

**DETERMINA DEL DIRETTORE DELLA
AREA VASTA N. 3**

N. DEL
1108 DEL **29 SET 2016**

Oggetto: Autorizzazione alla Sperimentazione clinica non interventistica relativa al prodotto "Regorafenib": Studio Correlate_Impact protocollo n. 16821 - Sperimentatore: Dott. Umberto Torresi .

**IL DIRETTORE DELLA
AREA VASTA N. 3**

- . . . -

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;

VISTA l'attestazione del Dirigente del Servizio Bilancio e del Servizio Controllo di Gestione;

- D E T E R M I N A -

1. di autorizzare la conduzione della sperimentazione clinica non interventistica dal titolo: "Safety and Effectiveness of Regorafenib in Routine Clinical Practice Settings"- CORRELATE protocollo 16821, come da parere favorevole espresso nella seduta del 23/06/2016, prot. 2016 0349 AS, dal Comitato Etico Regionale delle Marche;
2. di dare atto che lo Studio sarà condotto dallo sperimentatore Dott. Umberto Torresi presso l'U.O. di Oncologia dell'Area Vasta 3 del Presidio Ospedaliero di Macerata;
3. di approvare e sottoscrivere la convenzione con Bayer S.p.A. con sede legale a Milano, che si allega al presente atto quale parte integrante e sostanziale dello stesso;
4. di dare atto che il presente provvedimento non comporta alcuna spesa a carico dell'Area Vasta 3;
5. di dare atto che la presente determina non è sottoposta a controllo ai sensi dell'art. 4 della Legge 412/91 e dell'art. 28 della L.R. 26/96 e s.m.i.;
6. di trasmettere il presente atto al Collegio Sindacale a norma dell'art. 17 della L.R. 26/96 e s.m.i..

IL DIRETTORE AREA VASTA
Dott. Alessandro Maccioni

Per il parere infrascritto:

U.O.C. SUPPORTO AL CONTROLLO DI GESTIONE E U.O.C. BILANCIO E CONTABILITA'

Vista la dichiarazione espressa dal Responsabile del Procedimento, si attesta che dalla presente determina non deriva alcuna spesa.

Il Dirigente U.O.C. Supporto al Controllo di Gestione
(Paolo Gubbinelli)

Il Dirigente dell'U.O.C. Bilancio
(Dott.ssa Lucia Eusebi)

La presente determina consta di n. 19 pagine di cui n. 15 pagine di allegati cartacei.

- DOCUMENTO ISTRUTTORIO -

U.O. C. Supporto al Legale Contenzioso ed Assicurativo

Normativa di riferimento:

- ❑ D.M. 15/07/1997 "Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche e medicinali"
- ❑ D.M. 18/03/1998 "Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei comitati etici per la sperimentazione clinica dei medicinali"
- ❑ D.M. 12/05/2006 "Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei comitati etici per le sperimentazioni cliniche e medicinali"
- ❑ Determina DG Asur n. 3 del 3/01/2008 "Linee guida in materia di istituzione, organizzazione e funzionamento dei Comitati Etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali"
- ❑ Determina DG Asur n. 381 del 9/05/2008 "Integrazione e modifica della Determina n. 3 del 3/01/2008 concernente l'istituzione e costituzione del Comitato Etico dell'Asur"
- ❑ D.G.R. Marche n. 1031 del 18/09/2006 "Malattie rare - revisione dell'applicazione in ambito regionale del D.M. 279/2001. Individuazione di altre funzioni di interesse regionale"
- ❑ D.G.R.M. n. 1104 del 29/09/2014: "D.L. n. 158/2012 convertito dalla Legge n. 189/2012. Disposizioni concernenti il Comitato Etico Regionale (CER) delle Marche"
- ❑ Parere del Comitato Etico Regione Marche Prot. n. 2016 0349 AS del 23/06/2016

Motivazione:

La Società Bayer S.p.A. ha proposto al Comitato Etico Regionale delle Marche la conduzione di una sperimentazione dal titolo: "Safety and Effectiveness of Regorafenib in Routine Clinical Practice Settings"- CORRELATE protocollo 16821- da effettuarsi presso l'U.O. di Oncologia dell'Area Vasta 3 del Presidio Ospedaliero di Macerata.

Il Comitato Etico Regionale delle Marche nella seduta del 23/06/2016, ha espresso parere favorevole, prot. n. 2016 0349 AS, alla sperimentazione di cui trattasi.

Il programma dello Studio in oggetto verrà condotto e sviluppato dallo sperimentatore principale Dott. Umberto Torresi, Dirigente Medico presso l'U.O. di Oncologia dell'Area Vasta 3, Presidio Ospedaliero di Macerata.

Lo studio dovrà essere condotto nel rispetto delle vigenti normative in materia di studi clinici nonché nel rispetto delle disposizioni di cui al D. Lgs. 196/2003 ss.mm.ii. in materia di privacy ed alle linee guida del 24/07/2008 del Garante per la protezione dei dati personali.

Esito dell'istruttoria:

Alla luce di quanto sopra esposto, esaminato il testo della convenzione che regola il rapporto fra le parti, formulato dalla Società Bayer S.p.A. e attestata la regolarità tecnica e la legittimità del proponendo atto, si propone al Direttore di Area Vasta l'adozione del seguente schema di determina:

- autorizzare la conduzione della Sperimentazione dal titolo: "Safety and Effectiveness of Regorafenib in

Routine Clinical Practice Settings"- CORRELATE protocollo 16821, come da parere favorevole espresso nella seduta del 23/06/2016, prot. 2016 0349 AS, dal Comitato Etico Regionale delle Marche;

- dare atto che lo Studio sarà condotto dallo sperimentatore Dott. Umberto Torresi presso l'U.O. di Oncologia dell'Area Vasta 3 del Presidio Ospedaliero di Macerata;
- approvare e sottoscrivere la convenzione con Bayer S.p.A. con sede legale a Milano, che si allega al presente atto quale parte integrante e sostanziale dello stesso;
- dare atto che il presente provvedimento non comporta alcuna spesa a carico dell'Area Vasta 3;
- dare atto che la presente determina non è sottoposta a controllo ai sensi dell'art. 4 della Legge 412/91 e dell'art. 28 della L.R. 26/96 e s.m.i.;
- trasmettere il presente atto al Collegio Sindacale a norma dell'art. 17 della L.R. 26/96 e s.m.i..

Il Funzionario Istruttore
Dott.ssa Caterina Di Marzio

Il Responsabile del Procedimento
Dott. Fabrizio Barboni

Il Dirigente
U.O.C. Supporto al Legale Contenzioso e Assicurativo
Dott.ssa Adriana Carradorini

- ALLEGATI -

Allegato in forma cartacea

CONTRATTO PER STUDIO OSSERVAZIONALE

TRA

Bayer S.p.A., Socio Unico, Direzione e Coordinamento: Bayer AG, Leverkusen (Germania), di seguito denominata "**Società**" o "**Bayer**" con sede legale in Viale Certosa 130 - 20156 Milano, P.I. 058.4913.0157, Codice Fiscale e Registro delle Imprese di Milano: 058.4913.0157, rappresentata dal Dr. Franco Pamparana, Direttore Medico,

E

L' AZIENDA ASUR Marche Area Vasta n.3, di seguito denominata "**Centro**", con Sede legale in via Oberdan n. 2 - 60122 - Ancona, e sede operativa in Largo Belvedere R. Sanzio, 1 - 62100 - Macerata, Codice Fiscale e Partita IVA n. 02175860424, rappresentata dal Dott. Alessandro Maccioni, in qualità di Direttore di Area Vasta n. 3.

PREMESSO CHE

- la Società ha richiesto in data 29.04.2016 al Comitato Etico dell'ASUR Marche di riferimento per il "Centro", di condurre la sperimentazione clinica non interventistica (osservazionale), di seguito denominata "**studio**", relativa al prodotto Regorafenib, di seguito anche indicato come "**farmaco**" oggetto della osservazione, secondo il protocollo di studio: "Safety and Effectiveness of Regorafenib in Routine Clinical Practice Settings" _ Studio CORRELATE" _ IMPACT 43-7506/ 16821, di seguito denominato "**protocollo**", presso l'U.O. di Oncologia Medica del Presidio Ospedaliero di Macerata , proponendo quale responsabile il Dr. Torresi Umberto.
- Bayer ha affidato a OPIS s.r.l., di seguito denominata anche "**CRO**" in qualità di Organizzazione di Ricerca a Contratto, l'incarico di svolgere attività e funzioni relative allo studio.
- Il Comitato Etico dell'ASUR Marche ha espresso il proprio parere favorevole allo svolgimento dello studio nella seduta del [].
- Il Comitato Etico del Centro Coordinatore Fondazione Poliambulanza di Brescia ha espresso il proprio parere favorevole allo svolgimento dello studio nella seduta del 12.01.2016.
- Il Centro assicura di possedere la preparazione, le attrezzature ed il personale necessari per la esecuzione dello studio garantendo, altresì, l'osservanza del presente contratto e del protocollo da parte del personale coinvolto.
- Il Centro assicura che la decisione di prescrivere il farmaco è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio e che lo studio non prevede alcun esame e/o trattamento al di fuori della normale pratica clinica.

SI CONVIENE E STIPULA QUANTO SEGUE:

ART. 1 - PREMESSE

Le premesse e il protocollo formano parte integrante del presente contratto.

ART. 2 - OGGETTO

La Società affida al Centro l'esecuzione dello studio che dovrà essere svolto secondo le condizioni di seguito indicate e sulla base del protocollo, nonché della scheda tecnica, e nel pieno rispetto della normativa vigente e delle Linee Guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci adottate dall'AIFA con determinazione 20 marzo 2008.

ART. 3 - OBBLIGHI DEL CENTRO

- 3.1 Il Centro si impegna a condurre lo studio in accordo al protocollo, a prescrivere il prodotto Regorafenib, in conformità alle indicazioni d'uso fissate nell'autorizzazione all'immissione in commercio e riportate nella scheda tecnica, come parte della normale pratica clinica e indipendentemente dalla volontà di includere il paziente nello studio, nel pieno rispetto degli standard professionali di pratica medica, della normativa vigente e delle Linee Guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci adottate dall'AIFA con determinazione 20 marzo 2008.
- 3.2 Lo studio presso il Centro verrà condotto sotto la responsabilità e la supervisione dello Sperimentatore Principale, Dr. Torresi Umberto, Direttore dell'U.O. di Oncologia del Presidio Ospedaliero di Macerata.
- 3.3 Il Centro assicura che la conduzione dello studio presso il Centro non avrà inizio fintanto che non siano state ottenute tutte le autorizzazioni di legge necessarie e sarà ritenuto responsabile della loro completa osservanza. Il Centro assisterà Bayer nella predisposizione della documentazione necessaria allo studio e inoltrerà a Bayer o a terzi indicati da Bayer tutte le dichiarazioni necessarie per ottenere l'approvazione dello studio da parte delle autorità regolatorie e/o del Comitato Etico.
- 3.4 Per tutto il periodo dello studio e anche in seguito, il Centro consegnerà a Bayer copia delle eventuali documentazioni ricevute da autorità, Comitato Etico, o altro ente regolatorio riguardanti approvazioni, autorizzazioni o comunicazioni sulla sicurezza relativi allo studio.
- 3.5 Tutti i dati clinici inerenti allo studio richiesti dal protocollo, come pure i dati di laboratorio, dovranno essere adeguatamente documentati nelle cartelle cliniche di

ricovero o ambulatoriali. Ove non previsto di norma il mantenimento di una cartella ambulatoriale, sarà responsabilità dello Sperimentatore Principale farsi carico di allestire un apposito documento e di concordare con la funzione competente adeguato iter di archiviazione.

- 3.6 Eventuale documentazione relativa allo studio non inserita nella cartella clinica di ricovero o ambulatoriale (quale, ad esempio: questionari) sarà inserita, a cura dello Sperimentatore Principale, nell'Investigator's Site File dello studio.
- 3.7 La documentazione relativa allo studio dovrà essere conservata separatamente in un luogo e secondo le modalità adeguate e il Centro dovrà tracciare il luogo dove tale documentazione viene conservata per assicurare la pronta disponibilità alle richieste di accesso da parte del Monitor, degli auditor o delle autorità. Il Centro dovrà comunicare a Bayer l'eventuale decisione di conservare la documentazione relativa allo studio al di fuori della propria struttura.
- 3.8 Il Centro si impegna a inserire i dati in CRF entro 14 giorni dalla data della visita del paziente e a compilare la CRF entro 30 giorni dalla visita di fine studio del paziente e a fornire le CRF a Bayer periodicamente oppure su richiesta, nonché ad assistere Bayer nel risolvere discrepanze e a collaborare in caso di ispezioni o audit.
- 3.9 Il Centro accetta che un incaricato di Bayer visiti periodicamente il Centro in qualità di Monitor, per seguire l'andamento dello studio. Il Centro conviene di collaborare con l'attività di monitoraggio, incluso, senza limitazioni, l'accesso del Monitor agli uffici e ai dati come richiesto, e di cooperare con Bayer o terzi da questa incaricati a tale scopo. Lo Sperimentatore Principale dovrà essere disponibile a presenziare, qualora Bayer lo richiedesse.
- 3.10 Il Centro effettuerà lo studio su soggetti che rispondono ai criteri di inclusione del protocollo.
- 3.11 Oltre a quanto disposto in articolo 13, il Centro farà sottoscrivere e datare a tutti i soggetti partecipanti allo studio un apposito modulo per l'ottenimento del consenso informato, nonché del consenso espresso al trattamento dei propri dati personali, ai sensi del Decreto Legislativo 30 giugno 2003 n. 196 e successive modifiche ed integrazioni. Il Centro inserirà l'originale firmato e datato di ciascun modulo nell'Investigator File, archiverà una copia nella cartella ambulatoriale o di ricovero del paziente e consegnerà una terza copia al paziente.
- 3.12 Se tale consenso venisse revocato durante lo studio, il Centro non dovrà più svolgere alcuna attività ulteriore di studio per quel soggetto che lo abbia revocato salvo l'applicazione delle misure indicate nel protocollo e nel consenso stesso.
- 3.13 Il Centro conserverà tutta la documentazione prevista dalle Linee Guida ICH e

dalla normativa italiana sulla sperimentazione per 15 anni dalla conclusione dello studio o comunque sino alla comunicazione di Bayer che ne autorizzi la distruzione. Tutti gli altri documenti inerenti lo studio saranno invece restituiti a Bayer al termine della stessa.

- 3.14 Nel caso in cui lo Sperimentatore Principale sia un componente del Comitato Etico o di un altro ente simile che decida in merito allo Studio, il Centro dovrà documentare per iscritto a Bayer che lo Sperimentatore Principale non ha esercitato il proprio diritto di voto riguardo lo Studio.

ART. 4 - OBBLIGHI DI BAYER

- 4.1 Per quanto di sua competenza, Bayer si impegna a condurre lo studio in accordo al protocollo, nel pieno rispetto degli standard professionali di pratica medica, della normativa vigente e delle Linee Guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci adottate dall'AIFA con determinazione 20 marzo 2008.
- 4.2 Bayer si impegna a fornire al Centro, le CRFs e altro materiale sperimentale secondo le modalità previste nel protocollo.
- 4.3 Bayer e CRO si impegnano ad ottenere tutte le approvazioni richieste da autorità regolatorie e dal Comitato Etico per la conduzione dello Studio e a fornire tutte le necessarie comunicazioni alle suddette autorità e al Comitato Etico, salvo che ciò sia di responsabilità del Centro secondo l'articolo 3 del presente contratto.
- 4.4 Il Referente di Bayer per lo studio è il Dr. Marius Moscovici.
- 4.5 Bayer si impegna a rendere pubblici i risultati dello studio in maniera tempestiva conformemente a quanto previsto dalle norme vigenti.

ART. 5 - CENTRI COINVOLTI E TERMINI DI ARRUOLAMENTO

- 5.1 lo studio *multinazionale, multicentrico*, prevede l'arruolamento competitivo di pazienti con carcinoma metastatico al colon retto.
In Italia si prevede il coinvolgimento di 34 centri per un minimo di 15 pazienti per Centro. Il totale complessivo di pazienti previsto per l'Italia è di 500.

ART. 6 - CORRISPETTIVO

- 6.1 il Promotore si obbliga a corrispondere in favore del centro, *oltre alla fornitura di quanto necessario (consensi informati e questionari sulla qualità di vita)*, un corrispettivo di:
Euro 1.000,00 (mille/00) + IVA a paziente ed una cifra *una tantum* pari a Euro 1.000,00 (mille/00) + IVA per le attività generali relative alle pratiche amministrative e di training.
Il pagamento per la cifra *una tantum* di Euro 1.000,00 (mille/00) verrà ripartito con le seguenti modalità:
- 800,00 € + IVA (ottocento) per le attività di pre studio, di supporto per la

submission di materiale al Comitato Etico e per la negoziazione del contratto, partecipazione al training e visita di inizio da versare entro 60gg dalla firma della convenzione secondo le modalità concordate con l'Ente

- 200,00 € + IVA (duecento) dopo la visita di chiusura, per la disponibilità ai contatti telefonici durante il corso dello studio e la visita di chiusura dello studio da versare alla chiusura del centro

Per ogni paziente eleggibile e valutabile incluso e trattato secondo il Protocollo e per il quale sarà consegnata/trasmessa la relativa CRF ("Case Report Form") completata e ritenuta valida dal Promotore, all'Ente verranno corrisposti gli importi sotto indicati, in base alle attività svolte (importi in euro, IVA esclusa). Il corrispettivo totale a paziente completato e valutabile sarà di €1.000,00 + IVA ripartito con le seguenti modalità:

- 750,00 € (settecentocinquanta) all'inserimento del paziente nella CRF elettronica, corrispettivo delle voci Screening Visit, CRF data entry e Source data Maintenance
- 250,00 € (duecentocinquanta) alla fine del periodo di osservazione, corrispettivo delle voci SAE/queries management and Enter end of observation.

6.2 L'importo di cui sopra è comprensivo di:

- spese telefoniche di trasmissione dati e copertura delle quote di ammortamento dei beni durevoli utilizzati per lo studio;
- costi di archiviazione dei file dello studio;
- costi per attività di supporto alle audit/ispezioni come previsto al successivo art. 16;
- costi per la partecipazione del personale del Centro alla riunione degli sperimentatori o in teleconferenze relative allo studio (escluse le spese di trasferta che si intendono a carico di Bayer).

Non sono previsti compensi per esami di laboratorio o strumentali in quanto parte della normale pratica clinica

6.3 Qualora venissero arruolati più dei 15 pazienti previsti, resta inteso che Bayer riconoscerà per questi altri lo stesso corrispettivo di cui all'art. 6.1.

6.4 La CRO si impegna a versare al Comitato Etico dell'ASUR Marche il corrispettivo per la valutazione del protocollo e documentazione allegata pari a Euro 2.5002,00 (duemilacinquecentodue) tramite bonifico bancario alla Banca Delle Marche Intestato a Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti Umberto I°-GM Lancisi- G. Salesi.

6.5 Qualsiasi ulteriore costo o spesa non previsto dal presente contratto dovrà essere preventivamente approvato per iscritto da Bayer.

6.6 Bayer potrà sospendere i pagamenti delle fatture nei seguenti casi:

- mancato rispetto da parte del Centro /Sperimentatore del protocollo;
- mancata fornitura a Bayer dei giustificativi di spesa;

Contratto standard STUDI OSSERVAZIONALI – versione 7 – rev. 16 marzo 2015

approvato dal LP&C in data 21.05.2014 e da PV in data 11.11.2014

Studio BAY 43-7506/ 16821/ ASUR Marche- Macerata/ versione n. 1 – [data]/ modificato © ®

- mancato rispetto da parte del Centro/Sperimentatore delle obbligazioni previste dal presente contratto, con riserva di richiederne la risoluzione come indicato al successivo art. 14.

Le fatture dovranno essere:

<p>intestate a:</p> <p>BAYER S.p.A. Div.PH/Medical Department V.le Certosa, 130 20156 Milano (Att.ne Sig.ra Loredana Maestroni) Part. I.V.A. : 05849130157</p>	<p>ed inviate tramite documento (in formato pdf) al seguente indirizzo e-mail:</p> <p>invoices.bayer.spa.it@bayer.com</p> <p>Solo in caso di impossibilità all'invio della fattura in formato pdf, i documenti cartacei potranno essere inviati al seguente indirizzo: Bayer S.p.A. c/o Euroservice Barcellona S.L. – Department Account Payable – P.O. BOX 1100 – 08080 Barcellona – Spain.</p>
---	--

Il pagamento sarà effettuato a 60 giorni dal ricevimento delle fatture da parte degli uffici di Bayer di Barcellona mediante bonifico bancario sul conto corrente intestato a:

ASUR Marche - Area Vasta n.3-Macerata
Partita IVA e Codice Fiscale 02175860424
via Belvedere R. Sanzio 1, Cap 62100, Macerata
Banca delle Marche S.P.A.
IBAN IT80E060 5502 6000 0000 0008 173
“Sperimentazioni- CORRELATE IMPACT 43-7506/ 16821”

- 6.7 Bayer avrà il diritto in qualunque momento di richiedere al Centro, per alcune o tutte le fatture inviate, il dettaglio delle attività sostenute e la documentazione a supporto di eventuali audit finanziarie.
- 6.8 Con la firma del presente contratto il Centro prende atto che Bayer e/o altra società del Gruppo Bayer renderà pubblici, a seconda dei casi, (1) i pagamenti effettuati da Bayer secondo il presente contratto, (2) qualsiasi spesa per vitto, alloggio e viaggio dello Sperimentatore Principale, nel caso in cui esse vengano sostenute da Bayer e siano attinenti alle attività oggetto del presente contratto.

Il Centro dichiara di essere a conoscenza che i suddetti pagamenti e spese relativi alle attività di Ricerca e Sviluppo saranno resi pubblici in forma anonima, su base aggregata.

ART. 7 - DURATA

- 7.1 Il presente contratto ha decorrenza dalla data della stipula fino al termine dello studio previsto entro circa 2 anni da tale data.
- 7.2 La conclusione dello studio dovrà essere attestata da Bayer e comunicata dalla stessa all'Autorità Competente e al Comitato Etico secondo i termini di legge.

ART. 8 - PROPRIETA' DEI RISULTATI /PROPRIETA' INTELLETTUALE

- 8.1 I risultati dello studio, nonché eventuali scoperte ed invenzioni, sono di proprietà esclusiva di Bayer, a cui spetta il diritto esclusivo di sfruttamento degli stessi.
- 8.2 Il Centro si impegna a riferire prontamente a Bayer eventuali invenzioni o scoperte fatte nel corso dello studio, impegnandosi a fornire altresì tutti i documenti ed ogni altro materiale necessario al fine di consentire a Bayer l'ottenimento del brevetto.
- 8.3 Bayer si impegna a nominare l'autore dell'invenzione ai sensi dell'art. 2589 del Codice Civile
- 8.4 Lo Sperimentatore/Centro può utilizzare i risultati dello studio solo per finalità di ricerca scientifica, non-commerciale, o per scopi di insegnamento interni.
- 8.5 Lo Sperimentatore/Centro non è autorizzato, sulla base del presente accordo, ad agire, o assumere obblighi, in nome e per conto di Bayer, né ad usarne il nome, marchi o logo per scopo pubblicitario, senza il preventivo consenso scritto della stessa.
- 8.6 Qualsiasi documento sanitario e/o documentazione originale rimarrà di proprietà del Centro; tuttavia, a Bayer sarà permesso accedervi secondo quanto stabilito nel presente contratto e quanto stabilito nelle autorizzazioni rilasciate dai partecipanti allo studio.
- 8.7 Il Centro/Sperimentatore Principale potranno utilizzare i Risultati ottenuti presso il Centro solo per finalità di ricerca interna non commerciale e per scopi di insegnamento, nel rispetto degli obblighi di riservatezza e di pubblicazione previsti nel presente contratto.
- 8.8 Il Centro/Sperimentatore Principale non sono autorizzati, sulla base del presente accordo, ad agire, o assumere obblighi, in nome e per conto del promotore, né ad usarne il nome, marchi o logo per scopo pubblicitario, senza il preventivo consenso scritto del promotore stesso.

ART. 9 – PUBBLICAZIONI

- 9.1 Bayer riconosce allo Sperimentatore la facoltà di pubblicare i risultati per scopi scientifici e di insegnamento dopo la conclusione dello studio, purché in forma anonima e nel rispetto dell'obbligo di riservatezza di cui al successivo art. 12.
- 9.2 Lo Sperimentatore si impegna quindi a sottoporre a Bayer l'eventuale pubblicazione

Contratto standard STUDI OSSERVAZIONALI – versione 7 – rev. 16 marzo 2015

approvato dal LP&C in data 21.05.2014 e da PV in data 11.11.2014

Studio BAY 43-7506/ 16821/ ASUR Marche- Macerata/ versione n. 1 – [data]/ modificato © ®

7 / 14

e ad ottenerne il preventivo consenso scritto, consenso che non sarà irragionevolmente negato, inviando una bozza o un abstract almeno 60 gg prima della prevista pubblicazione. In caso di una differenza di opinioni fra Bayer e lo Sperimentatore, il contenuto della pubblicazione verrà discusso per trovare una soluzione che soddisfi entrambe le parti.

- 9.3 In caso di uno studio multi-centrico, lo Sperimentatore/Centro si impegna a non presentare né pubblicare i risultati fino a quando lo studio multicentrico non sarà stato completamente concluso.
Se una pubblicazione dei risultati dello studio multicentrico non venisse effettuata entro 24 mesi dalla conclusione dello stesso, lo Sperimentatore/Centro potrà presentare o pubblicare tali risultati.
- 9.4 Qualora Bayer ritenesse che la pubblicazione pregiudicasse la brevettazione di un'Invenzione, Bayer potrà richiedere un ragionevole differimento della pubblicazione al fine di permetterle di completare la domanda di brevetto.
- 9.5 Il Centro e lo Sperimentatore Principale dovranno inserire in ogni pubblicazione la frase che i Risultati sono stati ottenuti con la collaborazione di Bayer; essi dovranno anche adeguatamente rendere noto le loro partecipazioni allo studio.
- 9.6 Gli obblighi disciplinati nel presente articolo perdureranno anche per i 10 anni successivi la conclusione o la risoluzione del presente contratto.
- 9.7 Bayer potrà pubblicare in internet le informazioni relative allo studio e ai suoi Risultati, ad esempio sul sito www.ClinicalTrials.gov o altri siti di registrazione istituzionale e su siti internet di società del Gruppo Bayer.
- 9.8 Il nome di Bayer non potrà essere utilizzato in alcun materiale pubblicitario o di qualsivoglia genere senza la previa autorizzazione scritta di Bayer.

ART. 10 - GARANZIE/ RESPONSABILITA'

- 10.1 Il Centro è responsabile dell'esecuzione dello studio secondo il protocollo e il presente contratto.
- 10.2 Il Centro terrà Bayer manlevata e indenne da eventuali richieste di danni imputabili al Centro stesso e ai propri dipendenti.
- 10.3 Ciascuna parte notificherà all'altra eventuali richieste di indennizzo ricevute, relative allo studio.

ART. 11 - ASSICURAZIONE

Data la natura osservazionale dello studio, non è richiesta alcuna specifica assicurazione aggiuntiva rispetto a quella prevista per la normale pratica clinica.

ART. 12 - RISERVATEZZA

- 12.1 Il Centro non rivelerà eventuali informazioni di proprietà di Bayer né utilizzerà le informazioni di proprietà dello stesso o derivabili dal protocollo o da altri documenti riguardanti lo studio oggetto di questo contratto (qui di seguito chiamate Informazioni Riservate) per scopo diverso dall'esecuzione dello studio.
- 12.2 Le Informazioni Riservate possono essere rivelate solo a coloro che devono conoscerle per l'esecuzione dello studio; le Informazioni Riservate non saranno rivelate a Terzi senza previo accordo di riservatezza, che riporti termini e condizioni analoghi a quelli contenuti nel presente contratto.
Tutte le informazioni di Bayer trasmesse allo Sperimentatore/Centro devono

essere considerate come Informazioni Riservate. Preferibilmente esse vengono fornite in forma scritta, ma, se la rivelazione è verbale, a vista o in altra forma (ad es. visitando una sede di Bayer), allora le informazioni potranno essere riassunte per iscritto entro 30 giorni dalla rivelazione ed una copia contrassegnata con "riservato" deve essere fornita alla parte ricevente.

- 12.3 Le Informazioni Riservate non comprenderanno eventuali informazioni che:
- al momento della rivelazione erano di pubblico dominio;
 - dopo la rivelazione, siano diventate di pubblico dominio senza colpa del Centro/Sperimentatore;
 - erano note in precedenza al Centro/Sperimentatore come evidenziato da documenti scritti;
 - vengano rivelate al Centro/Sperimentatore da un terzo che abbia il diritto di rivelarle e che non sia sottoposto ad un obbligo di riservatezza nei confronti di Bayer;
 - Bayer ne abbia permesso la rivelazione.
- 12.4 Gli obblighi di riservatezza resteranno in vigore per 10 anni dalla conclusione dello studio.
- 12.5 Le Informazioni Riservate verranno restituite o distrutte su richiesta da parte di Bayer che ha rivelato le stesse.
- 12.6 Eventuali precedenti accordi fra Bayer e il Centro/Sperimentatore riguardanti le Informazioni Riservate sono sostituiti dal presente contratto.

ART. 13 - PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI

- 13.1 Bayer si impegna a trattare i dati personali dello Sperimentatore Principale e dei collaboratori necessari per l'esecuzione del presente contratto, conformemente a quanto previsto dalla normativa vigente in materia di protezione dei dati personali. In particolare, Bayer e CRO potrà comunicare i dati personali dello Sperimentatore Principale e dei collaboratori di quest'ultimo alle proprie società controllanti, controllate e collegate, alle autorità regolatorie e ad eventuali terzi esclusivamente per finalità connesse allo svolgimento dello studio. Il trasferimento dei dati potrà avvenire, oltre che nell'Unione Europea, verso Paesi terzi ed in particolare verso gli Stati Uniti d'America.
- 13.2 Il Centro e Bayer tratteranno i dati personali dei soggetti partecipanti allo studio in qualità di autonomi Titolari, ai sensi e per gli effetti del D. Lgs. 196/2003, ciascuno per la parte di propria competenza e in accordo alle responsabilità previste dalle norme di Buona Pratica Clinica, esclusivamente in funzione della realizzazione dello studio e a fini di farmacovigilanza.
- 13.3 Entrambi designeranno quali Responsabili del trattamento ai sensi e per gli effetti di cui all'art. 29 del D. Lgs. 196/2003, rispettivamente lo Sperimentatore e CRO, quest'ultima per le attività ad essa delegate,
- 13.4 L'informativa ai soggetti partecipanti allo studio conterrà l'indicazione dei Titolari e dei Responsabili del trattamento, per la parte di competenza e responsabilità di ciascuno.
- 13.5 Nel trattamento dei dati personali dei soggetti partecipanti allo studio, le parti si danno reciprocamente atto di avere implementato le misure minime di sicurezza previste dal D. Lgs. 196/2003 e dal *Disciplinare tecnico in Allegato B* e si

Eliminato:

impegnano ad attenersi alla normativa vigente ed alle Linee-Guida del Garante privacy per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali del 24 luglio 2008.

ART. 14 - RISOLUZIONE E RECESSO

Eliminato: ¶

- 14.1 Ciascuna delle parti potrà risolvere il presente contratto, anche prima della scadenza, previa comunicazione scritta a mezzo raccomandata con avviso di ricevimento, con un preavviso di almeno 30 giorni, qualora l'altra parte non adempia agli obblighi previsti dal presente contratto. La parte inadempiente potrà offrire di porre rimedio all'inadempimento entro 15 giorni dalla data della comunicazione. Decorso inutilmente detto termine, il contratto si intenderà risolto.
- 14.2 La Società si riserva altresì la facoltà di chiudere il Centro e quindi risolvere il contratto, qualora non fosse arruolato alcun paziente trascorsi 60 giorni dall'attivazione del Centro stesso. Inoltre, l'eventuale raggiungimento della casistica complessiva prevista per lo studio comporterà l'interruzione anticipata dell'arruolamento da parte del Centro, qualunque sia il numero di pazienti arruolati, e la conseguente risoluzione anticipata del contratto.
- 14.3 Il presente contratto si risolverà di diritto automaticamente, ai sensi dell'articolo 1456 del codice civile italiano, nelle seguenti ipotesi:
- se siano state negate o revocate le autorizzazioni regolatorie e di legge necessarie per la conduzione dello Studio, dalla data di tale negazione o revoca.
 - se Bayer non approvi il nominativo del nuovo Sperimentatore Principale nell'ipotesi dell' articolo 19.1.
 - se vi sia un inadempimento, anche parziale, delle obbligazioni di cui agli articoli: 12 – riservatezza; 18 – Codice Etico di Bayer.
- 14.4 Al ricevimento della comunicazione di risoluzione secondo i termini di questo contratto, il Centro e/o lo Sperimentatore Principale dovrà immediatamente: (i) terminare l'attività di arruolamento dei soggetti allo Studio, (ii) terminare le procedure per quanto possibile, sui soggetti già arruolati e (iii) astenersi, ove possibile, dal sostenere costi e spese aggiuntivi.
- 14.5 La Società si riserva inoltre la facoltà di recedere dal presente contratto in qualsiasi momento ritenga necessario interrompere lo studio.
- 14.6 Nei suddetti casi di risoluzione o recesso, tutti i materiali inerenti lo studio (tranne la documentazione che deve restare conservata presso il Centro stesso) dovranno essere restituiti a Bayer. Bayer, inoltre, informerà tempestivamente il Comitato Etico della chiusura anticipata dello studio.
- 14.7 Nei casi di risoluzione o recesso, il Centro avrà, comunque, diritto ai corrispettivi di cui all'art. 6, in proporzione all'attività svolta sino al momento della comunicazione di risoluzione o recesso, obbligandosi nel contempo a restituire alla Società somme eventualmente anticipate dalla Società per attività non svolte.

ART. 15 – FARMACOVIGILANZA

- Il protocollo dello studio (Appendice 1) fa parte integrante del presente Accordo.
- Il Centro è responsabile della corretta documentazione e della segnalazione di tutti gli eventi avversi, incidenti, non-incidenti e circostanze speciali nel sistema di raccolta dati elettronico (Electronic Data Capture - EDC) o cartaceo fornito da Bayer, in accordo alle modalità e ai tempi descritti nel protocollo di studio.
- Il Centro si impegna inoltre a rispondere a tutte le richieste d'informazioni aggiuntive e chiarimenti di Bayer.
- Nel caso in cui il sistema EDC non dovesse funzionare temporaneamente, per la segnalazione degli eventi avversi, incidenti, non-incidenti e circostanze speciali, il Centro deve utilizzare i moduli cartacei forniti nelle cartelle dello studio (Investigator Site File - ISF) e segnalare l'evento avverso secondo le scadenze descritte, via fax o mediante posta elettronica (e-mail: italy.pharmacovigilance@bayer.com o fax N° 02.3978.4486).
- Non appena il sistema EDC fosse di nuovo operativo, questi eventi avversi devono essere registrati anche nel sistema EDC.
- Si ricorda che gli studi osservazionali seguono la normativa in vigore in materia di segnalazioni spontanee post-registrative (D.M. 30 Aprile 2015; Determina 20 marzo 2008, Linee guida per gli studi osservazionali sui farmaci); è pertanto obbligo dell'operatore sanitario segnalare tutte le sospette reazioni avverse attraverso l'utilizzo della Scheda Unica di Segnalazione AIFA. Tale scheda e le relative istruzioni per la compilazione e l'invio sono reperibili al seguente sito: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/modalit%C3%A0-di-segnalazione-delle-sospette-reazioni-avverse-ai-medicinali>

ART. 16 - ISPEZIONI E AUDIT

- 16.1 lo studio oggetto del presente contratto potrà essere oggetto di ispezione da parte delle competenti Autorità e di "audit" interni da parte di Bayer in qualsiasi momento.
- 16.2 A tal fine il Centro si impegna a mantenere costantemente aggiornati tutti i dati relativi allo studio. L'Auditor, l'Ispettore così come il Monitor, avranno diritto ad accedere direttamente a tutti i documenti sorgente, come da G.C.P.
- 16.3 Bayer si riserva il diritto di ispezionare i dati del Centro, qualsiasi altra documentazione e la sede relativa allo studio in ogni momento per tutta la durata e/o successivamente il termine dello studio. Tale ispezione verrà preannunciata per iscritto con un tempo ragionevole da parte di Bayer. Il Centro si impegna a prestare collaborazione a Bayer o ai suoi Monitor incaricati per l'espletamento delle loro attività in accordo a quanto stabilito dal protocollo e si impegna a intraprendere tutte le misure idonee richieste da Bayer per risolvere tutte le eventuali criticità rilevate durante l'audit.
- 16.4 Inoltre, il Centro dovrà, per tutta la durata dello Studio e/o successivamente, permettere e collaborare ad ogni ispezione di autorità competenti. Il Centro informerà Bayer dell'ispezione e della motivazione non appena ne abbia notizia. Il Centro permetterà a Bayer di presenziare a ogni ispezione e si impegna a rivedere e condividere con Bayer le eventuali risposte alle domande degli

Contratto standard STUDI OSSERVAZIONALI – versione 7 – rev. 16 marzo 2015

approvato dal LP&C in data 21.05.2014 e da PV in data 11.11.2014

Studio BAY 43-7506/ 16821/ ASUR Marche- Macerata/ versione n. 1 – [data]/ modificato © ®

11 / 14

ispettori.

ART. 17 - ONERI FISCALI

17.1. Il presente contratto è assoggettato all'imposta di bollo a cura e spese della Società. Riguardando operazioni soggette ad IVA, il presente contratto è soggetto a registrazione solo in caso d'uso, ai sensi dell'art. 5, comma 2, del D.P.R. 26 Aprile 1986, n. 131. Obbligata al pagamento dell'imposta sarà la parte richiedente la registrazione.

ART.18 - CODICE ETICO di BAYER

- 18.1 Il Centro e lo Sperimentatore Principale dichiarano di aver preso visione e di essere a conoscenza del contenuto del Codice Etico di Bayer pubblicato sul sito internet all'indirizzo: <http://www.bayer.it>
- 18.2 Pertanto, il Centro e lo Sperimentatore Principale si impegnano a rispettare (e a far sì che tutti i propri collaboratori, indipendentemente dalla tipologia di rapporto in essere, rispettino) le norme ed i principi etici stabiliti nel citato Codice Etico, che Bayer medesima ha adottato e nel quale sono definiti i valori ai quali Bayer si ispira nel raggiungimento dei propri obiettivi anche ai fini della prevenzione dei reati previsti dal D. Lgs. n. 231/2001 e successive modifiche ed integrazioni.
- 18.3 Il Centro prende atto del fatto che il Codice Etico è oggetto di aggiornamento impegnandosi ad effettuare un ragionevole monitoraggio dello stesso per i fini del presente articolo.
- 18.4 La commissione di reati previsti dal D.Lgs. n. 231/2001 e/o la conseguente violazione della presente clausola da parte del Centro e/o dello Sperimentatore Principale saranno causa di risoluzione immediata del Contratto, fatto salvo il risarcimento di ogni danno subito da Bayer.
- 18.5 All'Organismo di Vigilanza di Bayer è consentito fin d'ora richiedere al Centro e allo Sperimentatore Principale tutte le informazioni ritenute necessarie in relazione alle attività oggetto del Contratto al fine del corretto svolgimento della propria funzione di vigilanza per tutta la durata del Contratto e per un periodo di un anno successivo alla cessazione degli effetti dello stesso.

ART. 19 – VARIE

- 19.1 Il Centro si impegna a non cedere il presente contratto a Terzi ed in caso di necessità di sostituzione dello Sperimentatore Principale ad ottenere il previo consenso scritto di Bayer sulla persona scelta come nuovo Sperimentatore Principale.
- 19.2 Bayer potrà cedere il presente contratto ad altra Società del Gruppo Bayer o a Terzi solo nel caso di operazioni societarie che comportino la cessione del settore d'attività di cui questo contratto è parte ai sensi di legge.
- 19.3 Qualsiasi decisione da parte del Centro di dare in subappalto servizi oggetto del presente contratto a terzi necessita del previo consenso scritto di Bayer, permesso che verrà concesso a sola discrezione di Bayer. Il Centro in caso di subappalto:

- (i) dovrà stipulare un accordo scritto con il subappaltatore contenente gli stessi termini e obbligazioni previsti nel presente contratto in capo al Centro;
- (ii) sarà ritenuto responsabile per ogni violazione commessa da parte del terzo subappaltatore e rimarrà responsabile in solido per la corretta conduzione dello studio.
- 19.4 Il presente accordo è concluso previa trattativa tra le parti e pertanto nessuna clausola in esso contenuta può considerarsi onerosa o vessatoria ai sensi dell'art. 1341 del Codice Civile.
- 19.5 Le modifiche e le integrazioni al presente contratto non avranno validità se non in forma scritta e se non sottoscritti da entrambe le parti.
- 19.6 La stipula del presente contratto non vincola le parti ad alcuna relazione o rapporto precedente o futuro tra le stesse, né ad alcuna decisione che il Centro può o potrebbe adottare relativamente a Bayer o a suoi prodotti.

ART. 20 – LEGGE APPLICABILE e FORO COMPETENTE

- 20.1 Il presente contratto è regolato dalla legge italiana.
- 20.2 Per ogni eventuale controversia relativa alla interpretazione o alla esecuzione del presente contratto, le parti riconoscono l'esclusiva competenza del Foro di Macerata.

data _____

data _____

ASUR Marche – Area Vasta 3
Dott. Alessandro Maccioni
Direttore AV3

BAYER S.p.A
Dr Franco Pamparana
Direttore Medico

Dr. Umberto Torresi
Direttore U.O. Oncologia Macerata

BAYER S.p.A.
Dr. Marius Moscovici
Head of Oncology Unit

[nome]
Sperimentatore

COMUNICAZIONI

Per comunicazioni al Promotore

Per comunicazioni al Centro:

-per comunicazioni amministrative, gestionali e relative al contratto:

Pec : areavasta3.asur@emarche.it

all'attenzione di: Dott.ssa Adriana Carradorini

Dirigente U.O.C. supporto agli Affari Legali, Contenzioso e Assicurativo-AV3

Largo Belvedere R. Sanzio n.1

62100-Macerata

tel. :0733-2572772

Fax : 0733-2572710

email : adriana.carradorini@sanita.marche.it

-per comunicazioni di carattere scientifico:

Dr. Umberto Torresi

Direttore U.O. Oncologia

Presidio Ospedaliero di Macerata

via S. Lucia n.2

62100-Macerata

tel: 0733/2572207

fax: 0733/2572526

email : umberto.torresi@sanita.marche.it



REGIONE MARCHE

Numero 1108/AV3

Data 29/09/2016

DETERMINA N. 1108/AV3 DEL 29/09/2016

Autorizzazione alla Sperimentazione clinica non interventistica relativa al prodotto "Regorafenib": Studio Correlate_Impact protocollo n. 16821 - Sperimentatore: Dott. Umberto Torresi .

PUBBLICAZIONE:

dal 29/09/2016 al 13/10/2016

ESECUTIVITA':

- La Determina è stata dichiarata immediatamente esecutiva il 29/09/2016
- La Determina è esecutiva il _____ (dopo il 10° giorno della pubblicazione)

Determina pubblicata sulla Extranet SI NO

Certificato di pubblicazione

Si attesta che del presente atto è stata disposta la pubblicazione all'Albo Pretorio in data odierna, per quindici giorni consecutivi.

IL FUNZIONARIO INCARICATO

29/09/2016

Stefania Scarponi

Collegio Sindacale: inviata con nota del 29 AGO 2016

Atto soggetto al controllo della Regione: SI NO

Inviato con nota n. _____ del _____