

Deliberazione n° 137 del 18 settembre 2017

OGGETTO: Studio clinico osservazionale: "Non-interventional study on Edoxaban Treatment in routine clinical practice in patients with Venous ThromboEmbolicism in Europe (ETNA-VTE-Europe)"

Codice protocollo: DSE-EDO-05-14-EU

Sperimentatore: dott.ssa Iolanda Enea

U.O.C. Medicina d'urgenza

**UFFICIO DI SEGRETERIA AFFERENTE ALLA SEGRETERIA CENTRALE
DEL COMITATO ETICO CAMPANIA NORD**

Premesso

che la Giunta Regionale della Campania con deliberazione n.16 del 23/01/2014 avente ad oggetto: "Recepimento ed esecuzione del decreto del ministero della salute 8 febbraio 2013 – Riorganizzazione e funzionamento dei comitati etici in Regione Campania", pubblicata sul BURC n.7 del 27/01/2014, ha individuato il "Comitato Etico Campania Nord" quale competente per le attività di sperimentazione e ricerca biomedica a cui fanno riferimento le AA.SS.LL. di Avellino, Benevento e Caserta, le Case di Cura del territorio di competenza, le AA.OO.RR.NN. "S.G. Moscati" di Avellino, "G. Rummo" di Benevento e "S. Anna e S. Sebastiano" di Caserta;

Preso atto

che con deliberazione n.478 del 11 Luglio 2014 e n.632 del 10 Ottobre 2014 dell'A.O.R.N. S.G. Moscati di Avellino, è stato istituito il "Comitato Etico Campania Nord", con sede presso la stessa A.O.R.N. "S.G. Moscati" di Avellino;

Precisato

che questa Azienda con deliberazione n.330 del 13 Novembre 2014 ha proceduto alla ratifica della costituzione e della sede del succitato comitato;

Vista

la richiesta della C.R.O. – Hippocrates Research® S.r.l. – per conto del promotore dello studio – Daiichi Sankyo Europe GmbH (DSE) –, allegata alla presente della quale costituisce parte integrante e sostanziale, per l'effettuazione dello studio clinico osservazionale dal titolo "Non-interventional study on Edoxaban Treatment in routine clinical practice in patients with Venous ThromboEmbolicism in Europe (ETNA-VTE-Europe)" – Codice protocollo: DSE-EDO-05-14-EU –, nella quale viene individuato quale sperimentatore la dott.ssa Iolanda Enea, dirigente medico della unità operativa complessa di Medicina d'urgenza;

Preso atto che

- la dichiarazione di accettazione alla conduzione dello studio, resa dalla dott.ssa Iolanda Enea, allegata alla presente, ne costituisce parte integrante e sostanziale;
- per lo studio de quo e le attività connesse non sono previsti costi e/o oneri aggiuntivi per questa Azienda, la quale, al termine dello studio, ripartirà il compenso definitivo che il promotore avrà corrisposto, al netto delle spese effettivamente sostenute dalla struttura sanitaria, secondo le percentuali stabilite nella delibera n.745 del 12.11.2008;

Acquisito

nella riunione del 10.05.2017, il prescritto parere del Comitato Etico Campania Nord, formulato sul protocollo di studio di cui trattasi, previa verifica della documentazione prodotta;

Considerato che

il citato Comitato, avendo accertato che gli adempimenti di carattere etico-amministrativi, connessi alla corretta conduzione dello studio in oggetto, sono stati formalmente assicurati, ha, unanimemente, espresso parere positivo in merito alle valutazioni etiche, riferite alle dichiarazioni di Helsinki, nonché, ove applicabili, alle raccomandazioni del Comitato Nazionale di Bioetica ed, altresì, alla valutazione scientifico-metodologica della sperimentazione, facendone riferimento alle norme di Good Clinical Practice, per le sperimentazioni dei medicinali, alla bibliografia esistente sull'argomento, come da verbale regolarmente sottoscritto dai membri partecipanti, agli atti dell'Ufficio Segreteria Centrale del Comitato medesimo;

Attestata

la legittimità della presente proposta di deliberazione, che è conforme alla vigente normativa in materia;

Ritenuto

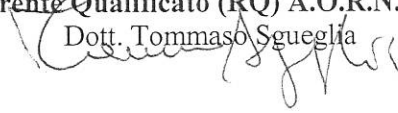
di dover provvedere in merito;

PROPONE

1. di autorizzare la dott.ssa Iolanda Enea, dirigente medico della unità operativa complessa di Medicina d'urgenza, ad effettuare lo studio clinico osservazionale dal titolo "Non-interventional study on Edoxaban Treatment in routine clinical practice in patients with Venous ThromboEmbolism in Europe (ETNA-VTE-Europe)" – Codice protocollo: DSE-EDO-05-14-EU;
2. di specificare che, per lo studio de quo e le attività connesse non sono previsti costi e/o oneri aggiuntivi per l'Azienda Ospedaliera Sant'Anna e San Sebastiano, al termine del quale l'Azienda stessa ripartirà il compenso definitivo che il promotore avrà corrisposto, al netto delle spese effettivamente sostenute dalla struttura sanitaria, secondo le percentuali stabilite nella delibera n.745 del 12.11.2008 esecutiva ai sensi di legge;
3. di trasmettere copia della presente deliberazione al Collegio Sindacale, ai sensi di legge, nonché all'Unità Operativa Complessa Gestione Economico-Finanziaria e della Progettualità Europea ed all'Ufficio di Segreteria Aziendale del Comitato Etico Campania Nord;
4. di rendere la stessa immediatamente eseguibile, per l'urgenza.

Il Referente Qualificato (RQ) A.O.R.N. Caserta

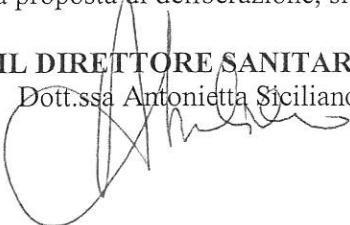
Dott. Tommaso Sgueglia



Vista la suesposta proposta di deliberazione, si esprime parere favorevole.

IL DIRETTORE SANITARIO

Dott.ssa Antonietta Siciliano



IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO

Dott. Gaetano Gubitosa





Alla cortese attenzione del

Comitato Etico Campania Nord
Azienda Ospedaliera 'S. Giuseppe Moscati'
Contrada Amoretta, Città Ospedaliera,
Palazzo Uffici
83100 Avellino

**Segreteria Aziendale Comitato Etico
Campania Nord A.O. 'S. Anna e S.
Sebastiano' di Caserta**
Via Ferdinando Palasciano
81100 Caserta

Egregio Avv. Giovanni De Masi
**Direttore Generale f.f. 'A.O. S. Anna e S.
Sebastiano'**
Via Ferdinando Palasciano
81100 Caserta

e p.c. **Gent.ma Dott.ssa Iolanda Enea**
A.O. 'S. Anna e S. Sebastiano'
U.O.C. Medicina d'Urgenza
Via G. Tescione, 1
81100 Caserta

Rif.: 0637-17-SD

Genova, il 10/04/2017

Oggetto: Richiesta di rilascio di Parere dello Studio Clinico Osservazionale PASS "Non-interventional study on Edoxaban Treatment in routine clinical practice in patients with Venous ThromboEmbolicism in Europe (ETNA-VTE-Europe)" Prot. N° DSE-EDO-05-14-EU Versione 4.0 del 12 Agosto 2016

Con la presente, la Hippocrates Research* S.r.l. con sede legale in Genova – Via XX Settembre, 30/12 – 16121, Codice Fiscale e Partita IVA n. 02853730279, in nome e per conto di Daiichi Sankyo Europe GmbH (DSE) – Promotore dello Studio Clinico Osservazionale di cui all'oggetto - ha intenzione di affidare alla Dott.ssa Iolanda Enea la conduzione dello Studio Clinico osservazionale di sicurezza post-autorizzazione (PASS), dal titolo "Non-interventional study on Edoxaban Treatment in routine clinical practice in patients with Venous ThromboEmbolicism in Europe (ETNA-VTE-Europe)" da svolgersi nell'ambito della U.O.C. di Medicina d'Urgenza, presso l'Azienda Ospedaliera S. Anna e S. Sebastiano di Caserta.

Lo Studio in oggetto è stato disegnato su esplicita richiesta dell'EMA perché fosse inserito nel Risk Management Plan (vedi allegato rif. EMA/279549/2015) presentato ai fini dell'ottenimento della AIC. Come richiesto per tutti gli studi PASS mandatori, il protocollo è stato revisionato dal PRAC che ha rilasciato il proprio parere favorevole.

Sperimentatore Principale: Dott.ssa Iolanda Enea



Caratteristiche dello Studio:

Studio clinico osservazionale di sicurezza post-autorizzazione (PASS), prospettico, multicentrico, internazionale.

Popolazione in studio:

Pazienti di sesso maschile e femminile con tromboembolismo venoso trattati con Edoxaban (Lixiana®) conformemente al Riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Obiettivi dello studio:

Obiettivo Primario:

Analisi del tasso di recidiva globale di TEV sintomatico durante un periodo totale di osservazione della durata di 18 mesi in una popolazione di pazienti non selezionati affetti da TEV acuto.

Obiettivo co-primario:

Raccolta e valutazione dei dati di sicurezza nel corso della normale pratica clinica relativi a eventi emorragici, eventi avversi correlati al farmaco (ad esempio eventi avversi epatici) e mortalità (causata da TEV, mortalità per eventi cardiovascolari e mortalità per tutte le cause) nei pazienti trattati con Edoxaban.

Obiettivi secondari:

Valutare gli effetti di Edoxaban sui seguenti parametri:

- tasso di recidiva di TEV sintomatico nei pazienti in trattamento con Edoxaban
- tasso di recidiva di TEV sintomatico nei pazienti che hanno interrotto il trattamento con Edoxaban
- esiti clinici rilevanti quali ictus (ischemico ed emorragico), eventi embolici sistemici (EES),
- ospedalizzazione per eventi cardiovascolari (compresi i ricoveri per TEV), sindrome post-trombotica (SPT)
- entità dell'esposizione e aderenza al trattamento con Edoxaban, tasso di interruzione definitiva di Edoxaban e motivi per l'interruzione

Durata dello studio per singolo paziente:

La durata dello studio per singolo paziente è pari a 18 mesi, con una visita basale ed una visita di follow up a 1, 3, 6, 12 e 18 mesi. E' previsto anche un ulteriore follow-up finale dopo che l'ultimo paziente arruolato in Italia avrà completato il follow-up di 18 mesi.

Durata complessiva dello studio:

Il periodo di reclutamento durerà 24 mesi dal primo paziente arruolato in Italia. La durata complessiva dello studio (dal primo paziente arruolato all'ultima visita effettuata dall'ultimo paziente) sarà di 42 mesi.

N° pazienti richiesti e N° di centri:

Lo studio prevede l'arruolamento di 2700 pazienti in 660 centri di 11 Paesi Europei: Germania, Austria, Svizzera, Francia, Belgio, Paesi Bassi, Regno Unito, Irlanda, Spagna, Portogallo e Italia. In Italia è previsto l'arruolamento di 800 pazienti in 80 centri.

Criteri di inclusione:

- Presenza confermata di TEV iniziale o recidivante
- Pazienti in trattamento con Edoxaban nel rispetto di quanto stabilito dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP). Al fine di garantire che la scelta prescrittiva del medico non sia in alcun modo influenzata, i pazienti potranno essere arruolati solo dopo che il medico avrà preso la decisione di prescrivere Edoxaban.
- Consenso informato scritto per la partecipazione allo studio
- Pazienti che non stiano partecipando simultaneamente ad uno studio interventistico.

Trattandosi di uno studio non interventistico, non sono previsti ulteriori criteri di selezione.

Criteri di esclusione:

Non è indicato alcun criterio esplicito di esclusione per evitare bias nella selezione e per consentire la documentazione di quanto avviene nella normale pratica clinica.

Centro Coordinatore:

Prof. Giancarlo Agnelli

Dipartimento Medicina Vascolare e D'urgenza - Stroke Unit

Azienda Ospedaliera di Perugia - Ospedale S. Maria della Misericordia

Privacy:

La privacy dei pazienti sarà tutelata in conformità ai requisiti della Direttiva 95/46 CE e della Legislazione Nazionale sulla protezione dei dati. La raccolta e la gestione dei dati avverrà attraverso una cartella clinica elettronica "web based" realizzata specificatamente per questo studio.

Aspetti etici:

Lo Studio verrà realizzato secondo quanto previsto dal protocollo di studio e nel rispetto della Deliberazione AIFA 20 Marzo 2008 – Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci Deliberazione AIFA (pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale n. 76 del 31 Marzo 2008).

Compenso e modalità di pagamento:

Hippocrates Research® S.r.l, in nome e per conto di Daiichi Sankyo Europe GmbH, si impegna a corrispondere la somma totale di Euro 520,00 + IVA per ogni paziente arruolato e per il quale sia stata completata la relativa CRF. I corrispettivi saranno proporzionali al numero di visite completate per soggetto e saranno calcolati secondo la Tabella di seguito riportata:

Visita	Ammontare per Paziente
Visita Basale	195 Euro
Visita di Follow up 1	65 Euro
Visita di Follow up 2	65 Euro
Visita di Follow up 3	65 Euro



Visita di Follow up 4	65 Euro
Visita di Follow up 5	65 Euro
TOTALE PER PAZIENTE	520 Euro + IVA

Trattandosi di uno studio non interventistico non sono previsti esami di laboratorio né strumentali. Hippocrates Research® S.r.l. in nome e per conto di Daiichi Sankyo Europe GmbH fornirà inoltre, a titolo gratuito, tutta la documentazione ed il materiale scientifico (Foglio Informativo e Consenso Informato, questionari ed ogni altro materiale scientifico necessario allo svolgimento dello Studio osservazionale).

L'Azienda, la Dott.ssa Iolanda Enea ed i suoi collaboratori si impegnano espressamente a non divulgare o comunque a non utilizzare fatti, informazioni, cognizioni o dati dei quali verranno a conoscenza o che saranno comunicati in relazione all'oggetto dell'incarico. Si rammenta che potranno avere accesso diretto ai dati in qualsiasi momento dello studio, oltre il personale autorizzato dall'Azienda Ospedaliera, il personale autorizzato da Daiichi Sankyo Europe GmbH, il Clinical Trial Monitor della CRO incaricata, oltre a ispettori (auditors) aziendali e/o ministeriali.

Si chiede pertanto che codesto rispettabile Comitato Etico si esprima in merito allo studio osservazionale proposto e si chiede che il Direttore Generale della medesima struttura ne autorizzi l'esecuzione, presso la U.O.C. di Medicina d'Urgenza, sotto la responsabilità della Dott.ssa Iolanda Enea.

La fattura relativa al bonifico effettuato per gli oneri di funzionamento del Comitato Etico andrà intestata ed inviata a:

Hippocrates Research S.r.l.
Via XX Settembre 30/12
16121 – Genova
C.F. e P. IVA 02853730279
(alla c.a. Dott.ssa Brigitta Rombolà)

Si allegano a supporto della presente richiesta di Autorizzazione i documenti dettagliati in calce alla presente. Nel ringraziare per l'attenzione, cogliamo l'occasione per inviare cordiali saluti.

Dott.ssa Elena Besio
Clinical Operations' Coordinator
Hippocrates Research® S.r.l.
e.besio@hippocrates-research.it

Allegati a supporto della presente (1 copia cartacea + 1 CD rom):

1. Lettera di trasmissione (Rif. 0637-17-SD)
2. Protocollo Clinico - versione N° 4.0 del 12 Agosto 2016;
3. Sinossi del Protocollo in lingua italiana - versione N°4.0 del 12 Agosto 2016.;
4. Foglio Informativo e Consenso Informato, Versione 3.0 del 03 Ottobre 2016
5. Lettera al medico Curante – versione 2.0 del 03 Ottobre 2016
6. Case Report Form - Versione 3.0 del 25.07.2016
7. Diario per il paziente – versione 2.0 del 18.01.2016
8. Lista centri italiani - Versione 5.0 del 07.04.2017
9. Delega del Promotore alla CRO;
10. Dichiarazione sulla natura osservazionale dello studio;
11. Dichiarazione sulla pubblicazione dei dati;
12. SmPC Edoxaban
13. Summary of the Risk Management Plan (RMP) For Lixiana (edoxaban) - rif. EMA/279549/2015
14. Pubblicazione in Gazzetta Ufficiale di Lixiana 25.08.2016
15. Parere Unico del Centro Coordinatore espresso nella seduta del 27/10/2016 (Rif. Prot. N. 9312/16/OV)
16. RSO - Nuovo Studio Osservazionale ETNA in VTE - 28.09.2016
17. Bozza di convenzione economica
18. Bonifico relativo agli oneri richiesti per la valutazione del Vs. Spett.le Comitato Etico.

Modello domanda per la proposta di studio osservazionale
profit x no-profit ☐ da parte dello sperimentatore

PROPOSTA DI STUDIO OSSERVAZIONALE

A)

1. TITOLO DELLO STUDIO

Studio osservazionale sul trattamento con Edoxaban nella normale pratica clinica in pazienti con tromboembolismo venoso in Europa (ETNA-VTE-Europe)
Prot. DSE-EDO-05-14-EU (versione 4.0 del 12/08/2016)

2. IDENTIFICAZIONE DEL FARMACO (se applicabile)

Nome commerciale	Lixiana®
Ditta	Daiichi Sankyo Europe GmbH
Principio attivo	Edoxaban tosilato
Preparazione farmaceutica (compresse, fiale, ecc.)	compresse

B)

CARATTERISTICHE DELLA RICERCA

1. Sintesi delle premesse tecniche dello studio

2. Sintesi dei dati della letteratura già disponibili (massimo 5 referenze bibliografiche)

1. Goldhaber Z and Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. Lancet 2012; 379: 1835-46.
2. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Once-daily Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2013; 369 (22): 2093-104.
3. Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2013; 369:1406-15.
4. Bounameaux H, Camm AJ. Edoxaban: An update on the new oral direct FXa Inhibitor. Drugs. 2014; 74 (11): 1209-31.
5. Agnelli G, Gitt A, Bauersache R, et al. The management of acute venous thromboembolism in clinical practice – study rationale and protocol of the European PREFER in VTE Registry. Thrombosis J 2015; 13:41.

3. Obiettivo della ricerca

Obiettivo primario:

- L'obiettivo primario è rappresentato dall'analisi del tasso di recidiva globale di TEV sintomatico durante un periodo totale di osservazione della durata di 18 mesi in una popolazione di pazienti non selezionati affetti da TEV acuto.
- L'obiettivo co-primario del presente studio è la raccolta e valutazione dei dati di sicurezza raccolti nel corso della normale pratica clinica relativi a eventi emorragici, eventi avversi correlati al farmaco (ad esempio eventi avversi epatici) e mortalità (causata da TEV, mortalità per eventi cardiovascolari e mortalità per tutte le cause) nei pazienti trattati con Edoxaban.

I risultati relativi alla sicurezza e all'efficacia generati dal presente studio saranno messi a confronto con i corrispondenti risultati relativi ad altri anticoagulanti generati dal registro PREFER in VTE. Tale registro, caratterizzato da una elevata uniformità delle definizioni degli endpoint, offrirà dati comparativi relativi a pazienti trattati con antagonisti della vitamina K (VKA) ed i nuovi farmaci anticoagulanti orali (NOAC). Inoltre, i dati generati dalla sperimentazione randomizzata Hokusai-VTE saranno utilizzati come comparatore

esterno per l'interpretazione dei dati raccolti nella popolazione non selezionata di questo studio.

Obiettivi Secondari:

Valutare gli effetti di Edoxaban sui seguenti parametri:

- tasso di recidiva di TEV sintomatico nei pazienti in trattamento con Edoxaban
- tasso di recidiva di TEV sintomatico nei pazienti che hanno interrotto il trattamento con Edoxaban
- esiti clinici rilevanti quali ictus (ischemico ed emorragico), eventi embolici sistemici (EES),
- ospedalizzazione per eventi cardiovascolari (compresi i ricoveri per TEV), sindrome post- trombotica (SPT)
- entità dell'esposizione e aderenza al trattamento con Edoxaban, tasso di interruzione definitiva di Edoxaban e motivi per l'interruzione

I risultati relativi all'obiettivo secondario saranno confrontati ai database esterni (PREFER in VTE e Hokusai-VTE) utilizzando le stesse modalità attuate per i dati associati all'obiettivo primario e co-primario.

Saranno eseguite analisi di sottogruppo su popolazioni predefinite per gli obiettivi primari e per quelli secondari.

4. Fase della ricerca

Non applicabile (Studio PASS)

C) Studio policentrico SI ☒

NO ☐

N. pazienti totali:

2700/800 (Europa/Italia) N. centri: 80 _____

Altri centri partecipanti (nomi e sedi)

ETNA in VTE - Sites List - 07Apr2017

Sperimentatore Principale	Ospedale	Città	Regione
Dott. DALLA VESTRA Michele	Ospedale dell'Angelo	Mestre	Veneto
Dott. BORTOLUZZI Cristiano	Ospedale civile SS. Giovanni e Paolo	Venezia	Veneto
Dott. IMBERTI Davide	Presidio Ospedaliero di Piacenza - Ospedale "Guglielmo Da Saliceto"	Piacenza	Emilia Romagna
Prof. PRISCO Domenico	AOU Careggi	Firenze	Toscana
Dott.ssa RUPOLI Serena	Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona "Umberto I, G.M. Lancisi, G. Salesi"	Ancona	Marche
Dott.ssa AMITRANO Maria	AO San Giuseppe Moscati	Avellino	Campania
Dott. FACCHINETTI Roberto	AOU Integrata di Verona - Ospedale Borgo Trento	Verona	Veneto

Dott. GHIRARDUZZI Angelo	AO Arcispedale Santa Maria Nuova - IRCCS	Reggio Emilia	Emilia Romagna
Dott.ssa D'AMBROSIO Cristiana	Ospedale Ferdinando Veneziale	Isernia	Molise
Prof. DI MINNO Giovanni	AOU Federico II	Napoli	Campania
Dott. FONTANELLA Andrea	Ospedale Buonconsiglio - Fondazione Fatebenefratelli	Napoli	Campania
Dott.ssa DE DONATO Maria Teresa	AOU S. Giovanni di Dio - Ruggi D'Aragona	Salerno	Campania
Dott.ssa TESTA Sophie	ASST di Cremona - Ospedale di Cremona	Cremona	Lombardia
Dott.ssa CORSINI Francesca	Ospedale Sant'Andrea	La Spezia	Liguria
Dott. TASSARA Rodolfo	PO di Savona - Cairo Montenotte Ospedale San Paolo	Savona	Liguria
Prof. MALATINO Lorenzo	A.O. per l'emergenza "Canizzaro"	Catania	Sicilia
Dott.ssa CARLIZZA Anita	A.O. San Giovanni Addolorata	Roma	Lazio
Dott. MARGHERITI Riccardo	P.O. Giovan Battista Grassi	Roma	Lazio
Dott. MARROCCO Fausto	P.O. Santa Scolastica	Cassino	Lazio
Prof. LANDOLFI Raffaele	Fondazione Policlinico Universitaria "A.Gemelli"	Roma	Lazio
Dott. GIORDANO Gabriele	Villa dei fiori S.r.l. - Casa di cura privata	Acerra	Campania
Dott.ssa VILLALTA Sabina	Ospedale di Treviso	Treviso	Veneto
Dott.ssa VISONÀ Adriana	P.O. San Giacomo Apostolo	Castelfranco Veneto	Veneto
Dott. IMBALZANO Egidio	AOU Policlinico "G. Martino"	Messina	Sicilia
Dott. ARQUATI Massimo	P.O. Sacco	Milano	Lombardia

Dott. CIRRITO Maurilio	Fondazione Istituto "G. Giglio"	Cefalù	Sicilia
Prof. AGNELLI Giancarlo (Coordinator)	A.O. di Perugia	Perugia	Umbria
Dott.ssa MAMELI Lucia Anna	Ospedale Civile SS Annunziata A.S.L.1 Sassari	Sassari	Sardegna
Dott. D'ANGELO Armando	Ospedale San Raffaele IRCCS	Milano	Lombardia
Dott.ssa RISSO Roberta	Ospedale Santo Spirito di Bra	Cuneo	Piemonte
Dott. CELI Alessandro	A.O.U. Pisana - Ospedale di Cisanello	Pisa	Toscana
Dott. VANNUCCHI Vieri	P.O. Santa Maria Nuova	Firenze	Toscana
Dott. PARENTE Fernando	Ospedale Vito Fazzi	Lecce	Puglia
Dott. AVRUSCIO Giampiero	AO di Padova - Policlinico	Padova	Veneto
Prof. DENTALI Francesco	Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi	Varese	Lombardia
Dott. ERRICO Massimo	Ospedale generale regionale "F. Miulli"	Acquaviva delle fonti	Puglia
Prof. CICCONE Marco Matteo	AOU Consorziale Policlinico	Bari	Puglia
Dott. TROPEANO Pietro	Ospedale Santa Maria degli Angeli	Pordenone	Friuli
Dott. MOLTENI Mauro	Ospedale Civile di Vimercate	Vimercate	Lombardia
Dott. MORELLA Pasquale	AORN A. CARDARELLI	Napoli	Campania
Dott. VENTRELLA Francesco	P.O. G. Tatarella	Cerignola	Puglia
Dott. DE TOMMASO Italo	AO Regionale San Carlo	Potenza	Basilicata
Dott. NICOLOSI Gabriele	A.O.R. villa sofia	Palermo	Sicilia

Dott. CARROCCIO Antonio	Ospedale Giovanni Paolo II	Sciacca (Agrigento)	Sicilia
Dott. BERTI Franco	AO San Camillo Forlanini	Roma	Lazio
Dott.ssa BARCELLONA Doris	Presidio Policlinico di Monserrato	Cagliari	Sardegna
Dott. FRAUSINI Gabriele	A.O. MARCHE NORD P.O. Santa Croce	Fano	Marche
Dott. CATALINI Roberto	Ospedale Generale Provinciale	Macerata	Marche
Dott. CAMPANINI Mauro	AOU Maggiore della Carità	Novara	Piemonte
Dott.ssa DAMIANI Domenica	Ospedale di Circolo - Melegnano	Milano	Lombardia
Dott. AMATO Corrado	Policlinico Universitario Palermo	Palermo	Sicilia
Dott.ssa DEMARCO Monica	Humanitas Mater Domini	Castellanza	Lombardia
Dott.ssa ENEA Iolanda	Ospedale S. Anna e S. Sebastiano	Caserta	Campania
Dott. PALERMO Giuseppe	Ospedale Belcolle	Viterbo	Lazio
Dott. ZANATTA Nello	Ospedale S. Maria dei Battuti	Conegliano Veneto (TV)	Veneto
Dott. MORANA Ignazio	A.R.N.A.S. Garibaldi	Catania	Sicilia
Dott.ssa PEPE Rita	Ospedale S. Eugenio	Roma	Lazio
Dott. CAPPELLI Roberto	AOU Senese	Siena	Toscana
Dott. CEI Marco	Azienda USL6 Livorno - P.O. di Cecina	Cecina	Toscana
Dott. CASTELLO Roberto	AOU Verona	Verona	Veneto
Prof. CORRAO Salvatore	A.R.N.A.S. Civico	Palermo	Sicilia

Dott. RANA Emanuele	Ospedale Maggiore di Crema	Crema	Lombardia
Dott. BAROLO Stefano	Ospedale S. Lazzaro	Alba (CN)	Piemonte
Dott. DE FRANCESCHI Teresiano	Ospedale Del Ponente - sede di Albenga	Albenga	Liguria
Prof. CATTANEO Marco	Ospedale San Paolo	Milano	Lombardia
Dott. GIUGLIANO Giuseppe	AOU Federico II	Napoli	Campania
Dott. SALVI Aldo	Ospedali Riuniti Ancona	Ancona	Marche
Dott. ONESTA Maicol	Ospedale "Engles Profili" Fabriano	Fabriano (Ancona)	Marche
Dott.ssa CRISANTEMOS Rosanna	Bonomo PO di Andria	Andria	Puglia
Dott. ZUPO Vito	Ospedale San Paolo	Bari	Puglia
Dott. SANTORO Tesorio	Casa Sollievo Sofferenza	San Giovanni Rotondo (FG)	Puglia
Dott. SABBA Carlo	Policlinico Università di Bari	Bari	Puglia
Dott. FERRARA Antonio	Ospedale di Castrovillari	Castrovillari	Calabria
Dott. MANCUSO Gerardo	Ospedale civile Lamezia Terme	Lamezia Terme	Calabria
Dott.ssa COSMI Benilde	Osp. Sant'Orsola - Malpighi	Bologna	Emilia Romagna
Dott. DE BLASIS Domenico	Ospedale SS Filippo e Nicola	Avezzano (l'Aquila)	Abruzzo
Dott.ssa CAMPODONICO Jeness Simona	Centro Cardiologico Monzino	Milano	Lombardia
Dott. PESAVENTO Raffaele	Azienda Ospedaliera di Padova	Padova	Veneto
Dott. MASTANDREA Michelangelo	Ospedale "Fabrizio Spaziani"	Frosinone	Lazio

Dott. SPANGARO Franco	Ospedale di Cattinara	Trieste	Friuli-Venezia Giulia
-----------------------	-----------------------	---------	-----------------------

D)

Coordinatore della ricerca policentrica	Prof. Giancarlo Agnelli Dipartimento Medicina Vascolare e D'urgenza - Stroke Unit
Istituto di appartenenza	Azienda Ospedaliera di Perugia - Ospedale S. Maria della Misericordia
Sede	Piazza Menghini, 1, 06129 Perugia

E)

1. Struttura presso cui si svolge la ricerca

A.O. 'S. Anna e S. Sebastiano' U.O.C. Medicina d'Urgenza

2. Responsabile e partecipanti alla sperimentazione (nomi, ruoli e firme)

Dott.ssa Iolanda Enea (Principal Investigator) U.O.C. Medicina d'Urgenza
Catia Sabato (Study Nurse) U.O.C. Medicina d'Urgenza

3. Nome del monitor organizzativo della sperimentazione

per conto di Daiichi Sankyo Europe GmbH: Hippocrates Research S.r.l. Via XX Settembre 30/12 16121 Genova

4. Nome del responsabile della struttura nella quale si svolge la sperimentazione

Direttore f.f. U.O.C. Medicina d'Urgenza Dott. Vitagliano Tiscione
--

F)

N. previsione pazienti arruolati localmente: 10 circa

Pazienti ricoverati: SI ☐ NO ☐ Ambulatoriali: SI ☐ NO ☐ Entrambi: SIX NO ☐

E' previsto il calcolo del campione: SIX NO ☐

E' descritta un'analisi statistica: SIX NO ☐ Se SI con quale(i) metodo(i)

Sono previsti due tipi di analisi per l'analisi finale dei dati di sicurezza:

- Analisi finale eseguita solo sui dati generati dallo studio ETNA-VTE-Europe (che comprende sia il confronto rispetto ai corrispondenti risultati generati dal programma PREFER in VTE (registro di patologia) che rispetto ai risultati dello studio Hokusai-VTE (sperimentazione clinica).
- Analisi di sicurezza eseguita sui dati aggregati di sicurezza a 18 mesi generati dagli studi ETNA-VTE-Europe ed ETNA-AF-Europe,

Sono previste descrizioni sintetiche a cadenza annuale (la prima tempistica è programmata per il primo trimestre del 2018).

La strategia di analisi dei dati sarà descritta in dettaglio nei rispettivi due piani di analisi statistica (Statistical Analysis Plan).

I parametri binari, categorici e ordinali saranno riassunti per mezzo di frequenze assolute e relative (percentuali) all'interno delle varie categorie. I parametri continui saranno riassunti per mezzo di

statistiche descrittive standard. Inoltre, saranno presentati grafici adeguati (es. grafici a barre, box-plot). Saranno generate le curve di Kaplan-Meier ove pertinente per caratterizzare il rischio nel tempo per ogni esito. I parametri tempo all'evento saranno analizzati mediante modello di regressione Cox di rischio proporzionale per confrontare sotto-popolazioni prestabilite. L'obiettivo di tutte le analisi sarà puramente descrittivo/esplorativo e non confermativo.

G)

CRITERI DI AMMISSIONE/DI ESCLUSIONE DALLO STUDIO

- Presenza confermata di TEV iniziale o recidivante
- Pazienti in trattamento con Edoxaban in accordo a quanto stabilito dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP). Al fine di garantire che la decisione prescrittiva dei medici non sia in alcun modo influenzata, i pazienti potranno essere arruolati solo una volta che il medico curante abbia formulato la decisione clinica di prescrivere edoxaban.
- Consenso informato scritto per la partecipazione allo studio

Pazienti che al momento dell'arruolamento e per l'intera durata dello studio non partecipino ad uno studio interventistico.

H)

DURATA PREVISTA DELLO STUDIO: 42 mesi DATA D'INIZIO: Dicembre 2016

I)

CONSENSO INFORMATO (OBBLIGATORIO) Scritto ☒ NO ☐

L)

Sezione amministrativa

1. Stima del costo presunto della ricerca suddiviso in:

a - oneri aggiuntivi per l'Ente (ad es., esami non di routine, ecc.)

Trattandosi di uno studio non interventistico non sono previsti esami di laboratorio né strumentali. Hippocrates Research® S.r.l. in nome e per conto di Daiichi Sankyo Europe GmbH fornirà inoltre, a titolo gratuito, tutta la documentazione ed il materiale scientifico (Foglio Informativo e Consenso Informato, questionari ed ogni altro materiale scientifico necessario allo svolgimento dello Studio osservazionale).

b - compensi per gli sperimentatori, specificando se la ricerca viene eseguita fuori o dentro l'orario di lavoro.

Hippocrates Research® S.r.l. in nome e per conto di Daiichi Sankyo Europe GmbH, si impegna a corrispondere la somma totale di Euro 520,00 + IVA per ogni paziente arruolato e per il quale sia stata completata la relativa CRF. I corrispettivi saranno proporzionali al numero di visite completate per soggetto e saranno calcolati secondo la Tabella di seguito riportata:

Visita	Ammontare per Paziente
Visita Basale	195 Euro
Visita di Follow up 1	65 Euro
Visita di Follow up 2	65 Euro
Visita di Follow up 3	65 Euro
Visita di Follow up 4	65 Euro
Visita di Follow up 5	65 Euro
TOTALE PER PAZIENTE	520 Euro + IVA

Se fuori orario: indicare l'impegno orario presunto: _____

2. Proposte di utilizzazione della somma resa disponibile

70 %	Lavoro personale medico
30 %	Lavoro personale infermieristico

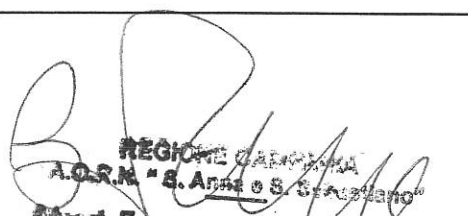
Firma del Responsabile della sperimentazione e dei Collaboratori consenzienti

Solange Eney

Celia Selteto

Nulla Osta del Responsabile U.O.C. o di Dipartimento

A.O.


REGIONE CALABRIA
A.O.R.N. "S. Anna e S. Spiridione"
Dipart. Emergenza ed Accettazione
Direttore **Brunella PEZZA**



SAN GIUSEPPE MOSCATI - AVELLINO

AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALITÀ

Contrada Amoretta – Città Ospedaliera - Pal. Uffici - 83100 AVELLINO

COMITATO ETICO CAMPANIA NORD
per la sperimentazione e ricerca biomedica



Sede e Ufficio di Segreteria centrale:

AZIENDA OSPEDALIERA "SAN GIUSEPPE MOSCATI" DI AVELLINO

REFERENTE: RESPONSABILE COORDINATORE TECNICO-SCIENTIFICO
DR. FERNANDO SALERNO: MEDICO LEGALE

SEGRETERIA AMMINISTRATIVA TEL. 0825/203058 CELL. 3289426451

TELEFAX 0825/203083 E-MAIL: comitatoeticoav@gmail.com
oppure.cecampionord@gmail.com

OGGETTO: VALUTAZIONE STUDIO OSSERVAZIONALE PASS
Prot. N° DSE-EDO-05-14-EU - Versione 4.0 del 12 Agosto 2016
SEDUTA 10/05/2017. REGISTRO CECN/652.

IL COMITATO ETICO CAMPANIA NORD

recepisce le linee guida, "per quanto applicabili", dettate ai fini dell'istituzione e del funzionamento dei Comitati Etici dal D.M. 15.7.1997, dal D.M. 18.3.1998, dal D.L. 24.6.2003, dal D.M. 12.05.2006, dal Decreto 21 Dicembre 2007, dal decreto ministeriale 8 febbraio 2013 - pubblicato in G.U. n. 96 del 24 aprile 2013 -, dalla delibera della Giunta Regionale Campania n. 16 del 23/01/2014 avente ad oggetto: "Recepimento ed esecuzione del decreto del ministero della salute 8 febbraio 2013 - Riorganizzazione e funzionamento dei comitati etici in Regione Campania" - pubblicata sul burc n. 7 del 27 gennaio 2014, nonché dalle disposizioni comunitarie, nazionali e regionali che regolano le attività di sperimentazione clinica; in particolare quelle contenute nella Dichiarazione di Helsinki e le norme europee di buona pratica clinica.

Il Comitato Etico si ispira al rispetto della vita umana, così come indicato nelle Carte dei Diritti dell'Uomo, nei Codici della deontologia medica nazionale e internazionale e in particolare nella revisione corrente della Dichiarazione di Helsinki e nella Convenzione di Oviedo.

Nella sua attività il Comitato Etico Campania Nord tiene conto dei documenti del Comitato Nazionale per la Bioetica, degli organismi internazionali in materia di tutela dell'uomo negli ambiti della ricerca biomedica e della pratica clinica.

Il Comitato Etico Campania Nord, istituito con delibera n. 478 dell'11/07/2014 e con delibere di integrazione n. 632 del 10/10/2014 e n. 502 del 13/10/2016, è costituito dai componenti di cui all'Allegato A del presente verbale.

STUDIO OSSERVAZIONALE PASS – ETNA VTE EUROPE
Prot. N° DSE-EDO-05-14-EU - Versione 4.0 del 12 Agosto 2016

Titolo : “Non-interventional study on Edoxaban Treatment in routine clinical practice in patients with Venous ThromboEmbolicism in Europe (ETNA-VTE-Europe)”

SPERIMENTATORE:

DR.SSA IOLANDA ENEA

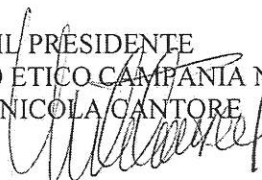
U.O. MEDICINA D'URGENZA – A.O. “S.ANNA E S.SEBASTIANO” CASERTA

DOCUMENTI ESAMINATI:

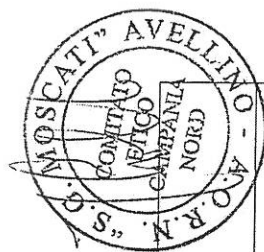
1. Lettera di trasmissione (Rif. 0637-17-SD)
2. Protocollo Clinico - versione N° 4.0 del 12 Agosto 2016;
3. Sinossi del Protocollo in lingua italiana - versione N°4.0 del 12 Agosto 2016.;
4. Foglio Informativo e Consenso Informato, Versione 3.0 del 03 Ottobre 2016
5. Lettera al medico Curante – versione 2.0 del 03 Ottobre 2016
6. Case Report Form - Versione 3.0 del 25.07.2016
7. Diario per il paziente – versione 2.0 del 18.01.2016
8. Lista centri italiani - Versione 5.0 del 07.04.2017
9. Delega del Promotore alla CRO;
10. Dichiarazione sulla natura osservazionale dello studio;
11. Dichiarazione sulla pubblicazione dei dati;
12. SmPC Edoxaban
13. Summary of the Risk Management Plan (RMP) For Lixiana (edoxaban)
14. Pubblicazione in Gazzetta Ufficiale di Lixiana 25.08.2016
15. Parere Unico del Centro Coordinatore

IL COMITATO ETICO ESPRIME PARERE FAVOREVOLE DI ETICITA'

IL PRESIDENTE
COMITATO ETICO CAMPANIA NORD
DR. NICOLA CANTORE



COMITATO ETICO CAMPANIA NORD - COMPONENTI SEDUTA GIORNO 10/05/2017



DR. VINCENZO ROCCO	CLINICO	DIRETTORE U.O.C. DI PATOLOGIA CLINICA A.O. R.N. "RUMMO" DI BENEVENTO	ASSENTE
DR. FRANCO MASCIA	CLINICO	DIRETTORE U.O.C. DI CARDIOLOGIA D'EMERGENZA CON UTIC A.O.R.N. "S. ANNA E S. SEBASTIANO" CASERTA	PRESENTE
DR. NICOLA CANTORE	CLINICO	DIRETTORE U.O.C. EMATOLOGIA CON TMO A.O.R.N. "S.G. MOSCATI"	PRESENTE
PROF. LUIGI ELIO ADINOLFI	CLINICO ESPERTO IN RELAZIONE A STUDI DI NUOVE PROCEDURE TECNICHE	PROFESSORE ORDINARIO DI MEDICINA INTERNA DELLA SECONDA UNIVERSITÀ DI NAPOLI - DIRETTORE U.O.C. MEDICINA INTERNA P.O. MARCIANISE	PRESENTE
DR.SSA SARA SASSO	PEDIATRA	MEDICO SPECIALISTA IN PEDIATRA	PRESENTE
PROF. MARIA CATERINA TURCO	BIOSTATISTICO	DOCENTE FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA SALERNO	PRESENTE
PROF. BRUNO D'AGOSTINO	FARMACOLOGO	DOCENTE DI FARMACOLOGIA SUN - NAPOLI	PRESENTE
DR.SSA MARIA LUISA PASCARELLA	MEDICO LEGALE	DIRETTORE STRUTTURA COMPLESSA MEDICINA LEGALE ASL AVELLINO	PRESENTE
PROF. LORENZO CHIERFI	ESPERTO IN BIOETICA	PROFESSORE ORDINARIO DI DIRITTO PUBBLICO GENERALE- DIPARTIMENTO DI GIURISPRUDENZA SECONDA UNIVERSITÀ DI NAPOLI - DIRETTORE CENTRO INTERUNIVERSITARIO DI RICERCA BIOETICA	PRESENTE
DR. MARIO DOMENICO ROSSI	PRESIDENTE AVO	PRESIDENTE A.V.O. DI BENEVENTO	PRESENTE
PROF. PINTO ALDO	FARMACISTA ESPERTO IN DISPOSITIVI MEDICI	DOCENTE UNIVERSITA' FACOLTA' FARMACIA DI FISCIANO (AV)	PRESENTE



DR.SSA ANNA DELLO STRITTO	FARMACISTA	DIRETTORE FARMACIA A.O.R.N. "S. ANNA E S. SEBASTIANO" CASERTA	ASSENTE
DR. DOMENICO TARTAGLIA	FARMACISTA	FARMACISTA ASL AVELLINO	PRESENTE
DR.SSA LUCIANA GIANNELLI	FARMACISTA	DIRETTORE FARMACIA A.O.R.N. "S.G. MOSCATI" AVELLINO	PRESENTE
ING. PASQUALE BALESTRA	INGEGNERE CLINICO	INGEGNERE SERVIZIO INGEGNERIA CLINICA – CONSULENTE A.O.R.N. "S.G. MOSCATI" AVELLINO	PRESENTE
AVV. GIORGIO SILVESTRI	ESPERTO GIURIDICO	DIRETTORE U.O.C. AFFARI GENERALI E AFFARI LEGALI A.O.R.N. "S.G. MOSCATI" AVELLINO	PRESENTE
DR. VINCENZO PERONE	MEDICO DI MEDICINA GENERALE TERRITORIALE	MEDICO DI MEDICINA GENERALE ASL CASERTA	PRESENTE
DR. VINCENZO LUCIANI	MEDICO DI MEDICINA GENERALE TERRITORIALE	MEDICO DI MEDICINA GENERALE ASL BENEVENTO	PRESENTE
DR. AMERICO ZOTTI	DOTTORE MAGISTRALE IN SCIENZE INFERMIERISTICHE ED OSTETRICHE	DOTTORE MAGISTRALE IN SCIENZE INFERMIERISTICHE ED OSTETRICHE	PRESENTE



DR. ANTONIO GASPARO	DOTTORE MAGISTRALE IN SCIENZE INFERMIERISTICHE ED OSTETRICHE	DOTTORE MAGISTRALE IN SCIENZE INFERMIERISTICHE ED OSTETRICHE	PRESENTE
DR. GIANLUCA MARINO	DOTTORE MAGISTRALE IN SCIENZE INFERMIERISTICHE ED OSTETRICHE	DOTTORE MAGISTRALE IN SCIENZE INFERMIERISTICHE ED OSTETRICHE	ASSENTE
DR. GIULIO LIBERATORE	DIRETTORE SANITARIO	DIRETTORE SANITARIO A.O.R.N. "S. ANNA E S. SEBASTIANO" CASERTA	ASSENTE
	DIRETTORE GENERALE	COMMISSARIO STRAORDINARIO A.O.R.N. "S. ANNA E S. SEBASTIANO" CASERTA	ASSENTE

COMITATO ETICO CAMPANIA NORD
A.O.R.N. "S.G. MOSCATI"
Contrada Amoretta (Città di Spedalinga)
83100 AVELLINO
SEGRETERIA

COMITATO ETICO CAMPANIA NORD
A.O.R.N. "S.G. MOSCATI" AVELLINO
COORDINATORE RESPONSABILE
SEGRETERIA TECNICO SCIENTIFICA
DR. FERNANDO SALERNO
(MEDICO LEGALE)



CONTRATTO

Il presente CONTRATTO viene stipulato, tra CRO incaricata Hippocrates Research® S.r.l. (di seguito per brevità "**CRO**") con sede legale in Genova, Via XX Settembre, 30/12, C.F. e P.I. 02853730279 qui rappresentata dal rappresentante legale Dott. Daniele Enotarpi, da una parte

e

L'Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione di Caserta 'S. Anna e S. Sebastiano' con sede legale in Via F. Palasciano 81100 Caserta P.I. 02201130610 (d'ora innanzi denominata semplicemente "**Istituto**") legalmente rappresentata dal Direttore Generale Dott. Mario Nicola Vittorio Ferrante.

Premesso che

- a) La società Sponsor Daiichi Sankyo Europe GmbH, avente sede presso Zielstattstrasse 48, 81379 Munich - Germany è una società operante nel campo farmaceutico (di seguito denominata "**Sponsor**");
 - a. Lo Sponsor, tramite Hippocrates Research® S.r.l. (CRO, come descritto di seguito alla lettera d), con istanza del 25/10/2016, ha richiesto all' Autorità Competente ("**AC**"), nei modi e termini previsti dalla legge, l'autorizzazione ad effettuare lo Studio Osservazionale dal titolo "Non-interventional study on Edoxaban treatment in routine clinical practice in patients with venous thromboembolism in Europe (ETNA-VTE-Europe)" (la "**Sperimentazione**"), di cui al protocollo di sperimentazione DSE-EDO-05-14-EU (versione 4.0 del 12/08/2016) (il "**Protocollo**").
 - b. Il competente Comitato Etico (CE) ha espresso il proprio parere favorevole allo svolgimento dello studio nella seduta del **10/05/2017** l'Istituto, è disponibile ad eseguire la Sperimentazione all'interno del centro di sperimentazione U.O.C. Medicina d'Urgenza (di seguito, il "**Centro di Sperimentazione**"), sotto la responsabilità della Dott.ssa Iolanda Enea, di seguito denominato "Sperimentatore Principale";
 - c. la CRO ha ottenuto dal Comitato Etico delle Aziende Sanitarie della Regione Umbria, a cui afferisce il Centro Coordinatore della Sperimentazione, parere favorevole all'effettuazione della Sperimentazione nella seduta del **27/10/2016**, come previsto dalla Determinazione AIFA 20 Marzo 2008 "Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci";
 - d) In data **17/12/2015** lo Sponsor ha affidato a Hippocrates Research® S.r.l., in qualità di Organizzazione di Ricerca a Contratto, ai sensi della normativa vigente, l'incarico di svolgere i compiti e le funzioni ad essa assegnati in

Contratto Studio DSE-EDO-05-14-EU

A.O. 'S. Anna e S. Sebastiano' - Dott.ssa Iolanda Enea

Pag. 1 di 19

Versione del 07.06.2017

Dr. Tommaso GUEGLIA

relazione alla Sperimentazione, tra cui, *inter alia*, la sottoscrizione del presente Contratto con l'Istituto, che identifica i termini e le condizioni applicabili nella conduzione della Sperimentazione.

Tutto ciò premesso, come parte integrante e sostanziale del presente contratto (il "**Contratto**"), si conviene e si stipula quanto segue:

1 Conduzione della Sperimentazione

- 1.1 Alle condizioni ed ai termini di seguito specificati, lo Sponsor conferisce all'Istituto, che accetta, l'incarico di condurre la Sperimentazione, come delineata nel Protocollo. Inoltre gli Sperimentatori che conducono la Sperimentazione devono essere addestrati alla gestione di gravi violazioni e agli obblighi di segnalazione previsti dalla normativa. La segnalazione di qualsiasi potenziale violazione grave del protocollo o delle GCP deve essere inviata allo Sponsor entro 24 ore dalla scoperta dell'evento. Eventuali violazioni gravi devono essere inviate via e-mail alla CRO (e.besio@hippocrates-research.it) mettendo in copia il project manager dello Sponsor [petra.laeis@daichi-sankyo.com] e per telefono [010545481]. La CRO, se esistente, dopo essersi consultato con lo Sponsor, intraprenderà azioni correttive, che potrebbero includere la risoluzione del presente accordo.
- 1.2 L'Istituto dichiara e garantisce di possedere l'esperienza, le capacità, conoscenze e risorse necessarie ed opportune, nonché una adeguata popolazione di soggetti, per condurre la Sperimentazione in maniera professionale, competente e tempestiva, e di conoscere in modo esaustivo e rispettare integralmente le disposizioni normative e regolamentari applicabili; inoltre, l'Istituto acconsente a non partecipare ad alcun'altra sperimentazione che, per sua natura, possa impedire o creare nocumento all'adempimento degli obblighi relativi alla Sperimentazione di cui al presente Contratto.
- 1.3 In particolare, con la sottoscrizione del presente Contratto, l'Istituto dichiara e garantisce di condurre la Sperimentazione in piena conformità a quanto segue:
 - il Protocollo previamente consegnato all'Istituto (eventuali modifiche saranno inviate come emendamenti al protocollo da sottoporre al parere del CE);
 - le disposizioni della Dichiarazione di Helsinki della *World Medical Association*; in particolare, la salute o il benessere di ciascun soggetto coinvolto nella Sperimentazione non dovranno mai essere messi a repentaglio a causa di una prosecuzione non garantita del Protocollo;
 - le leggi nazionali applicabili (ivi incluse quelle concernenti la protezione dei dati personali, tra le quali il D.Lgs. 196/2003 - C.d. Codice in materia di protezione dei dati personali - e successive modificazioni);
 - le linee guida di Buona Pratica Clinica (GCP) della *International Conference*

Dr. Francesco Sestini

08

on Harmonization (ICH) sui Requisiti Tecnici per la Registrazione di Farmaci per Impiego nell'Uomo recepite in Italia con DM 15/7/1997, il D.Lgs. 211/2003 e le altre linee guida applicabili, generalmente accettate, dell'ICH o della Comunità Europea;

- qualsivoglia altra disposizione normativa o regolamentare applicabile alla Sperimentazione in oggetto;
- le istruzioni scritte fornite dallo Sponsor o dalla CRO incaricata nel momento in cui sorgono dei problemi nel corso della Sperimentazione, con ragionevole notifica.

2 Inizio e durata

- Il presente Contratto produrrà i suoi effetti a partire dall'ultima sottoscrizione qui apposta.
- Salvi diversi accordi tra le parti, si prevede di iniziare l'arruolamento dei pazienti nel mese di Giugno 2017 e di completarlo nel mese di **Dicembre 2018** e si prevede di completare l'intera Sperimentazione entro il **30/12/2020**. Qualora lo Studio Osservazionale dovesse proseguire oltre il termine indicato nel Protocollo, il presente contratto si intende tacitamente rinnovato sino all'effettiva data di conclusione dello Studio.
- Presso il Centro di Sperimentazione verranno sottoposti a trattamento nell'ambito della Sperimentazione n. **10 (circa)** pazienti. La variazione del n. di pazienti, a meno di arruolamento competitivo, va sottoposta al parere del CE come emendamento.
- Se nel corso della Sperimentazione divenisse evidente l'impossibilità di completare la Sperimentazione secondo le scadenze previste, l'Istituto provvederà a darne immediata comunicazione scritta allo Sponsor o alla CRO incaricata al fine di assumere gli eventuali provvedimenti ed azioni alternative. Inoltre, l'Istituto si impegna a fornire tempestivamente allo Sponsor o alla CRO incaricata comunicazione e documentazione riguardante qualsiasi revoca o sospensione dell'approvazione/opinione favorevole.

3 Aspetti economico-finanziari

- 3.1 A titolo di corrispettivo per la conduzione della Sperimentazione in conformità con il Protocollo, la CRO fornirà il contributo finanziario indicato nello schema A allegato al presente Contratto;
- 3.2 I pagamenti verranno effettuati, come regolato nell'allegato "A", solo a fronte di ricezione da parte della CRO di regolari fatture comprensive di IVA e di ogni altro onere od accessorio di legge.
- 3.3 L'Istituto prende atto ed accetta che i pagamenti dovuti ai sensi del presente

Contratto Studio DSE-EDO-05-14-EU

A.O. 'S. Anna e S. Sebastiano' - Dott.ssa Iolanda Enea

Pag. 3 di 19

Versione del 07.06.2017

Dr. *Tommaso SGUEGLIA*

Contratto sono pagamenti effettuati dallo Sponsor e veicolati tramite la CRO e che non sussiste pertanto alcun obbligo in capo ad essa di erogare detti pagamenti fintantoché quest'ultima non abbia ricevuto i fondi da parte dello Sponsor. La CRO farà quanto possibile per assicurare che i pagamenti imputabili allo Sponsor ai termini di cui sopra, siano messi a disposizione con puntualità.

- 3.4 Trattandosi di studio osservazionale non si richiede l'utilizzo di appositi strumenti da dare in comodato d'uso alla U.O. Medicina d'Urgenza. Pertanto questo articolo non è applicabile per la Sperimentazione oggetto del presente contratto.

4 Informazioni confidenziali e proprietà intellettuale

- L'Istituto riconosce e prende atto che tutti i dati e le informazioni forniti dalla CRO e dallo Sponsor per la conduzione della Sperimentazione rappresentano il risultato di un investimento economico rilevante ed esclusivo dello Sponsor e che, pertanto, l'Istituto e gli incaricati, lo staff, i collaboratori (unitariamente, di seguito, i "Rappresentanti") non forniranno a terzi né utilizzeranno, per scopi diversi dalla puntuale conduzione della Sperimentazione, alcun dato, documento o altra informazione (unitariamente, di seguito definiti "**Informazioni confidenziali**") che siano stati forniti dallo Sponsor e/o da CRO o che siano comunque stati originati in occasione della Sperimentazione in oggetto, senza previo consenso scritto dello Sponsor e/o di CRO. Tali Informazioni rivestono carattere strettamente riservato e confidenziale e, conseguentemente, non potranno essere divulgate o rese note, in tutto o in parte, a terzi, né potranno essere in alcun modo utilizzate dall'Istituto e dai suoi Rappresentanti, direttamente o indirettamente, per fini diversi dalla corretta esecuzione della Sperimentazione.
- Le Informazioni confidenziali dovranno rimanere proprietà confidenziale ed esclusiva dello Sponsor e saranno comunicate solo all'Istituto ed ai suoi Rappresentanti, che abbiano necessità di conoscerle ai fini dello svolgimento della Sperimentazione. Pertanto l'Istituto si impegna a predisporre, ed a far sì che venga predisposta ogni e più opportuna cautela affinché le Informazioni Confidenziali siano mantenute segrete e confidenziali, non vengano utilizzate in alcun modo se non nell'ambito della corretta esecuzione del presente Contratto, e non siano divulgate né rese note a terzi, direttamente o indirettamente.
- Gli obblighi di non divulgazione non si applicheranno alle seguenti Informazioni:
 - d. Informazioni che siano o divengano di pubblico dominio per colpa non imputabile all'Istituto;

Dr. Tommaso SGUEGLIA



- e. Informazioni che vengano rivelate da terzi legalmente autorizzati a divulgarle;
 - f. Informazioni che siano già note all'Istituto, come dimostrato da precedente documentazione scritta, purché di ciò avvisate lo Sponsor e/o CRO per iscritto entro venti (20) giorni dalla comunicazione dell'Informazione da parte di CRO e/o dello Sponsor;
 - g. Informazioni comunicate ad un'autorità pubblica o per ordine definitivo di una autorità giudiziaria competente purché i) tale comunicazione sia effettuata con tutte le precauzioni legali o giudiziali applicabili in analoghe situazioni; ii) ne venga data allo Sponsor e/o a CRO notizia scritta con ragionevole anticipo; e iii) l'Istituto adotti tutte le necessarie cautele per limitare l'ambito di tale divulgazione.
- 4.4 Tutte le Informazioni Confidenziali che contengano dati personali dei pazienti dovranno essere conservate, comunicate e, in generale, trattate in ottemperanza ad ogni legge applicabile, ivi incluso, a titolo meramente esemplificativo e non esaustivo, il D.Lgs. 196/2003 - c.d. Codice in materia di protezione dei dati personali (e successive modificazioni) - *Ai sensi della normativa sopra citata e delle Linee Guida del Garante, l'Istituto è titolare autonomo del trattamento dei dati, così come lo Sponsor.*
- 4.5 Tutti i vincoli di riservatezza e confidenzialità di cui al presente Contratto resteranno comunque in vigore a tempo indefinito, nel rispetto della normativa applicabile, anche a seguito dello scioglimento del presente Contratto, da qualsivoglia causa determinato.
- 4.6 Tutte le invenzioni o scoperte (che siano brevettabili o meno), innovazioni, suggerimenti, idee e relazioni dall'Istituto o dai suoi Rappresentanti predisposti o sviluppati in relazione o nell'ambito della Sperimentazione in oggetto, dovranno essere prontamente notificati per iscritto allo Sponsor e diverranno di sola ed esclusiva proprietà dello Sponsor medesimo cui viene sin da ora riconosciuto, tra l'altro, il diritto allo sfruttamento economico e scientifico dei risultati della Sperimentazione. Su richiesta dello Sponsor ed a sue spese, l'Istituto dovrà porre in essere tutte le attività che lo Sponsor ritenga necessarie o appropriate per ottenere, in nome dello Sponsor stesso, un brevetto, o altra forma di tutela della proprietà intellettuale, concernente una qualsiasi delle attività sopra menzionate. L'Istituto dichiara e riconosce che il corrispettivo complessivo di cui all'articolo 3 che precede, come disciplinato all'allegato "A", è stato discusso, negoziato ed accettato tenendo conto di quanto precede ed è comprensivo dell'eventuale sacrificio economico gravante su di sé per effetto della regolamentazione dei rapporti di cui alla presente sezione del Contratto.
- 4.7 Ad eccezione del diritto morale ad essere riconosciuto autore dell'invenzione, ove mai così si provveda a qualificare l'apporto dell'Istituto, il presente

Contratto Studio DSE-EDO-05-14-EU

Dr. Tommaso Sgueglia

Dr.

Contratto non conferisce all'Istituto, né da parte di CRO né da parte dello Sponsor, alcun diritto su brevetti, copyright o altri diritti di proprietà intellettuale dello Sponsor o di CRO derivante dall'effettuazione della Sperimentazione.

- 4.8 Al termine della Sperimentazione in oggetto, tutta la documentazione, le informazioni ed i dati in possesso dell'istituto e dei suoi Rappresentanti, eccetto quelli necessari per l'archiviazione in conformità con le ICH-GCP e le disposizioni normative e regolamentari applicabili, dovranno essere prontamente ed integralmente restituiti allo Sponsor, anche tramite CRO e in caso di Informazioni Confidenziali in forma elettronica, tali informazioni dovranno essere eliminate dal sistema dello Sperimentatore Principale e da ogni altro sistema elettronico.

5 Approvazione del Comitato Etico

- Prima che venga avviata la Sperimentazione deve essere ottenuta, da parte del Comitato Etico competente, l'approvazione scritta per l'effettuazione della Sperimentazione stessa, per le disposizioni contenute nel Protocollo, per il Consenso Informato dei soggetti partecipanti alla Sperimentazione e per i suoi aggiornamenti, nonché per le procedure di reclutamento dei soggetti e per ogni altra eventuale informazione scritta da fornire ai soggetti che partecipino alla Sperimentazione o a loro legali rappresentanti.
- Copia di tale approvazione, in cui siano chiaramente identificati i documenti esaminati ed approvati ed i componenti del Comitato Etico che hanno espresso il parere, datata e firmata, deve essere fornita alla CRO prima che sia consentito l'inizio dell'arruolamento. Rientra altresì fra le responsabilità dello Sperimentatore Principale l'obbligo di informare il Comitato Etico di qualsiasi reazione avversa seria inattesa, di cui al successivo articolo 6, ed in ogni caso di ogni evento fatale che si manifesti nel corso della Sperimentazione, come stabilito dalle disposizioni normative e/o regolamentari nazionali e locali.

6 Segnalazione di Eventi Avversi

- 6.1 Trattandosi di uno studio osservazionale, le reazioni avverse dovranno essere segnalate analogamente a quanto previsto dalle norme in vigore per le segnalazioni spontanee (post marketing). Tuttavia trattandosi di uno studio osservazionale PASS, lo Sponsor richiede che lo sperimentatore segnali le reazioni avverse anche sulla scheda raccolta dati elettronica utilizzata per la Sperimentazione.
- 6.2 L'informazione di cui sopra dovrà essere segnalata secondo le modalità descritte nel Protocollo e secondo la normativa vigente.

7 Monitoraggio

Dr. Tommaso SGUEGLIA

[Handwritten signature]

- 7.1 Il monitoraggio della Sperimentazione sarà seguito da personale qualificato della CRO. Le Parti concorderanno, nel rispetto del principio di buona fede, i tempi e le modalità di ciascuna visita di controllo per discutere e per apportare modifiche alla scheda raccolta dati (*Case Report Form, CRF*). Le CRF saranno completate in modo tempestivo, preciso, completo ed accurato.
- 7.2 L'Istituto si impegna a mantenere un'adeguata documentazione riguardo all'identificazione del soggetto partecipante alla Sperimentazione, alle rilevazioni cliniche e ai test di laboratorio. Se alcuni dati originali sono conservati solo su archivi informatici, lo Sperimentatore Principale provvederà a stampare i dati dei pazienti che siano pertinenti alla Sperimentazione allo scopo di consentire la verifica dei dati originali. Gli stampati in questione saranno firmati dallo Sperimentatore Principale, datati e conservati come documenti originali. L'Istituto autorizzerà l'accesso diretto ai documenti originali ed alla restante documentazione dei soggetti partecipanti alla Sperimentazione che sia necessario ai fini del monitoraggio, delle verifiche e delle ispezioni e, al riguardo, adotterà, in particolare, tutti i necessari e più opportuni provvedimenti affinché tale accesso avvenga, nel pieno rispetto delle leggi concernenti la protezione dei dati personali di volta in volta applicabili (tra le quali il D.Lgs. 196/2003 - c.d. Codice in materia di protezione dei dati personali - e s.m.i.). L'Istituto si impegna ad adottare idonee misure per impedire la distruzione accidentale o prematura di detti documenti. Si impegna altresì a restituire o distruggere al termine della Sperimentazione, ovvero di tanto in tanto come disposto da CRO e/o dallo Sponsor i prodotti che non siano stati usati nel corso della Sperimentazione, le dotazioni ed i materiali correlati alla Sperimentazione stessa.
- 8 Consenso del soggetto coinvolto nella Sperimentazione
- Prima che venga iniziata qualsiasi procedura della Sperimentazione, in conformità con le GCP e le disposizioni normative applicabili, l'Istituto deve ottenere il consenso informato da parte di ciascun soggetto coinvolto nella Sperimentazione o del suo rappresentante legalmente riconosciuto.
 - In ottemperanza alle GCP, la CRO richiede che venga ottenuto in ogni caso il consenso informato per iscritto. Il metodo seguito dallo Sperimentatore Principale per fornire informazioni in merito alla Sperimentazione al soggetto coinvolto nella Sperimentazione o al suo rappresentante legalmente riconosciuto e per ottenere il relativo consenso deve essere conforme ad eventuali istruzioni del Comitato Etico, e ricade tra le responsabilità dello Sperimentatore Principale. Una copia del foglio informativo e del modulo di consenso informato deve essere consegnata a tutti i soggetti coinvolti nella Sperimentazione o ai loro rappresentanti legalmente riconosciuti.
- 8.3 L'Istituto è altresì tenuto a riferire tempestivamente per iscritto al soggetto

Contratto Studio DSE-EDO-05-14-EU

A.O. 'S. Anna e S. Sebastiano' - Dott.ssa Iolanda Enea

Pag. 7 di 19

Versione del 07.06.2017

Dr. Tommaso SGUEGLIA

DF

coinvolto nella Sperimentazione o al suo rappresentante legalmente riconosciuto, eventuali nuove informazioni pertinenti la Sperimentazione, che si rendano eventualmente disponibili e che possano influenzare la volontà del soggetto di continuare la partecipazione alla Sperimentazione.

- 8.4 In qualità di Titolare dei Dati, lo Sperimentatore Responsabile per l'Istituto assicura che provvederà alla corretta conservazione del modulo di consenso informato sottoscritto dai pazienti arruolati per un periodo di 15 anni dal termine della Sperimentazione.

9 Verifiche ed ispezioni regolatorie

- 9.1 L'Istituto prende atto ed accetta che la Sperimentazione potrebbe essere soggetta a verifiche da parte della CRO e/o da parte dello Sponsor o sottoposta ad ispezione da parte delle autorità amministrative o regolatorie competenti, al fine di documentare l'autenticità dei dati registrati e il rispetto del Protocollo e delle disposizioni normative applicabili. Al riguardo, l'Istituto si impegna ad informare immediatamente, anche per iscritto, lo Sponsor e la CRO di qualsiasi ispezione o verifica in corso o anche solo prevista.
- 9.2 I soggetti che partecipano alla Sperimentazione dovranno essere informati del fatto che le loro cartelle potrebbero essere visionate, esaminate e duplicate per tale scopo e, ove necessario, dovranno prestare idoneo consenso al riguardo.
- 9.3 Durante il monitoraggio, la privacy dei pazienti sarà tutelata come richiesto dalla legislazione; nessun documento che riporti il nome del paziente sarà rimosso dall'Istituto. I pazienti saranno identificati unicamente attraverso codici.

10 Conservazione della documentazione

- 10.1 Lo Sperimentatore Responsabile provvederà a conservare presso l'Istituto tutta la corrispondenza con il comitato etico e la CRO e tutta la documentazione concernente la Sperimentazione, incluse le copie delle CRFs, per almeno 15 anni dal termine della Sperimentazione, o finché non siano trascorsi almeno 2 anni dall'ultima approvazione di una domanda di immissione in commercio in una regione ICH, e finché non vi siano domande di autorizzazione all'immissione in commercio in una regione ICH pendenti o previste o non siano trascorsi almeno 2 anni dalla interruzione formale dello sviluppo clinico del Farmaco in Sperimentazione (con applicazione del principio del rispetto del periodo più esteso ma in nessun caso un periodo inferiore a quello richiesto dalle leggi e normative applicabili). Durante detto periodo, la CRO e/o lo Sponsor devono essere informati per iscritto di qualsiasi variazione di indirizzo, o trasferimento degli archivi concernenti la Sperimentazione. Sarà cura dello Sponsor informare l'Istituto del momento in cui cessa la necessità di conservare tale documentazione.

17^{ma} Tommaso SGUEGLIA

[Handwritten signature]



10.2 Dietro ragionevole richiesta dello Sponsor, lo Sperimentatore Principale presenterà dei rapporti (in forma orale o scritta, a seconda della richiesta dello Sponsor) sull'andamento della Sperimentazione.

11 Pubblicazioni e Pubblicità

I risultati della Sperimentazione appartengono allo Sponsor. Senza un previo espresso consenso scritto dello Sponsor, non è consentito all'Istituto ed ai suoi Rappresentanti di pubblicare, presentare o utilizzare alcun dato o risultato derivante dalla conduzione della Sperimentazione in oggetto.

La CRO e/o lo Sponsor potranno far uso dei contatti relativi sia all'Istituto che allo Sperimentatore, nonché riportare lo status della Sperimentazione in specifiche newsletter e su siti internet, allo scopo di condurre questa Sperimentazione. Le newsletter (che potranno essere distribuite a tutti i centri partecipanti) e altre pubblicazioni in rete avranno lo scopo di fornire informazioni sulla Sperimentazione a potenziali pazienti, in modo da permettere loro di contattare i centri partecipanti.

Prima e durante lo svolgimento della Sperimentazione, al Centro della Sperimentazione/Sperimentatore Principale può essere chiesto di fornire i dati personali (come stabilito dalla legislazione applicabile sulla protezione dei dati) relativi allo stesso Centro/Sperimentatore, al suo staff e ad altro personale che partecipa alla Sperimentazione ("Dati personali del centro"). Tali Dati Personali sul Centro potrebbero comprendere nomi, informazioni di contatto, esperienze lavorative, qualifiche, pubblicazioni, curricula, background formativo, informazioni finanziarie, informazioni di performance, strutture, capacità dello staff e altre informazioni relative alla conduzione di sperimentazioni da parte del Centro/Sperimentatore Principale. Lo Sponsor sarà il Responsabile del controllo dei Dati personali del centro, a meno che la CRO non gestisca i Dati personali del centro ai sensi del presente Contratto come farebbe un Responsabile del controllo dei dati; in tal caso la CRO può fungere da Responsabile del controllo dei Dati personali del centro, come applicabile ai sensi della gestione.

Il Centro della Sperimentazione/Sperimentatore Principale acconsentono con la presente all'uso e all'elaborazione dei Dati Personali del Centro della Sperimentazione/Sperimentatore Principale e accettano di ottenere eventuali consensi aggiuntivi necessari per l'uso e l'elaborazione dei Dati Personali del Centro della Sperimentazione/Sperimentatore Principale da parte degli sperimentatori, dello staff e del personale, per i seguenti scopi: a) conduzione e interpretazione della Sperimentazione; b) revisione da parte di agenzie governative o normative, dello Sponsor, di PPD e dei relativi agenti, affiliati e collaboratori; c) conformità ai requisiti legali o normativi; d) pubblicazione su www.clinicaltrials.gov e su siti web e database che perseguono uno scopo analogo; e) conservazione su database utilizzati per la selezione di centri in sperimentazioni cliniche future. Questo consenso autorizzerà anche il trasferimento di tali Dati Personali del Centro in Paesi diversi da quello del Centro della Sperimentazione/Sperimentatore Principale tra cui, ma non

Contratto Studio DSE-EDO-05-14-EU

A.O. 'S. Anna e S. Sebastiano' - Dott.ssa Iolanda Enea

Pag. 9 di 19

Versione del 07.06.2017

Dr. Massimo Sgueglia

Dr. Massimo Sgueglia

limitatamente ad essi, gli Stati Uniti, anche se in quei Paesi la protezione dei dati potrebbe essere assente o non sviluppata come quella vigente nel Paese del Centro della Sperimentazione e dello Sperimentatore Principale. Il Centro della Sperimentazione/Sperimentatore Principale garantisce che lo staff e il personale del Centro della Sperimentazione/Sperimentatore Principale secondo questa disposizione sono al corrente e acconsentono al fatto che i dati personali saranno usati, elaborati e conservati per gli scopi di cui sopra e potrebbero essere trasferiti in altri Paesi. Nel caso in cui il Centro della Sperimentazione/Sperimentatore Principale non acconsentisse a fornire tale consenso, il Centro della Sperimentazione/Sperimentatore Principale riconosce che il personale della CRO e lo Sponsor possono usare, fare riferimento a e divulgare ristampe di pubblicazioni scientifiche, mediche e di altro tipo che riportano il nome del Centro della Sperimentazione/Sperimentatore Principale, in conformità alle leggi applicabili sul copyright, a condizione che tale uso non costituisca l'approvazione di un prodotto o servizio commerciale da parte del Centro della Sperimentazione/Sperimentatore Principale. Il Centro della Sperimentazione/Sperimentatore Principale non renderà noti i termini del presente Contratto o la sua correlazione con la CRO e/o lo Sponsor, né userà il nome dello Sponsor e/o della CRO in comunicati stampa, articoli o altri mezzi di comunicazione con il pubblico generale, senza previa ed esplicita approvazione scritta della parte il cui nome è oggetto della potenziale divulgazione.

Inoltre la CRO e lo Sponsor possono usare i dati di contatto del Centro della Sperimentazione/Sperimentatore Principale e lo stato della Sperimentazione in newsletter specifiche sulla Sperimentazione e sul web allo scopo di condurre la Sperimentazione. Le newsletter possono essere distribuite a tutti i centri partecipanti e le pubblicazioni sul web sono finalizzate a fornire informazioni a potenziali pazienti in merito alla Sperimentazione, consentendo loro di contattare i centri partecipanti.

12 Contraente indipendente

L'Istituto dichiara e riconosce di essere un contraente indipendente, e di non essere legato allo Sponsor e/o alla CRO da alcun rapporto associativo, di agenzia, di impiego o di rappresentanza. L'Istituto non ha alcun potere di rappresentanza dello Sponsor, né della CRO, e, pertanto, non è autorizzato a concludere né a sottoscrivere contratti o altri impegni che possano obbligare lo Sponsor e/o la CRO, né a prestare garanzie, espresse o implicite, in nome dello Sponsor e/o la CRO, senza la preventiva autorizzazione scritta di questi ultimi.

13 Dichiarazioni e garanzie

13.1 Lo Sponsor e la CRO non si assumono alcuna responsabilità per i casi in cui non sia stato prestato dal soggetto coinvolto nella Sperimentazione o da un suo rappresentante legalmente riconosciuto il consenso informato scritto ai sensi dell'articolo 8 e, comunque, in piena conformità alla normativa applicabile.

- L'Istituto dichiara di avere adottato tutte le misure di sicurezza necessarie

Contratto Studio DSE-EDO-05-14-EU

A.O. 'S. Anna e S. Sebastiano' - Dott.ssa Iolanda Enea

Pag. 10 di 19

Versione del 07.06.2017

Dr. Tommaso SGUEGLIA

Dr.

all'interno del Centro di Sperimentazione, ivi comprese le procedure previste per la tutela della sicurezza del lavoro ex D.Lgs. n. 81/2008 e successive modifiche.

- 13.3 Inoltre, durante e dopo la partecipazione del soggetto alla Sperimentazione, l'Istituto dovrà fare sì che venga fornita allo stesso adeguata assistenza medica per eventuali eventi avversi, comprese le variazioni clinicamente significative dei valori di laboratorio, relativi alla Sperimentazione.

14 Diritto di recesso e risoluzione

- 14.1 Fatta salva la previsione di cui all'articolo 2 che precede, lo sponsor e/o la CRO avrà diritto di porre termine al presente Contratto prima del termine naturale, con preavviso scritto di almeno 30 giorni, per ognuno dei seguenti motivi:
- g. se l'accordo tra la CRO e lo Sponsor di cui alla premessa d) dovesse sciogliersi per qualsiasi motivo;
 - h. se i dati a disposizione dovessero indicare che non è sicuro continuare a somministrare il Farmaco Sperimentale ai soggetti coinvolti nella Sperimentazione;
 - i. se dovesse essere raggiunto il numero desiderato di soggetti arruolati a livello globale, anche se l'arruolamento presso il Centro di Sperimentazione non fosse iniziato;
 - J. per mutuo consenso, da manifestarsi per iscritto, fra lo Sponsor, l'Istituto e la CRO.
- 14.2 Salvo che per le ipotesi disciplinate al successivo articolo 14.3, in ogni caso di violazione di quanto dichiarato, garantito o altrimenti assunto come obbligo da parte dell'Istituto nel presente Contratto, tra cui, a titolo esemplificativo, qualora l'arruolamento di pazienti validi fosse troppo lento per soddisfare le scadenze concordate, ovvero laddove il rispetto del Protocollo fosse scarso, o la registrazione dei dati ripetutamente poco accurata o incompleta, la CRO avrà il diritto di risolvere il Contratto ai sensi e per gli effetti dell'art. 1454 cod. civ., inviando all'Istituto una contestazione scritta di tale inadempimento recante l'espressa intimazione ad adempiere entro 15 (quindici) giorni dal ricevimento della stessa. Decorso detto termine senza che vi sia stato adempimento da parte dell'Istituto, il Contratto si intenderà risolto di diritto.
- 14.3 Salvo quanto previsto ai precedenti articoli 14.1 e 14.2, qualora l'Istituto si renda inadempiente anche in una sola occasione ad uno solo degli impegni e/o delle dichiarazioni e garanzie prestate ai sensi degli articoli 1.2, 1.3, 2.2, 4.1, 4.2, 6.2, 8, 10, 11 del presente Contratto, la CRO avrà il diritto di risolvere immediatamente il Contratto, ai sensi e per gli effetti dell'art. 1456 cod. civ., inviando all'Istituto la relativa comunicazione scritta per lettera raccomandata

Dr. Tommaso SGUEGLIA

DG

a.r. la CRO ha la facoltà di concludere immediatamente questo accordo se l'Istituto o lo Sperimentatore commettono una violazione dell'art. 1.1, mediante l'invio di una comunicazione scritta per raccomandata con ricevuta di ritorno.

- L'esercizio del diritto di recesso dal Contratto o la risoluzione del Contratto ai sensi degli articoli che precedono e, in ogni caso, come da normativa applicabile, non faranno venir meno la perdurante validità ed efficacia delle disposizioni di cui agli articoli 4.2, 4.4, 11, 13 del Contratto, salvo, in caso di risoluzione, il diritto al risarcimento del danno della CRO.

15 Certificazione di inabilitazione

- 15.1 L'Istituto afferma e garantisce che né l'Istituto od i suoi Rappresentanti, né altre persone impiegate per svolgere la Sperimentazione oggetto del presente Contratto, sono (i) oggetto di inchiesta per una procedura di inabilitazione, o sono inabilitati a svolgere attività in base a qualsiasi disposizione di legge o regolamento applicabile vigente, oppure (ii) soggetti ad una procedura di interdizione o inabilitazione legale o sono già stati interdetti o inabilitati ai sensi di qualsiasi disposizione di legge o regolamento applicabile vigente. L'Istituto ed i suoi Rappresentanti inoltre, dichiarano e garantiscono di non essere mai stati coinvolti in attività e di non aver mai tenuto condotte che possano portare ad una procedura di inabilitazione o interdizione.
- 15.2 Se nella vigenza del presente Contratto l'Istituto, i suoi Rappresentanti o altre persone impiegate per svolgere la Sperimentazione (i) fossero poste sotto inchiesta per azioni che portino a inabilitazione o interdizione, ovvero (ii) fossero interdetti o inabilitati o (iii) fossero comunque coinvolti in condotte o attività che potrebbero portare a qualsiasi delle sopracitate azioni di interdizione o inabilitazione, detta parte dovrà immediatamente notificare per iscritto tale avvenimento alla CRO.
- 15.3 Ai fini del presente accordo, l'inchiesta va ritenuta effettuata da qualsiasi autorità amministrativa o regolatoria che sia competente in merito alla materia oggetto di questa particolare Sperimentazione e/o ad altre leggi e regolamenti applicabili alla Sperimentazione.

16 Miscellanea

- 16.1 Il presente Contratto è vincolante per le parti, i loro legali rappresentanti, successori e delegati; né nella sua interezza, né per i singoli diritti od obblighi che ne discendono, può essere ceduto/trasferito o integrato, sostituito o altrimenti modificato, nemmeno in parte, se non per atto scritto firmato da tutte le parti (addendum al contratto da sottoporre a parere del CE).
- 16.2 Il presente Contratto sostituisce qualsiasi precedente dichiarazione ed accordo, scritto od orale, tra le parti relativamente all'oggetto che intende regolare. Tutti gli obblighi qui descritti che comportino adempimenti successivi al termine del

Contratto Studio DSE-EDO-05-14-EU





presente Contratto resteranno validi oltre la conclusione dello stesso, come qui regolato o altrimenti disposto *ex lege*.

- Tutte le comunicazioni da effettuare in base al Contratto saranno fatte per iscritto, e saranno inviate a mezzo telefax (o per raccomandata a.r., ove così disposto nel Contratto) agli indirizzi delle parti di seguito indicati:

se alla CRO, a:

Hippocrates Research® s.r.l. - Via XX Settembre 30/12, 16121 Genova

Fax to mail +39 010 8936856

All'attenzione della Dott.ssa Elena Besio

se all'Istituto, a:

Segreteria aziendale Comitato Etico Campania Nord

A.O. Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta

Via F. Palasciano - 81100 - Caserta

Tel.: 0823 23 24 50

All'attenzione di Dott. Tommaso Sgueglia

ovvero presso i diversi indirizzi o numeri di fax che le parti potranno comunicarsi successivamente, secondo le modalità sopra indicate.

17 Legge applicabile e Foro competente

17.1 Il presente Contratto è governato da e sarà interpretato secondo il diritto italiano.

- Qualsiasi controversia tra le parti, comunque connessa al presente Contratto, sarà devoluta alla competenza esclusiva del Foro di Napoli.

.....

Per la CRO:

Dott. Daniele Enotarpi

Legale rappresentante Hippocrates Research® s.r.l.

Firma _____

Data _____

Contratto Studio DSE-EDO-05-14-EU

A.O. 'S. Anna e S. Sebastiano' - Dott.ssa Iolanda Enea

Versione del 07.06.2017

Pag. 13 di 19

Dr. Tommaso SGUEGLIA

Per L'Istituto

Dott. Mario Nicola Vittorio Ferrante

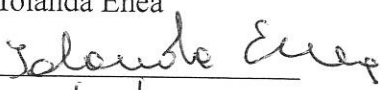
Direttore Generale 'A.O. S. Anna e S. Sebastiano'

Firma 

Data 11/09/2017

Lo Sperimentatore Responsabile

Dott.ssa Iolanda Enea

Firma 

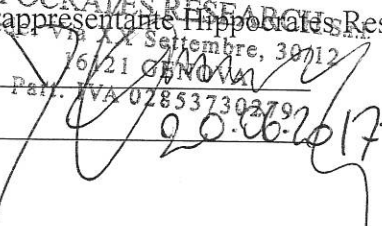
Data 15/7/2017

Ai sensi e per gli effetti di cui agli articoli 1341 e 1342 del codice civile, si dichiara di aver attentamente esaminato e compreso, e di accettare specificatamente le disposizioni del presente Contratto di cui agli articoli di seguito richiamati: 1 (Conduzione della Sperimentazione), 3 (Aspetti economico-finanziari), 4 (Informazioni confidenziali e proprietà intellettuale), 11 (Pubblicazioni), 12 (Contraente indipendente), 13 (Dichiarazioni e garanzie), 14 (Diritto di recesso e risoluzione), 15 (Certificazione di inabilitazione), 16 (Miscellanea) e 17 (Legge applicabile e Foro competente).

Per la CRO:

Dott. Daniele Enotarpi

Legale rappresentante Hippocrates Research® s.r.l.

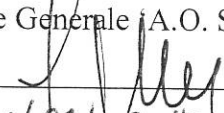
Firma 
16/21 settembre, 30/12

Data 20.06.2017
Pat. IVA 02853730279

Per L'Istituto

Dott. Mario Nicola Vittorio Ferrante

Direttore Generale 'A.O. S. Anna e S. Sebastiano'

Firma 

Data 11/09/2017

Contratto Studio DSE-EDO-05-14-EU

A.O. 'S. Anna e S. Sebastiano' - Dott.ssa Iolanda Enea

Versione del 07.06.2017

Pag. 14 di 19


Dr. Tommaso SQUEGLIA

Lo Sperimentatore Responsabile

Dott.ssa Iolanda Enea

Firma Iolanda Enea

Data 25/7/2017


Dr. Tommaso SQUEGLIA

Allegato A
Bilancio e programma dei pagamenti

Per le modalità di pagamento, si rimanda all'autonomia gestionale e alle connesse responsabilità degli organi di governo.

Il pagamento deve essere effettuato a:

Nome del beneficiario: Azienda Ospedaliera Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta

Indirizzo del beneficiario: Via Palasciano - 81100 Caserta (CE)

Coordinate bancarie: IT17B0200814903000400006504

Codice fiscale: 02201130610

Nel corso della Sperimentazione, l'Istituto può chiedere di prendere nuovamente visione delle informazioni del beneficiario qui fornite. In tali casi, le parti convengono che non sarà richiesta alcuna modifica del presente Contratto, a condizione che l'Istituto fornisca una notifica scritta allo sponsor o alla CRO contenente le informazioni del beneficiario aggiornate e, ove opportuno, un modulo aggiornato. Le parti convengono altresì che lo sponsor o la CRO non si assume alcuna responsabilità per eventuali errori nelle informazioni del beneficiario fornite dall'Istituto.

Fatture:

Si prega di inviare le fatture originali, corrette e dettagliate al seguente indirizzo:

Hippocrates Research S.r.l.

Via XX Settembre, 30/12

16121 Genova

P.I. 02853730279

Contratto Studio DSE-EDO-05-14-EU

A.O. 'S. Anna e S. Sebastiano' - Dott.ssa Iolanda Enea

Pag. 16 di 19

Versione del 07.06.2017

D. Tommaso SQUEGLIA





oppure, se inviate elettronicamente, a:
fatture.fornitori@hippocrates-research.it

Tutte le fatture inerenti ai pagamenti della Sperimentazione, come indicato nel presente programma dei pagamenti, devono essere presentate entro 90 giorni dalla visita di chiusura della Sperimentazione dell'Istituto.

Arruolamento: L'Istituto prende atto che trattasi di una Sperimentazione per valutare un determinato numero di soggetti. L'Istituto dovrà fare del suo meglio per l'arruolamento come previsto ai sensi del Contratto. Al termine dell'arruolamento del numero di soggetti target per l'intera Sperimentazione, l'Istituto sarà informato ed istruito a non continuare ad arruolare soggetti.

La Società corrisponderà all'Azienda 520,00 Euro + IVA (195,00 euro per la visita basale, 65,00 euro per ciascuna delle 5 visite di controllo) per ogni paziente valutabile e per il quale sia stata completata la relativa CRF. Nel caso di pazienti che non completino l'intero periodo della sperimentazione, l'importo sarà determinato, per ciascun paziente, in proporzione al numero di visite effettivamente eseguite secondo la tabella di seguito riportata:

Visita	Ammontare per Paziente
Visita Basale	195 Euro
Visita di Follow up 1	65 Euro
Visita di Follow up 2	65 Euro
Visita di Follow up 3	65 Euro
Visita di Follow up 4	65 Euro
Visita di Follow up 5	65 Euro
TOTALE PER PAZIENTE	520 Euro + IVA

Contratto Studio DSE-EDO-05-14-EU

A.O. 'S. Anna e S. Sebastiano' - Dott.ssa Iolanda Enea

Pag. 17 di 19

Versione del 07.06.2017

Dr. Tommaso SGUEGLIA

DE

L'Azienda non riceverà alcun compenso per pazienti non valutabili a causa di inosservanza del Protocollo.

Gli importi verranno corrisposti 2 volte l'anno nel corso della Sperimentazione e saranno calcolati in base alle visite completate per Soggetto arruolato nella Sperimentazione. Gli importi verranno corrisposti dietro emissione di regolare fattura da parte dell'Azienda, predisposta sulla base del rendiconto presentato dallo Sperimentatore Principale. Il pagamento verrà effettuato a 60gg dffm (data fattura fine mese).

La Sperimentazione sarà pagabile come segue:

Costo per soggetto: L'Istituto verrà pagato per ciascun soggetto completato sulla base delle tariffe stabilite nel Bilancio I pagamenti saranno effettuati in euro e saranno basati sulle visite completate verificate nella scheda raccolta dati elettroniche (eCRF) del soggetto. L'Istituto verrà pagato secondo quanto stabilito nel Contratto, previo ricevimento da parte della CRO dei fondi inviati dallo Sponsor, tenendo presente che non devono sussistere costi aggiuntivi per il SSN per lo svolgimento di tale sperimentazione.

Pagamento finale: Il pagamento finale, sarà liquidato al completamento della visita di chiusura della Sperimentazione e dietro ricevimento dei seguenti: (i) tutta la documentazione della Sperimentazione, (ii) tutte le eCRF/le richieste di chiarimento compilate e corrette e (iii) qualsiasi chiarimento richiesto dalla CRO o dallo Sponsor per quanto riguarda i dati o la documentazione della Sperimentazione.

Dr. Tommaso SGUEGLIA

Per la CRO:

Dott. Daniele Enotarpi

Legale rappresentante Hippocrates Research® s.r.l.

Firma

Data

Contratto Studio DSE-EDO-05-14-EU

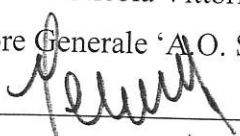
A.O. 'S. Anna e S. Sebastiano' - Dott.ssa Iolanda Enea

Versione del 07.06.2017

Per l'Istituto

Dott. Mario Nicola Vittorio Ferrante

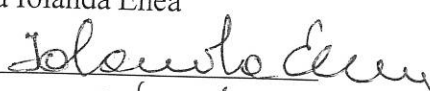
Direttore Generale 'A.O. S. Anna e S. Sebastiano'

Firma 

Data 11/09/2017

Lo Sperimentatore Responsabile

Dott.ssa Iolanda Enea

Firma 

Data 25/7/2017


Dr. Tommaso SQUEGLIA



IL DIRETTORE GENERALE
Dott. Mario Nicola Vittorio Ferrante

nominato con D.G.R.C. n.297 del 23.05.2017

impresso nelle funzioni con D.P.G.R.C. n.212 del 30.05.2017

- Vista la proposta di deliberazione che precede, a firma del Referente Qualificato (RQ) A.O.R.N. Caserta;
- Visto i pareri favorevoli resi sulla stessa dal Direttore Sanitario e dal Direttore Amministrativo;

DELIBERA

Per le causali in premessa, che qui si intendono integralmente richiamate e trascritte, di prendere atto della proposta di deliberazione che precede e, per l'effetto, di:

1. **AUTORIZZARE** la dott.ssa Iolanda Enea, dirigente medico della unità operativa complessa di Medicina d'urgenza, ad effettuare lo studio clinico osservazionale dal titolo "Non-interventional study on Edoxaban Treatment in routine clinical practice in patients with Venous ThromboEmbolism in Europe (ETNA-VTE-Europe)" – Codice protocollo: DSE-EDO-05-14-EU;
2. **SPECIFICARE** che, per lo studio de quo e le attività connesse non sono previsti costi e/o oneri aggiuntivi per l'Azienda Ospedaliera Sant'Anna e San Sebastiano, al termine del quale l'Azienda stessa ripartirà il compenso definitivo che il promotore avrà corrisposto, al netto delle spese effettivamente sostenute dalla struttura sanitaria, secondo le percentuali stabilite nella delibera n.745 del 12.11.2008 esecutiva ai sensi di legge;
3. **TRASMETTERE** copia della presente deliberazione al Collegio Sindacale, ai sensi di legge, nonché all'Unità Operativa Complessa Gestione Economico-Finanziaria e della Progettualità Europea ed all'Ufficio di Segreteria Aziendale del Comitato Etico Campania Nord;
4. **RENDERE** la stessa immediatamente eseguibile, per l'urgenza.

IL DIRETTORE GENERALE
Dott. Mario Nicola Vittorio Ferrante



