

Schema contratto

SERVIZIO SANITARIO - REGIONE SARDEGNA

AZIENDA A.S.L. N° 5 ORISTANO

Rep. n° _____ del _____

OGGETTO: Contratto per Studio Clinico tra ASL Di ORISTANO e ASTRA-ZENECA SPA dal TITOLO: "Studio di Fase IIIb multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli per confrontare gli effetti del trattamento con ticagrelor rispetto a clopidogrel sul rischio di sviluppare morte cardiovascolare, infarto del miocardio ed ictus ischemico in pazienti con arteriopatia periferica (EUCLID - Examining Use of tiCagrelor In paD)"

L'anno duemilatredici il giorno _____ del mese di _____, in esecuzione della Deliberazione del Direttore Generale n° _____ del _____,

TRA

- il **Dr. Mariano Meloni**, nato a Charleroi (Belgio) il 13/05/1959, nella sua qualità di Direttore Generale e Legale Rappresentante dell'ASL n° 5 di Oristano, con Sede Legale in Via Carducci n. 35, (P. IVA 00681110953), nel prosieguo indicata come "Azienda",

E

- **ASTRAZENECA S.p.A.**, con sede in Basiglio (MI), in Via F. Sforza - Palazzo Volta, Cod. Fisc. e P. IVA C.F. e P.IVA00735390155, in persona di un suo Procuratore Flore La Tour (di seguito 'AstraZeneca');

PREMESSO

- a) AstraZeneca AB, con sede legale in Sodertälje (Svezia), (di seguito 'AstraZeneca AB'), intende condurre uno studio clinico relativo al Farmaco Sperimentale Ticagrelor dal titolo: "Studio di Fase IIIb multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli per comparare gli effetti del trattamento con ticagrelor rispetto a clopidogrel sul rischio di sviluppare morte cardiovascolare, infarto del miocardio ed ictus ischemico in pazienti con arteriopatia periferica (EUCLID - Examining Use of tiCagreLor In paD)" (di seguito 'Studio' o anche 'Sperimentazione'), come da Protocollo n. D5135C00001 (di seguito 'Protocollo');
- b) AstraZeneca AB, una società costituita in Svezia, al n° 556011-7482, con sede in SE-15185, Södertälje, Svezia, ('AstraZeneca AB'), è lo sponsor europeo degli studi clinici relativi ai Farmaci Sperimentali AstraZeneca;
- c) AstraZeneca AB, in qualità di Promotore della Sperimentazione, (di seguito 'Promotore') ai sensi del d.lgs. 211/2003, ha dato incarico a AstraZeneca S.p.A. di eseguire e gestire in Italia, in nome proprio e per conto di AstraZeneca AB, le procedure necessarie al fine di condurre sperimentazioni cliniche in conformità alla legge italiana;
- d) AstraZeneca S.p.A. ha accettato l'incarico, dichiarandosi in particolare disponibile a gestire, in nome proprio e per conto di AstraZeneca AB, tutte le pratiche richieste dalla legislazione italiana sulle Sperimentazioni Cliniche al fine di condurre la Sperimentazione;
- e) L'Azienda ha dichiarato di essere dotato delle competenze, delle strutture, della strumentazione (ad eccezione di quella indicata nell'Appendice C) e del personale necessario per la conduzione dello Studio;

- f) il Dott. Antonio Caddeo ha confermato la propria disponibilità ad effettuare lo Studio in veste di Sperimentatore Principale;
- g) il Comitato Etico competente, nella seduta del 13/12/2012 ha espresso parere favorevole all'esecuzione dello Studio.

SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE

1.DEFINIZIONI E PREMESSE

A meno che non venga specificamente previsto altrimenti nel presente Contratto, i termini riportati con lettere maiuscole avranno il significato loro attribuito nell' Appendice A.

Le premesse, il Protocollo e gli allegati formano parte integrante ed essenziale del presente contratto.

2.CONDUZIONE DELLO STUDIO

- a) Con il presente Contratto AstraZeneca, in nome proprio e per conto del promotore AstraZeneca AB, conferisce incarico all'Azienda, che accetta, di condurre lo Studio.
- b) Le Parti e lo Sperimentatore Principale condurranno lo Studio in conformità al presente Contratto, al Protocollo ed a eventuali successivi emendamenti, nonché all'Investigator's Brochure e/o alle altre indicazioni fornite, allo Study Manual ed a eventuali successivi emendamenti ed in conformità a tutte le Leggi e i Regolamenti Applicabili (tra gli altri: D.Lgs. 6/11/2007 n. 200, D.Lgs. 24/06/2003 n.211; D.M. 15 Luglio 1997 e successive modifiche ed integrazioni), alle prescrizioni delle Autorità Regolatorie e/o dei CEI. Lo Sperimentatore Principale si atterrà a tutte le linee guida e le istruzioni fornite all'Istituto da AstraZeneca.

c) Mediante la sottoscrizione del presente Contratto, L'Azienda e, per suo tramite, lo Sperimentatore Principale dichiarano di essere consapevoli di essere stati selezionati per la conduzione dello Studio in considerazione della loro esperienza, competenza e delle strutture e dei mezzi a loro disposizione, escludendosi qualsivoglia intento di AstraZeneca, di incentivare e/o remunerare prescrizioni, acquisti, raccomandazioni o utilizzi, passati presenti o futuri, di qualsivoglia prodotto di AstraZeneca; oppure di ottenere uno status preferenziale nella distribuzione di qualsivoglia prodotto di AstraZeneca.

3.OBBLIGHI DELLO SPERIMENTATORE PRINCIPALE E RIUNIONI DI STUDIO

- L'Azienda, per il tramite dello Sperimentatore Principale, sarà responsabile dell'esecuzione dello Studio, della formazione del Personale del Centro Sperimentale, nonché della supervisione del lavoro del predetto personale.
- Lo Sperimentatore Principale e/o il Personale del Centro Sperimentale potranno essere invitati a partecipare a Riunioni di Studio. Nella misura in cui lo Sperimentatore Principale e/o il Personale del Centro Sperimentale partecipano a una Riunione di Studio, le Parti convengono che non vi sarà alcun compenso aggiuntivo per la partecipazione a tale Riunione. Qualora lo Sperimentatore Principale e/o il Personale del Centro Sperimentale ricevano l'incarico da parte di AstraZeneca per l'esecuzione di specifiche attività nell'ambito di tali riunioni, i termini e condizioni di tali attività aggiuntive saranno soggetti ad accordo separato.
- AstraZeneca intende condurre Riunioni di Studio in conformità alle leggi,

al codice deontologico Farindustria, alle proprie procedure e codici interni ed alla propria Policy Globale sulle Interazioni Esterne. A tal fine AstraZeneca potrà sostenere i relativi costi di alloggio, vitto e trasporto nei confronti dello Sperimentatore Principale e/o del Personale del centro Sperimentale che partecipa a tali Riunioni, in conformità alle normative vigenti. Il valore di tali servizi di alloggio, vitto e trasporto viene determinato in conformità con i codici e le procedure interne di AstraZeneca e potrà essere reso noto, qualora espressamente richiesto sia dall'Azienda che da altre Istituzioni pubbliche, in conformità alle vigenti norme e disposizioni legislative. Per conto dello Sperimentatore Principale e del Personale del centro Sperimentale, L'Azienda dà atto e conferma che la loro partecipazione alle Riunioni di Studio è direttamente collegata alla loro partecipazione allo Studio e non avviene allo scopo di incentivare e/o remunerare alla prescrizione, acquisto, raccomandazione all'utilizzo, passato o futuro, dei farmaci di AstraZeneca, oppure allo scopo di ottenere uno status preferenziale nella distribuzione di qualsivoglia prodotto di AstraZeneca.

- Durante la partecipazione alle Riunioni di Studio, lo Sperimentatore Principale, per proprio conto, e il Personale del centro Sperimentale dichiarano e garantiscono che la loro partecipazione è autorizzata dal loro ente di appartenenza e che non è in contrasto con le procedure interne dell'ente di appartenenza stesso.

In particolare L'Azienda, per il tramite dello Sperimentatore Principale:

- (a) dovrà fornire ad AstraZeneca, prima dell'avvio dello Studio, prove della propria qualifica mediante un curriculum vitae aggiornato e altri docu-

- menti pertinenti, relativi alle sue qualifiche, unitamente a un elenco del Personale del Centro in possesso di adeguata qualifica e ai rispettivi curriculum vitae. Tale elenco dovrà essere aggiornato nel corso dello Studio;
- (b) nel caso in cui si tratti dello Sperimentatore Coordinatore Nazionale, dovrà garantire che sia stato ottenuto il Parere Unico del CEI (ivi incluse le approvazioni dei moduli di Consenso Informato) necessario allo conduzione dello Studio anche negli altri centri partecipanti e garantire che sia stata ottenuta l'approvazione del CEI per ogni emendamento al Protocollo;
- (c) dovrà garantire che siano state ottenute presso il CEI competente tutte le approvazioni necessarie per la conduzione dello Studio (ivi incluse le approvazioni dei moduli di Consenso Informato), tenere AstraZeneca pienamente informata sull'andamento del processo necessario ad ottenere tutte le necessarie autorizzazioni e fornire la documentazione scritta di tale approvazione(i) ad AstraZeneca;
- (d) dovrà provvedere alla conservazione di tutte le approvazioni ottenute dall'Autorità Competente e dal CEI, a meno che non riceva diverse istruzioni da parte di AstraZeneca;
- (e) si adopererà affinché ogni emendamento al Protocollo venga approvato dal CEI e dall'Autorità Competente (se del caso) prima dell'implementazione dell'emendamento stesso;
- (f) si adopererà al meglio al fine di reclutare il numero di Pazienti concordato entro il periodo di reclutamento indicato nell'Appendice C, tenendo AstraZeneca aggiornata in merito all'andamento del reclutamento;

- (g) dovrà garantire che il Consenso Informato scritto per la partecipazione allo Studio venga ottenuto da ciascun Paziente prima di procedere all'arruolamento dello stesso ed alle attività oggetto dello Studio e che il documento di consenso informato scritto venga conservato in conformità al Protocollo. Dovrà essere garantito inoltre che il Consenso Informato sia rilasciato sul documento approvato da AstraZeneca, dal CEI e, se del caso, dall'Autorità Competente, previa adeguata informativa sui possibili rischi e benefici dello Studio da parte dello Sperimentatore;
- (h) garantire che nessun Paziente sia reclutato per lo Studio prima dell'avvenuto espletamento da parte di AstraZeneca delle procedure che consentono l'avvio del reclutamento
- (i) in conformità al Protocollo alle Leggi ed ai Regolamenti applicabili, dovrà notificare tempestivamente e, comunque, non oltre ventiquattro ore dal momento in cui ne è venuto a conoscenza, ad AstraZeneca, all'Azienda ed al CEI, ogni evento avverso grave o inatteso, o altri importanti eventi clinici che si dovessero verificare nel corso dello Studio;
- (j) dovrà garantire che le cartelle cliniche di ciascun Paziente vengano compilate e conservate in conformità a quanto previsto nell'Appendice C ed alle istruzioni contenute nelle CRF;
- (k) dovrà garantire che le CRF vengano completate entro il periodo di tempo convenuto, secondo quanto riportato nell'Appendice C;
- (l) dovrà consentire l'effettuazione del monitoraggio relativo allo Studio da parte del personale di AstraZeneca (tale attività di monitoraggio potrà essere eseguita direttamente presso il centro o in modalità remota), del CEI e delle Autorità Regolatorie. Inoltre, se gli verrà richiesto,

dovrà mettersi a disposizione dei predetti soggetti durante lo svolgimento dell'attività di monitoraggio; consentire l'accesso diretto alla Documentazione dello Studio, alle cartelle cliniche dei Pazienti ed agli altri documenti originali, non appena ciò sarà ragionevolmente possibile, a seguito di richiesta da parte di AstraZeneca, delle Autorità Regolatorie, del CEI o di qualsiasi altro soggetto espressamente autorizzato per iscritto da AstraZeneca.

(m) notificherà immediatamente ad AstraZeneca se verrà contattato da un'Autorità Regulatoria per l'espletamento di un procedimento ispettivo in merito allo Studio, fornendo la relativa corrispondenza, a meno che ciò non gli venga impedito in virtù di Leggi e Normative Applicabili. Dovrà essere altresì sottoposta al giudizio di AstraZeneca ogni relativa risposta che riguardi lo Studio, ai fini di una revisione e un'approvazione da parte della stessa prima della presentazione all'Autorità Regulatoria. L'Azienda e lo Sperimentatore Principale si impegnano sin d'ora ad implementare eventuali ragionevoli azioni correttive indicate da AstraZeneca a seguito della predetta ispezione

(n) dovrà essere a disposizione di AstraZeneca per l'esecuzione dello Studio almeno fino alla Chiusura dello studio stesso;

(o) dovrà fornire tutta l'assistenza e la collaborazione che AstraZeneca dovesse richiedere in relazione a ogni questione normativa e regolatoria inerente allo Studio;

(p) dovrà porre in essere, prima dell successiva visita di monitoraggio, i correttivi evidenziati dal Monitor, in termini di: immissione negli appositi sistemi di tutti i dati in sospenso, risoluzione delle queries e le

altre actions eventualmente dettagliate dal Monitor stesso

(q) dovrà garantire che il Personale del Centro si conformi alle parti di questo Contratto che si riferiscono ai rispettivi doveri nell'ambito dello Studio;

(r) su richiesta di AstraZeneca, completerà un modulo di dichiarazione finanziaria in conformità a quanto richiesto dalla FDA e/o dalla normativa italiana e garantirà che ogni altro membro del Personale del Centro completi una tale dichiarazione;

(s) dovrà garantire che l'archivio dello Sperimentatore Principale relativo allo Studio venga costantemente aggiornato; le copie delle CRF, i data query e i moduli relativi agli eventi avversi gravi o inattesi (se del caso) verranno considerati parte dell'archivio dello Sperimentatore Principale sullo Studio, ma potranno essere conservati a parte; i documenti con una limitata vita utile (come i documenti stampati su carta termica) dovranno essere fotocopiati e la fotocopia andrà firmata e datata;

(t) dovrà mantenere, nel rispetto della normativa vigente, un elenco di identificazione dei Pazienti che partecipano alla Sperimentazione, delle osservazioni cliniche e delle ricevute del farmaco sperimentale spedito presso la Farmacia Ospedaliera dell'Azienda.

4.OBBLIGHI DELL'AZIENDA

L'Azienda:

a) dovrà garantire l'adempimento degli obblighi dello Sperimentatore Principale e del Personale del Centro, in conformità a quanto stabilito dal presente Contratto;

- b) dovrà far pervenire il prima possibile ad AstraZeneca e, comunque, non oltre 3 giorni di calendario dalla data di fine rapporto, un avviso scritto nel momento in cui il rapporto di collaborazione tra Sperimentatore principale e L'Azienda dovesse, per qualsivoglia ragione, giungere a termine, o lo Sperimentatore non fosse in grado di completare lo Studio. L'Azienda, in accordo con AstraZeneca, si adopererà ragionevolmente al fine di nominare tempestivamente un sostituto dello Sperimentatore Principale. Il nuovo Sperimentatore Principale dovrà concordare con i termini e le condizioni di questo contratto. Nel caso in cui AstraZeneca non ritenga idonee le qualifiche professionali del nuovo sperimentatore principale, e/o il nuovo Sperimentatore non accetti i termini e le condizioni del presente contratto, AstraZeneca potrà recedere dal presente contratto, in accordo con il successivo art. 18.
- c) dovrà rendere disponibili apparecchiature e strutture adeguate, nonché tutte le altre risorse che sono ragionevolmente necessarie al fine di eseguire lo Studio in conformità al Protocollo ed alla normativa vigente;
- d) dovrà trattenerne e conservare la Documentazione dello Studio completa, aggiornata, accurata, organizzata e leggibile, con modalità che consentano la presentazione o l'esame da parte delle Autorità Regolatorie, nonché in piena conformità al Protocollo, alle Leggi e ai Requisiti Applicabili, per il periodo di tempo specificato nell'Appendice C;
- e) dovrà garantire che nessun documento afferente alla Documentazione dello Studio venga distrutta senza il previo consenso scritto di AstraZeneca.

5. OBBLIGHI DI ASTRAZENECA

AstraZeneca:

- (a) otterrà dall'Autorità Competente tutte le approvazioni necessarie per la conduzione dello Studio;
- (b) supporterà lo Sperimentatore Coordinatore Nazionale nell'ottenimento del Parere Unico del CEI necessario allo conduzione dello Studio anche negli altri centri partecipanti e l'approvazione da parte del CEI per ogni emendamento al Protocollo;
- (c) fornirà all'Azienda il Prodotto oggetto di studio nelle quantità necessarie per la conduzione dello stesso;
- (d) fornirà allo Sperimentatore Principale tutte le informazioni aggiornate e pertinenti relative al Farmaco;
- (e) otterrà dal CEI competente le approvazioni (ivi inclusa l'approvazione dei Moduli di Consenso Informato) necessarie per la conduzione dello Studio;
- (f) farà sì che tutti gli emendamenti del Protocollo (convenuti per iscritto dalle Parti) vengano approvati dal CEI e dall'Autorità Competente (se del caso) prima dell'implementazione degli emendamenti stessi;
- (g) implementerà e manterrà sistemi di garanzia e controllo della qualità, completi di procedure operative standard scritte, al fine di garantire, che lo Studio venga condotto e che i dati vengano prodotti, documentati, registrati e riportati in conformità al Protocollo e alle GCP;
- (h) fatti salvi gli obblighi dell'Azienda e dello Sperimentatore Principale, nonché le responsabilità che derivano loro dal presente Contratto, dalle Leggi e dai Regolamenti Applicabili avrà la responsabilità di gestire tutte le attività di informazione sulla sicurezza del Farmaco e gli eventi avversi gravi mediante relazioni alle Autorità Competenti e ai CEI, mante-

nendo allo stesso tempo lo Sperimentatore Principale informato in merito a quanto sopra; e

- (i) registrerà lo Studio nei registri delle sperimentazioni cliniche e pubblicherà i risultati dello Studio in database di risultati clinici, secondo quanto richiesto dalle Leggi e dai Regolamenti Applicabili.

6.DICHIARAZIONI E GARANZIE

L'Azienda dichiara e garantisce, ad AstraZeneca, anche per conto dello Sperimentatore Principale (nella misura in cui tali dichiarazioni e garanzie si riferiscono allo Sperimentatore Principale):

- (a) che metterà a disposizione tempo, personale, strutture e risorse in maniera adeguata per adempiere efficientemente e rapidamente alle obbligazioni che derivano dal presente Contratto, in particolare per condurre lo Studio entro le scadenze previste e con le modalità stabilite dal Protocollo e dalla normativa vigente;
- (b) che né L'Azienda, ivi incluso lo Sperimentatore Principale o qualsiasi altro Personale del Centro sono soggetti a conflitti di interessi o a impedimenti di carattere legale, e che essi non hanno alcun interesse finanziario o di altro tipo in relazione al risultato dello Studio e che non hanno stipulato alcun contratto che possa: i) interferire con l'effettuazione dello Studio stesso; ii) compromettere la valutazione dei dati che ne scaturiranno da parte di un'Autorità Competente; iii) ostacolare il riconoscimento di diritti in capo ad AstraZeneca ai sensi del presente Contratto; iv) creare un possibile conflitto di interessi;
- (c) che lo Sperimentatore Principale non è e non potrà essere, per tutta

la durata dello Studio, un dipendente di una società concorrente di AstraZeneca e che né L'Azienda né lo Sperimentatore Principale si avvarranno per la conduzione dello studio della collaborazione o dei servizi resi da Soggetti terzi che si trovino in una tale situazione;

- (d) che notificherà tempestivamente ad AstraZeneca tutti i potenziali conflitti di interesse che potranno eventualmente originarsi in relazione allo Studio;
- (e) che L'Azienda e il Personale del Centro, ivi incluso lo Sperimentatore Principale, e sono in possesso della competenza, esperienza e delle qualifiche professionali necessarie e sufficienti in base alla normativa applicabile, per la conduzione dello Studio;
- (f) che L'Azienda attualmente non utilizza, e non utilizzerà in futuro per lo Studio, le attività di alcun soggetto, ivi incluso lo Sperimentatore Principale, a cui sia stata interdetta o sospesa la possibilità di partecipare a studi clinici, o nei confronti del quale sia stato avviato un procedimento per l'interdizione, la sospensione o, comunque, per la limitazione della possibilità di partecipare a studi clinici, oppure che sia sottoposto a limitazioni o sanzioni da parte di un'Autorità Competente e/o un CEI rispetto allo svolgimento di indagini scientifiche o cliniche. L'Azienda notificherà immediatamente ad AstraZeneca l'eventuale verificarsi di una delle predette fattispecie della quale venga a conoscenza
- (g) che non intraprenderà nessuna azione che possa portare qualsiasi società del gruppo AstraZeneca a violare le leggi in vigore in materia di prevenzione della frode, della corruzione, del racket, del rici-

claggio di denaro o del terrorismo;

- (h) che non deve direttamente o indirettamente pagare, promettere di pagare o autorizzare il pagamento di qualsiasi somma di denaro, o dare, promettere di dare o autorizzare la donazione di oggetti di valore a qualsiasi persona o ente, ivi compreso qualsiasi funzionario del governo, medico o persona legata ad una organizzazione sanitaria, inoltre non deve ottenere vantaggi illeciti a carico di nessuna società del gruppo AstraZeneca. L'Azienda e lo sperimentatore Principale, inoltre, accettano di non ricevere o richiedere direttamente o indirettamente qualsiasi somma di denaro o oggetti di valore da persone o enti che possano arrecare un vantaggio illecito in relazione a qualsiasi attività di business, e
- (i) che, firmando questo contratto, confermano di conoscere il Codice di Condotta di AstraZeneca e la Policy Globale sulle interazioni esterne (disponibili al sito Internet www.astrazeneca.it) e si impegnano alla più attenta e scrupolosa osservanza delle vigenti norme di legge in materia di prevenzione degli atti di corruzione, e tra queste, in particolare, delle prescrizioni del D. Lgs. 231/2001.

7. CENTRO SPERIMENTALE

L'Azienda e lo Sperimentatore Principale condurranno lo Studio presso il Centro identificato nell'Appendice C, o negli altri Centri che le Parti potranno eventualmente concordare per iscritto.

8. MATERIALI

AstraZeneca, o una Società Terza delegata da AstraZeneca, fornirà all'Azienda i Materiali indicati nell'Appendice C. AstraZeneca sarà proprietaria

di tutti i Materiali forniti (indipendentemente dal fatto che siano indicati o meno in tale Appendice).

L'Azienda, lo Sperimentatore Principale e il Personale del Centro saranno gli unici soggetti che potranno accedere ai Materiali e utilizzarli, e ciò esclusivamente nella misura richiesta per la conduzione dello Studio nonché per i fini descritti nel Protocollo, a meno che non sia diversamente concordato tra le Parti sempre per iscritto.

L'Azienda e lo Sperimentatore Principale saranno entrambi responsabili della custodia dei Materiali e della manutenzione necessaria affinché gli stessi rimangano in buono stato di funzionamento per tutta la durata dello Studio; le spese di manutenzione ordinaria saranno a carico dell'Azienda, mentre quelle di manutenzione straordinaria resteranno in capo ad AstraZeneca.

Alla chiusura dello Studio o qualora AstraZeneca lo richieda prima di tale momento, L'Azienda restituirà tempestivamente ad AstraZeneca tutti i materiali indicati nell'Appendice C; AstraZeneca e L'Azienda formalizzeranno la restituzione dei Materiali mediante specifica verbalizzazione .

Tali Materiali saranno conferiti all'Azienda in comodato d'uso gratuito ai sensi e per gli effetti di cui all'art. 1803 e ss. c.c., alla cui disciplina le Parti si richiamano per quanto non espressamente previsto nel previsto articolo. Detti strumenti dovranno essere restituiti al termine della Sperimentazione anche nell'eventualità in cui gli stessi dovessero essere necessari per sperimentazioni immediatamente successive tra le medesime Parti.

9. RECLUTAMENTO DEI PAZIENTI

L'Azienda e lo Sperimentatore Principale recluteranno Pazienti per lo Studio

in conformità all'Appendice C. Il periodo di reclutamento dei Pazienti potrà essere esteso o accorciato e il numero di Pazienti che L'Azienda potrà reclutare per lo Studio potrà essere modificato a discrezione di AstraZeneca.

L'Azienda prende atto del fatto che se lo Studio fa parte di uno Studio Multicentrico Internazionale ad arruolamento competitivo, quando l'obiettivo di reclutamento stabilito per lo Studio Multicentrico nel suo complesso verrà raggiunto globalmente tra tutti i centri partecipanti, si provvederà a chiudere il reclutamento presso tutti i centri, ivi incluso L'Azienda, a prescindere dal fatto che questo abbia raggiunto o meno il proprio obiettivo individuale di reclutamento.

Lo Sperimentatore Principale o un altro sperimentatore da lui delegato si metterà in contatto con un rappresentante di AstraZeneca al momento dell'arruolamento del primo paziente, per confermare che il soggetto soddisfi tutti i criteri di inclusione indicati nel protocollo e non soddisfi nessun criterio di esclusione o di ritiro dallo studio.

10. FARMACO SPERIMENTALE

Il Farmaco Sperimentale verrà utilizzato dall'Azienda e dallo Sperimentatore Principale unicamente per lo Studio e in rigorosa conformità al Protocollo e a tutte le Leggi e i Regolamenti Applicabili.

Il Farmaco Sperimentale fornito all'Azienda rimarrà di esclusiva proprietà di AstraZeneca. Alla Chiusura dello Studio o al momento dell'eventuale cessazione anticipata, per qualsiasi causa, del presente Contratto, L'Azienda restituirà prontamente ad AstraZeneca, a spese di quest'ultima, tutte le quantità di Farmaco Sperimentale non utilizzate, in conformità alle

istruzioni scritte fornite da AstraZeneca. L'Azienda manterrà una documentazione completa e accurata relativa alla gestione del Farmaco Sperimentale fornitele.

Il Farmaco Sperimentale verrà inviato al Servizio di Farmacia dell'Azienda. Il Servizio di Farmacia dovrà garantire la corretta registrazione dell'ingresso del farmaco e garantire la corretta conservazione sino a consegna del farmaco allo Sperimentatore Principale. La conservazione presso il reparto ove verrà condotta la Sperimentazione e la corretta gestione e conservazione del farmaco avverrà sotto la diretta responsabilità dello Sperimentatore Principale, il quale dovrà adottare tutte le misure necessarie ed opportune alla perfetta conservazione del prodotto fornito.

Su richiesta di AstraZeneca, il Servizio di Farmacia dell'Azienda si impegna allo smaltimento, presso L'Azienda stesso, dei farmaci sperimentali eventualmente scaduti, addebitando i relativi costi ad AstraZeneca.

Nel caso assolutamente eccezionale in cui il Promotore sia nell'impossibilità di fornire il farmaco sperimentale, e qualora questo sia già in commercio in Italia, il Responsabile della Farmacia dell'Azienda potrà provvedere direttamente, previa comunicazione al Promotore, all'acquisto del farmaco stesso, addebitando i relativi costi di acquisto al Promotore.

11. CORRISPETTIVO

A fronte delle attività inerenti lo Studio che L'Azienda svolgerà regolarmente ai sensi del presente Contratto, AstraZeneca corrisponderà all'Azienda l'importo specificato nell'Appendice B.

Le Parti riconoscono e dichiarano che gli importi che saranno corrisposti da AstraZeneca in forza del presente Contratto sono congrui e corrispondono al

giusto valore di mercato dei servizi che saranno resi dall'Azienda e dal personale, dipendente o meno, da questo impiegato (Sperimentatore Principale e Sperimentatori) e che nè L'Azienda, né lo Sperimentatore Principale, nè gli Sperimentatori hanno ricevuto nessun altro compenso o incentivo in relazione al presente Contratto o alla partecipazione alla Sperimentazione.

Ogni importo pagato da AstraZeneca all'Azienda ai sensi del presente Contratto, fatta eccezione per gli importi dovuti ai sensi del successivo art. 17, per attività che non siano state eseguite e documentate o spese che non siano state sostenute e documentate, verrà tempestivamente rimborsato ad AstraZeneca al termine del presente Contratto, ai sensi del successivo art. 18, o precedentemente, a semplice richiesta di AstraZeneca.

L'Azienda riconosce e dichiara che con il pagamento di quanto previsto nel presente articolo null'altro sarà dovuto da parte di AstraZeneca in forza del presente Contratto, essendo gli importi ivi convenuti comprensivi di tutti costi e corrispettivi, nessuno escluso, previsti dal Protocollo e, comunque, necessari per l'esatta esecuzione della Sperimentazione. L'Azienda dichiara pertanto espressamente che, fatta eccezione per i rimborsi di cui agli art. 17 e 18 del presente Contratto, il pagamento da parte di AstraZeneca di quanto previsto nel presente articolo esaurisce le obbligazioni di pagamento di AstraZeneca in forza del presente Contratto.

Nessuno dei corrispettivi che AstraZeneca deve pagare all'Azienda ai sensi del presente Contratto verrà ridotto in conseguenza di tasse, a meno che ciò non sia richiesto da specifiche normative applicabili.

12. PROPRIETA' INDUSTRIALE E INTELLETTUALE

L'Azienda dovrà comunicare tempestivamente e per intero ad AstraZeneca, e

farà sì che lo Sperimentatore Principale e gli altri Sperimentatori comunichino tempestivamente e per intero ad AstraZeneca, tutte le informazioni, i dati ed i risultati da essi originati e acquisiti nel corso dello Studio. L'Azienda accetta che tutti i risultati, le Invenzioni, le informazioni e le conoscenze di cui L'Azienda stesso entrerà in possesso in via diretta o indiretta, nel corso della Sperimentazione e da quest'ultima originati, inclusi gli eventuali diritti di proprietà industriale e/o intellettuale e di sfruttamento economico, così come qualunque lavoro generato in connessione con la Sperimentazione e con riferimento ai dati che possono beneficiare di una protezione brevettuale, saranno di proprietà esclusiva di AstraZeneca, salvo il diritto morale degli inventori ad essere riconosciuti tali, nel rispetto delle normative vigenti. Pertanto, in virtù del presente Contratto, L'Azienda garantisce di aver già ottenuto, in via preventiva, la liberatoria dallo Sperimentatore e dagli Sperimentatori rispetto a qualsiasi successiva rivendicazione eventualmente connessa allo sfruttamento economico dei diritti di proprietà industriale e/o intellettuale da essi originati anche solo parzialmente, nell'ambito o in relazione alla Sperimentazione.

AstraZeneca avrà il diritto di pubblicare i dati generati durante il corso dello Studio senza l'approvazione dell'Azienda.

Su richiesta e a spese esclusive, nonché sotto il controllo esclusivo di AstraZeneca, L'Azienda, lo Sperimentatore Principale e gli Sperimentatori, collaboreranno con AstraZeneca nella realizzazione di tutte le attività e nella gestione di tutte le pratiche utili a consentire ad AstraZeneca (o al soggetto da essa designato) di presentare domande di brevetti (e di ottenere qualsivoglia estensione della durata, certificato di protezione supplemen-

tare, domanda divisionale, convalida, riemissione, proseguimento o rinnovo relativo a un brevetto) o di privilegio analogo, o di richiedere qualsivoglia altro dispositivo di protezione su qualsivoglia dato o informazione di proprietà di AstraZeneca in Italia e all'estero, secondo quanto AstraZeneca (o il soggetto da essa designato) potrà determinare a propria discrezione. L'Azienda firmerà, e farà sì che lo Sperimentatore Principale e gli altri Sperimentatori firmino, tutti i documenti necessari per dare effetto a quanto qui sopra riportato, ivi incluse le cessioni ad AstraZeneca (o al soggetto da essa designato) necessarie o utili al fine di conferire tutti i diritti relativi ai risultati dello studio ad AstraZeneca, senza compensi aggiuntivi.

Ciascuna Parte conserverà tutti i diritti relativi al proprio Background Intellectual Property. Il presente Contratto non ha lo scopo di consentire, e non consentirà, alcuna concessione di autorizzazione, licenza o cessione, esplicita o implicita, di tali diritti. Indipendentemente da quanto qui sopra riportato, con il presente Contratto L'Azienda concede ad AstraZeneca, a titolo gratuito e con espressa esclusione di qualsivoglia diritto di royalty, una autorizzazione e licenza perpetua, mondiale, non esclusiva, con il diritto di AstraZeneca di concedere a sua volta detta autorizzazione/licenza a terzi, per l'uso del Background Intellectual Property dell'Azienda, nella misura necessaria per utilizzare, brevettare e sfruttare il Farmaco Sperimentale di AstraZeneca ed i risultati originati o acquisiti dalla stessa nel corso dello Studio.

13. INFORMAZIONI RISERVATE

Nel corso dell'intera durata del presente Contratto e per un periodo di dieci (10) anni successivo al termine dello stesso, ciascuna Parte (la 'Parte Ricevente') manterrà riservate, non pubblicherà né rivelerà in altro modo, e non utilizzerà, direttamente o indirettamente, per alcuno scopo, Informazioni Riservate fornitele dall'altra Parte (la 'Parte Rivelante'), salvo quanto espressamente stabilito nel presente Contratto, impegnandosi a fare sì che il medesimo obbligo sia rispettato dai propri dipendenti o consulenti coinvolti nella conduzione dello Studio, con particolare riferimento, per quanto concerne L'Azienda, allo Sperimentatore Principale e a tutti gli Sperimentatori.

Ogni dato e informazione riferibile alla Proprietà industriale e/o intellettuale di AstraZeneca verrà considerato come Informazioni Riservate di AstraZeneca e ogni dato e informazione riferibile alla proprietà industriale e/o intellettuale dell'Azienda verrà considerata come Informazioni Riservate dell'Azienda, indipendentemente dal luogo in cui tali dati e informazioni sono stati sviluppati o generati. Alla cessazione del presente Contratto, per qualunque causa essa si verifichi, ciascuna Parte restituirà prontamente all'altra tutte le rispettive Informazioni Riservate di quest'ultima, fatto salvo il diritto di ciascuna Parte di trattenere, in conformità alle altre disposizioni del presente articolo, una copia di tutta la documentazione di Sperimentazione nella misura prevista dalle Leggi e dai Regolamenti Applicabili.

Gli obblighi di riservatezza descritti nel presente articolo non si estenderanno ad alcuna Informazione Riservata che: (a) sia o diventi di pubblico dominio senza una violazione del presente Contratto, (b) sia stata ricevuta

da una terza parte senza alcun obbligo di riservatezza e senza una violazione del presente Contratto, o (c) la Parte Ricevente possa dimostrare fosse già in suo possesso prima della data di decorrenza del presente Contratto, senza alcuna limitazione all'uso o alla rivelazione.

Qualora una Parte riceva una richiesta ufficiale di rendere note delle Informazioni Riservate dell' altra Parte a seguito di un provvedimento emanato da un'Autorità giudiziaria, amministrativa o regolatoria, qualora consentito, lo comunicherà prontamente all'altra Parte. In tal caso, entrambe le Parti si adopereranno al fine di convenire modalità reciprocamente soddisfacenti per la rivelazione di tali informazioni.

Nulla di quanto è qui contenuto impedirà alle Parti di rivelare immediatamente i risultati dello Studio nella misura necessaria per prevenire un grave pericolo per la salute pubblica; fatto salvo, tuttavia, che la Parte rivelante informi preventivamente l'altra parte di tale rivelazione.

L'Azienda si impegna ad estendere le obbligazioni di riservatezza contenute nel presente articolo ai propri dipendenti e collaboratori.

Le Parti si impegnano a custodire le Informazioni Riservate adottando le misure di sicurezza necessarie al fine di proteggere le informazioni da utilizzi, accesso e divulgazioni non autorizzate.

14.DATI PERSONALI E MATERIALI BIOLOGICI

Le Parti si impegnano a condurre la Sperimentazione nel rispetto di tutti i requisiti legali e regolatori, oltre a quelli generalmente accettati come la Dichiarazione di Helsinki e le linee guida ICH-GCP. In particolare, ciascuna Parte si impegna a garantire che i Dati Personali acquisiti nel corso dello Studio, quali le informazioni mediche sulla salute del paziente e i

dati personali dello Sperimentatore Principale e degli Sperimentatori (es. nome, indirizzo e numero di telefono dell'Ospedale, curriculum vitae), siano raccolti, conservati, utilizzati e trasferiti in piena conformità al D.lgs. n. 196/2003 (Codice in materia dei dati personali) e al provvedimento a carattere generale del Garante per la protezione dei dati personali del 24 luglio 2008 dal titolo 'Linee Guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali' (G.U. n.190 del 14 agosto 2008).

Lo Sperimentatore Principale dovrà ottenere e rendere disponibile ad AstraZeneca il consenso al trattamento dei dati (nella forma convenuta con AstraZeneca) sottoscritto dagli Sperimentatori coinvolti nella Sperimentazione, ai fini del trattamento dei loro dati personali da parte di AstraZeneca, in conformità alla normativa vigente.

Le Parti garantiranno, ciascuna per la parte di propria competenza, che ogni raccolta, gestione, trasporto e conservazione di Materiali Biologici verrà effettuata in conformità al Protocollo, al Consenso Informato e a tutte le linee guida e normative in materia di protezione dei dati personali. L'Azienda conviene e accetta che AstraZeneca potrà utilizzare i Materiali Biologici al fine di condurre una Ricerca Secondaria, fatta salva l'acquisizione preventiva di specifico Consenso Informato da parte dei pazienti, in conformità alla normativa vigente in materia.

Con particolare riferimento all'acquisizione di Materiali Biologici, ciascuna Parte garantirà, per quanto di propria competenza, l'adozione delle misure di sicurezza necessarie a garantire la sicurezza, l'integrità e la qualità dei Materiali Biologici stessi. Ciascuna parte sarà responsabile di

mantenere e garantire, per quanto di propria spettanza, la corretta conservazione di Materiali Biologici anche al fine di consentirne l'immediata tracciabilità. L'Azienda e AstraZeneca, per gli ambiti di propria competenza ed in accordo con le responsabilità previste dalle normative vigenti in materia di sperimentazione clinica (D.lgs. n. 211/03) e protezione dei dati personali (D.lgs. n.1 196/03), tratteranno i dati personali acquisiti nell'ambito del reclutamento in qualità di Titolari Autonomi del trattamento dei dati, con particolare riguardo a quanto stabilito in ordine all'informativa, all'acquisizione del consenso, al trattamento, all'adozione di misure protettive e alla comunicazione dei dati sensibili.

La trasmissione dei dati personali dei Pazienti in sperimentazione e relativi allo Studio da parte dell'Azienda a AstraZeneca configura una 'comunicazione' di dati e un conseguente trattamento di dati da parte di terzi, che sono indicati nell'informativa agli interessati e nel Consenso Informato, anche per ciò che riguarda l'esercizio del diritto di accesso e degli altri diritti previsti dagli artt. 7 e 8 del D.Lgs. 196/03 (art.13, 23 e 26).

L'Azienda garantisce che il personale coinvolto nella Sperimentazione ed in particolare coloro che effettueranno i colloqui preliminari volti all'acquisizione del consenso informato, siano formati adeguatamente anche sugli aspetti rilevanti della disciplina sulla protezione dei dati personali, in modo da essere in grado di spiegare accuratamente e con completezza agli interessati gli elementi essenziali riguardanti il trattamento dei dati, come previsto dal provvedimento del Garante del 24 luglio 2008.

A salvaguardia del diritto alla integrità fisica e mentale dei Pazienti in sperimentazione, e nel rispetto della normativa applicabile alle sperimen-

tazioni cliniche, lo Sperimentatore Principale assicura il rispetto delle norme e dei principi vigenti in materia di acquisizione del consenso informato, utilizzando la modulistica preventivamente approvata dal CEI. A salvaguardia del diritto alla riservatezza e protezione dei dati personali, lo Sperimentatore Principale assicura il rispetto delle norme contenute nel D.Lgs. 196/03 ed in particolare cura l'informazione ai Pazienti coinvolti nella sperimentazione ai sensi dell'art. 13 del medesimo Decreto Legislativo, compresa l'indicazione dei Pazienti cui i dati saranno comunicati, e l'acquisizione del consenso al trattamento dei dati personali e sensibili necessario ai sensi del D.Lgs. 196/03 stesso. Pertanto lo Sperimentatore Principale assicura che saranno inseriti nello Studio solo i Pazienti che abbiano ricevuto l'informativa anche relativa ai trattamenti effettuati da AstraZeneca quale Titolare Autonomo e che abbiano rilasciato il consenso informato a tali trattamenti, incluso il trasferimento all'estero e ad altri Titolari di trattamento, come indicati nell'informativa stessa. Allo scopo di garantire la riservatezza della identità dei Pazienti in studio, come previsto dalle linee guida ICH-GCP, L'Azienda si impegna per conto di AstraZeneca alla conservazione del testo di consenso informato sottoscritto dall'interessato.

In merito ai dati personali delle Parti e dello Sperimentatore Principale, AstraZeneca e L'Azienda, preso atto dei diritti reciprocamente spettanti ai sensi dell'art.7 del D.Lgs. 196/03 e debitamente informati in merito a quanto previsto dall'art. 13 del sopracitato decreto, prestano il loro consenso e danno espressa autorizzazione affinché i loro dati personali

vengano da loro stessi reciprocamente trattati e/o comunicati, per le seguenti finalità connesse all'esecuzione del presente contratto:

- a) adempimento di specifici obblighi contabili e fiscali;
- b) gestione ed esecuzione del rapporto e degli obblighi contrattuali;
- c) finalità connesse ad obblighi previsti da leggi, da regolamenti o dalla normativa comunitaria nonché da disposizioni impartite da Autorità Competenti a ciò legittimate dalla legge;
- d) attività di ricerca e sperimentazione;
- e) gestione del contenzioso;
- f) finalità statistiche;
- g) servizi di controllo interno;

AstraZeneca potrà trasmettere tali dati ad altre affiliate del gruppo e a terzi operanti per suo conto. I dati personali potranno essere trasmessi all'estero, anche a paesi esterni all'Unione Europea, come gli Stati Uniti, che non offrono lo stesso livello di tutela della privacy garantito in Europa. Ciononostante AstraZeneca adotterà tutte le misure necessarie alla tutela della privacy, per proteggere i dati personali.

AstraZeneca infine comunica che è sua intenzione rendere pubblici i risultati delle attività di sperimentazione sui siti indicati nel successivo art. 15, associando allo studio: il titolo dello studio e la sinossi del protocollo, che dovrà contenere i 20 requisiti minimi previsti dalla World Health Organization (WHO) e adottati dall'*International Committee of Medical Journal Editors*.

Le previsioni di cui al presente articolo assolvono i requisiti di informativa e consenso di cui al D.Lgs. 196/03.

15. PUBBLICAZIONE ED USO DEI RISULTATI DELLO STUDIO

La Politica di Pubblicazione di AstraZeneca, Appendice D, descrive l'impegno di AstraZeneca relativamente alla rivelazione di dati ed alla trasparenza, nonché il modo in cui AstraZeneca lavorerà con sperimentatori e autori esterni al fine di elaborare pubblicazioni frutto di collaborazioni nel campo della ricerca. AstraZeneca aderisce pienamente al principio secondo cui tutti gli autori di pubblicazioni (dipendenti di AstraZeneca o collaboratori esterni) devono rivelare ogni potenziale conflitto di interessi, ivi inclusa ogni relazione finanziaria o personale che possa essere percepita come motivo di condizionamento del proprio lavoro. Lo Sperimentatore Principale accetta di fornire qualsiasi informazione aggiuntiva relativa allo studio che provenga da istituti medici e scientifici, commissioni mediche od altre organizzazioni mediche o scientifiche. Nella stesura delle pubblicazioni, lo Sperimentatore Principale deve agire in conformità con (i) tutte le leggi e regolamenti applicabili, (ii) le politiche e le linee guida dell'Azienda, (iii) a tutte le politiche applicabili di AstraZeneca fornite all'autore da AstraZeneca stessa e deve seguire le linee guida del "International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) " per quanto concerne i principi etici legati alle pubblicazioni in riviste biomediche.

In ottemperanza alle linee guida di *good publishing practice* "buona pratica editoriale" (www.gpp-guidelines.org), AstraZeneca non compenserà nessun sperimentatore in qualità di autore di articoli, peer-reviews o presentazioni. Se lo sperimentatore Principale richiede il pagamento delle spese di viaggio o altro supporto in relazione alla presentazione dei dati a congressi, questo sarà oggetto di un contratto separato. Per gli eventuali co-

autori di pubblicazioni che non abbiano sottoscritto in precedenza un contratto per lo studio oggetto delle pubblicazione, sarà formalizzato un accordo specifico e separato.

Premesso che AstraZeneca si impegna, ai sensi della Circolare Ministeriale n. 6 del 2/9/2002 e del Decreto Ministeriale 12 maggio 2006, a rendere pubblici i risultati ottenuti a conclusione della Sperimentazione, le Parti concordano che nell'ambito dell'esercizio dei diritti di libertà accademica, L'Azienda e lo Sperimentatore Principale (ma non gli altri Sperimentatori coinvolti nello Studio) avranno il diritto, fatto salvo quanto previsto nel presente articolo, di pubblicare i risultati dello Studio in riviste scientifiche, oppure di presentare i risultati dello Studio durante conferenze o altre riunioni di carattere professionale, nella misura in cui tale pubblicazione è coerente con gli standard accademici, non è falsa o fuorviante, e segue le linee guida ICMJE dei principi etici relativi alla pubblicazione in riviste biomediche.

L'Azienda e lo Sperimentatore Principale potranno utilizzare i risultati dello Studio (dati generati presso il Centro Sperimentale) e i risultati generati presso altri centri sperimentali che partecipano allo Studio Multicentrico (collettivamente i 'Risultati Multicentrici') unicamente ai fini ed entro i limiti dell'autorizzazione concessa ai sensi dell'art. 12 che precede e, al fine di garantire l'integrità scientifica dei risultati della Sperimentazione, si impegnano a non pubblicare o divulgare alcun risultato fino a quando si verifichi una delle seguenti circostanze: (i) la prima pubblicazione di Risultati Multicentrici autorizzata da AstraZeneca ovvero (ii) la fine del periodo di diciotto (18) mesi successivo al completamento,

o al termine anticipato, dello Studio Multicentrico presso l'ultimo dei centri partecipanti. In ogni caso L'Azienda o lo Sperimentatore Principale non potranno pubblicare o presentare dati non elaborati o di realizzare pubblicazioni o presentazioni che siano false, ingannevoli, non conformi agli standard accademici o con finalità commerciali.

Almeno sessanta (60) giorni prima di sottoporre qualsivoglia materiale ai fini della pubblicazione o della presentazione, L'Azienda e lo Sperimentatore Principale forniranno ad AstraZeneca tale materiale ai fini di una revisione da parte di quest'ultima volta a verificare il rispetto delle disposizioni vigenti in tema di riservatezza dei dati sensibili e di tutela brevettuale. In particolare tale pubblicazione o presentazione non potrà includere Informazioni Riservate di AstraZeneca senza la previa approvazione scritta di AstraZeneca stessa.

Se AstraZeneca segnalerà la presenza di Informazioni Riservate potrà chiedere per iscritto all'Azienda e/o allo Sperimentatore Principale un differimento della pubblicazione al fine di consentire ad AstraZeneca di presentare richiesta di brevetto o, in ogni caso, di prendere tutte le misure che riterrà opportune per tutelare i propri diritti. L'Azienda si asterrà pertanto, e farà sì che lo Sperimentatore Principale si astenga, dalla pubblicazione o della presentazione per un periodo aggiuntivo di novanta (90) giorni dalla data della richiesta di AstraZeneca.

AstraZeneca e le sue affiliate avranno il diritto di pubblicare autonomamente e senza l'autorizzazione dell'Azienda i risultati dello Studio, fatto salvo l'Articolo 16 e stante la condizione che vi sia un adeguato ricono-

scimento del contributo apportato dall'Azienda e dallo Sperimentatore Principale , in conformità alla prassi standard delle pubblicazioni scientifiche.

Senza limitare alcun altro diritto che derivi ad AstraZeneca dal presente Contratto, L'Azienda e lo Sperimentatore Principale prendono atto e riconoscono che AstraZeneca AB, in qualità di Sponsor e/o AstraZeneca, in qualità di Sua mandataria pubblicherà e registrerà lo Studio e, quando si renderanno disponibili, i risultati dello Studio in conformità alle proprie procedure interne in uno o più registri di sperimentazione e siti web pubblicamente accessibili (incluso il sito web a finanziamento pubblico <http://www.clinicaltrials.gov/> e sul proprio sito Web <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com>). L'Azienda e lo Sperimentatore Principale dovranno astenersi dall'intraprendere analoghe registrazioni o pubblicazioni al fine di evitare duplicazione. Il personale di AstraZeneca dovrà conformarsi alla legge e/o alle norme locali/nazionali che richiedono la registrazione di informazioni relative agli studi in un registro pubblicamente accessibile diverso da quelli sopra indicati. Le Partic concordano che nel caso in cui L'Azienda e lo Sperimentatore Principale desiderino utilizzare un sito web pubblicamente accessibile su base volontaria (es. il sito web dell'Azienda), le informazioni relative al Protocollo non dovranno eccedere le informazioni che AstraZeneca avrà già pubblicato/registrato e, qualora la Sperimentazione fosse registrata nel sito <http://www.clinicaltrials.gov/> dovranno esclusivamente creare un link a tale sito.

16.USO DEL NOME E ASSICURAZIONE

Né L'Azienda, né lo Sperimentatore Principale né AstraZeneca menzioneranno o utilizzeranno in altro modo il nome o il logo commerciale dell'altra Parte in alcuna pubblicazione, comunicato stampa o materiale relativo allo Studio senza la previa approvazione scritta di tale Parte; fatto salvo, tuttavia, che AstraZeneca avrà il diritto di indicare L'Azienda come la sede in cui lo Studio è stato condotto, nonché il nome del soggetto a cui è stato conferito l'incarico di Sperimentatore Principale.

Premesso quanto sopra, L'Azienda e lo Sperimentatore si impegnano a seguire le istruzioni e a conformarsi al Protocollo (e a ogni relativo emendamento), alle previsioni del presente Contratto, nonché alle Leggi e Regolamenti Applicabili, che applicando un ragionevole discernimento medico nella conduzione dello Studio (ivi incluso il reclutamento di Pazienti per i quali la partecipazione allo Studio è appropriata da un punto di vista medico).

AstraZeneca ha stipulato idonea polizza assicurativa anche al fine di sollevare L'Azienda e lo Sperimentatore Principale da ogni richiesta di risarcimento e/o procedimento avanzato o avviato dai Pazienti in Studio, o per conto di questi, contro L'Azienda o lo Sperimentatore Principale per lesioni personali causate ai Pazienti, nella misura in cui essi sono originati da o relativi a: (i) la somministrazione del Prodotto Oggetto di Sperimentazione in conformità al presente Contratto, al Protocollo e a ogni altra istruzione scritta di AstraZeneca, o (ii) l'esecuzione di qualsivoglia test o procedura richiesta dal Protocollo e al quale i Pazienti non sarebbero stati esposti se non fosse stato per la loro partecipazione allo Studio.

In conformità al D.Lgs. 211/2003 e al Decreto del 14 luglio 2009 del Ministero del Lavoro 'Requisiti minimi per le polizze assicurative', la coper-

tura assicurativa per la responsabilità civile verso i pazienti sottoposti alla Sperimentazione, che abbiano subito danni a seguito della somministrazione del Farmaco Sperimentale in conformità a quanto stabilito dal Protocollo, è garantita mediante la Polizza RC N. WRG/F13/001 stipulata da AstraZeneca con la compagnia White Rock Insurance, che è stata già comunicata, esaminata ed approvata dal CEI.

L'Azienda inoltre si impegna a mantenere attiva la propria assicurazione istituzionali (non studio-specifica) sulla responsabilità civile di importo sufficiente per coprire gli eventuali danni che potessero derivare a Terzi (a titolo esemplificativo, ma non esaustivo, dipendenti dell'Azienda, sperimentatori, pazienti e personale di AstraZeneca), per qualunque causa anche connessa all'utilizzo di materiali o strumentazioni dell'Azienda stesso.

17.DURATA, RISOLUZIONE E RECESSO

Il presente Contratto decorrerà dalla data dell'ultima sottoscrizione e si riterrà concluso al termine dello Studio, indicativamente previsto per Q1 2016 ovvero sino a quando i risultati definitivi dello Studio non saranno stati forniti ad AstraZeneca in seguito alla chiusura della Sperimentazione o alla scadenza anticipata del presente Contratto in conformità al presente Articolo 18.

AstraZeneca potrà recedere dal presente Contratto in qualsiasi momento e per qualsivoglia motivo, senza corrispettivo per il recesso, mediante semplice comunicazione scritta da inviare all'Azienda a mezzo di raccomandata a/r con preavviso di almeno 30 giorni, ai sensi dell'art. 1373 c.c..

Il presente contratto si risolverà automaticamente qualora una delle Parti risulti inadempiente ai propri obblighi e non ponga rimedio al proprio

inadempimento entro 15 giorni dalla ricezione di apposita diffida ad adempiere dalla parte non inadempiente.

Fermo restando quanto previsto dal precedente paragrafo, il presente Contratto potrà essere risolto in ogni momento e con effetto immediato da AstraZeneca, ai sensi e per gli effetti dell'art. 1456 c.c., previo avviso scritto all'Azienda, qualora quest'ultimo si renda inadempiente anche ad una sola delle seguenti obbligazioni contrattuali:

- Art. 2 (Conduzione della sperimentazione);
- Art. 3 (Sperimentatore Principale);
- Art. 4 (Azienda);
- Art. 5 (Dichiarazioni e garanzie);
- Art. 6 (Centro sperimentale)
- Art. 7 (Materiali);
- Art. 8 (Reclutamento dei Pazienti);
- Art. 9 (Farmaco oggetto di Sperimentazione);
- Art. 10 (Proprietà Industriale e Intellettuale);
- Art. 11 (Informazioni Riservate);
- Art. 12 (Dati personali e materiali biologici);
- Art. 13 (Pubblicazioni e uso dei risultati dello Studio);
- Art. 14 (Uso del nome).

Qualora il presente Contratto perda efficacia, per qualunque motivo, prima della sua naturale scadenza, le Parti si adopereranno al meglio al fine di ridurre al minimo ogni disagio o pregiudizio per i Pazienti in Studio.

In caso di risoluzione o recesso anticipato dal presente Contratto da parte di AstraZeneca L'Azienda cesserà immediatamente il reclutamento di Pazienti

in Studio, dandone immediata comunicazione anche allo Sperimentatore Principale, e fornirà tempestivamente ad AstraZeneca tutta la Documentazione dello Studio (fatta eccezione per i documenti che devono essere conservati dall'Azienda ai sensi della normativa vigente), tutte le Informazioni Riservate di AstraZeneca e tutti i Materiali forniti da, o per conto di AstraZeneca in relazione allo Studio, fornendo ogni altra assistenza che si renderà necessaria al fine di garantire una facile e ordinata chiusura dello Studio in armonia con il Protocollo.

Alla scadenza naturale del presente contratto o in caso di recesso anticipato di una delle Parti, (fatta eccezione per il caso di risoluzione del Contratto per inadempimento dell'Azienda ai sensi del presente articolo) AstraZeneca corrisponderà all'Azienda, al ricevimento delle relative fatture e della documentazione di supporto, tutti i costi sostenuti e documentati dall'Azienda in esecuzione dello Studio e fino alla data di scadenza o di comunicazione del recesso, purché essi siano stati preventivamente concordati con AstraZeneca.

Entro trenta (30) giorni dalla cessazione di efficacia del presente Contratto, per qualunque causa essa si verifichi, L'Azienda consegnerà ad AstraZeneca un rendiconto scritto finale relativo a:

- (a) tutti i Pazienti che hanno preso parte allo Studio;
- (b) le visite effettuate sui pazienti e completate in conformità al Protocollo nel corso del presente Contratto;

Entro sessanta (60) giorni dalla consegna o dal ricevimento del rendiconto scritto finale, L'Azienda rimborserà ad AstraZeneca ogni importo pagato in

eccesso da AstraZeneca oppure AstraZeneca pagherà ogni importo aggiuntivo dovuto all'Azienda purché congruamente documentato.

18.CONTRAENTE INDIPENDENTE

Resta convenuto tra le Parti che:

- il presente rapporto intercorre, ad ogni effetto di legge, esclusivamente tra AstraZeneca e L'Azienda;
- AstraZeneca è estranea a rapporti, corrispettivi, funzioni e competenze vigenti tra Istituto e personale addetto alla ricerca (Sperimentatore Principale e Sperimentatori);
- in nessun caso e per nessun effetto i dipendenti o collaboratori dell'Azienda possono essere considerati dipendenti o collaboratori di AstraZeneca;
- AstraZeneca non si assume alcun impegno o responsabilità nei confronti del personale impegnato nell'esecuzione del presente Contratto, sia esso dipendente o meno dell'Azienda.;
- L'Azienda è l'unico responsabile per la supervisione, il controllo, le remunerazioni, gli obblighi assistenziali e previdenziali, la salute e la sicurezza del personale impegnato nell'esecuzione del presente Contratto, sia esso dipendente o meno dell'Azienda medesimo;
- AstraZeneca è sollevata espressamente da qualsiasi pretesa, ragione e azione che dal tale personale dovesse essere avanzata in relazione alla Sperimentazione.

19.CESSIONE DEL CONTRATTO

Nessuna delle Parti potrà cedere il presente Contratto o i diritti o gli obblighi da esso previsti senza il previo assenso scritto dell'altra Parte,

fatto salve le ipotesi di fusione, acquisizione, acquisto di attivi di una delle Parti. In ogni caso AstraZeneca potrà cedere il presente Contratto, nonché i diritti e gli obblighi che gliene derivano: (a) in caso di trasferimento, dei propri diritti sul Farmaco Sperimentale, (b) a qualsivoglia propria controllata.

20.LEGGE APPLICABILE E FORO COMPETENTE

Le Parti convengono che il presente Contratto sia disciplinato dalla Legge Italiana e che per qualsiasi controversia, originata dal presente Contratto o comunque relativa all'efficacia, all'interpretazione e/o esecuzione del presente Contratto, sia competente in via esclusiva Foro di Oristano.

21.COMUNICAZIONI

Tutti gli avvisi, le richieste o le altre comunicazioni consentite o previste dal presente Contratto saranno in forma scritta, faranno esplicito riferimento al presente Contratto e verranno considerati come ricevuti solo se consegnati a mano, inviati per raccomandata A/R, o via fax (con ricevuta di trasmissione confermata dalla Parte destinataria) e indirizzati alle Parti presso le loro sedi legali come riportate nel preambolo del presente Contratto, oppure presso l'eventuale altro indirizzo della Parte in questione che è stato fornito all'altra Parte in conformità al presente Articolo 22. Farà fede la data di effettivo recapito di tali avvisi/comunicazioni. Ogni avviso/comunicazione inviata via fax sarà seguito dalla consegna di una copia, mediante raccomandata A/R nel più breve tempo possibile. Il presente Articolo 21 non ha lo scopo di disciplinare le modalità di ricezione di comunicazioni operative giornaliere che devono intercorrere tra le Parti

nell'ambito dell'adempimento degli obblighi che derivano loro dai termini del presente Contratto.

22. PERMANENZA DEGLI OBBLIGHI CONTRATTUALI

Le Parti convengono che rimarranno obbligate a quanto previsto nel presente Contratto agli articoli 6, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 18, 20, 22, 23, anche dopo la cessazione degli effetti del Contratto, per qualunque causa essa intervenga nella misura necessaria per preservare diritti e obblighi ivi previsti.

23. FORMALIZZAZIONE DI EMENDAMENTI

Il presente Contratto, unitamente alle sue Appendici e all'Accordo di

Riservatezza formalizzato tra AstraZeneca e lo Sperimentatore principale costituisce l'intero accordo tra le Parti contraenti riguardo alla materia che ne è l'oggetto e sostituisce tutti gli eventuali precedenti accordi scritti od orali, riguardo alla materia oggetto del presente Contratto. Ogni emendamento o modifica del presente Contratto dovrà essere in forma scritta e firmato da rappresentanti autorizzati di ciascuna Parte.

24. CONTRADDITTORIETA'

In caso di contraddittorietà tra il presente Contratto e il Protocollo, i termini del Protocollo prevarranno in riferimento alla conduzione dello Studio e al trattamento dei relativi Pazienti; per tutti gli altri aspetti (ivi incluso l'Articolo 15) prevarranno i termini del presente Contratto. In caso di contraddittorietà tra il presente Contratto e l'Accordo di Riservatezza formalizzato tra AstraZeneca e lo Sperimentatore principale, quest'ultimo prevarrà solo per quanto riguarda le informazioni riservate non coperte dal presente Contratto.

25. COPIE

Il presente Contratto potrà essere firmato in due o più copie, ciascuna delle quali verrà considerata un originale, e nel loro insieme tali copie verranno considerate come costituenti un unico e medesimo rapporto contrattuale.

Letto, approvato e sottoscritto.

AstraZeneca SpA

ASL di Oristano

Un Procuratore

Il Direttore Generale

Dr.ssa Flore La Tour

Dr. Mariano Meloni

Per presa visione

Sperimentatore Principale

Dott. Antonio Caddeo

Ai sensi e per gli effetti degli articoli 1341 e 1342 codice civile, si dichiara di approvare specificamente gli articoli: 2 (Conduzione della sperimentazione); 3 (Sperimentatore Principale); 4 (Azienda); 6 (Dichiarazioni e garanzie); 8 (Materiali); 9 (Reclutamento dei Pazienti); 10 (Farmaco oggetto di Sperimentazione); 11 (Corrispettivo); 12 (Proprietà Industriale e Intellettuale); 13 (Informazioni Riservate); 14 (Dati personali e materiali biologici); 15 (Pubblicazione e uso dei risultati dello Studio); 16 (Uso del nome e Assicurazione); 17 (Durata, Risoluzione e Recesso); 19 (Cessione del contratto); 20 (Legge applicabile e foro competente); 22 (Permanenza degli obblighi contrattuali); 23 (Formalizzazione di emendamenti); 24 (Contraddittorietà).

AstraZeneca SpA

ASL di Oristano

Un Procuratore

Il Direttore Generale

Dr.ssa Flore La Tour

Dr. Mariano Meloni

Per presa visione

sperimentatore Principale

Dott. Antonio Caddeo

Appendice A Definizioni

'Accordo di Riservatezza' o **'AR'** sta a indicare l'accordo di riservatezza firmato da e tra lo Sperimentatore Principale e AstraZeneca in relazione allo Studio nella data riportata sulla prima pagina del presente Contratto.

'Autorità Competente' sta a indicare ogni Organismo nazionale oppure sovranazionale che abbia poteri normativi e/o regolatori e che abbia la facoltà di regolare la conduzione dello Studio.

'Background Intellectual Property' sta a indicare ogni diritto di proprietà industriale ed intellettuale che era di proprietà o sotto il controllo, diretto o indiretto, di una Parte prima dell'entrata in vigore del presente Contratto.

'Brochure dello Sperimentatore' sta a indicare la compilazione di tutte le informazioni e i dati clinici e non clinici relativi al Prodotto Oggetto di Sperimentazione.

'Buona Pratica Clinica' o **'GCP'** avrà il significato definito nelle ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice (Linee Guida Tripartite Amonizzate ICH per la Buona Pratica Clinica), sempre nella loro versione più recente.

'Centro Sperimentale o Centro' sta a indicare le strutture indicate nell'Articolo 7. **'Chiusura dello Studio'** sta a indicare la data della ricezione del rapporto di AstraZeneca sulla visita di chiusura dello Studio e del Centro Sperimentale da parte dello Sperimentatore Principale.

'Comitato Etico Indipendente' sta ad indicare il Comitato Etico competente per la valutazione del Protocollo della Sperimentazione (D.M. 12/05/2006).

'Consenso Informato' ha il significato indicato dalle GCP, integrato con le parti richieste in materia di trattamento dei Dati Personali.

'Dati Personali' sta a indicare ogni informazione e dato che è direttamente o indirettamente riferibile a una persona fisica in vita.

'Documentazione dello Studio' sta a indicare tutti i documenti, i conti, le note, i rapporti e i dati, raccolti, generati o utilizzati in relazione allo Studio, in forma scritta, elettronica, ottica o di altro tipo, ivi incluse tutte le osservazioni e le annotazioni originali registrate relative ad attività cliniche, come i CRF e tutti gli altri rapporti e documenti necessari per la valutazione e la ricostruzione dello Studio.

'Farmaco Sperimentale' sta a indicare il Farmaco Sperimentale di AstraZeneca e/o il farmaco comparatore fornito per lo studio in accordo al Protocollo.

'Farmaco Sperimentale di AstraZeneca' o **'Farmaco Sperimentale'** sta a indicare il prodotto medicinale di AstraZeneca che viene studiato o sottoposto a test nell'ambito dello Studio, ivi incluso ogni placebo.

'Imposte Indirette' sta a indicare le imposte sul valore aggiunto ('IVA'), le imposte sulle vendite o altre imposte simili.

'Informazioni Riservate' sta a indicare ogni dato e/o informazione relativo ai termini del presente Contratto, allo Studio (ivi incluso il Farmaco Sperimentale di AstraZeneca e la Documentazione dello Studio), al **Background Intellectual Property**, alla Proprietà Intellettuale di AstraZeneca e alla Proprietà Intellettuale dell'Azienda, che venga, in qualsiasi forma, raccolto, comunicato, analizzato e/o elaborato nel corso dell'esecuzione dello Studio da una delle Parti o altrimenti sviluppato o generato nel corso della fase negoziale e/o di esecuzione del presente contratto. .

'Invenzioni relative al Farmaco Sperimentale di AstraZeneca' o **'Invenzioni'** sta a indicare tutti i nuovi sviluppi relativi al Farmaco Sperimentale di AstraZeneca, ivi inclusi, senza limitazione alcuna, le nuove indicazioni terapeutiche o i nuovi impieghi dello stesso che siano concepiti, generati o altrimenti realizzati dall'Azienda, dallo Sperimentatore Principale o da qualsivoglia Sperimentatore, sia autonomamente che congiuntamente ad altri, nell'ambito dello Studio o comunque in relazione a esso. Al fine di evitare ogni dubbio, le Invenzioni relative al Farmaco Sperimentale di AstraZeneca includono anche ogni nuovo sviluppo relativo a (a) l'attività metabolica, l'attività farmacologica, gli effetti collaterali, il metabolismo, il meccanismo di azione, la sicurezza o le interazioni con altri farmaci del Farmaco Sperimentale di AstraZeneca, o (b) i biomarcatori, i campioni da saggiare, i metodi diagnostici o i prodotti diagnostici che possono essere utilizzati al fine di prevedere la reazione o la resistenza dei pazienti al Farmaco Sperimentale di AstraZeneca o essere utilizzati in qualsivoglia modo al fine di selezionare pazienti per il trattamento con il Farmaco Sperimentale di AstraZeneca.

'Azienda' sta a indicare il centro sperimentale, ivi inclusi tutti i dipendenti, i dirigenti, i funzionari, i consiglieri, i subappaltatori e gli agenti e collaboratori del medesimo.

'Leggi e Requisiti Applicabili' sta a indicare tutte le leggi, le norme e i regolamenti, ivi incluse, senza limitazione alcuna, le norme e le linee guida relative alla conduzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali, nonché le GCP (come definite sotto).

'Materiali' sta a indicare ogni apparecchiatura, materiale (escluso il Prodotto Oggetto di Sperimentazione), documento, dato, software e informazione fornito da o per conto di, o acquistato a spese di, AstraZeneca in relazione allo Studio.

'Materiali Biologici' sta a indicare ogni materiale biologico umano, ivi inclusi, ma non limitatamente a, sangue, tessuti corporali, plasma e ogni altro materiale contenente cellule umane.

'Materiali relativi al Consenso Informato' sta a indicare le informazioni che devono essere fornite ai potenziali Pazienti nell'ambito dello Studio al fine di ottenere il loro Consenso Informato, anche ai sensi del provvedimento dell'Autorità Garante per la protezione dei dati personali del 24 luglio 2008.

'Parte' sta a indicare, singolarmente, AstraZeneca o L'Azienda, e **'Parti'** sta a indicare AstraZeneca e L'Azienda congiuntamente.

'Paziente' sta a indicare una persona reclutata per la partecipazione allo Studio.

Personale del Centro Sperimentale' indica tutti gli studenti, i dipendenti, gli agenti e gli altri soggetti che L'Azienda impiega nello svolgimento dello Studio, ivi inclusi i sub-sperimentatori.

'Proprietà Intellettuale' sta a indicare tutti i diritti sulle idee, invenzioni, scoperte, know-how, dati, database, documentazione, rapporti, materiali, scritti, progetti, software per computer, processi, principi, metodi, tecniche e altre informazioni, ivi inclusi i brevetti, i marchi depositati, i marchi di servizio, le denominazioni commerciali, i progetti registrati, i diritti di progetto, i diritti d'autore e ogni altro diritto o proprietà industriale o intellettuale in ogni parte del mondo, registrati o meno, unitamente al diritto di richiedere la registrazione degli stessi.

'Proprietà Intellettuale dell'Azienda ' sta a indicare tutta la Proprietà Intellettuale diversa dalla Proprietà Intellettuale di AstraZeneca, che viene concepita, generata o altrimenti realizzata dall'Azienda, dallo Sperimentatore Principale o da altri Sperimentatori (diverso da un membro del personale di AstraZeneca) nell'ambito dello Studio o in relazione a esso.

'Proprietà intellettuale di AstraZeneca' sta a indicare la Documentazione dello Studio e qualsivoglia Proprietà Intellettuale che si riferisca comunque al Farmaco Sperimentale di AstraZeneca.

'Protocollo' sta a indicare il protocollo di studio clinico identificato dal codice di studio riportato sulla prima pagina del presente Contratto e che descrive lo Studio, ivi inclusi tutti gli eventuali emendamenti che le Parti possono concordare di volta in volta per iscritto.

'Ricerca Secondaria' sta a indicare una ricerca che supera la, o differisce dalla, ricerca specificata nel Protocollo e include le ricerche genetiche.

'Riunione di Studio' indica le riunioni riguardanti lo Studio a cui lo Sperimentatore Principale e/o il Personale del centro Sperimentale sono inviati da o per conto di AstraZeneca, ivi inclusi a titolo non esaustivo, gli **'Investigator's study meetings'**, **'Study Coordinators meeting'** e/o **'Final results meetings'**.

'Scheda Raccolta Dati' o **'CRF'** sta a indicare un documento stampato (**'CRFs'**), un documento ottico o elettronico (**'CRFe'**) o un database progettato per registrare tutte le informazioni destinate ad AstraZeneca in relazione a ciascun Paziente, come richiesto dal Protocollo.

'Sperimentatore Coordinatore Nazionale' sta ad indicare lo Sperimentatore Principale a cui è stato da AstraZeneca assegnato il compito di coordinare tutti gli Sperimentatori Principali dei centri satelliti partecipanti in Italia a uno studio multicentrico.

'Sperimentatore Principale' sta a indicare la persona identificata nella prima pagina del presente Contratto e incaricata di condurre e coordinare lo Studio per conto dell'Azienda, o qualsivoglia altra persona che le Parti possono concordare come sostituto.

'Sperimentatori' sta a indicare tutti gli studenti, i dipendenti, gli agenti, i collaboratori e le altre persone impiegate dall'Azienda nella conduzione dello Studio.

'Studio' o **'Sperimentazione'** sta a indicare lo studio clinico descritto nel Protocollo.

'Studio Multicentrico' sta a indicare uno studio clinico effettuato seguendo un unico Protocollo, ma condotto presso più centri e per questa ragione condotto da più sperimentatori

Appendice B Corrispettivo

Il corrispettivo per l'esecuzione della Sperimentazione viene fissato nell'importo onnicomprensivo di Euro 3.000,00 (tremila/00) + IVA, per ogni Paziente valutabile che abbia completato lo Studio clinico secondo le modalità previste dal Protocollo. Per Paziente valutabile si intende ciascun Paziente arruolato conformemente ai criteri stabiliti dal Protocollo, che sia sottoposto a tutti i trattamenti e che mantenga, fino al termine della Sperimentazione, le eventuali caratteristiche e requisiti stabiliti dal Protocollo.

Nel caso in cui NON vengano effettuate tutte le visite programmate per ciascun Paziente, AstraZeneca provvederà a sostenere le spese regolarmente fatturate e documentate dall'Azienda per le visite effettivamente eseguite.

L'Azienda non riceverà alcun compenso per i Pazienti arruolati in violazione dei criteri di inclusione e/o esclusione del Protocollo o che non presentino alle visite programmate.

Per quanto riguarda i pazienti erroneamente randomizzati (in violazione dei criteri di inclusione e/o esclusione) ma che, a giudizio di AstraZeneca, debbano proseguire lo studio per ragioni di sicurezza, verrà riconosciuto un corrispettivo pari al 20% + IVA dell'importo indicato in base alle visite effettivamente eseguite. Tale importo è da considerarsi come rimborso forfettario delle spese vive per la gestione del paziente.

AstraZeneca si impegna inoltre a corrispondere all'Azienda Euro 1.500,00 (duemilacinquecento/00) a titolo di rimborso spese per gli oneri di funzionamento del Comitato Etico per la valutazione del protocollo di Sperimentazione.

I corrispettivi dovuti matureranno a favore dell'Azienda in ragione dello stato di avanzamento dello Studio in relazione alle visite effettivamente effettuate e documentate nei confronti dei singoli Pazienti secondo lo schema qui sotto riportato.

Corrispettivi per Paziente:

Visita 1 screening € 300,00 +iva

Visita 2 (randomizzazione) € 450,00 +iva

Visita 3 € 200,00 +iva

Visita 4 € 250,00 +iva

Visita 5 € 250,00 +iva

Visita 6 € 250,00 +iva

Visita 7 € 250,00 +iva

Visita 8 € 250,00 +iva

Visita 9 € 250,00 +iva

Visita di fine trattamento anticipato € 200,00+ iva

Visita di fine trattamento € 350,00 +iva

Corrispettivo totale per paziente completato € 3000,00+iva

Pagamento aggiuntivo per visite AE di follow-up:

Corrispettivo aggiuntivo

Costi generali e spese amministrative: N/A.

Competenze della farmacia: N/A.

Termini di pagamento

i pagamenti verranno effettuati a Azienda A.S.L. 5 di ORISTANO, dati del Conto Corrente :IT92 S 01015 17400 000070188520. Le fatture verranno inviate ad AstraZeneca al seguente indirizzo (riportare il numero di ordine d'ac-

quisto indicato da AstraZeneca): AstraZeneca Spa, Casella Postale 171, 20089 Rozzano Milano.

Scadenze dei pagamenti

il corrispettivo per le prestazioni rese sarà fatturato dall'Azienda entro il 31 dicembre di ogni anno, e AstraZeneca provvederà al pagamento delle fatture ricevute dall'Azienda, entro sessanta giorni dal ricevimento delle stesse.

Nella somma precedentemente indicata sono comprese tutti i costi e corrispettivi, nessuno escluso, previsti dal Protocollo o comunque necessari per l'esatta esecuzione della Sperimentazione, ivi compreso il valore d'uso, deterioramento e consumo delle apparecchiature e dei servizi già esistenti e delle attività amministrative prestate dall'Azienda, nonché quelle per l'impiego del personale occorrente, per l'utilizzo di cose o per qualsiasi altro titolo, che L'Azienda dovrà sostenere per l'esatta esecuzione della Sperimentazione (comprendendo la conservazione della documentazione dello studio a termini di Legge).

Resta inteso che i Farmaci Sperimentali Ticagrelor e Clopidogrel saranno forniti da AstraZeneca nella quantità necessaria all'esecuzione della Sperimentazione, senza alcun onere a carico dell'Azienda, come precisato nell'art. 5 del Contratto. Si precisa inoltre che tutti gli esami di laboratorio verranno effettuati dal laboratorio centralizzato senza alcun onere aggiuntivo da parte dell'Azienda.

Il corrispettivo per le prestazioni rese sarà fatturato dall'Azienda alle scadenze sopra indicate e AstraZeneca provvederà al pagamento delle fatture ricevute dall'Azienda entro sessanta giorni, fine mese, dal ricevimento

delle stesse. Resta inteso che, nei casi in cui venga raggiunto un 'end point' primario, così come definito dal Protocollo, il saldo della cifra prevista per ciascun caso completato sarà effettuato nell'anno in cui tale evento verrà rilevato.

Appendice C Strutture, documentazione e risorse

Pianificazione del reclutamento di Pazienti presso il Centro Sperimentale

Centro Sperimentale: Asl di Oristano

Numero di Pazienti reclutati 20-30

Numero di Pazienti randomizzati 10-20

Primo paziente reclutato entro il: Q4 2013. Primo paziente da reclutare entro 60 giorni dalla data dell'avvenuto espletamento da parte di AstraZeneca delle procedure che consentono l'avvio del reclutamento, secondo quanto riportato nella sezione 3.

Ultimo Paziente completato prima del Q1.2016

Allegato alla Pianificazione del reclutamento dei Pazienti: N/A

Materiali forniti da AstraZeneca

Apparecchiature: Attrezzature per l'allestimento di prelievi di sangue per valutare il poliformismo CYP2C19 sarà fornito dal laboratorio centrale.

Altri materiali: N/A

Assicurazioni /Indennità: N/A

Per misurazione ABI/TBI:

- apparecchiatura con sonda Doppler nel Mhz 5-10
- sfigmomanometro a funzionamento manuale(si sgonfia e si gonfia manualmente) o automatico ma programmabile per consentire una pressione di sgonfiamento pari a 2 mmHg al secondo.

- manicotto per la pressione sanguigna (utilizzato per la registrazione della pressione brachiale) di 12 CM.

- manicotto per la pressione sanguigna (utilizzato per la registrazione della pressione a livello della caviglia) di 10 cm
- manicotto per la pressione arteriosa dell'alluce di 2,5 cm (utilizzato per la misurazione della pressione arteriosa a livello dell'alluce)

DATI SORGENTE, DOCUMENTAZIONE E CONSERVAZIONE

Data Capture Basato su Web ('WBDC') ed Electronic Patient Reported Outcome ('ePRO') System

(AstraZeneca potrà richiedere il completamento di un'indagine di valutazione tecnica del sito al fine di stabilire che il computer e l' hardware a esso associato siano tecnicamente adatti all'uso nell'ambito di uno Studio di Data Capture Basato su Web. Se non applicabile, scrivere NA)

Se Data Capture Basato su Web:

I dati relativi a ogni Soggetto dovranno essere inseriti nelle Schede Raccolta Dati (CRF) entro 3 giorni entro 3 giorni dal completamento di ciascuna visita di studio. Le queries dovrebbero essere risolte in 3 giorni.

Controlli dell'accesso a WBDC e/o al sistema ePRO N/A

L'accesso ai sistemi elettronici utilizzati nell'ambito dello Studio sarà rigorosamente limitato a coloro (Personale del Centro, dipendenti di AstraZeneca, personale del centro di gestione dei dati di AstraZeneca, Pazienti che dipendono dal sistema) che sono stati adeguatamente formati. A ogni utente verrà assegnato un accesso al sistema che sarà riservato unicamente all'utente stesso. Lo Sperimentatore Principale e/o il Personale del Centro

prendono atto del fatto che i codici di accesso ai sistemi/token e password sono ad esclusivo uso personale e non devono essere condivisi e ceduti ad altri, e che la firma elettronica, se utilizzata, è l'equivalente giuridicamente vincolante di una firma tradizionale scritta a mano.

Addestramento ePRO dei Pazienti N/A

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

Se il sistema Rave™ (WBDC) non è disponibile, i dati, dovranno essere inseriti nella cartella clinica. Quando la eCRF sarà disponibile i dati dovranno essere inseriti al più presto. Per l'invio di un SAE, quando la eCRF non è disponibile, lo Sperimentatore deve inviare il form cartaceo (Clinical Study Serious Adverse Event Report Form che trova nell'Investigator Study File) il prima possibile ad un rappresentate AstraZeneca, rispettando le tempistiche previste (1 giorno dalla venuta a conoscenza). Lo Sperimentatore è responsabile per l'inserimento dei dati in eCRF non appena il sistema sarà nuovamente disponibile.

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

REGISTRI E DOCUMENTI

Cartelle Cliniche

Le cartelle cliniche (ospedale/pratica) di ogni Paziente dovranno contenere le informazioni importanti per la sicurezza del Paziente ed essere costantemente aggiornate, al fine di poter verificare i dati dello Studio e garantire un'assistenza continuativa a quest'ultimo. Pertanto, le cartelle

cliniche di ogni Paziente dovranno descrivere con chiarezza almeno:

- che il Paziente sta partecipando allo Studio, (per es. includendo il codice di reclutamento e/o di randomizzazione dello Studio o un'altra identificazione dello Studio);
- che il medico generico/medico di famiglia del Paziente è stato informato/non è stato informato (ed in tale ultimo caso perché non è stato informato) della partecipazione del Paziente allo Studio;
- la data in cui il Consenso Informato scritto è stato ottenuto dal Paziente;
- le malattie (passate e correnti; sia la malattia oggetto dello Studio sia altre, secondo quanto pertinente);
- i trattamenti eventualmente interrotti a causa della partecipazione del Paziente allo Studio;
 - i trattamenti somministrati, ivi incluso il Farmaco Sperimentale, le modifiche di trattamenti durante lo Studio e i momenti in cui sono avvenute le modifiche (per esempio, ' Il soggetto sta ricevendo Ticagrelor 90 mg due volte al giorno e placebo una volta al giorno o Clopidogrel 75 mg una volta al giorno e placebo due volte al giorno, 30 novembre 2012') ;
- le visite effettuate dal Paziente durante lo Studio, ivi incluse quelle finalizzate unicamente allo Studio;
- gli Eventi Avversi Gravi (qualora ve ne siano), ivi incluse le valutazioni del nesso di causalità;
- la data e il motivo dell'interruzione della Sperimentazione;
- informazioni aggiuntive in conformità alle norme e alla pratica locali.

AstraZeneca avrà il diritto di valutare la validità del sistema elettronico utilizzato per i registri medici al fine di garantire un'appropriata Verifica dei Dati Originari

Scheda di Raccolta dati come documento sorgente

N/A

Altri documenti sorgente

Tutti i referti, i tracciati, i risultati di laboratorio o analisi dovranno essere tempestivamente firmati e datati dallo Sperimentatore Principale o dal delegato citato nella tabella deleghe ed archiviati nell'Investigator's Study File

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

Dati sorgente elettronici sull'esito riferito relativo al paziente

N/A

Conservazione dei Documenti di Studio

La Documentazione dello Studio dovrà essere conservata e archiviata per tutta la durata dello Studio e per un periodo di 15 anni dopo la Chiusura del Centro di Studio.

Quando per lo Studio viene utilizzato un sistema WBDC AstraZeneca fornirà allo Sperimentatore Principale copie dei Moduli di Rapporto relativo a Caso del Centro in formato elettronico, unitamente ai dati associati, su un supporto ottico, per es. su un compact disc ('CD') o un disco versatile digitale ('DVD'). I supporti dovranno essere considerati come parte integrante dell'archivio dello Sperimentatore sullo studio, ma potranno essere conservati a parte.

Tool di unblinding (smascheramento) per i casi di emergenza

I codici di trattamento individuale, in cui è indicato il codice di trattamento del paziente

randomizzato, saranno disponibili al Medico(i) od al farmacista(i) sui IVRS/IWRS. Le indicazioni per lo smascheramento saranno descritte nei manuali per gli utenti IVRS/ IWRS che saranno forniti a ciascun centro sperimentale.

Vedere anche la sezione 5.4.2 del Protocollo di Studio.

Appendice D CRO

N/A

Appendice E Politica sulla Pubblicazione di AstraZeneca**POLITICA DI ASTRAZENECA PER LE PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE, TECNICHE E MEDICHE****Owner**

Gonzalez John P

Approvals

Approval reason	Performer	Date
Management approval	Gonzalez John P	2011/08/30

14:44:47

POLITICA DI ASTRAZENECA PER LE PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE, TECNICHE E MEDICHE

QUESTA POLITICA SI APPLICA A TUTTE LE PUBBLICAZIONI A CARATTERE SCIENTIFICO, TECNICO E MEDICO CREATE O PROMOSSE DA ASTRAZENECA E DESCRIVE IL NOSTRO IMPEGNO VOLTO AD UNA POLITICA DI PUBBLICAZIONE ETICA E TRASPARENTE CHE HA COME OBIETTIVO PRIMARIO LA SICUREZZA DEL PAZIENTE

1. Quadro Generale

AstraZeneca si impegna a comunicare le informazioni sui propri prodotti, la ricerca e lo sviluppo secondo modalità precise e obiettive. Queste attività di comunicazione devono essere svolte in modo responsabile ed etico, prendendo in considerazione gli standard esterni pertinenti riguardanti le modalità e il contenuto delle comunicazioni di carattere scientifico e medico. Il nostro interesse principale è la sicurezza del paziente e pertanto viene dedicata un'attenzione speciale per garantire che tutte le informazioni rilevanti siano comunicate chiaramente e con puntualità.

2. Scopo

La politica di AstraZeneca per le Pubblicazioni Scientifiche, Tecniche e Mediche riguarda tutte le pubblicazioni a carattere scientifico, tecnico e medico create o promosse da AstraZeneca. Nell'instaurare collaborazioni di ricerca e sviluppo, l'impegno di AstraZeneca per una pubblicazione trasparente, aperta ed etica sarà comunicato in modo adeguato ai partner esterni.

3. Impegno alla Divulgazione dei Dati

AstraZeneca si impegna a fornire ai pazienti e ai professionisti del settore sanitario informazioni significative sulle sperimentazioni cliniche che sponsorizza e sui propri prodotti, per metterli nelle condizioni di prendere le migliori decisioni possibili di trattamento.

Il nostro impegno viene rispettato:

- fornendo dettagli di (1) tutti gli studi clinici interventistici su volontari sani e pazienti e (2) tutti gli studi osservazionali su volontari sani e pazienti. Questi dati sono forniti sia per prodotti oggetto di studio che immessi sul mercato, sui siti Web accessibili dal pubblico,

<http://www.clinicaltrials.gov/> e <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com>

- pubblicando una sintesi dei risultati, tra cui gli eventi avversi di tutti gli studi clinici registrati per i prodotti immessi sul mercato sul sito Web di AstraZeneca <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com> e sugli altri siti Web, come previsto dalla Legge
- pubblicando una sintesi dei risultati, tra cui gli eventi avversi di tutti gli studi clinici registrati per il prodotto oggetto di studio sul sito Web di AstraZeneca <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com> e su altri siti Web, come previsto dalla Legge,
- pubblicando i protocolli di tutti gli studi clinici sul sito Web di AstraZeneca <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com> nel momento della pubblicazione in una rivista medica

Maggiori informazioni riguardanti la politica di Divulgazione dei Dati di AstraZeneca sono disponibili sul sito: http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/disclosure_commitment.

AstraZeneca utilizza un numero unico di identificazione dello studio (es. codice di studio) per i post sul sito Web e tutte le successive pubblicazioni di studi clinici, allo scopo di accrescere la trasparenza.

4. Pubblicazioni di Ricerche promosse da AstraZeneca

AstraZeneca si impegna alla pubblicazione di risultati importanti dal punto di vista medico, sia positivi che negativi, tratti dalla propria ricerca clinica, su periodici, sottoposti alla recensione di professionisti nel settore. AstraZeneca intende garantire che le pubblicazioni sui periodici biomedici seguano le linee guida stabilite dall'International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) e pubblicate su Uniform Requirements of Ma-

nuscripts Submitted to Biomedical Journals (<http://www.icmje.org>). Va evidenziato che queste linee guida prevedono che il testo contenga una dichiarazione che attesti che la ricerca è stata condotta secondo gli Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (<http://www.wma-net/en/30publications/10policies/b3/index.html>), anche conosciuti come la Dichiarazione di Helsinki. AstraZeneca segue altresì i principi delineati nelle Good Publication Practice Guidelines (GPP2) <http://www.bmj.com/content/339/bmj.b4330.full>

4.1 Accesso ai Dati

Allo scopo di proteggere efficacemente la proprietà intellettuale, ogni collaborazione tra AstraZeneca e terze parti sarà soggetta ad un accordo formale riguardante la titolarità e l'accesso ai dati.

AstraZeneca avrà la responsabilità di garantire la compilazione di una banca dati completa per tutti gli studi clinici promossi dalla stessa. Come parte del processo per l'ottenimento dell'approvazione da parte delle autorità competenti, AstraZeneca crea delle banche dati per tutti gli studi di registrazione, disponibili alle autorità competenti coinvolte.

Gli autori dovranno avere accesso ai dati sugli studi, qualora debbano assumersi la responsabilità del contenuto delle pubblicazioni derivanti da tali studi clinici. Tutti gli sperimentatori che sono autori di una pubblicazione promossa da AstraZeneca riceveranno, su richiesta, accesso alle copie del rapporto sullo studio clinico, il protocollo finale, le tabelle statistiche, i numeri e ogni altra relazione necessaria per la redazione della pubblicazione in programma e, sempre su richiesta, potranno accedere ai dati sullo studio a condizione che la riservatezza del paziente e la

proprietà intellettuale siano adeguatamente tutelate.

AstraZeneca fornirà copia del protocollo, ivi incluso il piano delle analisi statistiche, a ogni periodico che intenda pubblicare il testo e qualora richiesto da quest'ultimo.

4.2 Paternità

AstraZeneca si impegna a garantire che la paternità di tutte le pubblicazioni risponda ai criteri definiti dall'ICMJE, i quali prevedono che: 'Ogni autore debba avere partecipato sufficientemente al lavoro, per assumersi la responsabilità pubblica del contenuto.'

Il credito di paternità dovrà essere fondato su 1) contributi sostanziali alla concezione e al design, o all'acquisizione dei dati, alle analisi e all'interpretazione degli stessi; 2) alla redazione dell'articolo o alla sua revisione critica per contenuti intellettuali significativi; e 3) all'approvazione finale della versione da pubblicare. Gli autori dovranno soddisfare tutte queste 3 condizioni. Ogni autore dovrà dare l'approvazione per l'inclusione del proprio nome nell'elenco degli autori. AstraZeneca ritiene che la sola partecipazione alla raccolta dati o alla redazione del testo non giustifichi la paternità. Inoltre, un autore dovrà essere identificato quale garante, che assume la responsabilità complessiva del testo. Tali condizioni si applicheranno allo stesso modo sia agli sperimentatori esterni sia ai dipendenti di AstraZeneca.

Laddove un grande gruppo multicentrico abbia condotto una sperimentazione, il gruppo dovrà identificare i soggetti che accettano la responsabilità diretta del testo. Tali soggetti dovranno soddisfare pienamente i criteri di paternità sopra definiti. Gli altri membri del gruppo dovranno essere

elencati nei ringraziamenti, come appropriato. La pubblicazione di sottoin-
siemi di dati da parte di singole istituzioni partecipanti alle sperimenta-
zioni multicentriche non dovrà precedere il testo principale e, laddove
sviluppata, dovrà sempre fare riferimento alla pubblicazione principale
dell'intera sperimentazione.

AstraZeneca richiede che tutti gli autori firmino un contratto di paternità
in linea con le Good Publication Practice Guidelines (GPP2) [http://www.b-
mj.com/content/339/bmj.b4330.full](http://www.bmj.com/content/339/bmj.b4330.full)

Inoltre, AstraZeneca non corrisponde onorari agli sperimentatori per la pa-
ternità degli articoli o delle presentazioni di recensione da parte di pro-
fessionisti del settore

4.3 Utilizzo di Scrittori professionisti

AstraZeneca potrà talvolta impiegare scrittori professionisti in campo me-
dico (dipendenti di aziende, consulenti esterni o agenzie di comunicazione)
per assistere nella produzione di pubblicazioni e presentazioni. Gli
scrittori professionisti in campo medico non sono scrittori fantasma e tale
distinzione è stata enfatizzata nelle linee guida GPP:
<http://www.bmj.com/content/339/bmj.b4330.full>

Dovrà essere prestata attenzione al fine di garantire che ogni tale colla-
borazione tra scrittori professionisti e autori in campo medico segua prassi
eticamente accettate:

- L'autore(i) dovrà approvare il contenuto generale e l'orientamento degli articoli prima che siano scritti
- Non dovranno esservi tentativi di influenzare l'opinione dell'auto-
re(i)

- L'autore(i) dovrà approvare la versione finale dell'articolo prima dell'invio al periodico e mantenere la piena responsabilità del suo contenuto
- Il contributo dello scrittore medico e della fonte di finanziamento dovranno essere pienamente riconosciuti in ogni pubblicazione derivante, in linea con il loro livello di contributo apportato.

4.4 Comunicazioni finanziarie Dichiarazione sul conflitto di interessi

AstraZeneca sostiene pienamente l'apertura e la trasparenza e quindi la necessità di tutti gli autori delle pubblicazioni (sia dipendenti di AstraZeneca che collaboratori esterni) di comunicare ogni potenziale conflitto di interessi, ivi inclusi tutti i rapporti finanziari o personali che possano essere percepiti come atti a influenzare il loro lavoro.

5. Riservatezza

AstraZeneca rispetta la riservatezza dei rapporti tra pazienti e professionisti del settore sanitario e si impegna a garantire che il processo di pubblicazione scientifica non costituisca una violazione della riservatezza. Le informazioni aventi carattere identificativo (es. le iniziali, il codice personale) non saranno pubblicate senza il consenso informato del paziente.

Letto, approvato e sottoscritto.

AstraZeneca SpA

Un Procuratore

Dr.ssa Flore La Tour

ASL di Oristano

Il Direttore Generale

Dr. Mariano Meloni

Per presa visione

Sperimentatore Principale

Dott. Antonio Caddeo