

**DETERMINA DEL DIRETTORE DELLA
AREA VASTA N. 5
N. 1361/AV5 DEL 04/12/2014**

Oggetto: Approvazione convenzione e autorizzazione della Sperimentazione OBS13597 - OZONE. Sperimentatore Dott. Giorgio De Signoribus presso l'U.O. di Oncologia Medica del P.O. "Madonna del Soccorso" di San Benedetto del Tronto.

**IL DIRETTORE DELLA
AREA VASTA N. 5**

VISTO il documento istruttorio, riportato in calce alla presente determina, dal quale si rileva la necessità di provvedere a quanto in oggetto specificato;

RITENUTO, per i motivi riportati nel predetto documento istruttorio e che vengono condivisi, di adottare il presente atto;

- D E T E R M I N A -

- di prendere atto del parere favorevole del Comitato Etico ASUR all'autorizzazione della sperimentazione dal titolo " Prospective International observational cohort non-comparative study describing the safety and effectiveness of ZALTRAP administered in combination with FOLFIRI for the treatment of patients with metastatic colorectal cancer in current clinical practice: A post – Authorisation Safety Study (Pass) OBS13597- OZONE", espresso nella seduta del 24/09/2014, come risulta da apposito verbale che si allega in copia alla presente determina e di cui costituisce parte integrante e sostanziale;
- di approvare lo schema di convenzione (All.n.1) che si allega in copia alla presente determina e di cui costituisce parte integrante e sostanziale;
- di stabilire che lo Studio avverrà al di fuori dell'orario di servizio, sotto la direzione e vigilanza del Responsabile dello Studio, Dott. Giorgio De Signoribus;
- di dare atto che dal presente provvedimento non deriva alcun onere finanziario a carico dell' Area Vasta n.5;

- di trasmettere il presente atto al Collegio Sindacale a norma dell'art.17 della L.R. 26/96 e s.m.i.;
- di dare atto che la presente determina non è sottoposta a controllo regionale, ai sensi dell'art. 4 della Legge 412/91 e dell'art. 28 della L.R. 26/96 e s.m.i.;
- di dare mandato alla U.O. Economico-Finanziaria di procedere, su espressa richiesta del Medico Sperimentatore, al termine della Sperimentazione, alla emissione delle relative fatture, con le modalità di introito della somma previste dall'allegata convenzione economica (All.n.1) e la ripartizione della stessa secondo quanto riportato nel documento istruttorio;
- di trasmettere il presente atto per gli adempimenti conseguenti e necessari alla Direzione Medica del P.O. "Madonna del Soccorso", al Dott. Giorgio De Signoribus, alla Società Sponsor Sanofy S.p.A., all'U.O. Economico/Finanziaria, all'U.O. Servizio Farmaceutico, nonché alla Segreteria del Comitato Etico dell'ASUR.

Il Direttore di Area Vasta
Dott. Massimo Del Moro

La presente determina consta di n. 18 pagine di cui n.13 pagine di allegato che formano parte integrante della stessa.

- DOCUMENTO ISTRUTTORIO -

Direzione Amministrativa Ospedaliera

Normativa di riferimento

- D.M. 15/07/1997 “Linee guida dell’Unione Europea di buona pratica clinica per l’esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali”.
- Decreto legislativo n.211 del 24/06/2003 “ Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all’applicazione della buona pratica clinica nell’esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico”
- D.M. 27/04/1992
- D.M. del 12/05/2006
- DZ12 n.23 del 22/02/2006 “Regolamento vigente in tema di sperimentazioni e studi clinici”
- Det. AIFA del 20/03/2008 “ Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci”

Con nota del 05/09/2014 il Dott. Giorgio De Signoribus, in qualità di Medico Responsabile dello Studio e di Direttore dell’U.O. di Oncologia Medica del P.O. “Madonna del Soccorso” di San Benedetto del Tronto, ha chiesto l’autorizzazione alla Sperimentazione dal titolo “Prospective International observational cohort non-comparative study describing the safety and effectiveness of ZALTRAP administered in combination with FOLFIRI for the treatment of patients with metastatic colorectal cancer in current clinical practice: A post – Authorisation Safety Study (Pass) OBS13597- OZONE “;

Il Direttore di Area Vasta, con annotazione in calce sulla stessa richiesta, ha approvato la proposta di sperimentazione;

Con nota prot. n. 48488 del 10/09/2014 il Direttore Amministrativo Ospedaliero ha trasmesso la proposta di sperimentazione al Comitato Etico dell’ASUR di Ancona;

Con nota prot. n. 23433 del 23/10/2014, assunta al protocollo dell’Area Vasta n.5 n. 62126 del 29/10/2014, la Segreteria del Comitato Etico ASUR ha trasmesso il parere positivo in merito alla richiesta di autorizzazione alla

Sperimentazione, espresso nella seduta del 24/09/2014, in relazione allo Studio dal titolo “ Prospective International observational cohort non-comparative study describing the safety and effectiveness of ZALTRAP administered in combination with FOLFIRI for the treatment of patients with metastatic colorectal cancer in current clinical practice: A post –Autorisation Safety Study (Pass) OBS13597- OZONE “.

Lo studio verrà condotto dal Dott. Giorgio De Signoribus, in qualità di Medico Sperimentatore, presso l’U.O. di Oncologia Medica.

Data la natura della Sperimentazione, non è prevista la copertura assicurativa aggiuntiva rispetto a quelle già previste per la normale pratica clinica (Det. AIFA del 20/03/2008).

La Sperimentazione non ha alcuna finalità commerciale, tuttavia a fronte delle prestazioni riguardanti gli esami diagnostici e le attività connesse al protocollo di Studio, la Società Sanofy S.p.A. si impegna a versare all’Azienda, le somme previste all’art.3 dell’allegato Schema di Convenzione nei modi e nei tempi indicati all’interno dello stesso articolo.

Il compenso erogato dalla ditta al termine della sperimentazione, verrà ripartito, ad integrazione di quanto previsto nella sopra citata Determina DZ12 n.23 del 22/02/2006, sulla base di apposita determinazione con le modalità seguenti:

- 75% ai medici sperimentatori;
- 15% all’Area Vasta n.5 come fondo di istituto da utilizzare per la formazione del personale medico e non;
- 5% alla Direzione Medica ed Amministrativa di Presidio per attrezzature convegni e formazione del personale;
- 5% all’U.O. Farmacia Ospedaliera per attrezzature convegni e formazione del personale.

Per le considerazioni sopra espresse,

SI PROPONE

- di prendere atto del parere favorevole del Comitato Etico ASUR all’autorizzazione della sperimentazione dal titolo “Prospective International observational cohort non-comparative study describing the safety and effectiveness of ZALTRAP administered in combination with FOLFIRI for the treatment of patients with metastatic colorectal cancer in current clinical practice: A post –Autorisation Safety Study (Pass) - OBS13597- OZONE”, espresso nella seduta del 24/09/2014, come risulta da apposito verbale che si allega in copia alla presente determina e di cui costituisce parte integrante e sostanziale;

- di approvare lo schema di convenzione (All.n.1) che si allega in copia alla presente determina e di cui costituisce parte integrante e sostanziale;
- di stabilire che la Sperimentazione avverrà al di fuori dell'orario di servizio, sotto la direzione e vigilanza del Responsabile dello Studio, Dott. Giorgio De Signoribus;
- di dare atto che dal presente provvedimento non deriva alcun onere finanziario a carico dell' Area Vasta n.5;
- di trasmettere il presente atto al Collegio Sindacale a norma dell'art.17 della L.R. 26/96 e s.m.i.;
- di dare atto che la presente determina non è sottoposta a controllo regionale, ai sensi dell'art. 4 della Legge 412/91 e dell'art. 28 della L.R. 26/96 e s.m.i.;
- di dare mandato alla U.O. Economico-Finanziaria di procedere, su espressa richiesta del Medico Sperimentatore, al termine della Sperimentazione, alla emissione delle relative fatture, con le modalità di introito della somma previste dall'allegata convenzione economica (All.n.1) e la ripartizione della stessa secondo quanto riportato nel documento istruttorio;
- di trasmettere il presente atto per gli adempimenti conseguenti e necessari alla Direzione Medica del P.O. "Madonna del Soccorso", al Dott. Giorgio De Signoribus, alla Società Sponsor SANOFI S.P.A, all' U.O. Economico/Finanziaria, all'U.O. Servizio Farmaceutico, nonché alla Segreteria del Comitato Etico dell'ASUR.

Il Responsabile del Procedimento
Dott.ssa Daniela Marcheggiani

Parere Infrascritto

Il sottoscritto considerate le motivazioni, esprime parere favorevole in ordine all'opportunità e alla legittimità della proposta.

Il Direttore Amministrativo Ospedaliero
Dott. Cesare Milani

ATTESTAZIONE DEL DIRIGENTE /RESPONSABILE DELL'U.O. ECONOMICO FINANZIARIA

Il sottoscritto, vista la dichiarazione espressa dal Responsabile del Procedimento, attesta che il presente atto non comporta oneri a carico del Budget.

Il Dirigente
U.O.C. Attività Economiche e Finanziarie
(Dott. Pietrino Maurizi)

- ALLEGATI -

All.n.1: Schema di Convenzione e verbale Comitato Etico ASUR.

**CONTRATTO DI PRESTAZIONE DI SERVIZI
PER LA CONDUZIONE DI STUDIO OSSERVAZIONALE**

tra

SANOFI S.p.A., con sede legale ed uffici in Viale Bodio 37/b, 20158 Milano, Codice Fiscale e Partita I.V.A. n. 00832400154, rappresentata dal Presidente e Amministratore Delegato, Dr. Alexander ZEHNDER

(di seguito "**Promotore** ")

e

L'Azienda Sanitaria Unica Regionale delle Marche di Ancona – Area Vasta n.5, Codice Fiscale e Partita I.V.A. n. 02175860424, rappresentata dal Direttore di Area Vasta n.5, Dr. Massimo Del Moro, domiciliato per la carica presso la sede dell'Area Vasta n.5, sita in Via degli Iris – Ascoli Piceno

(di seguito "**Azienda** ")

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

Premesso che:

- il Promotore, per conto dello sponsor internazionale *Sanofi groupe* (con sede in Francia), promuove ed organizza sul territorio italiano uno studio osservazionale multicentrico per la valutazione post-autorizzativa di sicurezza ed efficacia del farmaco Zaltrap® (studio PASS)
 - dal titolo: "Prospective international observational cohort non-comparative study describing the safety and effectiveness of ZALTRAP® administered in combination with FOLFIRI for the treatment of patients with metastatic colorectal cancer in current clinical practice: A Post-Authorisation Safety Study (PASS)"
 - Protocollo di studio n. OBS13597 - OZONE (il "**Protocollo**")di seguito lo "**Studio**", approvato dal Comitato Etico del centro coordinatore in data 13/01/2014;
- In data 24/09/14, il Comitato Etico competente per l'Azienda ha approvato l'esecuzione dello Studio presso l'U.O.C. Oncologia Medica dell'Ospedale Madonna del Soccorso di San Benedetto del Tronto (AP) (di seguito il "**Centro Sperimentale**"), sotto la responsabilità dello Sperimentatore, Dr. Giorgio De Signoribus.

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

ART.1 - OGGETTO

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

Lo Studio prevede l'arruolamento, da parte dello Sperimentatore, di circa 6 pazienti, entro

Settembre 2015 (data stimata), e un numero complessivo massimo, tra tutti i centri partecipanti nel mondo, di circa 1.000 pazienti.

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

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

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

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

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

1.2 Il Promotore fornirà altresì gratuitamente al Centro Sperimentale tutta la documentazione, materiali/prodotti/strumenti e/o attrezzi richiesti dal Protocollo e/o, comunque, necessari per la corretta conduzione dello Studio.

1.3 Lo Studio è uno studio osservazionale, prospettico, internazionale, di coorte, non comparativo, pertanto il Protocollo non richiede l'assunzione di un farmaco sperimentale.

ARTICOLO 2. OBBLIGAZIONI DELL'AZIENDA E DELLO SPERIMENTATORE

2.1 L'Azienda si impegna a far osservare le obbligazioni assunte con il presente Contratto allo Sperimentatore, al proprio personale e ad ogni altro soggetto eventualmente coinvolto nello Studio. Lo Studio dovrà essere condotto in aderenza al Protocollo approvato nel rispetto della dignità dell'uomo e dei suoi diritti fondamentali così come dettato dal "Trattato di Helsinki" e successivi eventuali emendamenti, delle norme di Buona Pratica Clinica di cui all'Allegato 1 del DM 15 luglio 1997, delle disposizioni della Circolare Ministeriale n. 6 del 2/09/02, delle disposizioni della Determinazione AIFA 20/03/2008 (linee Guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci – G.U. 31/03/2008), della Direttiva 2001/83/EC e successiva 2010/84/UE, del Regolamento (EC) 1235/2010 e successivo Implementing Regulation n.520/2012, delle Good Epidemiological Practices (GEP), delle Good Pharmacovigilance Practices (GVP), delle norme in materia di protezione di dati personali (D.Lgs 196/2003 e Deliberazione n. 52 del 24/07/2008), e, infine, secondo i contenuti dei codici italiani di deontologia medica delle professioni sanitarie e dei

Regolamenti vigenti in materia.

2.2 Lo Sperimentatore potrà avvalersi, per le attività relative allo Studio, dei collaboratori che riterrà idonei (di seguito denominati "**Collaboratori**"), preventivamente approvati dall'Azienda. Resta inteso che lo Sperimentatore ed i suoi Collaboratori svolgeranno l'attività prevista dal presente Contratto in piena autonomia ed indipendenza dal Promotore e, comunque, nel rispetto di quanto sopra e di seguito stabilito.

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

Qualora non sia identificato un sostituto accettabile, lo Studio presso il Centro Sperimentale dovrà essere interrotto ed il presente Contratto sarà risolto ai sensi dell'Articolo 10.4 (iii).

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

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

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

2.5 Il Promotore dichiara di avere adottato ed implementato, ai sensi del D.Lgs. 231/01, il Modello di Organizzazione, Gestione e Controllo, il Codice Etico e le Linee Guida in materia di Anti-Corruzione.

Il Promotore e l'Azienda concordano che le previsioni di cui al presente Contratto non costituiscono né possono costituire incentivo o corrispettivo per alcuna intenzione - passata, presente o futura - di prescrivere, gestire, consigliare, acquistare, pagare, rimborsare, autorizzare, approvare o fornire qualsiasi prodotto o servizio venduto o reso dal Promotore.

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

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

Le Parti prendono atto che, anche a mezzo di direttori, funzionari, dipendenti, agenti o sub-

appaltatori, non hanno dato esecuzione, prima della data di sottoscrizione del presente Contratto, a pagamenti, autorizzazioni, promesse o doni assimilabili a quelli sopra descritti. L'Azienda dichiara e garantisce che (a) rispetterà la normativa italiana applicabile in materia di anti-corruzione; e (b) non ha fatto e non farà, offerte o promesse di pagamento "di denaro o altra utilità", né direttamente né indirettamente, ad alcun terzo (ivi compresi i pubblici ufficiali) per indurli e/o influenzarli impropriamente e/o come ricompensa indebita per compiere, omettere, ritardare atti e/o decisioni aventi come obiettivo e/o effetto di assicurare un indebito vantaggio al Promotore ed ai suoi interessi aziendali.

ARTICOLO 3. CORRISPETTIVO

3.1 Il Promotore corrisponderà all'Azienda, a copertura totale dei costi derivanti e/o generati dallo Studio, per ogni paziente eleggibile e valutabile secondo le indicazioni del Protocollo e per il quale sarà compilata la relativa e-CRF ("Electronic Case Report Form") completata e ritenuta valida dal Promotore, gli importi sotto indicati, in base alle attività svolte (importi in euro, IVA esclusa):

Attività/Visite	Importo / paziente
Basale	130,00
Visita a 3 mesi	130,00
Visita a 6 mesi	130,00
Visita a 9 mesi	130,00
Visita a 12 mesi	130,00
Visita a 15 mesi	130,00
Visita a 18 mesi	130,00
Visita a 21 mesi	130,00
Visita a 24 mesi	130,00
Visita di fine Studio	130,00
Totale	1.300,00

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

3.3 Il contributo totale previsto sarà erogato solo per il numero di pazienti richiesto dal Promotore ai sensi dell'Art. 1.1 e che risultino eleggibili e valutabili. Nel caso il paziente non sia completato o per i motivi di cui all'Art. 10, il presente Contratto

fosse terminato anticipatamente, sarà erogato un contributo parziale, corrispondente alle attività svolte secondo quanto previsto all'Art. 3.1 sopra.

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

Nessun compenso sarà erogato a fronte di attività svolte in violazione del Protocollo (eccetto che gli errori siano oltre il ragionevole controllo dello Sperimentatore).

3.4 I compensi dovuti, in base al numero di pazienti arruolati e alle attività svolte, secondo quanto previsto all'Art. 3.1 sopra, saranno conteggiati da parte del Promotore alla fine di ogni anno e comunicati all'Azienda entro i primi 2 mesi dell'anno successivo, al fine dell'emissione della relativa fattura. I pagamenti saranno effettuati tramite bonifico bancario, a 30 (trenta) giorni data ricevimento fattura.

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

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

ARTICOLO 5. RESPONSABILITÀ E GARANZIE

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

5.2 Ai sensi della normativa vigente (in particolare Determinazione AIFA del 20/03/08, All.1 art. 6), data la natura osservazionale dello Studio non è richiesta la stipula di polizze assicurative RC aggiuntive rispetto a quelle già previste per la normale pratica clinica.

5.3 Lo Sperimentatore e i Collaboratori, e per essi l'Azienda, s'impegnano nello svolgimento dell'attività di Studio a rispettare le disposizioni del Decreto Legislativo 196 del 30.06.2003, dell'Autorizzazione 2/2013 del Garante per la tutela dei dati delle persone nonché delle Linee Guida emanate dal Garante per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali (Del. 52 del 24/07/2008).

Sono tenuti a dare ai pazienti potenzialmente arruolabili le più ampie informazioni sulla conduzione e finalità dello Studio, a raccogliere il loro preventivo consenso informato scritto, riguardante sia l'arruolamento nello Studio, sia il trattamento dei loro dati personali, e a trattare i loro dati nei modi e con le cautele previsti dalle norme di legge in vigore.

ARTICOLO 6. PROPRIETÀ E DIRITTO DI SFRUTTAMENTO

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

6.2 Il Promotore potrà utilizzare e/o sfruttare liberamente i risultati dello Studio senza che

alcuna remunerazione sia dovuta all'Azienda o allo Sperimentatore, restando espressamente convenuto che la titolarità di tali diritti in capo al Promotore è legittima e trova il suo corrispettivo nei compensi pattuiti nel presente Contratto.

ARTICOLO 7. RISERVATEZZA

7.1 L'Azienda manterrà le informazioni correlate allo Studio, di seguito le "Informazioni Riservate", nel più stretto riserbo e non divulgherà tali Informazioni Riservate a terzi senza il consenso del Promotore. L'Azienda garantisce che l'obbligo alla riservatezza sarà esteso allo Sperimentatore e ai suoi Collaboratori. I presenti obblighi di riservatezza e confidenzialità rimarranno in vigore finché le informazioni non saranno rese di dominio pubblico da parte del Promotore.

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

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

ARTICOLO 8. RISULTATI DELLO STUDIO – PUBBLICAZIONI

Il Promotore si assume la responsabilità della preparazione del rapporto sui risultati finali dello Studio e garantisce la divulgazione dei dati, secondo quanto previsto dalla C.M. n. 6 del 02/09/2002 e dalla Determinazione AIFA del 20/03/2008.

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

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

Il Gruppo Sanofi ha il diritto di pubblicare in qualsiasi momento i risultati dello Studio.

ARTICOLO 9. DURATA

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

ARTICOLO 10. RECESSO E RISOLUZIONE

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

10.2 Il Promotore avrà altresì la facoltà di recedere anticipatamente dal presente Contratto senza alcun preavviso qualora lo Sperimentatore non abbia arruolato almeno uno (1) paziente entro sei (6) mesi dall'apertura del Centro Sperimentale.

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

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

- (i) qualora lo Sperimentatore, pur avendo ricevuto tutti i mezzi e le informazioni necessari per condurre lo Studio, non abbia arruolato alcun paziente prima del termine del periodo di arruolamento;
- (ii) qualora le autorità competenti richiedano l'interruzione dello Studio;
- (iii) qualora non sia possibile, per qualsiasi motivo, sostituire lo Sperimentatore, ai sensi dell'Articolo 2.3 e/o lo Sperimentatore (iniziale o sostitutivo) non rispetti gli obblighi fondamentali, quali (a titolo esemplificativo) il Protocollo, la normativa Europea ed italiana in materia di sperimentazione e di tutela dei dati personali.

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

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

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

- Il Promotore corrisponderà all'Azienda la quota parte del corrispettivo dovuta alla data di cessazione, in base al numero dei pazienti inclusi e valutabili per i quali sia stata completata la redazione della CRF e allo schema di pagamento di cui all'Art. 3.1;
- lo Sperimentatore dovrà completare la registrazione delle e-CRF fino alla data di cessazione anticipata.

ARTICOLO 11. VARIE

Permanenza dell'efficacia delle disposizioni contrattuali. Le Parti si danno reciprocamente atto che al termine, naturale o anticipato, del presente Contratto, rimarranno pur sempre pienamente validi ed efficaci gli impegni assunti negli articoli riguardanti "Responsabilità e Garanzie", "Riservatezza", e "Pubblicazioni".

Modifiche. Qualsiasi modifica al presente Contratto dovrà essere concordata per atto scritto e firmato dalle Parti.

Divieto di Cessione e Subappalto. L'Azienda non può trasferire a terzi diritti ed obbligazioni derivanti dal presente Contratto senza previo consenso del Promotore.

Il Promotore può cedere e/o trasferire i diritti di cui al presente Contratto ad un suo successore o ad una società appartenente allo stesso gruppo a condizioni che il cessionario accetti tutte le condizioni ed obbligazioni del presente Contratto.

Registrazione. Il presente Contratto, stipulato sotto forma di scrittura privata non autenticata, è soggetto alla registrazione in caso d'uso, con applicazione dell'imposta di registro in misura fissa, ai sensi dell'Art. 40 del DPR 26.04.86 n. 131, poiché regola prestazioni soggette all'imposta sul valore aggiunto. Le spese di bollo sono a carico del Promotore. Le spese di registrazione in caso d'uso sono a carico della Parte che avrà interesse a richiederla.

ARTICOLO 12. LEGGE APPLICABILE - FORO COMPETENTE

Il presente Contratto è sottoposto alla legge italiana. Qualsiasi controversia che dovesse insorgere tra le Parti circa la validità, l'interpretazione, l'esecuzione e la risoluzione del presente Contratto che le Parti non fossero in grado di risolvere in modo amichevole, sarà attribuita alla competenza esclusiva del Foro di Ascoli Piceno.

Letto, accettato e sottoscritto, in tre esemplari originali, di cui uno per il Promotore.

Per il Promotore – SANOFI S.p.A.

Il Presidente e Amministratore Delegato

Dr. Alexander ZEHNDER

Data: _____ Firma: _____

Per l'Azienda - Azienda Sanitaria Unica Regionale delle Marche di Ancona – Area Vasta n.5

Il Direttore di Area Vasta n.5

Dr. Massimo DEL MORO

Data: _____ Firma: _____

Per presa visione e accettazione

Lo Sperimentatore
Dr. Giorgio DE SIGNORIBUS

Data: _____ Firma: _____

ALBO PRETORIO

DA

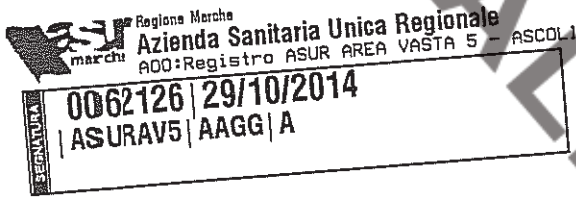
Prot. 2014-258

Studio: OBS13597 - OZONE



COD. IDENTIFICATIVO OsSC

OGGETTO: Prospective international observational cohort non-comparative study describing the safety and effectiveness of ZALTRAP administered in combination with FOLFIRI for the treatment of patients with metastatic colorectal cancer in current clinical practice_ A Post-Authorization Safety Study (PASS).



Sanofi-Aventis S.p.A. - Viale Luigi Bodio 37/b - 20158 Milano

Dott. Giorgio De Signoribus

U.O.C. Oncologia Medica

Area Vasta 5 - Ospedale "Madonna del Soccorso" - Via Silvio Pellico, n.32 - 63039 San Benedetto del Tronto (AP)

Al Direttore

Area Vasta 5 - Via degli Iris, 1 - 63100 Ascoli Piceno



In allegato si trasmette il Parere del Comitato Etico riguardante lo studio descritto in oggetto, con Sperimentatore Principale il Dott. Giorgio De Signoribus, U.O. Oncologia Medica, Area Vasta 5 - Ospedale "Madonna del Soccorso" - Via Silvio Pellico, n.32 - 63039 San Benedetto del Tronto (AP).

Si ricorda che:

- LO STUDIO PUO' ESSERE AVVIATO SOLAMENTE DOPO L'AUTORIZZAZIONE, CON DETERMINA DEL DIRETTORE DI AREA VASTA;
- lo studio deve essere condotto con l'osservanza del D.M. 20 marzo 2008 e successivi che recepiscono le linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci;
- nel caso in cui sia prevista la fornitura di un'attrezzatura, quest'ultima può essere messa in funzione solo dopo avere avuto la necessaria autorizzazione dalla Direzione di Area Vasta.

L'Area Vasta è tenuta a trasmettere copia della determina di autorizzazione e della eventuale convenzione stipulata, ai fini della completezza della documentazione agli atti presso il Comitato Etico.

Lo Sperimentatore Principale locale è tenuto a rispettare gli impegni assunti con la sottoscrizione della "Domanda di autorizzazione aziendale e richiesta di parere" presentata al Comitato Etico nonché a trasmettere con cadenza semestrale dalla data di autorizzazione una relazione con l'indicazione del numero dei pazienti previsti, degli arruolati e dei Drop - Out con relative motivazioni.

Il Promotore è tenuto ai seguenti adempimenti:

- trasmettere al Comitato Etico ogni cambiamento del protocollo di studio;
- informare il Comitato Etico dell'inizio della sperimentazione e della sua conclusione o eventuale interruzione, di ogni successivo emendamento al protocollo, nonché degli eventi avversi, seri o inattesi insorti nel corso dello studio che potrebbero influire sulla sicurezza dei soggetti o sul proseguimento dello studio.

Distinti saluti.

La Segreteria del Comitato Etico
(Avv. Lucia Cancellieri)

Seduta del 24 settembre 2014

Il Comitato Etico dell'Azienda Sanitaria Unica Regionale di Ancona, è organizzato ed opera secondo quanto indicato dal D.M. 12/5/2006 in accordo con ICH-GCP.

Il Comitato Etico nella seduta del giorno 24 settembre 2014 ha preso in considerazione il protocollo della sperimentazione dal titolo: *Prospect international observational cohort non-comparative study describing the safety and effectiveness of ZALTRAP administered in combination with FOLFIRI for the treatment of patients with metastatic colorectal cancer in current clinical practice_ A Post-Authorization Safety Study (PAS OBS13597 - OZONE -* (sponsor/promotore: Sanofi-Aventis S.p.A. - Viale Luigi Bodio 37/b - 20158 Milano) proposto da Dott. Giorgio De Signoribus, U.C. Oncologia Medica, Area Vasta 5 - Ospedale "Madonna del Soccorso" - Via Silvio Pellico, n.32 - 63039 San Benedetto del Tronto (AP).

Dopo aver esaminato:

LETTERA D'INTENTI DA SANOFI del 19/06/2014 - AMENDED CLINICAL TRIAL PROTOCOL 1 VERSION DATE 12/12/2013 - SINOSI VERSIONI 2 del 12/12/2013 - ELENCO CENTRI PARTECIPANTI E COMITATI ETICI VERSIONE 1 del 02/12/2013 - CASE REPORT FORM FINAL VERSION del 19/09/2013 - INFORMATIVA PER IL PAZIENTE VERSIONE V1.0 del 01/07/2013 - LETTERA AL MEDICO CURANTE VERSIONE 1.0 del 01/07/2013 - CURRICULUM VITAE DOTT. GIORGIO DE SIGNORIBUS - DICHIARAZIONE SULLA NATURA OSSERVAZIONALE DELLO STUDIO del 19/11/2013 - DRAFT CONTRATTO DI PRESTAZIONE DI SERVIZI PER LA CONDUZIONE DI STUDIO OSSERVAZIONALE PHARMACOVIGILANCE DA WUROPEAN MEDICINES AGENCY 20/09/2013 - CRF ZALTRAP - PARERE FAVOREVOLE DEL COMITATO ETICO DEL CENTRO COORDINATORE - DOMANDA DI AUTORIZZAZIONE AZIENDALE E RICHIESTA DI PARERE PER STUDIO OSSERVAZIONALE del 09/09/2014 - COPIA DEL BONIFICO - CURRICULUM VITAE DOTT. GIORGIO DE SIGNORIBUS - CURRICULUM VITAE DOTT.SSA MANUEL BRUGNI -

Valutata l'idoneità della struttura ove sarà effettuata la ricerca e l'idoneità dello sperimentatore all'effettuazione dello specifico studio, il Comitato esprime **PARERE FAVOREVOLE** alla sperimentazione in esame con le seguenti raccomandazioni:

- Nella "Lettera al Medico Curante" inserire i riferimenti ed i recapiti del CE ASUR Marche;
- Nel "Consenso Informato" iaddove si fa riferimento alla trasmissione di dati al di fuori dell'Unione Europea specificare almeno un Paese destinatario.

Ogni cambiamento del protocollo di studio dovrà essere trasmesso al Comitato Etico.

Si richiede che questo Comitato Etico venga informato dell'inizio della sperimentazione e della sua conclusione o eventuale interruzione. Inoltre dovrà essere informato di ogni successivo emendamento al protocollo e degli eventi avversi, seri o inattesi insorti nel corso dello studio, che potrebbero influire sulla sicurezza dei soggetti o sul proseguimento dello studio.

Protocollo N.2014-258

IL PRESIDENTE
(Dott. Alessandro Marini)



PROTIPRETTORIO

Seduta del 24 settembre 2014

Componenti Comitato Etico

Nominativo	Qualifica	Presente	Assente Giustificato
Dot.ssa Ada AGOSTINI	Medico Legale	X	
Dot.ssa Luisa Maria BORGIA	Esperto di Bioetica	X	
Dot. Marco CANDELA	Clinico		X
Avv. Lucia CANCELLIERI	Esperto in materia giuridica e assicurativa.		X
Dot. Alessandro MARINI Presidente	Direttore Sanitario (ex officio)	X	
Dot. Michele GENTILI	Farmacista (ex officio)		X
Dot.ssa Rosaria GESUITA Vice-Presidente	Biostatistico	X	
Dot. Massimiliano MARINELLI	Esperto di Bioetica, specialista in pediatria	X	
Dot. Antonio MARRACINO	Medico di Medicina Generale Territoriale	X	
Prof. Maurizio MASSI	Farmacologo	X	
Dot. Rodolfo MATTIOLI	Clinico	X	
Dot. Renato ROCCHI	Rappresentante del Settore Infermieristico	X	
Dot.ssa Concetta TRAPE'	Componente Comitato Direttivo del Tribunale della Salute della Regione Marche		X

Segreteria Comitato Etico ASUR

(Sig.ra Alessia Velieri)

Alessia Velieri