

**DETERMINA DEL DIRETTORE DELLA
AREA VASTA N. 5
N. 177/AV5 DEL 05/03/2015**

Oggetto: Approvazione convenzione e autorizzazione dello Studio Clinico Protocollo CRLX030A3301. Sperimentatore Dott. Paolo Groff presso l'U.O.C. di Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza del P.O. "Madonna del Soccorso" 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 "A multi center, prospective, randomized, open label study to assess the effect of serelaxin versus standard of care in acute heart failure (AHF) patients - CRLX030A3301", espresso nella seduta del 21/10/2014 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. Paolo Groff;
- 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. Paolo Groff, alla Società OPIS s.r.l., alla Società Sponsor Novartis Farma 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. 44 pagine di cui n. 39 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”

La Società OPIS s.r.l., per conto della Società NOVARTIS FARMA S.p.A., in data 22/11/2013, ha chiesto l’autorizzazione allo Studio Clinico Multicentrico “A multicenter, prospective, randomized, open label study to assess the effect of serelaxin versus standard of care in acute heart failure (AHF) patients - CRLX030A3301” ed ha pertanto prodotto la necessaria documentazione a corredo della domanda di effettuazione dello studio in parola;

Con nota prot.n. 3315 del 30/01/2015, assunta al protocollo dell’Area Vasta n.5 n. 9308 del 05/02/2015, la Segreteria del Comitato Etico ASUR ha trasmesso il parere positivo in merito alla richiesta di autorizzazione alla Sperimentazione, espresso nella seduta del 21/10/2014, in relazione allo Studio Clinico Multicentrico dal titolo “A multicenter, prospective, randomized, open label study to assess the effect of serelaxin versus standard of care in acute heart failure (AHF) patients - CRLX030A3301”;

Lo studio verrà condotto dal Dott. Paolo Groff, in qualità di Medico Sperimentatore, presso l’U.O.C. Pronto Soccorso e Medicina d’Urgenza del Presidio Ospedaliero “Madonna del Soccorso” di San Benedetto del Tronto;

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 OPIS S.r.l. per conto della NOVARTIS FARMA S.p.A. si impegna a versare all'Azienda, le somme previste all'art.6 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 "A multicenter, prospective, randomized, open label study to assess the effect of serelaxin versus standard of care in acute heart failure (AHF) patients - CRLX030A3301", espresso nella seduta del 21/10/2014, 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. Paolo Groff;

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. Paolo Groff, alla Società OPIS s.r.l., alla Società Sponsor Novartis Farma 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.

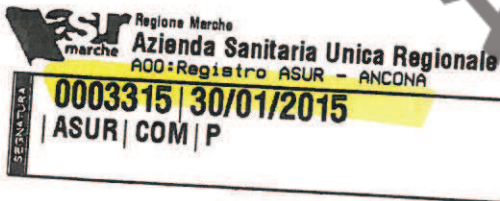
Prot. 2014-365

Studio: CRLX030A3301

COD. IDENTIFICATIVO OsSC

2013-002513-35

OGGETTO: A multicenter, prospective, randomized, open label study to assess the effect of serelaxin versus standard of care in acute heart failure (AHF) patients



OPIS S.r.l. - Palazzo Aliprandi - Via Matteotti, 10 - 20832 Desio (MB)

Dott. Paolo Groff

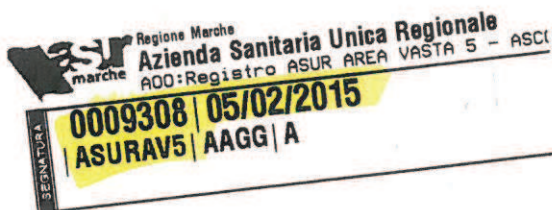
Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza Area Vasta 5 - Ospedale "Madonna del Soccorso" - Via Silvio Pellico, n.32 - 63039 San Benedetto del Tronto (AP)

→ Direttore
Area Vasta 5 - Via degli Iris, 6 - 63100 Ascoli Piceno

In allegato si trasmette il Parere del Comitato Etico ASUR Marche riguardante l'emendamento alla sperimentazione descritta in oggetto, condotta dal Dott. Paolo Groff U.O. Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza, Area Vasta 5 - Ospedale "Madonna del Soccorso" - Via Silvio Pellico, n.32 - 63039 San Benedetto del Tronto (AP).

Distinti saluti.

La Segreteria del Comitato Etico.
(Avv. Lucia Cancellieri)



**MODULO DI COMUNICAZIONE AL RICHIEDENTE E AD AIFA DELLA DECISIONE
DEL COMITATO ETICO RELATIVA ALL'EMENDAMENTO SOSTANZIALE**

A. IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE

- A.1 Numero EudraCT:** 2013-002513-35
- A.2 Titolo completo della sperimentazione:** A multicenter, prospective, randomized, open label study to assess the effect of serelaxin versus standard of care in acute heart failure (AHF) patients
- A.3 Codice, versione e data del protocollo del promotore**
- Codice:** CRLX030A3301
- Versione:** 02
- Data:** 19.06.2014

B. IDENTIFICAZIONE DEL COMITATO ETICO (CE)
(costituito ai sensi del DM 12 maggio 2006)

- B.1 Denominazione del CE:** COMITATO ETICO DELL'AZIENDA SANITARIA UNICA REGIONALE DELLE MARCHE DI ANCONA
- B.2 Nome e cognome del Presidente:** ALESSANDRO MARINI
- B.3 Indirizzo del CE:** VIA CADUTI DEL LAVORO, 40 - 60131 ANCONA (AN)
- B.4 Numero di telefono:** 071-2911524
- B.5 Numero di fax:** 071-2911524
- B.6 E-mail:** lucia.cancellieri@sanita.marche.it

Indicare il Comitato Etico coordinatore dello studio, se diverso da quanto specificato nella sezione B: Comitato Etico di Area Vasta Sud-Est (sezione di Arezzo - AUSL 8) - Via Curtatone 54 - Arezzo

C. IDENTIFICAZIONE DELLO SPERIMENTATORE

- C.1 Nome:** PAOLO
- C.2 Cognome:** GROFF
- C.3 Centro clinico:** AREA VASTA 5 - OSPEDALE MADONNA DEL SOCCORSO
- C.4 Indirizzo del centro clinico:** VIA SILVIO PELLICO, 32 - 63039 SAN BENEDETTO DEL TRONTO

C.5 Reparto: PRONTO SOCCORSO E MEDICINA D'URGENZA

D. DOCUMENTAZIONE ESAMINATA

(Legenda: NA, Non Applicabile)

D. 1	Data di ricezione della domanda:	24/09/2014
D. 2	Domanda di emendamento (Appendice 9) Specificare codice, versione e data dell'emendamento: Em. 002 (emendamento n. 2 al protocollo) - finale - 30.07.2014	X
D. 3	Modulo della domanda iniziale (Appendice 5), se modificato dall'emendamento	X SI <input type="checkbox"/> NA

E. DECISIONE DEL COMITATO ETICO

E.1	Parere favorevole	X
E.2	Parere non favorevole	<input type="checkbox"/>
E.3	Sperimentazione da condurre presso	<input type="checkbox"/>
	E.3.1 Stessa struttura	X
	E.3.2 Altra struttura	<input type="checkbox"/>

F. ASPETTI PARTICOLARI DELL'EMENDAMENTO CONSIDERATI DAL CE NEL PROCESSO DI VALUTAZIONE (testo libero)

G. MOTIVAZIONI DEL CE CHE HANNO DETERMINATO IL RIFIUTO DELL'EMENDAMENTO

G.1	Protocollo	<input type="checkbox"/>
G.2	Informazione dei soggetti e procedure per il consenso informato	<input type="checkbox"/>
G.3	Aspetti etici	<input type="checkbox"/>
G.4	Dati clinici	<input type="checkbox"/>
G.5	Dati di farmacologia non clinica e tossicologica	<input type="checkbox"/>
G.6	Dati di qualità del medicinale sperimentale	<input type="checkbox"/>
G.7	Copertura assicurativa insufficiente	<input type="checkbox"/>

G.8 Altro, specificare:

H. DESCRIZIONE DELLE MOTIVAZIONI DEL CE CHE HANNO DETERMINATO IL RIFIUTO DELL'EMENDAMENTO (testo libero)

I. SEDUTA DEL COMITATO ETICO

I.1 Data della seduta: 21/10/2014

I.2 Numero del Registro dei pareri del Comitato etico: 2014-365

I.3 Componenti del CE presenti e qualifiche:

AGOSTINI ADA *Medico legale*
BORGIA MARIA LUISA *Esperto di Bioetica*
GENTILI MICHELE *Farmacista del Servizio Sanitario Regionale*
GESUITA ROSARIA *Biostatistico*
MARINI ALESSANDRO *Direttore Sanitario (ex officio)*
MARRACINO ANTONIO *Medico di medicina generale territoriale*
MASSI MAURIZIO *Farmacologo*
MATTIOLI RODOLFO *Clinico*
ROCCHI RENATO *Rappresentante del Settore Infermieristico*

I.3.1 Sostituti permanenti che hanno partecipato alla seduta in vece dei membri ex officio:

I.4 Consulenti esterni presenti e qualifiche (ove applicabile):

I.5 Componenti del CE presenti che non hanno partecipato alla votazione (ove applicabile):

L. FIRMA DEL PRESIDENTE DEL COMITATO ETICO

L.1 Il comitato etico ha espresso il parere sull'emendamento sostanziale verificata la sussistenza del numero legale, essendo presenti membri n. 9 su n. 13

Si allega al presente parere copia del modulo di domanda (appendice 9) nella forma prescritta.

L.2 Nome e Cognome: Alessandro Marini

L.3 Data: 16-01-2015

L.4 Firma:



MODULO DI DOMANDA DI AUTORIZZAZIONE ALL'AIFA E DI PARERE AL COMITATO ETICO PER UN EMENDAMENTO SOSTANZIALE AD UNA SPERIMENTAZIONE CLINICA DEI MEDICINALI AD USO UMANO

Parte riservata all'AIFA e al Comitato Etico:

Data di ricezione della presente domanda: <u>26-09-2014</u>	<input type="checkbox"/> Obiezioni motivate / parere negativo: Data: _____
Data di avvio della procedura: <u>30-09-2014</u>	<input checked="" type="checkbox"/> Autorizzazione / parere favorevole Data: <u>21-10-2014</u>
Numero di protocollo o equivalente, attribuito alla pratica in entrata: <u>2014-365</u>	<input type="checkbox"/> Ritiro della domanda di emendamento Data: _____

Da compilare a cura del richiedente:

DOMANDA DI AUTORIZZAZIONE ALL'AIFA:

DOMANDA DI PARERE AL COMITATO ETICO:

Appendice 9
Modulo da utilizzare per la gestione transitoria a seguito della sospensione dei sistemi informativi dell'OsSC a partire dal 1.1.2013

A. IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE (quando l'emendamento riguarda più di una sperimentazione, ripetere questo modulo)

A.1 L'emendamento sostanziale riguarda più di una sperimentazione che utilizza lo stesso IMP? ¹	Si <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
A.1.1 Se sì, ripetere le informazioni da A.2 a A.4		
A.2 Numero EudraCT: 2013-002513-35		
A.3 Titolo completo della sperimentazione: Studio multicentrico, prospettico, randomizzato in aperto per valutare l'effetto di serelaxina rispetto allo standard di cura in pazienti con scompenso cardiaco acuto.		
A.4 Codice, versione e data del protocollo del promotore		
Codice: CRLX030A3301		
Versione: 02		
Data: 19.06.2014		

Note:

1- Si veda anche la sezione 3.7 della linea guida CT-1 del 30.3.2010 "Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial".

B. IDENTIFICAZIONE DEL PROMOTORE RESPONSABILE DELLA DOMANDA

B.1 PROMOTORE
B.1.1 Ente: NOVARTIS FARMA S.p.A.
B.1.2 Nome e cognome della persona di riferimento: PATRIZIA CIAVATTA
B.1.3 Indirizzo: Largo Umberto Boccioni, 1 - ORIGGIO - 21040 - ITALY
B.1.4 Numero di telefono: 02-96542862
B.1.5 Numero di fax: 02-9659066
B.1.6 E-mail: patrizia.ciavatta@novartis.com

B.2 RAPPRESENTANTE LEGALE ² DEL PROMOTORE NELLA UE AI FINI DELLA PRESENTE SPERIMENTAZIONE (se diverso dal promotore)
B.2.1 Ente:
B.2.2 Nome della persona di riferimento:
B.2.3 Indirizzo:
B.2.4 Numero di telefono:
B.2.5 Numero di fax:
B.2.6 E-mail:

Note:

2- Come previsto dall'articolo 20 del D.Lvo n. 211/2003.

Regione Marche
A.S.U.R.
Azienda Sanitaria Unitaria Regionale
Via S. Maria Nuova 154 - 60124 ANCONA
Tel. 071/7584000

Appendice 9
Modulo da utilizzare per la gestione transitoria a seguito della sospensione dei sistemi informativi dell'OsSC a partire dal 1.1.2013

B.3 TIPO DI PROMOTORE

B.3.1 Commerciale

B.3.2 Non commerciale

C. IDENTIFICAZIONE DEL RICHIEDENTE

C.1 Promotore

C.2 Individuo o Organizzazione autorizzata dal promotore a presentare la domanda:

C.3 Dati anagrafici

C.3.1 Ente: *OPIS s.r.l.*

C.3.2 Nome e cognome della persona di riferimento: *Laura Ambrosoli*

C.3.3 Indirizzo: *Via Matteotti, 10 - 20832 - Desio - ITALY*

C.3.4 Numero di telefono: *0362/6331*

C.3.5 Numero di fax: *0362/633633*

C.3.6 E-mail: *laura.ambrosoli@opis.it*

Regione Marche
A.S.U.R.
Azienda Sanitaria Unica Regionale
Via Calvari del Lavoro, 40 - ANCONA
Cod. F. e P. IVA 02175860424

ALBO
PRETORIO

D. IDENTIFICAZIONE DELL'EMENDAMENTO

D.1 Codice dell'emendamento sostanziale:

D.1.1 Codice, versione e data dell'emendamento assegnati dal promotore:
Em. 002 (emendamento n. 2 al protocollo) – finale – 30.07.2014

D.2 Tipo di emendamento sostanziale:

D.2.1 Emendamento ai documenti allegati al CTA form iniziale (appendice 5) Si No

(Indicare i documenti modificati a seguito dell'emendamento sostanziale. Non indicare eventuali documenti che sono stati aggiornati e trasmessi nell'ultima versione contestualmente all'emendamento sostanziale la cui modifica tuttavia non rientra nei criteri dell'emendamento sostanziale)

D.2.1.1 Informazioni relative al protocollo SI No

D.2.1.2 Informazioni relative all'IMP Si No

D.2.1.3 Informazioni relative all'Investigator Brochure Si No

D.2.1.4 Informazioni relative ai soggetti ³ Si No

D.2.1.6 Altro Si No

D.2.1.6.1 Se altro, specificare:

D.2.2 Emendamento ad altri documenti o informazioni SI No

D.2.2.1 Cambio del promotore Si No

D.2.2.2 Cambio del rappresentante legale Si No

D.2.2.3 Altro Si No

D.2.2.3.1 Se altro, specificare:

D.2.3 Misure urgenti di sicurezza, sospensione temporanea e ripresa della sperimentazione

D.2.3.1 L'emendamento riguarda prevalentemente misure urgenti di sicurezza già introdotte ⁴ Si No

D.2.3.2 L'emendamento serve a comunicare una sospensione temporanea della sperimentazione ⁵ Si No

D.2.3.3 L'emendamento serve a richiedere la ripresa di una sperimentazione precedentemente sospesa ⁶ Si No

D.3 Motivi dell'emendamento sostanziale

D.3.1 Sicurezza, diritti, benessere o integrità dei soggetti partecipanti alla sperimentazione Si No

D.3.2 Interpretazione della documentazione scientifica / valore della sperimentazione Si No

D.3.3 Modifiche apportate alla qualità del medicinale sperimentale (IMP) Si No

Regione Marche
A.S.U.R.
 Azienda Sanitaria Unica Regionale
 Via Caduti del Lavoro, 40 - ANCONA
 Cod. F. e P. IVA 02175860424

Appendice 9
Modulo da utilizzare per la gestione transitoria a seguito della sospensione dei sistemi informativi dell'OsSC a partire dal 1.1.2013

D.3.4 Modifiche nell'esecuzione o nella gestione della sperimentazione	Si X	No <input type="checkbox"/>
D.3.5 Cambio o aggiunta di uno sperimentatore / centro clinico (se sì, completare la sezione F) ⁷		
D.3.5.1 Sperimentatore del centro dove opera il comitato etico responsabile del parere unico	Si <input type="checkbox"/>	No X
D.3.5.2 Centro dove opera lo sperimentatore coordinatore	Si <input type="checkbox"/>	No X
D.3.5.3 Sperimentatore principale di centro collaboratore	Si <input type="checkbox"/>	No X
D.3.5.4 Centro collaboratore	Si <input type="checkbox"/>	No X
D.3.6 Altri casi	Si <input type="checkbox"/>	No X
D.3.6.1 Se sì, specificare:		
D.4 Informazioni sulla sospensione temporanea della sperimentazione ⁸		
D.4.1 Data della sospensione temporanea:		
D.4.2 L'arruolamento è stato interrotto	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
D.4.3 Il trattamento è stato interrotto	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
D.4.4 Numero dei pazienti in trattamento al momento della sospensione temporanea:		
D.4.5 Giustificazione della sospensione temporanea della sperimentazione		
D.4.5.1 Sicurezza	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
D.4.5.2 Mancanza di efficacia	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
D.4.5.3 Qualità dell'IMP	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
D.4.5.4 Altro, specificare:		
D.4.6 Descrivere brevemente (testo libero)		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Giustificazione della sospensione temporanea: ▪ Trattamento proposto per i pazienti in terapia al momento della sospensione temporanea della sperimentazione: ▪ Valutazione delle conseguenze della sospensione temporanea sull'interpretazione dei risultati e sul rapporto rischio/beneficio complessivo dell'IMP: 		

Note:

- 3- Le informazioni relative ai soggetti partecipanti alla sperimentazione sono oggetto di valutazione del solo comitato etico e non vanno trasmesse all'AIFA.
- 4- Si veda la sezione 3.9 della linea guida CT-1.
- 5- Si veda la sezione 3.10 della linea guida CT-1.
- 6- Si veda la sezione 3.10 della linea guida CT-1.
- 7- Le informazioni relative allo sperimentatore, al centro clinico e alle questioni finanziarie sono oggetto di valutazione del comitato etico e non vanno trasmesse all'AIFA; l'aggiunta di un centro / sperimentatore è considerata un emendamento sostanziale solo se la sperimentazione è stata precedentemente approvata dal comitato etico per un altro centro clinico.
- 8- Si veda la sezione 3.10 della linea guida CT-1.

Regione Marche
A.S.U.R.
 Azienda Sanitaria Unica Regionale
 Via Caduti del Lavoro, 40 - ANCONA
 Cod. F. e P. IVA 02175860424

E. DESCRIZIONE DI CIASCUN EMENDAMENTO SOSTANZIALE ⁹ (testo libero)

Precedente e nuova formulazione del testo (quest'ultima con le modifiche evidenziate in modalità revisione):

Si rimanda al Clinical Trial Protocol versione 02 del 19.06.2014 in versione track-changes cioè con l'evidenza delle modifiche apportate

Nuova formulazione del testo:

Si rimanda al Clinical Trial Protocol versione 02 del 19.06.2014 in versione clean.

Commenti / spiegazioni / motivazioni dell'emendamento sostanziale:

L'emendamento n. 2 al protocollo viene introdotto in base al riscontro da parte degli sperimentatori che stanno selezionando e arruolando pazienti, alla richiesta di chiarimenti da parte di alcune autorità sanitarie locali e a ulteriori discussioni con l'Executive Committee Board. Le modifiche mirano ad un rafforzamento del protocollo, a facilitare l'arruolamento e ad assicurare la possibile aggregazione di dati con altri studi con serelaxina, come, ad esempio, lo studio RELAX-AHF-2.

Le principali modifiche introdotte con il presente emendamento sono le seguenti:

- *Sono state fornite ulteriori informazioni di background circa il parametro clinico di peggioramento dello scompenso cardiaco (Worsening Heart Failure - WHF) durante il ricovero ospedaliero.*
- *Il criterio di inclusione "congestione polmonare" deve essere ora diagnosticato tramite esame obiettivo e radiografia toracica come richiesto dalla pratica clinica locale. L'ecocardiogramma non è più citato come possibile procedura per la diagnosi di congestione polmonare.*
- *È stata modificata l'inclusione di pazienti con disfunzione renale. I pazienti con disfunzione renale significativa sono maggiormente a rischio di episodi di AHF complicato. Allo stesso tempo, tali pazienti potenzialmente traggono maggiormente beneficio da serelaxina, come mostrato dai dati sinora disponibili. Per assicurare che tali pazienti rappresentino una proporzione sufficientemente ampia di pazienti in questo studio, si è deciso di consentire l'inclusione di pazienti con un eGRF da 25 a 75 ml/min/1.73m² (invece che da 30 a 75 ml/min/1.73m²).*
- *Ottimizzare i criteri di esclusione relativi alle donne potenzialmente fertili modificando i requisiti da metodi contraccettivi "efficaci" a "di elevata efficacia", per ridurre al minimo la probabilità di gravidanze durante la somministrazione e per 5 giorni dopo l'interruzione del farmaco in studio.*
- *È stata aggiunta una visita di dimissione per raccogliere informazioni utili circa la situazione clinica reale che si verifica quando il paziente viene dimesso dall'ospedale. Si è osservato che il 24% dei pazienti ricoverati per HF in Europa presentano segni di congestione alla dimissione (Maggioni et al 2010). L'endpoint primario è fino al Giorno 5, e ci si aspetta che la maggior parte dei pazienti vengano dimessi successivamente al Giorno 5. La visita di dimissione aggiuntiva cattura nuove informazioni relative ai segni di AHF residui alla dimissione (e prima della visita di follow-up al Giorno 14).*
- *L'endpoint primario "tempo al WHF durante il ricovero o decesso al Giorno 5" è stato rafforzato poiché la finestra temporale consentita per la valutazione di WHF durante il ricovero è fino al Giorno 5 (che era in precedenza +/-1 giorno).*
- *Esclusione di pazienti con peso corporeo inferiore a 40 kg e superiore a 160 kg, che presenterebbero condizioni mediche di base che renderebbero il trattamento molto probabilmente non efficace in tali due gruppi, per diversi motivi. Il primo gruppo di pazienti costituisce un sottogruppo molto selezionato di pazienti cachettici con HF, mentre il secondo gruppo, che ci si aspetta sia costituito da pochissimi pazienti nei Paesi europei, presenterebbe condizioni dimetaboliche associate maggiori.*
- *Il criterio di esclusione n.3 è stato chiarito: richiederà ora che le terapie attive o le procedure concomitanti non siano consentite "2 ore prima della randomizzazione" (e non, come precedentemente indicato, "2 ore prima dello screening").*
- *Sono stati eliminati i test HIV, HBV e HVC per infezione attiva o latente da HIV, HBV*

Appendice 9

Modulo da utilizzare per la gestione transitoria a seguito della sospensione dei sistemi informativi dell'OsSC a partire dal 1.1.2013

o HBC, in base all'epidemiologica attuale e ai dati assicuranti disponibili che non mostrano alcun segnale di preoccupazione in termini di sicurezza e tollerabilità.

- È stato eliminato il criterio di esclusione di malattia polmonare severa. Tale criterio è già contenuto nel criterio di esclusione n.1 "dispnea dovuta primariamente a cause non cardiache" e al criterio di esclusione n.16 (quando il paziente viene messo a rischio o è ritenuto non idoneo per lo studio).

Con questo emendamento vengono inoltre chiariti altri punti:

- E' stato meglio descritto il razionale per il disegno in aperto.
- Sono state chiarite le tempistiche alle quali devono essere valutati i segni vitali, nei pazienti randomizzati al trattamento standard (SoC) rispetto al gruppo trattato con serelaxina. Ora si evidenzia che il punto temporale di riferimento per le valutazioni richieste nel gruppo trattato con serelaxina è l'"inizio dell'infusione", mentre è il "momento della randomizzazione" per il gruppo con SoC.
- È stata chiarita la gestione dell'infusione di serelaxina quando devono essere iniziate terapie concomitanti per AHF durante l'infusione con serelaxina.
- Sono state chiarite le misurazioni della pressione arteriosa sistolica tra lo screening e la randomizzazione e le implicazioni sull'infusione di serelaxina.
- Sono stati meglio definiti il termine ventilazione meccanica e le diverse categorie di ventilazione assistita invasiva e non invasiva.
- È stata aggiunta la raccolta dei questionari EQ-5D-5L HRQOL al Giorno 2.

Infine, si coglie l'occasione per inviare per sola notifica la Lista delle AC di altri Paesi aggiornata al 27.03.2014 e il certificato assicurativo aggiornato.

Note:

9- Si veda la sezione 3.7.c della linea guida CT-1. Il promotore potrebbe presentare questi testi in un documento separato allegandolo alla sezione G.2 del presente modulo.

F. CAMBIO / AGGIUNTA SPERIMENTATORE / CENTRO CLINICO (ove applicabile, compilare la sezione F1 o F2)

F.1 Fornire i dettagli dello sperimentatore coordinatore e del centro clinico

- F.1.1 Nome:
- F.1.2 Cognome:
- F.1.3 Qualifica:
- F.1.4 Indirizzo del centro clinico:
- F.1.5 Comitato etico di riferimento:
- F.1.6 Nome e cognome del precedente sperimentatore coordinatore:

F.2 Fornire i dettagli dello sperimentatore principale e del centro clinico collaboratore

- F.2.1 Nome:
- F.2.2 Cognome:
- F.2.3 Qualifica:
- F.2.4 Indirizzo del centro clinico:
- F.2.5 Nome e cognome del precedente sperimentatore:

Regione Marche
A.S.U.-R.
Azienda Sanitaria Unica Regionale
Via Casoli del Lavoro, 40 - ANCONA
Cod. F. e P. IVA 02175860424

Appendice 9

Modulo da utilizzare per la gestione transitoria a seguito della sospensione dei sistemi informativi dell'OsSC a partire dal 1.1.2013

G. LISTA DEI DOCUMENTI ALLEGATI ALLA DOMANDA DI EMENDAMENTO

Si prega di presentare soltanto i documenti pertinenti e/o, se del caso, di fare precisi riferimenti ai documenti già presentati.

Fare precisi riferimenti a eventuali modifiche di pagine distinte e presentare i testi vecchi e quelli modificati.

Barrare la/e casella/e appropriata/e.

G.1 Lettera di presentazione

G.2 Estratto dal documento emendato in accordo alla sezione 3.7.c della linea guida CT-1 (se non specificato nella sezione E di questo modulo)

G.3 Nuova versione completa del documento ¹⁰

G.4 Informazioni a supporto

G.5 Se modificati dall'emendamento: file in formato .xml aggiornato creato tramite il sito EudraCT: <https://eudract.ema.europa.eu/> (da inviare solo ad AIFA) e copia dell'Appendice 5 aggiornata, con le modifiche evidenziate (da inviare ad AIFA e al Comitato etico)

G.6 Eventuali commenti su qualsiasi nuovo aspetto dell'emendamento

G.7 Specificare data e versione dei documenti allegati (testo libero):

- *Clinical Trial Protocol, Amended Protocol Version, versione 02 clean del 19.06.2014 + versione con evidenza delle modifiche apportate + signature page;*
- *Informativa e Consenso, basata su Protocollo emendato v02 datato 19.06.2014, modificato per allineamento al nuovo template internazionale di consenso informato e definizione dettagliata delle tempistiche per i prelievi ematici e sottomissione questionari, versione 01, rilasciata il 25.07.2014;*
- *Lettera al medico curante, basato su Protocollo emendato v02 datato 19.06.2014, rilasciato il 11.07.2014 + versione con evidenza delle modifiche apportate;*
- *Sinossi del Protocollo in italiano, basato su Protocollo emendato v02 datato 19.06.2014, rilasciato il 11.07.2014 + versione con evidenza delle modifiche apportate;*
- *Copia certificato di assicurazione per sperimentazione clinica polizza n. 390-01579150-14037 con HDI-Gerling Industrie Versicherung AG - Rappresentanza Generale per l'Italia, datato 27.06.2014, valido dal 16.12.2013 al 02.08.2015.*

G.8 Supporto elettronico contenente copia della documentazione e dell'Appendice 9

Note:

10- Si veda la sezione 3.7.c della linea guida CT-1.

Regione Marche
A.S.U.R.
Azienda Sanitaria Unica Regionale
Via Cavour del Lavoro, 40 - ANCONA
Cod. F. e P. IVA 0217580424

Appendice 9

Modulo da utilizzare per la gestione transitoria a seguito della sospensione dei sistemi informativi dell'OsSC a partire dal 1.1.2013

H. FIRMA DEL RICHIEDENTE

H.1 Il sottoscritto attesta per conto del promotore che:

- le informazioni contenute nella presente domanda sono esatte;
- la documentazione in allegato su supporto elettronico è completa e conforme alla versione su supporto cartaceo;
- la sperimentazione sarà effettuata in conformità al protocollo, alla normativa vigente ed alle Norme di buona pratica clinica;
- la proposta di emendamento è ragionevole.

H.2 Richiedente che inoltra la domanda

H.2.1 Data: 30/07/2014

H.2.2 Firma: Laura Ambrosoli

H.2.3 Nome: LAURA

H.2.4 Cognome: AMBROSOLI

Regione Marche
A.S.U.R.
Azienda Sanitaria Unica Regionale
Via Caduti del Lavoro, 40 - ANCONA
Cod. F. e P. IVA 02175260424

Seduta del 21 ottobre 2014

*Comitato Etico
dell'Azienda Sanitaria Unica Regionale
di Ancona*

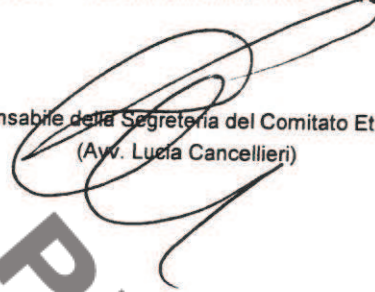
Via Caduti del Lavoro, 40- 60131 Ancona
Resp. Segreteria: Avv. Lucia Cancellieri
tel. 071-2911606 lucia.cancellieri@sanita.marche.it

Il Comitato Etico nella seduta del giorno 21 ottobre 2014 ha esaminato la seguente documentazione:

LETTERA DI TRASMISSIONE EMENDAMENTO SOSTANZIALE DA OPIS del 15/09/2014 - MODULO DI DOMANDA DI AUTORIZZAZIONE ALL'AIFA E DI PARERE AL COMITATO ETICO PER UN EMENDAMENTO SOSTANZIALE AD UNA SPERIMENTAZIONE CLINICA DEI MEDICINALI AD USO UMANO del 30/07/2014 - CTA FORM del 30/07/2014 - LISTA 1B V. 3 del 15/09/2014 - CLINICAL TRIAL PROTOCOL AMENDED PROTOCOL VERSION 02 (CLEAN E TRACK VERSION) RELEASE DDATE 19/06/2014 - AMENDED PROTOCOL VERSION N. 02 CLEAN AND TRACK CHANGES SIGNATURE PAGE - SINOSI DEL PROTOCOLLO EMENDATO V02 DATATO 19/06/2014 (TRACK AND CLEAN VERSION) - INFORMATIVA E CONSENSO PER LO STUDIO BASATO SU PROTOCOLLO EMENDATO V02 DATATO 19/06/2014 VERSIONE 01 RILASCIATO IL 15/09/2014 (TRACK AND CLEAN VESION) - LETTERA PER IL MEDICO CURANTE VERSIONE MODIFICATA PER SAN BENEDETTO DEL TRONTO DEL 15/09/2014 BASATA SU PROTOCOLLO VERSIONE 02 DATATO 19/06/2014 (TRACK AND CLEAN VERSION) - CERTIFICATO DI ASSICURAZIONE PER IL RISCHIO DI SPERIMENTAZIONE SCADENZA 02/08/2015 - ADDENDUM ALLA CONVENZIONE PER SPERIMENTAZIONE CLINICA - PARERE FAVOREVOLE DELCOMITATO ETICO DEL CENTRO COORDINATORE - COPIA DEL BONIFICO PER GLI ONERI DEL CE ASUR.

riferita al protocollo della sperimentazione dal titolo: *A multicenter, prospective, randomized, open label study to assess the effect of serelaxin versus standard of care in acute heart failure (AHF) patients CRLX030A3301 2013-002513-35* (sponsor/promotore:) proposto dal Dott. Paolo Groff Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza, Area Vasta 5 - Ospedale "Madonna del Soccorso" - Via Silvio Pellico, n.32 - 63039 San Benedetto del Tronto (AP) Protocollo N.2014-365.

Responsabile della Segreteria del Comitato Etico ASUR
(Avv. Lucia Cancellieri)



LIBRO PRETORIO

CONVENZIONE ECONOMICA

TRA

La Società **OPIS s.r.l.** (di seguito per brevità denominata “CRO”) con sede legale in Desio (MB), Via Matteotti n. 10, Codice Fiscale e Partita IVA n. 12605350151 nella persona del Legale Rappresentante Dr. Aldo POLI, domiciliato per la carica presso la sede legale di cui sopra,

E

L’Azienda Sanitaria Unica Regionale delle Marche Area Vasta 5 (di seguito per brevità denominata “Azienda”) con sede legale in Ascoli Piceno, Via degli Iris, Codice Fiscale e Partita IVA 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,

E

la Società **NOVARTIS FARMA S.p.A.** (qui di seguito per brevità indicata come “Promotore”), Codice Fiscale N. 07195130153, Partita IVA e Reg. Imprese Va N. 02385200122, REA 252021, con sede in Origgio (VA), Largo Umberto Boccioni n. 1, nelle persone dei suoi procuratori Dott.ssa Gaia Simonetta Panina e Dott. Virginio Oldani, come tali muniti di idonei poteri
di seguito singolarmente/collettivamente “la parte/le parti”

- **PREMESSO CHE**

- il Promotore intende effettuare lo studio clinico multicentrico internazionale e di Fase IIIb, dal Titolo: “A multicenter, prospective, randomized, open label study to assess the effect of serelaxin versus standard of care in acute heart failure (AHF) patients” Codice identificativo 2013-002513-35 presso la U.O. Pronto Soccorso e Medicina d’Urgenza dell’Ospedale Madonna del Soccorso (di seguito per brevità denominata anche “Sperimentazione”)
- il Promotore ha delegato a OPIS s.r.l., Organizzazione di Ricerca a Contratto (di seguito per brevità denominata anche “CRO”), la gestione delle seguenti attività: medical writing, compilazione CTA, Trial Start-up, Project Management, Monitoraggio, gestione dei pagamenti, analisi statistica, Data Management, e-CRF, gestione archivio, firma dei documenti necessari all’avvio e alla gestione dello studio;
- OPIS s.r.l. è una C.R.O. (*Contract Research Organization*) in possesso dei requisiti previsti dalla normativa vigente per l’esecuzione dell’incarico affidato;
- la CRO ha ottenuto, ai sensi dell’art. 7 del D.Lgs 211/03, parere unico favorevole all’effettuazione della Sperimentazione da parte del Comitato Etico dell’Area Vasta Sud Est di Siena, in qualità di Centro Coordinatore della Sperimentazione in data 16.12.2013;

- la Sperimentazione sarà effettuata presso la U.O. Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza dell'Ospedale Madonna del Soccorso diretto dal Dott. Paolo Groff (di seguito denominato "Sperimentatore"), il quale ha dichiarato la propria disponibilità ad effettuare la detta Sperimentazione;
- la CRO ha richiesto ed ottenuto dal Comitato Etico dell'Azienda il parere favorevole ad effettuare la Sperimentazione presso la U.O., nella seduta del 30.07.2014;
- il Promotore ha stipulato una polizza assicurativa con la compagnia HDI-Gerling Industrie Versicherung AG -Rappresentanza Generale per l'Italia a copertura della responsabilità civile eventualmente emergente nella esecuzione della Sperimentazione;
- la U.O. dell'Azienda, pur essendo dotata di strutture ed apparecchiature idonee all'esecuzione di sperimentazioni cliniche, conformemente a quanto previsto dal D. Lgs. 211/03 (D.M. 15/7/1997), non dispone dell'apparecchiatura meglio definita all'art. 7, necessaria per l'effettuazione della Sperimentazione.

TUTTO CIÒ PREMESSO

LE PARTI CONVENGONO E STIPULANO QUANTO SEGUE

Articolo 1 Premesse e Oggetto della convenzione

Le premesse costituiscono parte integrante e sostanziale del presente contratto.

La CRO, in nome proprio e per conto del Promotore, affida all'Azienda, che accetta, l'esecuzione, nelle strutture e con il personale della stessa, della Sperimentazione.

Articolo 2 Entrata in vigore e durata della Convenzione

Il presente contratto entra in vigore alla data della sua sottoscrizione e resterà in vigore fino al termine della Sperimentazione prevista indicativamente per il 02.06.2015 (salvo eventuale proroga).

Articolo 3 Referenti per la Sperimentazione

I referenti designati dalle parti per la conduzione della presente Sperimentazione sono:

- per l'Azienda il Dr. Paolo Groff, Direttore della U.O Pronto Soccorso e Medicina d'urgenza, che potrà avvalersi, sotto la sua esclusiva responsabilità e curando l'adempimento dei formali obblighi di legge, della eventuale collaborazione di personale interno all'Azienda stessa;
- per il Promotore il Dr. Giuseppe Maiocchi;
- per la CRO la Dr.ssa Laura Ambrosoli.

Articolo 4 Modalità e luogo di conduzione della Sperimentazione

La Sperimentazione sarà condotta secondo i criteri stabiliti e specificati nel Protocollo di studio, in conformità alle norme di Buona Pratica Clinica e alle disposizioni normative applicabili (a titolo meramente esemplificativo Dichiarazione di Helsinki; ICH-GCP etc...), che l'Azienda e lo Sperimentatore dichiarano di conoscere.

Il Responsabile della Sperimentazione dichiara di aver visionato ed accettato il Protocollo.

Il Responsabile della Sperimentazione, prima di iniziare la Sperimentazione, deve acquisire dal paziente il prescritto documento di consenso informato scritto che dovrà essere prestato anche ai sensi e per gli effetti del D.L.gs 196/03.

Il Responsabile della Sperimentazione informerà tempestivamente la CRO sull'andamento della Sperimentazione.

La documentazione inerente la Sperimentazione che rimarrà in possesso dell'Azienda, dovrà essere conservata per un periodo di almeno 15 anni dal termine della Sperimentazione.

Saranno consentite visite, previamente concordate, da parte del personale della CRO nelle strutture dell'Azienda, per assicurare l'aderenza al Protocollo di studio e successive modifiche, alle normative applicabili vigenti ed agli standard del Promotore/CRO in termini di qualità della Sperimentazione, e per garantire il rispetto delle obbligazioni della presente Convenzione. Saranno, altresì, consentite visite da parte del personale del Promotore o soggetti terzi da quest'ultimo incaricati, previa comunicazione.

Il Promotore si impegna a fornire gratuitamente, per tutta la durata della Sperimentazione e nella quantità preventivata, i prodotti farmaceutici oggetto della Sperimentazione (RLX030/Serelaxin).

Il Promotore si impegna inoltre a fornire gratuitamente il materiale di consumo necessario per la corretta esecuzione della Sperimentazione. Rientrano tra il materiale di consumo i beni quali test per la determinazione dell'epatite B, C e HIV.

Il Promotore ha stipulato, ai sensi delle norme vigenti, idonea polizza assicurativa con la Compagnia Assicurativa HDI-Gerling Industrie Versicherung AG -Rappresentanza Generale per l'Italia.

La CRO è pertanto manlevata e tenuta indenne da qualsivoglia pretesa e/o rivendicazione connessa alla Sperimentazione.

L'Azienda rinuncia inoltre ad intraprendere qualunque azione nei confronti della CRO.

Articolo 5 Numero di pazienti

La Sperimentazione verrà effettuata sui pazienti eleggibili secondo i criteri di inclusione ed esclusione del Protocollo che abbiano dato regolare consenso informato; si prevede un arruolamento di un numero minimo di 10 pazienti per centro.

La CRO e il Promotore, s, si riservano comunque il diritto di modificare la data di chiusura dell'arruolamento e/o della Sperimentazione, sia in base ad eventuali necessità connesse allo sviluppo del prodotto, sia in base alla velocità di arruolamento complessiva dei soggetti.

Articolo 6 Corrispettivo e modalità di pagamento

6.1 Quale corrispettivo per l'attività oggetto della presente convenzione, la CRO, in nome proprio e per conto del Promotore, si impegna a riconoscere all'Azienda i seguenti importi:

- a) € 3.302,00 (tremilatrecentodue) esente IVA all'atto della sottomissione del protocollo, per le attività svolte dal Comitato Etico;
- b) € 3.750,00 (tremilasettecentocinquanta/00) + I.V.A. per ogni paziente che abbia completato l'intero ciclo di visite previste dal protocollo.

6.2 Il compenso per singolo paziente che non abbia completato l'intero ciclo di visite sarà determinato in base al numero di visite effettuate, ovvero:

- Visita 1: € 800,00 + I.V.A.
- Visita 2: € 350,00 + I.V.A.
- Visite 3: € 450,00 + I.V.A.
- Visite 4: € 350,00 + I.V.A.
- Visite 5: € 450,00 + I.V.A.
- Visite 6: € 300,00 + I.V.A.
- Visite 7: € 150,00 + I.V.A.
- Visite 8: € 150,00 + I.V.A.
- Visite 9: € 300,00 + I.V.A.
- Visite 10: € 250,00 + I.V.A.
- Visite 11: € 200,00 + I.V.A.

Gli importi di cui sopra devono intendersi comprensivi delle spese sostenute per gli esami di laboratorio e strumentali previsti dal protocollo ed effettuati localmente ad eccezione dei test per la determinazione dell'epatite B, C e HIV che verranno forniti da Novartis.

Gli esami di laboratorio relativi ai biomarkers, da effettuarsi secondo quanto previsto dal sottostudio in centri selezionati, verranno invece centralizzati presso un laboratorio esterno a totale carico di Novartis e, pertanto, nessun costo aggiuntivo graverà sulla Struttura o sul Servizio Sanitario Nazionale.

Inoltre i centri selezionati che eseguiranno i prelievi per l'analisi centralizzata dei biomarkers saranno coperti da un ulteriore importo addizionale a paziente così suddiviso:

- Visita 2 : € 50,00 + I.V.A.
- Visita 6 : € 50,00 + I.V.A.
- Visita 9 : € 50,00 + I.V.A.

Per i pazienti selezionati (*screened*), la CRO, in nome proprio e per conto del Promotore riconoscerà all'Azienda l'importo maturato per la visita di selezione (i.e. Visita 1).

L'Azienda non riceverà alcun compenso per pazienti non valutabili a causa di inosservanza del protocollo o di violazione delle GCP.

Gli importi di cui sopra verranno corrisposti all'Azienda, entro 60 giorni fine mese data fattura, con le seguenti scadenze:

- per l'importo di cui al comma a), al momento della sottomissione del Protocollo al Comitato Etico dell'Azienda;
- per gli importi di cui al comma b) l'Azienda provvederà a fatturare con cadenza semestrale quanto maturato nel periodo di riferimento. La CRO, in nome proprio e per conto del Promotore, provvederà a fornire con congruo anticipo l'indicazione degli importi che risultano maturati dall'Azienda ai seguenti indirizzi:

Azienda Sanitaria Unica Regionale delle Marche Area Vasta 5 Via degli Iris, CAP 63100 Città Ascoli Piceno

Oppure

all'indirizzo pec: areavasta5.asur@marche.it

L'eventuale quota a saldo maturata al termine della Sperimentazione, verrà corrisposta al momento della completa raccolta dei dati e risoluzione di eventuali chiarimenti relativi ai dati stessi.

Le fatture dovranno essere intestate a: OPIS s.r.l., Palazzo Aliprandi, Via Matteotti 10, 20832 Desio (MB), Codice Fiscale/P. IVA N. 12605350151.

Le somme indicate ai punti 6.1 e 6.2 sono comprensive di ogni e qualsiasi spesa sostenuta dall'Azienda per l'espletamento della Sperimentazione, sicché null'altro potrà essere richiesto, ad alcun titolo, dall'Azienda alla CRO.

Articolo 7 Fornitura Attrezzatura/beni in comodato d'uso

Ai fini dell'esecuzione della Sperimentazione e per tutta la durata della stessa, il Promotore concederà in comodato gratuito all'Azienda, che con la

sottoscrizione della presente convenzione accetta, la seguente apparecchiatura:

- n. 1 NT-pro-BNP device e relativi componenti, per la misurazione del NT-pro-BNP come previsto dal protocollo.

Di seguito la descrizione dell'apparecchio:

Fornitore: MESM Ltd – Charley – Lancashire UK

Modello: Cobas H232 + Cobas Printer

Valore commerciale: 1.515,00 Euro + 366,00 Euro + IVA

Numero di matricola: 10022846

L'Apparecchiatura recherà un'etichetta con la dicitura: "concessa in comodato d'uso da Novartis Farma SpA".

L'Azienda si impegna a verificare, prima dell'uso, l'idoneità dell'Apparecchiatura per le necessità della Sperimentazione.

L'Azienda si obbliga a custodire e conservare l'Apparecchiatura, con diligenza qualificata e a servirsene appropriatamente per l'uso cui è destinata, sollevando il Promotore da ogni responsabilità in tal senso.

L'Apparecchiatura dovrà, in ogni caso, essere impiegata esclusivamente dal personale espressamente autorizzato dell'Azienda, per i soli scopi e per le sole finalità della Sperimentazione, escludendo quindi qualsiasi altra forma di utilizzo, per la quale l'Azienda e i propri collaboratori verranno ritenuti responsabili.

L'Azienda si impegna a non trasferire l'Apparecchiatura presso altra sede, senza il preventivo consenso scritto del Promotore e si obbliga, altresì, a

non cederla né a trasferirla a terzi, né a titolo gratuito, né a titolo oneroso e neppure temporaneamente.

Le spese di trasporto e di installazione, nonché di manutenzione e di verifiche periodiche saranno a carico del Promotore. La CRO dichiara che il Promotore provvederà altresì, a proprie spese e per tutta la durata della Sperimentazione, a garantire la disponibilità di un servizio di assistenza tecnica (help desk) per l'apparecchiatura hardware e per il relativo software forniti.

Il Promotore, al termine della Sperimentazione per qualsiasi causa, provvederà al ritiro dell'Apparecchiatura, la quale dovrà essere restituita nelle stesse condizioni in cui si trovava al momento della consegna, salvo il normale deterioramento dovuto all'uso. In caso di sottrazione o perdita dell'Apparecchiatura, l'Azienda provvederà, entro 48 ore dall'evento, alla presentazione di formale denuncia alla competente pubblica autorità con comunicazione dell'accaduto al Promotore nello stesso termine. In tutti gli altri casi di perdita, danneggiamento o distruzione, l'Azienda dovrà darne comunicazione al Promotore entro 3 (tre) giorni lavorativi dall'evento.

L'eventuale utilizzo fraudolento o comunque non autorizzato dell'Apparecchiatura dovrà essere segnalato immediatamente al Promotore, fornendo ogni indicazione utile in merito.

Resta inteso che, ove nel corso della Sperimentazione dovesse risultare necessaria, ai fini dell'esecuzione della stessa, ulteriore apparecchiatura e/o strumentazione rispetto a quella sopra definita, previa richiesta scritta da

parte dell'Azienda, tale apparecchiatura e/o strumentazione potrà essere concessa in comodato all'Azienda e s'intenderà disciplinata dalla presente convenzione, qualora ricorrano le condizioni previste dal Promotore nella propria relativa procedura.

Articolo 8 Riservatezza, segretezza delle informazioni

Il Responsabile scientifico della Sperimentazione e l'Azienda si impegnano a mantenere e trattare tutti i dati e le informazioni fornite dal Promotore e/o dalla CRO per l'esecuzione della Sperimentazione in assoluta riservatezza, impegnandosi ad estendere preventivamente tale obbligazione a qualunque altra persona che per qualsiasi motivo venisse a conoscenza di tali dati riservati.

Articolo 9 Proprietà intellettuale e industriale

La proprietà intellettuale e industriale di ogni e qualsiasi dato, ritrovato, procedimento, uso, forma inerenti al prodotto medicinale in Sperimentazione, alle procedure oggetto della Sperimentazione, nonché i risultati dell'attività prevista e regolata dalla Convenzione sono e saranno di esclusiva proprietà del Promotore.

L'Azienda e lo Sperimentatore danno atto e riconoscono che tutti i risultati, i dati, i ritrovati, le procedure, le conoscenze, i procedimenti, l'uso, le informazioni, i documenti scientifici relativi allo studio e le invenzioni, ottenuti in esecuzione della Sperimentazione, siano esse brevettabili o meno, saranno di proprietà esclusiva del Promotore.

Articolo 10 Pubblicazioni

In considerazione di quanto previsto dal D.M. 12 maggio 2006, art. 5, comma 3 lett. c), le parti concordano che i risultati della Sperimentazione dovranno essere sempre discussi dal Responsabile della Sperimentazione (e/o Gruppo di ricerca) insieme al rappresentante del Promotore, prima della pubblicazione, anche ai fini della tutela brevettuale e che, in ogni caso, nessuna pubblicazione verrà presa in considerazione fino a quando tutti i pazienti in tutti i centri avranno completato il Protocollo e i dati saranno stati elaborati. Inoltre, sempre in considerazione di quanto previsto dal citato D.M., le parti concordano altresì che, per quanto riguarda la pubblicazione dei risultati della Sperimentazione, il Promotore si atterrà a quanto contenuto nella propria policy interna dal titolo “Policy on communication and publication of clinical research results», i cui principi sono sinteticamente riportati nell’Allegato A alla presente convenzione e a cui l’Azienda, il Responsabile della sperimentazione e gli Sperimentatori si atterranno.

Articolo 11 Tutela dei dati personali

La CRO, il Promotore, l’Azienda e lo Sperimentatore si impegnano, ciascuno per la propria competenza, a trattare i dati personali necessari per l’esecuzione del presente contratto conformemente a quanto previsto dalla normativa vigente in materia di protezione dei dati personali ed in armonia ad ogni altra norma applicabile.

Ai sensi delle Linee Guida emanate dal Garante per la Protezione dei dati Personali, l’Azienda e il Promotore assumono il ruolo di titolare del

trattamento in riferimento ai dati della Sperimentazione. La CRO è stata designata (dal Promotore) responsabile esterna del trattamento dei dati con apposito atto di nomina che permarrà efficace per tutta la durata della presente Sperimentazione.

Articolo 12 Recesso e Risoluzione

12.1 La CRO e il Promotore potranno recedere, dal presente contratto, in ogni tempo e per qualsiasi motivo, mediante raccomandata con avviso di ricevimento con preavviso scritto di 30 giorni. In tal caso sono fatte salve le spese documentate e i compensi già maturati dall'Azienda sino alla data di comunicazione del recesso, con espressa esclusione del rimborso del mancato guadagno.

12.2 Il presente contratto potrà essere risolto da entrambe le parti nel caso in cui una delle stesse commetta una violazione dei termini del presente contratto, del Protocollo, delle normative vigenti e non ponga rimedio a tale violazione entro 15 giorni – o altro diverso termine indicato da eventuali prescrizioni di Autorità - dal ricevimento della notifica di violazione e richiesta di correzione.

Nell'ipotesi di cui al comma che precede, l'Azienda avrà diritto al solo rimborso delle spese, debitamente documentate, dalla medesima sostenute sino alla data di risoluzione, obbligandosi al contempo a restituire eventuali somme ricevute in acconto per attività non svolte.

In ogni caso di cessazione anticipata del presente contratto l'Azienda dovrà consegnare alla CRO, in nome proprio e per conto del Promotore, tutti i risultati, anche parziali raggiunti, entro 30 (trenta) giorni dallo scioglimento del rapporto.

Articolo 13 Modifiche contrattuali

Ogni modifica della presente convenzione dovrà essere formalizzata e provata per iscritto.

Il presente atto viene firmato dalle parti contraenti e sottoscritto per accettazione delle proprie obbligazioni anche da parte dello Sperimentatore.

Articolo 14 Legge applicabile e Foro competente

Il presente contratto è soggetto 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 devoluta alla competenza esclusiva del Foro di Ascoli Piceno, fatti salvi Fori inderogabili.

Articolo 15 Cessione del contratto

L'Azienda non può cedere a terzi il presente Contratto e gli obblighi da esso derivanti, senza il preventivo consenso scritto della CRO o del Promotore. Qualsiasi cessione in assenza di tale consenso sarà considerata invalida ed inefficace.

Articolo 16 Clausole efficaci dopo lo scioglimento del Contratto

Le clausole di cui agli articoli 8, 9, 10, 11 saranno efficaci tra le parti anche dopo la cessazione, per qualsiasi motivo, del presente Contratto.

Articolo 17 Varie

La nullità parziale o totale di singole clausole del presente contratto non importa la nullità e/o l'inefficacia dell'intero contratto.

Le spese di bollo sono a carico della CRO in nome proprio e per conto del Promotore.

L'eventuale registrazione, in caso d'uso, sarà a carico della parte interessata.

Per la CRO

Desio li, _____

Il Legale Rappresentante

Dr. Aldo POLI

Per l'Azienda

ASUR Marche - Area Vasta n.5

Il Direttore di Area Vasta

Dr. Massimo Del Moro

Per il Promotore

Origgio li, _____

I Procuratori

Dr. ssa Gaia Simonetta Panina

Dr. Virginio Oldani

Lo Sperimentatore (per adesione agli obblighi di sua competenza)

Dr. Paolo Groff

San Benedetto del Tronto lì, _____

Ai sensi e per gli effetti degli artt. 1341 e 1342 del Codice Civile, le parti dichiarano espressamente di approvare specificamente le clausole di cui agli articoli 3 (Referenti per la Sperimentazione), 4 (Modalità e luogo di conduzione della Sperimentazione), 5 (Numero di pazienti), 6 (Corrispettivo e modalità di pagamento), 8 (Riservatezza e segretezza delle informazioni), 9 (Proprietà intellettuale e industriale), 10 (Pubblicazioni), 11 (Tutela dei dati personali) 12 (Recesso e Risoluzione) 13 (Modifiche contrattuali) 14 (Legge applicabile e Foro competente) 15 (Cessione del contratto), 16 (Clausole efficaci dopo lo scioglimento del contratto), 17 (Varie).

Per la CRO

Desio lì, _____

Il Legale Rappresentante

Dr. Aldo POLI

Per l'Azienda
ASUR Marche – Area Vasta n.5

Il Direttore di Area Vasta

Dr. Massimo Del Moro

..... lì, _____

Per il Promotore

Origgio lì, _____

I Procuratori

Dr. ssa Gaia Simonetta Panina

Dr. Virginio Oldani

Lo Sperimentatore (per adesione agli obblighi di sua competenza)

Dr. Paolo Groff

San Benedetto del Tronto lì, _____

ALLEGATO A

(Art. 10)

Sintesi della procedura interna del Promotore (di seguito la "Società") dal titolo: «Policy on communication and publication of clinical research results».

* * * *

La Società considera importante ed incoraggia la pubblicazione, su riviste biomediche, dei risultati delle proprie ricerche - anche se negativi - purchè essi siano presentati in maniera accurata e siano in linea con gli standard etici che governano la ricerca biomedica.

I diritti della Società di salvaguardare informazioni confidenziali e/o brevettabili vanno altresì salvaguardati.

La Società rispetta il diritto delle riviste biomediche di stabilire regole che assicurino l'indipendenza dei ricercatori che partecipano a studi sponsorizzati dall'industria farmaceutica.

In accordo alle Linee Guida dell' "International Committee of Medical Journal Editors", la scelta degli autori deve riflettere accuratamente il contributo dato all'ideazione, disegno e conduzione dello studio clinico, alla raccolta, valutazione ed interpretazione dei dati e, infine, alla stesura e revisione del manoscritto. La selezione degli autori e l'ordine di elencazione devono essere determinati con il mutuo accordo dei partecipanti allo studio, che devono altresì rispettare le linee guida della rivista cui il manoscritto

sarà sottomesso. Gli autori sono autorizzati a trasferire il copyright della pubblicazione alla rivista o all'editore, ma non possono trasferire la proprietà intellettuale dei dati che la pubblicazione contiene o ai quali essa si riferisce.

La Società si riserva il diritto di rivedere le comunicazioni pianificate da parte degli Sperimentatori in anticipo rispetto all'invio all'editore per la presentazione o pubblicazione, al fine di:

- confermare la accuratezza dei dati;
- verificare che informazioni confidenziali appartenenti alla Società non stiano per esser involontariamente divulgate;
- proteggere i diritti di proprietà intellettuale;
- fornire eventuali nuove informazioni rilevanti.

La Società si impegna a rivedere il testo di abstract / comunicazioni orali in 15 (quindici) giorni e di manoscritti in 45 (quarantacinque) giorni. In casi particolari di materiale contenente informazioni potenzialmente brevettabili, potrebbero essere necessari fino ad ulteriori 4 mesi per la finalizzazione dei documenti brevettuali, prima dell'invio della pubblicazione / presentazione all'editore.

In caso di ricerche multicentriche, la Società scoraggia la pubblicazione di dati parziali. Sulla base del principio del rigore metodologico-scientifico ed intendendo garantire il rispetto che si deve a tutti i ricercatori coinvolti in uno studio clinico, la prassi della Società relativamente a studi multicentrici è la seguente:

- la prima pubblicazione deve essere basata sui dati consolidati di tutti i centri, analizzati come descritto nel Protocollo e come approvato dai ricercatori prima dell'inizio dello studio stesso;
- poichè gli studi multicentrici sono disegnati specificatamente per trarre conclusioni affidabili dalla totalità del campione studiato, la Società scoraggia la presentazione e/o la pubblicazione di dati parziali o relativi a sottogruppi di pazienti, a meno che ciò non sia approvato da tutti i ricercatori partecipanti allo studio e da Novartis. Poichè tuttavia le analisi centro-specifiche sono caratterizzate da una più ampia variabilità, i risultati ottenuti sono intrinsecamente meno affidabili. Pertanto valide conclusioni riguardanti la variabile principale dello studio possono essere tratte solo dalle analisi definite nel Protocollo;
- le riviste cui sono stati sottomessi manoscritti relativi a ricerche sponsorizzate dalla Società possono ricevere, a richiesta, una sinopsi del protocollo ed il pre-definito piano della analisi statistica. Questi documenti ed il loro contenuto sono di proprietà della Società.

**ADDENDUM I ALLA CONVENZIONE PER SPERIMENTAZIONE
CLINICA**

TRA

L'Azienda Sanitaria Unica Regionale delle Marche Area Vasta 5 (di seguito per brevità denominata "Azienda") con sede legale in Ascoli Piceno, Via degli Iris, Codice Fiscale e Partita IVA 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,

e

La Società OPIS s.r.l. (qui di seguito per brevità anche CRO), con sede legale in Desio (MB), Via Matteotti n. 10, Codice Fiscale e Partita IVA n. 12605350151 nella persona del Legale Rappresentante Dr. Aldo POLI, domiciliato per la carica presso la sede legale di cui sopra,

e

la Società NOVARTIS FARMA S.p.A. (qui di seguito per brevità indicata come "Promotore"), Codice Fiscale N. 07195130153, Partita IVA e Reg. Imprese Va N. 02385200122, REA 252021, con sede in Origgio (VA), Largo Umberto Boccioni n. 1, nelle persone dei suoi procuratori Dott.ssa Gaia Simonetta Panina e Dott. Virginio Oldani, come tali muniti di idonei poteri

di seguito singolarmente/collettivamente "la parte/le parti"

premessato che

- la CRO e il Promotore hanno stipulato in data, con l'Azienda la convenzione relativa alla Sperimentazione Clinica dal titolo "A multicenter, prospective, randomized, open label study to assess the effect of serelaxin versus standard of care in acute heart failure (AHF) patients" – **Protocollo CRLX030A3301**, Codice Identificativo 2013-002513-35 (di seguito "Protocollo"), in corso

presso la U.O. Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza dell'Ospedale Madonna del Soccorso; sotto la responsabilità del Dott. Paolo Groff.

- a seguito dell'Emendamento n. 002 (Emendamento n. 2 al Protocollo) del 30.07.2014, approvato dal Comitato Etico in data 21.10.2014 (di seguito per brevità "Emendamento"), che prevede l'introduzione di visite aggiuntive, si rende necessario riconoscere all'Azienda un importo aggiuntivo di euro 150,00 + IVA, per ogni paziente che abbia completato l'intero ciclo di visite previste dal protocollo, per un totale di euro 3.900,00 + IVA;

Le premesse fanno parte integrante del presente Addendum.

SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE:

- 1) L'Articolo 6 "Corrispettivo e modalità di pagamento" deve intendersi modificato come di seguito riportato:

Articolo 6 Corrispettivo e modalità di pagamento

6.1 Quale corrispettivo per l'attività oggetto della presente convenzione, la CRO, in nome proprio e per conto del Promotore, si impegna a riconoscere all'Azienda i seguenti importi:

- b) € 3.900,00 (tremilanovecento/00) + I.V.A. per ogni paziente che abbia completato l'intero ciclo di visite previste dal protocollo.

6.2 Il compenso per singolo paziente che non abbia completato l'intero ciclo di visite sarà determinato in base al numero di visite effettuate, ovvero:

- Visita 1: € 800,00 + I.V.A.
- Visita 2: € 350,00 + I.V.A.
- Visita 3: € 450,00 + I.V.A.
- Visita 4: € 350,00 + I.V.A.
- Visita 5: € 450,00 + I.V.A.
- Visita 6: € 300,00 + I.V.A.
- Visita 7: € 150,00 + I.V.A.
- Visita 8: € 150,00 + I.V.A.

- Visita 9: € 300,00 + I.V.A.
- Visita 10: € 100,00 + I.V.A.
- Visita 11: € 250,00 + I.V.A.
- **Visita 12: € 200,00 + I.V.A.**
- **Visita non schedulata: € 50,00 + I.V.A.**

Gli importi di cui sopra devono intendersi comprensivi delle spese sostenute per gli esami di laboratorio e strumentali previsti dal protocollo ed effettuati localmente.

...OMISSIS...

Per la CRO

Desio li, _____

Il Legale Rappresentante

Dr. Aldo POLI

Per l'Azienda

ASUR Marche – Area Vasta n.5

Il Direttore di Area Vasta

Dr. Massimo Del Moro

..... li, _____

Per il Promotore

Origgio li, _____

I Procuratori

Dr. ssa Gaia Simonetta Panina

Dr. Virginio Oldani

ALBO PRETORIO