errori tramite un Data Clarification Request (DCR) tramite StudyWorks.

● **Procedure di back-up per i casi di indisponibilità del sistema**

Se il sistema Rave™ (WBDC) non è disponibile, i dati, dovranno essere inseriti nella cartella clinica.

Quando la eCRF sarà disponibile i dati dovranno essere inseriti al più presto.

Per l'invio di un SAE, quando la eCRF non è disponibile, lo Sperimentatore deve inviare il form cartaceo (Clinical Study Serious Adverse Event Report Form che trova nell'Investigator Study File) il prima possibile ad un rappresentate AstraZeneca, rispettando le tempistiche previste (1 giorno dalla venuta a conoscenza). Questa è solo una procedura di back-up e lo sperimentatore dovrà comunque inserire i dati in RAVE appena il sistema sarà disponibile. Se il sistema risulterà di nuovo disponibile entro i tempi stipulati per la trasmissione di un SAE, i dati dovranno essere inseriti in RAVE quando il sistema sarà disponibile. Lo Sperimentatore è responsabile per l'inserimento dei dati in eCRF non appena il sistema sarà nuovamente disponibile.

Se il sistema IWRS (Interactive Web Response System) non è disponibile, sarà utilizzato il sistema IVRS (Interactive Voice Response System) come alternativa. In caso di indisponibilità di entrambi i sistemi, lo Sperimentatore deve contattare il monitor dello studio.

I diari elettronici sono l'unica sorgente di dati relativi ai questionari dei pazienti per questo studio. Diari cartacei non saranno accettati. È molto raro che i diari elettronici non funzionino. I diari funzionano anche senza rete internet e permettono di salvare i dati se la connessione in quel momento non è possibile. Se un paziente ha un problema con il diario che gli impedisce di inserire i dati, il centro e/o il paziente devono

immediatamente contattare il centro di supporto di PHT per assistenza. Di solito la cosa si risolve telefonicamente ma, in caso non si riuscisse, il fornitore guiderà il personale del centro sul processo di sostituzione dello strumento, inclusa la spedizione di un nuovo strumento affinché al centro ve ne siano sempre di disponibili.

- **Indisponibilità degli ePRO o malfunzionamento dei dispositivi portatili**

In questo caso si consiglia di contattare immediatamente l'Assistenza Clienti del Fornitore (ERT). Se non sono disponibili dispositivi di riserva al centro, sarà utilizzato il sistema WBDC a seconda della necessità.

- **Registri e documenti**

- **Cartelle Cliniche**

Le cartelle cliniche di ogni Soggetto dovranno contenere le informazioni importanti per la sicurezza del Soggetto ed essere costantemente aggiornate, al fine di poter verificare i dati dello Studio e garantire un'assistenza continuativa a quest'ultimo. Pertanto, le cartelle cliniche di ogni Soggetto dovranno descrivere con chiarezza almeno:

- che il Soggetto sta partecipando allo Studio, (per es. includendo il codice di reclutamento e/o di randomizzazione dello Studio o un'altra identificazione dello Studio);
- che il medico generico/medico di famiglia del Soggetto è stato informato/non è stato informato (ed in tale ultimo caso perché non è stato informato) della partecipazione del Soggetto allo Studio;
- la data in cui il Consenso Informato scritto è stato ottenuto dal Soggetto;
- le malattie (passate e correnti; sia la malattia oggetto dello Studio sia altre, secondo quanto pertinente);
- i trattamenti eventualmente interrotti a causa della partecipazione del Soggetto allo Studio;
- i trattamenti somministrati, ivi incluso il Farmaco Sperimentale, le modifiche di trattamenti durante lo Studio e i momenti in cui sono avvenute le modifiche (per esempio, *'Il soggetto sta ricevendo rosuvastatina 10 mg. una volta al giorno o ha ricevuto un placebo il 16 gennaio 2008'*);
- le visite effettuate dal Soggetto durante lo Studio, ivi incluse quelle finalizzate unicamente allo Studio;
- gli Eventi Avversi Gravi (qualora ve ne siano), ivi incluse le valutazioni del nesso di causalità;
- la data e il motivo dell'interruzione della Sperimentazione;
- informazioni aggiuntive in conformità alle norme e alla pratica locali.

La Società avrà il diritto di valutare la validità del sistema elettronico utilizzato per i registrare e dati medici al fine di garantire un'appropriata Verifica dei Dati Originari (Source Data Verification, SDV) Se i sistemi elettronici non sono valutati/validati come richiesto da GCP, le copie cartacee saranno stampate, datate e firmate dallo sperimentatore

- **Scheda di Raccolta dati come documento sorgente**

I dati inseriti nell'eCRF che sono trascritti dai Source Documents devono essere coerenti con i documenti sorgente o le discrepanze devono essere spiegate. Lo sperimentatore potrebbe dover richiedere precedenti cartelle cliniche o trasferire i documenti, a seconda dello studio. Inoltre le cartelle cliniche aggiornate devono essere disponibili.

Lo sperimentatore deve conservare una documentazione accurata (dati sorgente) che supporti le informazioni inserite nell'eCRF.

Tutti i referti, i tracciati, i tracciati dell'ECG, i risultati di laboratorio o analisi dei laboratori locali e centrale dovranno essere tempestivamente firmati e datati dallo Sperimentatore Principale o dal delegato citato nella tabella deleghe ed archiviati nell'Investigator's Study File. Dovranno includere i seguenti dati: codice dello studio, numero di arruolamento, data e numero della visita, iniziali paziente e il referto.

I referti degli ECG devono essere firmati e datati dallo Sperimentatore o da un delegato, indipendentemente da chi ha effettuato l'esame.

I report (fax o email) dell' IWRS saranno considerati documenti sorgente per cui dovranno essere archiviati nell'Investigator's Study File;

- **Source Data Location**

Fare riferimento al "Source Data Agreement". Si prega di assicurarsi che i dati di origine siano conformi ai requisiti ALCOAc.

- **ePRO come documento sorgente**

I dati sorgente ePRO vengono registrati elettronicamente in un database centrale ospitato dal provider ePRO e sono disponibili per l'analisi e la manutenzione nel corso dello Studio. Lo Sperimentatore Principale ha il compito di controllare i dati e deve autorizzare per iscritto tutte le modifiche di dati ePRO.

- **Conservazione dei Documenti di Studio**

L'Istituto/Ente e lo Sperimentatore Principale devono redigere e conservare la Documentazione di Studio, l'*Investigator Study File* (incluse, ma non solo, le copie delle CRF, i *data queries* e le segnalazioni di eventi avversi, se applicabile) e tutti gli altri documenti richiesti dal Contratto di Studio, in accordo al contratto stesso, al Protocollo e alle Leggi Applicabili.

L'Istituto/Ente e lo Sperimentatore Principale devono rendere disponibile la Documentazione di Studio alla Società e alle Autorità Regolatorie in conformità alle Leggi Applicabili. La Documentazione di Studio dovrà essere conservata per un minimo di quindici (15) anni, o più conformemente alle Leggi Applicabili, dopo la Chiusura dello Studio.

Nessun documento può essere distrutto durante il periodo di conservazione senza l'approvazione scritta dello sponsor.

Nessun documento può essere trasferito a un'altra sede o ad una terza parte senza notifica scritta allo sponsor.

I dati di archivio degli ePRO saranno forniti ai Centri al termine dello studio. Il fornitore archivia i dati in formato elettronico nei server per un massimo di 25 anni su richiesta dello sponsor.

Al termine dello studio, tutti i dati trasferiti saranno completati secondo gli accordi standard stipulati da AZ con il fornitore.

Quando per lo Studio viene utilizzato un sistema WBDC, la Società fornirà allo Sperimentatore Principale copie delle CRF in formato elettronico, unitamente ai dati associati, su un supporto ottico, per es. su un compact disc ('CD') o un disco digitale ('DVD'). I supporti dovranno essere considerati come parte integrante dell'archivio dello Sperimentatore sullo studio, ma potranno essere conservati a parte.

Quando per lo Studio viene utilizzato un Sistema ePRO, la Società fornirà allo Sperimentatore Principale copie dei diari dei pazienti del centro su un supporto ottico, per es. su un compact disc ('CD') o un disco versatile digitale ('DVD'). I supporti dovranno essere considerati come parte integrante dell'archivio dello Sperimentatore sullo studio, ma potranno essere conservati a parte.

- **Tool di unblinding (smascheramento) per i casi di emergenza**

I codici di trattamento saranno accessibili in conformità al Protocollo.

Il sistema di IVRS/IWRS dovrà essere utilizzato in caso di necessità di smascheramento per i casi di emergenza. Il trattamento assegnato non deve essere rivelato, a meno che lo smascheramento sia necessario per garantire l'opportuno intervento medico sul paziente. In tale caso, lo sperimentatore Principale è tenuto a documentare e notificare le azioni intraprese alla Società entro 24 ore dall'avvenuta apertura del cieco, senza mai rendere noto il trattamento assunto dal paziente.