



**Azienda Ospedaliera
Istituto Ortopedico
GAETANO PINI**

Deliberazione n. 425

Del 15 NOV. 2013

Atti 183/72/192

Oggetto: autorizzazione ad effettuare, presso la U.O. 1^a Divisione di Ortopedia e Traumatologia dell'Istituto, lo studio clinico protocollo n. ALS-Gd64/001, dal titolo: "Indagine esplorativa della potenziale ritenzione a lungo termine di Gadolinio nelle ossa di pazienti che hanno ricevuto agenti di contrasto contenenti Gadolinio in base alla relativa anamnesi clinica".

IL DIRETTORE GENERALE

Premesso:

- che la Società Ecron Acunova GmbH con sede in Hahnstrasse 70, D-60528 Frankfurt/Main (Germania), intende promuovere, in qualità di Sponsor, lo studio in oggetto;
- che lo Sponsor intende, altresì, effettuare tale studio presso la U.O. 1^a Divisione di Ortopedia e Traumatologia dell'Istituto, sotto la responsabilità del Prof. Costantino Corradini, Dirigente Medico Universitario della U.O. stessa, in qualità di Sperimentatore principale;
- che, pertanto, lo Sponsor ha proposto al Direttore Generale di questa Azienda Ospedaliera di stipulare un apposito contratto, secondo il testo allegato al presente provvedimento, di cui costituisce parte integrante e sostanziale;

vista la nota del 15 maggio 2013, acquisita al protocollo generale aziendale n. 6903, in data 22 maggio 2013, con la quale la sopraccitata Società ha richiesto al Direttore Generale di questa Azienda Ospedaliera di autorizzare il Prof. Costantino Corradini ad effettuare lo studio in oggetto presso la U.O. 1^a Divisione di Ortopedia e Traumatologia dell'Istituto, in qualità di Sperimentatore principale, previa approvazione dello studio stesso da parte del competente Comitato Etico locale;

preso atto:

- che il Prof. Costantino Corradini ha accettato l'incarico di condurre lo studio in oggetto, in qualità di Sperimentatore principale, mediante sottoscrizione del medesimo testo di contratto citato in premessa;
- che il Prof. Costantino Corradini, in quanto responsabile di tale studio, ha provveduto - in conformità al vigente "Regolamento economico aziendale per la destinazione dei proventi derivanti dalla ricerca clinica" - alla stesura e sottoscrizione del relativo "Piano economico-finanziario e di attuazione del progetto di ricerca", che viene allegato al presente provvedimento come parte integrante e sostanziale dello stesso;
- che il competente Comitato Etico locale, nella seduta del 29 maggio 2013, ha espresso conforme parere favorevole all'esecuzione dello studio in oggetto, così come acquisito agli atti n. 183/72/192 presso l'Ufficio di



**Azienda Ospedaliera
Istituto Ortopedico
GAETANO PINI**

Deliberazione n. 425	Del 15 NOV. 2013	Atti 183/72/192
----------------------	------------------	-----------------

Segreteria del Comitato stesso;

precisato che lo studio in oggetto verrà condotto dal Prof. Costantino Corradini:

- secondo le procedure e le modalità previste dal relativo protocollo di studio n. ALS-Gd64/001 e alle determinate condizioni indicate nel testo di convenzione allegato al presente provvedimento;
- in conformità alla normativa vigente in materia di conduzione di studi clinici e in materia di trattamento e protezione dei dati personali nell'ambito di tali studi;
- senza oneri economici a carico di questa Azienda Ospedaliera e del Servizio Sanitario Nazionale;

visti i pareri favorevoli espressi, per quanto di rispettiva competenza, dal Direttore Amministrativo e dal Direttore Sanitario, ai sensi degli artt. 3 e 3bis del d.lgs. 502/92 s.m.i.;

DELIBERA

per i motivi di cui in premessa che qui si intendono integralmente trascritti:

- 1) di autorizzare - su conforme parere favorevole del competente Comitato Etico locale, espresso nella seduta del 29 maggio 2013 - il Prof. Costantino Corradini ad effettuare lo studio in oggetto presso la U.O. 1^ Divisione di Ortopedia e Traumatologia dell'Istituto, in qualità di Sperimentatore principale;
- 2) di approvare, pertanto, il testo del contratto allegato al presente provvedimento, di cui costituisce parte integrante e sostanziale;
- 3) di prendere atto:
 - che il Prof. Costantino Corradini ha accettato l'incarico di condurre lo studio in oggetto, in qualità di Sperimentatore principale, mediante sottoscrizione del medesimo testo di contratto sopraccitato;
 - che il Prof. Costantino Corradini, in quanto responsabile di tale studio, ha provveduto - in conformità al vigente "Regolamento economico aziendale per la destinazione dei proventi derivanti dalla ricerca clinica" - alla stesura e sottoscrizione del relativo "Piano economico-finanziario e di attuazione del progetto di ricerca", che viene allegato al presente provvedimento come parte integrante e sostanziale dello stesso;
 - che il competente Comitato Etico locale, nella seduta del 29 maggio 2013, ha espresso conforme parere favorevole all'esecuzione dello studio in oggetto, così come acquisito agli atti n. 183/72/192 presso



**Azienda Ospedaliera
Istituto Ortopedico
GAETANO PINI**

Deliberazione n. 425	Del 15 NOV. 2013	Atti 183/72/192
----------------------	------------------	-----------------

l'Ufficio di Segreteria del Comitato stesso;

- 4) di precisare che lo studio in oggetto verrà condotto dal Prof. Costantino Corradini:
- secondo le procedure e le modalità previste dal relativo protocollo di studio n. ALS-Gd64/001 e alle determinate condizioni indicate nel testo di convenzione allegato al presente provvedimento;
 - in conformità alla normativa vigente in materia di conduzione di studi clinici e in materia di trattamento e protezione dei dati personali nell'ambito di tali studi;
 - senza oneri economici a carico di questa Azienda Ospedaliera e del Servizio Sanitario Nazionale;
- 5) di specificare che le somme introitate verranno ripartite - in conformità al vigente "Regolamento economico aziendale per la destinazione dei proventi derivanti dalla ricerca clinica" - secondo le indicazioni contenute nel "Piano economico-finanziario e di attuazione del progetto di ricerca", allegato al presente provvedimento;
- 6) di prevedere che gli introiti derivanti dal presente provvedimento saranno contabilizzati nel bilancio preventivo economico, per gli esercizi di competenza, dell'Azienda Ospedaliera;
- 7) di dare atto che il presente provvedimento non comporta oneri a carico dell'Azienda Ospedaliera;
- 8) di dichiarare il presente provvedimento non soggetto a controllo preventivo, ai sensi dell'art. 18, comma 7, della L.R. n. 33/2009;
- 9) di disporre la pubblicazione della presente determinazione, dando atto che la stessa è immediatamente esecutiva, ai sensi dell'art. 18, comma 9, della L.R. n. 33/2009.

IL DIRETTORE GENERALE
(dott. Amedeo Iropiano)

CON I PARERI FAVOREVOLI DI COMPETENZA DEL
DIRETTORE AMMINISTRATIVO
(dott. Renato Malaguti)

DIRETTORE SANITARIO
(dott. Nunzio A. Buccino)

S.S.I. Direzione Medica di Presidio

Si attesta la regolarità amministrativa e tecnica del presente provvedimento.
Responsabile del procedimento e pratica trattata da: dott. Gianluigi Alemani

Alemani Gianluigi



**Azienda Ospedaliera
Istituto Ortopedico
GAETANO PINI**

Deliberazione n. 425	Del 15 NOV. 2013	Atti 183/72/192
----------------------	------------------	-----------------

RELAZIONE DI PUBBLICAZIONE

Si certifica che la presente deliberazione è pubblicata all'Albo Pretorio online di questa Azienda Ospedaliera, per rimanervi affissa per quindici giorni consecutivi.

Milano, li 15 NOV. 2013

S.C. AFFARI GENERALI E LEGALI
L'ASSISTENTE AMMINISTRATIVO
(Maria Cianchella)

L'atto si compone di n. 44 (quarantaquattro) pagine, di cui n. 40 (quaranta) pagine di allegati parte integrante.

**CONTRATTO
PER LO SVOLGIMENTO DI UNO STUDIO CLINICO**

data
riguardante
Protocollo ALS-Gd64/001
(EudraCT n° 2012-001439-30)



Il presente "Contratto" è stipulato tra:

Ecron Acunova GmbH,

Hahnstrasse 70, D-60528 Frankfurt/ Main, Germania, numero registrato: HRB 81264 nel
Registro delle Imprese presso il Tribunale di Frankfurt/ Main, Germania
Legalmente rappresentata dal Dott. Klaus D. Wiedey

(di seguito denominata "SPONSOR")

e

Azienda Ospedaliera Istituto Ortopedico Gaetano Pini

con sede legale in Milano, Piazza Cardinal Ferrari, n. 1
Codice Fiscale n. 80064670153 e Partita I.V.A. n. 00903310159
Legalmente rappresentata dal Direttore Generale, Dott. Amedeo Salvatore Tropiano

(di seguito denominata "ISTITUTO")

e

Prof. Costantino Corradini

Dirigente Medico Universitario della Struttura Complessa di Divisione di Ortopedia e
Traumatologia dell'Istituto.
con indirizzo professionale in Milano, Piazza Cardinal Ferrari, n. 1
in qualità di Sperimentatore principale

(di seguito denominato "SPERIMENTATORE")

(di seguito denominate collettivamente "PARTI")

Premesso:

che lo SPONSOR e un gruppo di Titolari dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio del
prodotto in studio (di seguito denominati collettivamente "GRUPPO") hanno stipulato un
contratto in virtù del quale lo SPONSOR si è impegnato a organizzare e gestire la conduzione, in
conformità con la linea guida ICH-GCP E6, del seguente studio clinico: **"Indagine esplorativa
della potenziale ritenzione a lungo termine di Gadolinio nelle ossa di pazienti che hanno
ricevuto agenti di contrasto contenenti Gadolinio in base alla relativa anamnesi clinica"** (di
seguito denominato "Studio"), come descritto nel Protocollo dello Studio ALS-Gd64/001 (di
seguito denominato "Protocollo")

che la Sinossi del Protocollo e la pagina delle firme del Protocollo sono acclusi al presente
Contratto come Allegato 1.

che lo SPONSOR desidera coinvolgere l'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE nello Studio nel ruolo
qui riferito e che l'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE accettano tale coinvolgimento.

che l'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE sono disposti a condurre lo Studio.

che l'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE possiedono le conoscenze, l'esperienza e le risorse necessarie a condurre lo Studio e hanno accesso, in base alle migliori informazioni in loro possesso, al numero richiesto di soggetti da arruolare nello studio, che soddisfano i criteri di inclusione/esclusione stabiliti nel Protocollo.

Date tali premesse, le PARTI concordano quanto segue:

Articolo 1 (Definizioni)

Ai fini del presente Contratto, le seguenti espressioni avranno il significato ad esse attribuite qui di seguito:

"Evento Avverso"

Con Evento Avverso (AE) si intende qualsiasi manifestazione clinica indesiderata in un paziente o in un Soggetto dello Studio a cui è stato somministrato un prodotto farmaceutico, che non abbia necessariamente un rapporto causale con il trattamento in questione. Un AE può essere quindi qualsiasi segno (incluso un risultato clinico anormale), sintomo o malattia sfavorevole e imprevisto/a, temporaneamente associato/a all'uso del prodotto farmaceutico (sperimentale), sia esso/essa correlato/a o meno al prodotto farmaceutico (sperimentale).

"Eventi Avversi Gravi" / "SAE"

Si tratta di un AE che, a qualsiasi dosaggio, (i) ha conseguenze mortali, (ii) è potenzialmente letale, (iii) richiede ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione esistente, purché di durata non inferiore a 12 ore o l'ospedalizzazione non sia pre-programmata (ad es. standard di cura o per ricovero di sollievo), (iv) ha come conseguenza un'invalidità/inabilità significativa o permanente, (v) è un'anomalia/difetto di nascita congenito/a oppure (vi) è un importante evento medico che, nell'immediato, potrebbe non essere potenzialmente letale o causare la morte o l'ospedalizzazione, ma può comunque mettere in pericolo il paziente o richiedere un intervento medico per impedire il verificarsi di uno o più degli esiti sopra elencati. Eventi NSF-simili (fibrosi sistemica nefrogenica) sono considerati eventi clinicamente importanti e quindi sono inclusi tra i SAE.

"Affiliata"

Qualsiasi soggetto economico che controlli, sia controllato da o si trovi sotto il controllo comune con lo SPONSOR. Ai fini di questa definizione, si considera che un soggetto economico controlli un altro soggetto economico se esso possiede, direttamente o indirettamente, oltre il 50% dei diritti di voto in tale soggetto ovvero la facoltà di amministrare tale soggetto.

"Contratto"

In questo contesto esso è definito come il presente Contratto, che include tutti gli allegati e le modifiche concordate di volta in volta per iscritto dalle Parti.

"Case Report Form (CRF, Scheda di raccolta dei dati)"

Documento stampato, ottico o elettronico, preparato dallo SPONSOR e da completare a cura dello SPERIMENTATORE, concepito per registrare tutte le informazioni che, in base al Protocollo, devono essere riferite allo SPONSOR per ogni Soggetto dello Studio Clinico.

"Studio Clinico"

Parte dello studio clinico a cui si fa riferimento nel Protocollo e in esso descritto, da condurre presso l'ISTITUTO sotto la supervisione e la direzione dello SPERIMENTATORE, in conformità con il Protocollo e nel rispetto delle clausole e delle condizioni del presente Contratto.

"Soggetto dello Studio Clinico"

Persona arruolata (come di seguito definito) nello Studio Clinico, che soddisfa tutti i criteri di inclusione e nessuno dei criteri di esclusione stabiliti nel Protocollo e che ha firmato un Modulo

di Consenso Informato valido, approvato dalla Commissione di Revisione dell'Istituzione/Comitato Etico Indipendente (IRB/EC).

"IRB/EC"

Commissione o Commissioni di Revisione Istituzionale o Comitati Etici in conformità con i Regolamenti.

"Arruolamento"

Screening (invito a potenziali partecipanti allo Studio Clinico, presentazione e discussione delle implicazioni dello Studio Clinico con i potenziali partecipanti allo Studio Clinico, ottenimento della firma dei potenziali partecipanti allo Studio Clinico sul Modulo di Rilascio dei Dati Sanitari ed esame dei potenziali partecipanti allo Studio Clinico da parte dello SPERIMENTATORE, al fine di determinarne l'idoneità in base ai criteri del Protocollo e, qualora un potenziale partecipante allo Studio Clinico sia idoneo alla partecipazione, di nuovo presentazione e discussione delle implicazioni dello Studio Clinico con i potenziali partecipanti allo Studio Clinico e ottenimento della loro firma sul Modulo di Consenso Informato a partecipare allo Studio Clinico) e/o randomizzazione (secondo quanto definito nella Buona Pratica Clinica (di seguito: la "GCP")).

"Modulo di consenso informato"/"ICF"

Modulo preparato dallo SPONSOR e/o in conformità con i Regolamenti (come definiti di seguito), in concerto con lo SPONSOR e l'IRB/EC, approvato dall'IRB/EC e firmato da tutti i Soggetti dello Studio Clinico prima dell'inizio della loro partecipazione.

"Modulo di Rilascio dei Dati Sanitari"

Modulo preparato dallo SPONSOR in conformità con i Regolamenti (come definiti di seguito), approvato dall'IRB/EC e firmato da tutti i potenziali Soggetti dello Studio Clinico, che consente allo Sperimentatore di contattare altri medici all'interno e all'esterno dell'Istituto per ottenere ulteriori informazioni sanitarie.

"Parte"

SPONSOR, ISTITUTO e SPERIMENTATORE e, salvo quanto altrimenti previsto, con "PARTI" si intendono i tre soggetti sopra citati.

"Protocollo"

"Indagine esplorativa della potenziale ritenzione a lungo termine di Gadolinio nelle ossa di pazienti che hanno ricevuto agenti di contrasto contenenti Gadolinio in base alla relativa anamnesi clinica. Studio esplorativo multicentrico, retrospettivo e prospettivamente interventistico, di fase IV (EudraCT n.: 2012-001439-30; Protocollo ALS-Gd64/001; Versione 2.0, 19 dicembre 2012), e successive modifiche da parte dello SPONSOR. Il Protocollo ed eventuali successive modifiche, costituiscono parte vincolante del presente Contratto. Firmando il presente Contratto, l'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE riconoscono di avere ricevuto e riesaminato il testo completo del Protocollo e che lo rispetteranno in modo rigoroso.

"Periodo di reclutamento"

Avrà decorrenza dal mese di Marzo 2013 e durerà 18 mesi, ovvero fino a qualsiasi data successiva stabilita dallo SPONSOR a sua ragionevole discrezione e approvata dalle autorità competenti.

"Regolamenti"

(a) I principi di Buona Pratica Clinica, secondo quanto stabilito nelle rispettive leggi applicabili (ad es. la Direttiva sugli Studi Clinici 2001/20/CE) e le relative leggi di attuazioni in ciascun paese in cui lo Studio viene condotto, (b) la linea guida ICH armonizzata tripartita per la Buona Pratica Clinica (CPMP/ICH/135/95), (c) la Dichiarazione di Helsinki nella sua versione corrente, (d) tutte le leggi e gli standard europei, nazionali, statali e locali applicabili allo Studio, in conformità con qualsiasi legge e/o standard applicabile, tra cui, a titolo puramente esemplificativo, quelli riguardanti la lotta alle frodi assicurative in ambito sanitario, requisiti normativi di documentazione

dello Studio, consenso informato, privacy del paziente, requisiti di revisione etica, archiviazione e conservazione di cartelle cliniche, tutela e privacy dei dati, il Titolo 21 del Codice dei Regolamenti Federali (CFR) - Parte 11 (se applicabile), (e) tutte le leggi anti-corruzione applicabili e (f) i regolamenti e le politiche dell'ISTITUTO, se applicabili.

"Servizi"

I servizi di ricerca e altri servizi che l'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE devono svolgere in conformità con il Protocollo e ai sensi delle clausole del presente Contratto per l'esecuzione dello Studio.

"Stratificazione"

Significa che i Soggetti dello Studio Clinico saranno registrati centralmente tramite un sistema di risposta Web interattivo (IWRs). Questo sistema sarà collegato con l'eCRF (scheda elettronica di raccolta dati) e sarà accessibile 24 ore su 24/7 giorni alla settimana. Ogni Soggetto dello Studio Clinico sarà assegnato a un gruppo di Arruolamento Stratificato definito dal principio attivo dei GdCA (agenti di contrasto contenenti Gadolinio) somministrato (o il controllo), dalla categoria di funzionalità renale (insufficienza moderata o severa, oppure funzionalità renale stabile e GFR > 60 ml/min/1,73 m²) e dalla frequenza di dosaggio (singola / multipla). La conferma dell'Arruolamento del paziente sarà fornita dallo SPERIMENTATORE incaricato dell'Arruolamento e sarà conservata.

"Scadenze"

Le date definite nel presente Contratto e nel Protocollo ed in eventuali successive modifiche agli stessi apportate di comune accordo dallo SPONSOR, dall'ISTITUTO e dallo SPERIMENTATORE.

Articolo 2 Oggetto del Contratto

Ai sensi delle clausole e condizioni del presente Contratto, l'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE accettano di condurre lo Studio su circa n. 10 Soggetti idonei a partecipare allo Studio in conformità con il Protocollo e di adempiere agli obblighi correlati allo Studio, in accordo con quanto concordato con i rispettivi membri del GRUPPO.

Il Protocollo fa parte integrante del presente Contratto. Qualsiasi scostamento dal Protocollo o sua modifica, tra cui, a titolo puramente esemplificativo, qualsiasi indagine o valutazione di parametri clinici o analitici supplementari, richiedono il preventivo consenso scritto dello SPONSOR.

Articolo 3 Diritti e obblighi delle Parti

3.1.

Ai sensi delle clausole e condizioni del presente Contratto, l'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE, svolgeranno e documenteranno lo Studio in rigorosa conformità con (i) il Protocollo, (ii) le clausole e le condizioni del presente Contratto, (iii) tutte le Leggi e Regolamenti applicabili, (iv) i principi etici della Dichiarazione di Helsinki; (v) la Linea Guida ICH Armonizzata Tripartita per la Buona Pratica Clinica e successive modifiche, (vi) le norme generalmente accettate di Buona Pratica Clinica, (vii) i codici etici applicabili nella struttura in cui è condotto lo Studio, (viii) l'Ordinanza tedesca in materia di Buona Pratica Clinica ("GCP-V - GCP-Verordnung") e le pertinenti clausole della Legge tedesca sui Farmaci ("AMG - Arzneimittelgesetz"), (ix) tutti i provvedimenti e mandati delle autorità competenti e dell'IRB e/o dei comitati etici (x) qualsiasi istruzione dello SPONSOR, nella misura in cui ciò non contraddica alcun obbligo di cui ai punti del presente paragrafo.

L'ISTITUTO fornirà adeguate risorse e strutture per lo svolgimento dello Studio Clinico.



3.2.

Lo SPERIMENTATORE otterrà e manterrà in essere (fornendone ragionevole documentazione ed evidenza) tutti i permessi, le approvazioni, le licenze e i consensi informati dei pazienti richiesti dal Protocollo e dai Regolamenti per la conduzione della relativa parte dello Studio ad opera dell'ISTITUTO, dell'IRB/EC e/o di qualsiasi altro organismo autorizzato.

L'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE terranno lo SPONSOR perfettamente informato dello stato di avanzamento di quanto sottoposto all'IRB/EC e, su richiesta, forniranno tutta la corrispondenza relativa. L'ISTITUTO invierà immediata notifica allo SPONSOR qualora l'approvazione dello Studio Clinico da parte dell'IRB/EC sia sospesa, terminata o soggetta ad altre sanzioni da parte di qualsiasi organismo governativo. Lo SPERIMENTATORE dovrà, su richiesta dello SPONSOR, presentare all'IRB/EC tutti i rapporti richiesti e ottenere la revisione continua e l'approvazione da parte dell'IRB/EC, come richiesto dai Regolamenti applicabili.

3.3.

L'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE concordano di fare del proprio meglio per reclutare, nel rispetto delle Scadenze, circa n. 10 Soggetti idonei a partecipare allo Studio in conformità con il Protocollo. L'ISTITUTO garantisce che lo SPERIMENTATORE farà del proprio meglio per arruolare unicamente Soggetti che soddisfino i criteri di Arruolamento di cui al Protocollo e che non arruolerà deliberatamente nessun Soggetto che, secondo il suo migliore giudizio professionale, non soddisfi adeguatamente i criteri di Arruolamento previsti dal Protocollo. Dal momento che lo Studio è multicentrico (che, ai fini del presente Contratto, comporta la partecipazione di almeno un altro istituto), lo SPONSOR può richiedere all'ISTITUTO di interrompere l'Arruolamento in qualsiasi momento e per qualsivoglia ragione con effetto immediato.

Una volta completato un gruppo di Stratificazione, lo SPERIMENTATORE sarà avvisato del completamento dallo SPONSOR e lo SPERIMENTATORE garantirà che, in quel gruppo specifico, non avrà luogo nessun Arruolamento successivo.

3.4.

L'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE svolgeranno lo Studio in modo efficiente, entro le Scadenze e nel rispetto del Protocollo. L'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE riconoscono e concordano che, nello svolgimento dei Servizi connessi con l'esecuzione dello Studio, il tempo è un fattore essenziale. Lo SPERIMENTATORE inoltrerà pertanto, senza indugio, una notifica scritta qualora preveda un ritardo nelle Scadenze stabilite.

3.5.

Né l'ISTITUTO né lo SPERIMENTATORE svolgeranno, nel periodo di validità del presente Contratto, nessun altro studio clinico che possa pregiudicare la loro capacità di condurre lo Studio in linea con il Protocollo. Né l'ISTITUTO né lo SPERIMENTATORE accetteranno o riceveranno finanziamenti per lo Studio da qualsiasi parte diversa dallo SPONSOR. Né l'ISTITUTO né lo SPERIMENTATORE prenderanno parte a qualsiasi altro studio clinico con obiettivo uguale o simile a quello dello Studio.

3.6.

L'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE tuteleranno i diritti e la salute dei Soggetti che partecipano allo Studio in conformità con il Protocollo. Lo SPERIMENTATORE sarà pertanto clinicamente responsabile della salute dei Soggetti che partecipano allo Studio Clinico.

3.7.

L'ISTITUTO garantisce che lo SPERIMENTATORE arruolerà nello Studio soltanto Soggetti che siano stati informati dettagliatamente sulla natura, il significato, le implicazioni e i rischi dello Studio e che abbiano dichiarato il proprio consenso informato scritto, datato e firmato a partecipare allo Studio, nonché a trattare, elaborare e trasferire in modo riservato la documentazione riguardante lo Studio allo SPONSOR, alle autorità competenti e al GRUPPO per finalità commerciali e non commerciali. L'ISTITUTO garantisce inoltre che lo SPERIMENTATORE utilizzerà i Moduli di Rilascio dei Dati Sanitari e i Moduli di Consenso Informato ("ICF") in ottemperanza alle leggi e Regolamenti, locali e nazionali, applicabili, nonché, senza limitazioni, a

qualsiasi approvazione, autorizzazione o raccomandazione da parte delle autorità competenti e dei Comitati Etici / IRB, le quali siano disponibili nelle rispettive lingue nazionali o tradotte da traduttori certificati o qualificati. L'ISTITUTO garantisce infine che lo SPERIMENTATORE opererà affinché i Soggetti partecipanti allo Studio siano identificati sulle Schede di Raccolta Dati, ovvero sulla documentazione equiparabile nell'ambito dell'acquisizione elettronica di dati, esclusivamente mediante pseudonimi o codici individuali, secondo quanto applicabile nel rispettivo paese nel rispetto delle leggi nazionali di tutela dei dati; a tal fine lo SPERIMENTATORE opererà in modo tale che i Soggetti arruolati nello Studio siano identificati mediante le rispettive iniziali almeno fino a 15 anni dal termine dello stesso. Eventuali proposte di modifica al Modulo di Consenso Informato dovranno essere approvati sia dall'IRB/EC che dallo SPONSOR prima dell'applicazione per lo Studio. Tutti i Moduli di Consenso Informato firmati in originale saranno conservati dallo SPERIMENTATORE e saranno resi disponibili per eventuali ispezioni da parte dello SPONSOR, del GRUPPO, di loro rappresentanti o rispettivi incaricati e di qualsiasi organismo o autorità competente.

3.8.

L'eventuale subappalto a terzi degli obblighi contrattuali dell'ISTITUTO e/o dello SPERIMENTATORE è subordinato alla preventiva autorizzazione scritta da parte dello SPONSOR, la cui concessione è di esclusiva discrezione dello stesso. In caso di subappalto, l'ISTITUTO e/o lo SPERIMENTATORE:

- (i) saranno responsabili della stipula di un contratto scritto con il subcontraente contenente clausole che: (a) siano simili alle clausole del presente Contratto, tra cui, a puro titolo esemplificativo, le Scadenze, (b) trasferiscano tutti i diritti riguardanti i Risultati all'ISTITUTO o allo SPERIMENTATORE o allo SPONSOR o al GRUPPO e (c) consentano allo SPONSOR o a terzi incaricati dallo SPONSOR o dal GRUPPO e alle autorità competenti di svolgere audit e ispezioni presso le sedi di tali terze parti, senza limitare in tal modo le responsabilità in materia di audit e ispezioni dello SPONSOR; e
- (ii) saranno responsabili di qualsiasi violazione contrattuale da parte di tale terza parte e continueranno ad avere la piena responsabilità dello svolgimento dello Studio.

3.9.

Lo SPERIMENTATORE è referente dello SPONSOR per quanto riguarda la conduzione dello Studio presso l'ISTITUTO. L'ISTITUTO garantirà che lo SPERIMENTATORE e i Membri del Team dello Studio, se richiesto, partecipino agli incontri e alle teleconferenze dello SPERIMENTATORE condotte nel corso dello Studio Clinico, nella misura richiesta dallo SPONSOR.

3.10.

L'ISTITUTO garantisce che lo SPERIMENTATORE possiede le competenze necessarie a svolgere lo Studio e che soddisfa e continuerà a soddisfare le condizioni stabilite dalle Leggi e dai Regolamenti applicabili alle attività di ricerca clinica oggetto del presente Contratto. In particolare, ma solo a titolo d'esempio, lo SPERIMENTATORE deve possedere due anni di esperienza nella conduzione di studi clinici e pertanto dovrà fornire un curriculum vitae (CV) a dimostrazione di tale requisito; tale CV conterrà l'evidenza dell'attività dello SPERIMENTATORE in ricerche cliniche pertinenti, nonché tutte le esperienze terapeutiche in tal senso condotte fino ad oggi. Il CV dovrà essere firmato e datato. Lo SPERIMENTATORE garantisce che la propria autorizzazione a svolgere la professione medica è perfettamente in regola e che tale autorizzazione non è mai stata sospesa, revocata o altrimenti limitata. Lo SPERIMENTATORE garantisce inoltre di non essere mai stato sottoposto a interdizione né altrimenti precluso alla conduzione di studi clinici da alcuna autorità competente e di non essere attualmente oggetto di nessun provvedimento disciplinare da parte di qualsiasi stato o organismo federale.

3.11.

Lo SPERIMENTATORE deve condurre personalmente lo Studio e supervisionare l'operato del personale coinvolto nello stesso. Lo SPERIMENTATORE non potrà delegare i propri obblighi contrattuali a nessuna terza parte senza la preventiva autorizzazione scritta dello SPONSOR e delle autorità competenti, ove richiesto. Lo SPONSOR ha il diritto di sostituire l'ISTITUTO e/o lo

SPERIMENTATORE qualora venga a conoscenza che lo SPERIMENTATORE non sta assolvendo agli obblighi derivanti dal presente Contratto.

3.12.

Lo SPERIMENTATORE dovrà preparare tempestivamente e conservare cartelle mediche idonee e accurate di ogni Soggetto arruolato nello Studio, registrando tutte le osservazioni e qualsiasi altro dato pertinente allo Studio. Lo SPERIMENTATORE acquisirà i dati clinici relativi allo Studio in modo tempestivo e ordinato, tale da consentire allo SPONSOR un'analisi completa e approfondita dei risultati clinici dello Studio. Lo SPERIMENTATORE riesaminerà e firmerà tempestivamente i moduli utilizzati per l'acquisizione dei dati, tra cui le Schede di Raccolta Dati. Lo SPERIMENTATORE seguirà i Soggetti arruolati nello Studio in conformità con il Protocollo e cercherà attivamente di contattare i Soggetti che interrompano o non portino a termine tutte le procedure previste dal Protocollo. Al termine dello Studio (per interruzione anzitempo o per altra causa), lo SPERIMENTATORE collaborerà con lo SPONSOR e, in particolare, redigerà un apposito rapporto relativo allo Studio, contenente tutti i dettagli riguardanti la metodologia e i risultati, nonché un'analisi dei risultati stessi, traendo le opportune conclusioni.

3.13.

L'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE garantiscono che, in qualsiasi momento durante la conduzione dello Studio, sarà disponibile personale sufficiente a supporto dello stesso. L'ISTITUTO dichiara e garantisce di possedere le strutture, il personale e le risorse necessari a condurre correttamente lo Studio. L'ISTITUTO dichiara e garantisce inoltre che tutte le analisi cliniche eseguite presso l'ISTITUTO saranno svolte da un laboratorio certificato ai sensi dei Regolamenti applicabili e che il personale dell'ISTITUTO coinvolto nello Studio è qualificato e possiede la formazione necessaria per il rispetto del Protocollo e dei Regolamenti applicabili, nonché degli obblighi definiti nel presente Contratto, incluso il tempo sufficiente per erogare i Servizi. Lo SPONSOR avrà il diritto di rifiutare soggetti specifici del personale dell'ISTITUTO adducendo motivazioni ragionevoli, qualora non li ritenga adeguatamente formati e/o qualificati.

3.14.

L'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE informeranno immediatamente lo SPONSOR qualora lo SPERIMENTATORE stesso non sia più in grado di agire in tale veste, per qualsivoglia ragione. In tal caso, lo SPONSOR consentirà all'ISTITUTO di formulare una proposta per il subentro di un nuovo SPERIMENTATORE. Lo SPONSOR avrà soltanto il diritto di sostituire lo SPERIMENTATORE a propria ragionevole discrezione.

3.15.

L'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE dovranno notificare allo SPONSOR, tempestivamente e in conformità con il Protocollo e tutti i Regolamenti, la comparsa di qualsiasi evento avverso (AE) e/o evento avverso grave (SAE). L'ISTITUTO garantisce che lo SPERIMENTATORE rispetterà integralmente quanto disposto nel Protocollo in materia di AE e/o SAE. Lo SPERIMENTATORE contatterà immediatamente lo SPONSOR per riferire qualsiasi AE e/o SAE segnalato da qualsiasi Soggetto arruolato nello Studio, secondo quanto richiesto da tutti i Regolamenti applicabili e dal Protocollo. Lo SPERIMENTATORE presenterà allo SPONSOR tutta la relativa documentazione (ad es. rapporti del laboratorio, riepilogo dei casi di decesso, documentazione chirurgica, ecc.) per ogni AE e/o SAE che verrà segnalato, in conformità con quanto stabilito nel Protocollo. Lo SPERIMENTATORE risponderà a tutte le richieste di informazioni riguardanti il follow-up da parte dello SPONSOR.

3.16.

L'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE dovranno informare tempestivamente lo SPONSOR in merito a qualsiasi ispezione, richiesta scritta e/o visita presso la sede di studio dell'ISTITUTO, siano esse previste o effettive, da parte di qualsiasi autorità competente e inoltrare allo SPONSOR copie di tutta la corrispondenza ricevuta da tale autorità in relazione allo Studio. L'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE adotteranno ogni ragionevole provvedimento al fine di garantire che durante tali visite sia presente un rappresentante dello SPONSOR e del GRUPPO. L'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE concordano e garantiscono che, durante l'eventuale

ispezione da parte di qualsiasi suddetta autorità, riguardante i Servizi e lo Studio, nessuno di loro divulgherà informazioni e documenti di cui non sia richiesta la divulgazione a tali autorità, senza il preventivo consenso scritto dello SPONSOR, consenso che non potrà essere rifiutato o ritardato senza ragione.

3.17.

L'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE consentiranno allo SPONSOR e al GRUPPO di controllare lo svolgimento dello Studio e di ispezionare la sede di studio presso l'ISTITUTO, con un preavviso di 3 (tre) giorni, nel corso del normale orario di lavoro, al fine di determinare se lo Studio sia condotto in conformità con i requisiti di cui al precedente comma 3.1 del presente articolo.

3.18.

Lo SPERIMENTATORE, conserverà presso gli archivi della sede dello ISTITUTO tutti i documenti cartacei e la documentazione elettronica relativi allo Studio, tra cui, a titolo puramente esemplificativo, i documenti originali richiesti dalle linee guida ICH e dalle leggi applicabili allo Studio, per il più lungo dei due periodi di tempo indicati qui di seguito: 1) quindici (15) anni dal termine dello Studio o 2) qualsiasi periodo più lungo di conservazione della documentazione clinica stabilito da leggi, norme o regolamenti locali o nazionali. La documentazione relativa allo Studio dovrà essere conservata in un luogo appropriato e in modo adeguato e l'ISTITUTO dovrà essere informato del luogo in cui la documentazione dello Studio è conservata al fine di garantirne l'immediata disponibilità in caso di richiesta da parte dello SPONSOR, dell'IRB/EC, dell'auditor o delle autorità competente. L'ISTITUTO informerà lo SPONSOR qualora preveda di conservare la documentazione relativa allo Studio in un luogo diverso dai propri uffici. Alla scadenza del periodo di conservazione, l'ISTITUTO non potrà distruggere nessun documento relativo allo Studio senza l'approvazione dello SPONSOR e, su richiesta di quest'ultimo, dovrà trasferire i documenti allo SPONSOR o a una terza parte designata dallo SPONSOR stesso, entro i limiti consentiti per legge. L'ISTITUTO notificherà allo SPONSOR qualsiasi variazione apportata alla documentazione originale (ad es. introduzione o eliminazione di un sistema di registrazione elettronica).

Articolo 4 Compenso e spese

4.1

Come compenso pattuito per la conduzione dello Studio, secondo quanto definito nel presente Contratto, lo SPONSOR verserà all'ISTITUTO l'importo di Euro 1.500,00 (in lettere: millecinquecento Euro) per ogni Soggetto arruolato nello Studio, che risulti completamente valutabile in base al Protocollo e sia stato sottoposto ad intervento di artroprotesi; lo SPONSOR verserà inoltre all'ISTITUTO l'importo di Euro 1.300,00 (in lettere: milletrecento Euro) per ogni Soggetto arruolato nello Studio che sia stato sottoposto ad un secondo intervento di artroprotesi nel periodo di studio, come più specificatamente indicato nell'Allegato 2, qui accluso, che costituisce parte integrante del presente Contratto. Tale importo include anche qualsiasi e tutte le imposte applicabili ovunque e in qualsiasi momento. All'ISTITUTO non saranno pertanto dovuti ulteriori pagamenti diversi da quelli stabiliti nel presente Contratto, se non approvati per iscritto dallo SPONSOR.

4.2.

Resta inteso che il pagamento dell'Onorario Lordo sarà corrisposto dallo SPONSOR mediante bonifico bancario sul C/C n. 009134230351, intestato a: Azienda Ospedaliera Istituto Ortopedico Gaetano Pini, presso Tesoreria Banca Intesa Sanpaolo S.p.A., Cod. ABI: 03069, cod. CAB: 09454, cod. CIN: E, cod. IBAN: IT360306909454009134230351, cod. BIC/SWIFT: BCITIT33XXX.

Le fatture dovranno essere intestate ed indirizzate a:

Ecron Acunova GmbH, Finance Department, Max-Stromeyer-Strasse 168
78467 Konstanz, Germania



4.3.

Per motivi di chiarezza, l'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE riconoscono che tutti i pagamenti saranno eseguiti unicamente dallo SPONSOR e l'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE non potranno presentare nessun ricorso nei confronti del GRUPPO in relazione ai pagamenti dovuti in virtù del presente Contratto.

4.4.

Salvo quanto diversamente concordato per iscritto e approvato dallo SPONSOR, i pagamenti saranno effettuati secondo quanto indicato nell'Allegato 2 al presente Contratto.

4.5.

Nell'esecuzione dei Servizi dovuti in virtù del presente Contratto, resta inteso che l'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE agiscono in qualità di contraenti indipendenti, senza alcuna facoltà di vincolare legalmente il GRUPPO o lo SPONSOR e che lo SPERIMENTATORE agisce in tal senso in qualità di dipendente dell'ISTITUTO e non come dipendente dello SPONSOR o del GRUPPO.

4.6.

Lo SPONSOR ha il diritto di trattenere una parte adeguata dell'importo ancora da versare, qualora i Servizi dovuti in virtù del presente Contratto non siano stati eseguiti secondo quanto previsto contrattualmente. Tale importo non dovrà superare il valore complessivo dei Servizi non correttamente eseguiti e l'ISTITUTO sarà autorizzato a ricevere il pagamento dovuto una volta posto rimedio alla non conformità, purché il ritardo non abbia causato l'inutilità dei Servizi ai fini del presente Contratto e a condizione che sia possibile porre rimedio alla mancata esecuzione dei Servizi in modo retroattivo.

Articolo 5

Revisione normativa, parere del Comitato Etico

5.1.

Fino a quando le PARTI non avranno ottenuto per iscritto tutte le necessarie autorizzazioni da parte dell'Autorità competente (ove previsto) e tutte le approvazioni richieste da parte dai competenti Comitati Etici ("EC") riguardanti i termini e le condizioni dello Studio (tra cui l'approvazione del Protocollo, del Modulo di Rilascio dei Dati Sanitari, del Modulo di Consenso Informato e delle relative istruzioni per l'uso), l'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE non potranno arruolare alcun paziente nello Studio. L'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE garantiscono che non avrà luogo nessun intervento clinico stabilito dal Protocollo in relazione a qualsiasi Soggetto dello Studio fino a quando l'ISTITUTO, lo SPERIMENTATORE, il GRUPPO e lo SPONSOR non avranno avuto la garanzia che siano state ottenute tutte le pertinenti autorizzazioni e approvazioni normative e l'IRB/EC abbia espresso parere favorevole alla conduzione dello Studio.

5.2.

Né l'ISTITUTO, né lo SPERIMENTATORE acconsentiranno ad apportare alcuna modifica al Protocollo richiesta dal Comitato Etico competente senza il preventivo consenso scritto dello SPONSOR. L'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE invieranno tempestivamente allo SPONSOR una copia di tale modifica al Protocollo richiesta dall'IRB/EC competente. Tutte le modifiche al Protocollo saranno apportate dallo SPONSOR e non saranno implementate dall'ISTITUTO o dallo SPERIMENTATORE se non dopo avere ricevuto le necessarie approvazioni normative dell'IRB/EC. Eventuali modifiche al Modulo di Consenso Informato saranno concordate dallo SPONSOR e dallo SPERIMENTATORE e non saranno implementate dall'ISTITUTO o dallo SPERIMENTATORE se non dopo avere ricevuto l'approvazione dell'IRB/EC.

5.3

L'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE invieranno tempestivamente allo SPONSOR copia di tutta la corrispondenza relativa allo Studio Clinico intercorsa con le autorità competenti e l'IRB/EC.

Articolo 6 Tutela dei dati

6.1.

Le PARTI concordano di attenersi alle leggi e ai regolamenti applicabili in materia di tutela dei dati personali.

6.2.

Prima e durante lo svolgimento dello Studio, l'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE possono fornire dati personali riguardanti lo SPERIMENTATORE stesso, il personale dell'ISTITUTO o altri soggetti coinvolti nella conduzione dello Studio, il cui trattamento sarà soggetto alle norme e ai regolamenti nazionali in materia di Privacy. Tali dati personali possono includere nomi, informazioni di contatto, esperienze lavorative, qualifiche, pubblicazioni, percorsi professionali, background formativo, informazioni su rendimento e capacità professionali. L'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE acconsentono all'uso e al trattamento dei loro dati personali da parte del GRUPPO e dello SPONSOR e accettano di ottenere tutti gli ulteriori consensi necessari all'uso e al trattamento dei dati personali del personale dell'ISTITUTO o dello SPERIMENTATORE e di altri soggetti coinvolti nella conduzione dello Studio, per i seguenti scopi specifici: (i) assicurare la corretta conduzione dello Studio; (ii) verifica da parte di un'autorità competente, dello SPONSOR, del GRUPPO o di loro terze parti autorizzate; (iii) soddisfare requisiti legali o normativi; (iv) fornire tali dati a banche dati pubbliche (quali ad es.: clinicaltrials.gov), nonché, nella misura necessaria, ai sensi di legge, ad autorità governative e/o conservare tali dati in banche dati per l'uso in sedi selezionate per future sperimentazioni cliniche. L'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE garantiscono che il loro staff è a conoscenza che i propri dati personali saranno utilizzati, trattati e memorizzati per gli scopi summenzionati.

Articolo 7 Proprietà Intellettuale

7.1.

Con il presente atto, le PARTI concordano che lo SPONSOR manterrà in qualsiasi momento la proprietà dei risultati dello Studio (tra cui tutti i dati, la documentazione e i rapporti), nonché di tutto il know-how, i segreti commerciali, gli sviluppi, le scoperte, le invenzioni, le innovazioni o i miglioramenti (siano essi brevettabili o meno) conseguiti o messi in pratica durante lo svolgimento dello Studio o risultati dall'utilizzo dei dati ricavati dallo Studio, ovvero derivanti dall'esecuzione dei Servizi ai sensi del presente Contratto, da parte dell'ISTITUTO, dei suoi dipendenti o dallo SPERIMENTATORE (di seguito "**Proprietà Intellettuale**") e che l'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE non avranno alcun diritto nei confronti di tale Proprietà Intellettuale, fermo restando quanto disposto obbligatoriamente per legge. A scanso di equivoci, con il presente atto, l'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE accordano allo SPONSOR qualsiasi e tutti i diritti, i titoli e gli interessi a qualsiasi Proprietà Intellettuale, fermo restando quanto disposto obbligatoriamente per legge. Lo SPERIMENTATORE e l'ISTITUTO firmeranno e consegneranno allo SPONSOR tutti i documenti necessari e attueranno tutti gli interventi che possano rendersi necessari per conferire allo SPONSOR tutti i diritti, i titoli e gli interessi nei confronti di detta Proprietà Intellettuale. Lo SPERIMENTATORE e l'ISTITUTO comunicheranno tempestivamente allo SPONSOR l'esistenza di tale Proprietà Intellettuale. Su richiesta dello SPONSOR, lo SPERIMENTATORE e l'ISTITUTO aiuteranno lo SPONSOR a preparare, presentare e perseguire eventuali domande di brevetto; lo SPERIMENTATORE e l'ISTITUTO concordano inoltre di perfezionare e fornire qualsiasi e tutti gli strumenti necessari per consentire allo SPONSOR di predisporre, presentare e perseguire le domande di brevetto in qualsiasi paese.

7.2.

Lo SPERIMENTATORE e l'ISTITUTO garantiscono che tutti i risultati brevettabili ottenuti, anche da dipendenti dell'ISTITUTO, in relazione allo svolgimento dello Studio (di seguito "Invenzioni"), saranno notificati, senza indugio, allo SPONSOR. Se applicabile, con il presente atto, lo

SPERIMENTATORE rinuncia, a favore dello SPONSOR, ai propri diritti di cui alla Sezione 42 n° 2 frase 1 della Legge tedesca sulle Invenzioni dei Dipendenti ("Arbeitnehmererfindergesetz" – "ArbnErfG") e si impegna a notificare senza indugio allo SPONSOR tutte le Invenzioni di cui alla Sezione 5 ArbnErfG, qualora tali Invenzioni siano considerate invenzioni dei dipendenti ("Dienstserfindungen"), ai sensi dell'ArbnErfG. Entro due mesi dal ricevimento della notifica di tale Invenzione, lo SPONSOR comunicherà all'ISTITUTO se intende rivendicare tale Invenzione. Tuttavia l'ISTITUTO potrà rivendicare le Invenzioni che lo SPONSOR ha deciso di rivendicare entro e non oltre quattro (4) mesi dal ricevimento della notifica relativa all'Invenzione da parte dell'inventore. In presenza di Invenzioni, lo SPERIMENTATORE si impegna a notificare allo SPONSOR senza indugio se tale Invenzione è considerata una libera invenzione ("freie Erfindungen") ai sensi dell'ArbnErfG. Se lo SPONSOR ha rivendicato e possiede un'Invenzione ideata dai dipendenti dell'ISTITUTO in relazione allo svolgimento dello Studio secondo quanto previsto nella presente Sezione 7.2, e nella misura in cui l'ISTITUTO dovrà retribuire i propri dipendenti per tale Invenzione per effetto di una rivendicazione valida dei dipendenti stessi, secondo quanto stabilito nella Sezione 9 ArbnErfG e nelle Linee Guida Ufficiali in materia di Retribuzione delle Invenzioni dei Dipendenti ("Amtliche Richtlinien für die Vergütung von Arbeitnehmererfindungen"), lo SPONSOR rimborserà all'ISTITUTO i compensi versati. I dipendenti non avranno diritto a nessun compenso diretto da parte dello SPONSOR.

7.3.

L'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE concordano che qualsiasi e tutte le opere, le raccomandazioni, le consulenze, le osservazioni e le conclusioni formulate, ottenute, generate, conseguite o derivate, direttamente o indirettamente, dall'ISTITUTO e/o dallo SPERIMENTATORE durante l'esecuzione dei Servizi ai sensi del presente Contratto, nello svolgimento dello Studio, ovvero risultanti dall'utilizzo dei dati ricavati dallo Studio, tra cui, a titolo puramente esemplificativo, i dati clinici o di altro tipo (tra cui, ma non solo, materiale scritto e stampato, grafici, materiale video e audio, nonché le informazioni contenute in qualsiasi banca dati informatizzata o in altra forma leggibile su computer), saranno di assoluta ed esclusiva proprietà dello SPONSOR, che sarà libero di utilizzarle come riterrà opportuno per qualsiasi finalità in conformità alla normativa applicabile. L'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE accettano di non rivendicare nessun diritto nei confronti della tecnologia e dei materiali posseduti dallo SPONSOR.

7.4.

All'ISTITUTO o allo SPERIMENTATORE può essere consentito di presentare e pubblicare i dati derivanti dallo Studio in conformità con le politiche di pubblicazione dello SPONSOR e soltanto dopo avere ottenuto l'esplicito consenso scritto da parte dello SPONSOR per tale presentazione o pubblicazione. Qualsiasi materiale destinato alla pubblicazione o alla presentazione sarà preventivamente sottoposto allo SPONSOR per revisione e commento almeno sessanta (60) giorni prima della proposta di pubblicazione. L'ISTITUTO e/o lo SPERIMENTATORE modificheranno il materiale destinato alla pubblicazione o alla presentazione in base ai commenti forniti dallo SPONSOR. L'ISTITUTO e/o lo SPERIMENTATORE concordano inoltre di cancellare le informazioni che lo SPONSOR ha identificato come riservate prima di proporre tale materiale per la pubblicazione o la presentazione. Durante il periodo previsto per la revisione del materiale proposto per la pubblicazione o la presentazione, lo SPONSOR avrà diritto a richiedere di ritardare tale pubblicazione per un periodo fino a sei (6) mesi dalla data in cui il materiale gli è stato presentato per la prima volta; tale clausola ha lo scopo di consentire allo SPONSOR di provvedere affinché siano tutelate le sue informazioni proprietarie e/o i suoi diritti di proprietà intellettuale e know-how. L'ISTITUTO e/o lo SPERIMENTATORE non potranno rifiutare o ritardare senza ragione il loro consenso all'eventuale richiesta da parte dello SPONSOR di un'ulteriore proroga straordinaria nel caso in cui, secondo quanto ragionevolmente ritenuto dallo SPONSOR, le informazioni proprietarie e/o i diritti di proprietà intellettuale e know-how dello SPONSOR potrebbero altrimenti essere compromessi o perduti. Poiché lo Studio è multicentrico, qualsiasi pubblicazione basata sui risultati ottenuti presso il centro (o un gruppo di centri) non potrà avvenire se non dopo la prima pubblicazione multicentrica. Tutti i problemi correlati alla paternità delle pubblicazioni saranno risolti a esclusiva discrezione dello SPONSOR. La paternità e il riconoscimento delle pubblicazioni scientifiche devono essere

coerenti con i principi integrati nei Requisiti Uniformi dell'ICMJE riguardanti i Manoscritti. In caso di presentazione o pubblicazione di tali dati, l'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE saranno vincolati alla clausola di riservatezza di cui all'Articolo 8 del presente Contratto e assoggettati all'obbligo di preservare i diritti dello SPONSOR, secondo quanto stabilito negli Articoli 7.1 e 7.2 e 7.3. qui contenuti.

Tutte le pubblicazioni devono contenere una dichiarazione in cui la creazione dei dati è stata supportata dal GRUPPO. La paternità e il riconoscimento delle pubblicazioni scientifiche devono essere conformi ai principi integrati nei Requisiti Uniformi dell'ICMJE riguardanti i Manoscritti.

7.5.

L'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE non dovranno, e faranno sì che anche il proprio personale rispetti tale requisito, rilasciare interviste o essere coinvolti in altri contatti con i media tra cui, a titolo puramente esemplificativo, quotidiani, emittenti radiotelevisive e Internet, in relazione allo Studio Clinico e ai Prodotti di qualsiasi membro del GRUPPO, senza il preventivo consenso scritto dello SPONSOR. Tale clausola non vieta la pubblicazione, la presentazione o qualsiasi altra divulgazione pubblica in conformità con quanto disposto nell'Articolo 7.4.

7.6.

Gli obblighi contrattuali delle PARTI, stabiliti nel presente Articolo 7, rimarranno validi anche dopo la risoluzione o la scadenza del presente Contratto.

Articolo 8 Riservatezza

8.1.

Riservatezza medica: le PARTI concordano di attenersi ai principi di riservatezza medica in relazione ai Soggetti coinvolti nello Studio. I dati personali non saranno divulgati allo SPONSOR, da parte dell'ISTITUTO o dello SPERIMENTATORE, tranne nei casi in cui ciò risulti direttamente o indirettamente necessario per soddisfare i requisiti del Protocollo o allo scopo di monitorare gli Eventi Avversi o qualsiasi reclamo da parte di un Soggetto arruolato nello Studio. Né lo SPONSOR né il GRUPPO divulgheranno a terzi l'identità di nessun Soggetto dello Studio senza il preventivo consenso scritto del Soggetto stesso. Ai sensi di quanto sopra, il GRUPPO tratterà i dati personali soltanto secondo le istruzioni dello SPONSOR, in conformità con i requisiti di tutti i Regolamenti applicabili. L'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE faranno in modo che i Moduli di Consenso Informato contengano l'approvazione specifica del/della paziente al trasferimento dei propri dati personali a paesi esterni allo Spazio Economico Europeo, ad esempio gli Stati Uniti.

8.2.

Informazioni Riservate: l'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE dovranno trattare in modo strettamente riservato qualsiasi e tutte le informazioni che essi hanno acquisito dal GRUPPO e/o dallo SPONSOR e/o da sue terze parti autorizzate in relazione allo Studio, allo SPONSOR o al GRUPPO, ovvero ai Servizi svolti ai sensi del presente Contratto o del Protocollo e sviluppate dall'ISTITUTO e/o dallo SPERIMENTATORE nell'esecuzione dei Servizi di cui al presente Contratto o nella realizzazione del Prodotto dello Studio (di seguito denominate "**Informazioni Riservate**").

8.3

L'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE si impegnano a non divulgare in qualsiasi momento a terzi le Informazioni Riservate e a consentire l'accesso a tali Informazioni Riservate unicamente ai dipendenti dell'ISTITUTO o ai membri del team dello SPERIMENTATORE, che ne abbiano ragionevolmente necessità per l'assolvimento dei loro compiti ai sensi del presente Contratto e che abbiano firmato accordi di riservatezza contenenti, o altrimenti vincolati da, obblighi di riservatezza che prevedano restrizioni stringenti almeno tanto quanto quelle qui contenute. L'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE concordano di gestire, e faranno in modo che anche i dipendenti dell'ISTITUTO e i membri del team dello SPERIMENTATORE gestiscano le Informazioni Riservate con un ragionevole grado di cura, e accettano di adottare tutte le



precauzioni necessarie e appropriate per tutelare la riservatezza delle Informazioni Riservate e qualsiasi divulgazione involontaria delle stesse. L'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE non utilizzeranno, né consentiranno al rispettivo personale di utilizzare, tali informazioni per qualsiasi finalità diversa dall'assolvimento dei loro obblighi contrattuali.

8.4.

La presente Clausola non si applica a informazioni: (i) che erano note all'ISTITUTO o allo SPERIMENTATORE prima del loro ricevimento da parte del GRUPPO o dello SPONSOR, ricevimento che l'ISTITUTO o lo SPERIMENTATORE siano in grado di dimostrare mediante documenti autentici scritti, (ii) che sono o diventeranno legalmente di dominio pubblico come evidenziato da registrazione pubblica, (iii) che sono legalmente acquisite da terzi aventi il diritto di divulgare tali informazioni, o (iv) di cui è richiesta per legge la divulgazione all'ISTITUTO o allo SPERIMENTATORE, purché l'ISTITUTO e/o lo SPERIMENTATORE inviino un preavviso scritto di tale richiesta in modo che lo SPONSOR abbia l'opportunità di opporsi ad essa.

8.5.

Nulla di quanto qui contenuto sarà interpretato come divieto per lo SPONSOR di riferire in merito allo Studio a un organismo governativo o normativo, né di esercitare i diritti sulle proprie Informazioni nei modi che ritenga opportuni a propria esclusiva discrezione.

8.6.

L'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE concordano che determinati dati personali di identificazione (ad es. nome, indirizzo e numero di telefono dell'ospedale o della clinica, curriculum vitae) possano essere acquisiti dal GRUPPO e/o dallo SPONSOR e trasmessi allo SPONSOR, a sue Affiliate e ai rispettivi agenti in tutto il mondo, per finalità di gestione interna dello Studio. Di conseguenza, tali dati personali possono essere trasmessi in paesi esterni allo Spazio Economico Europeo, ad esempio gli Stati Uniti. Ciò nonostante, l'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE comprendono che lo SPONSOR, nonché le sue Affiliate e i suoi agenti, adotteranno adeguate misure di tutela della Privacy per proteggere tali dati personali. L'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE concordano altresì che il GRUPPO e/o lo SPONSOR, nonché le rispettive Affiliate e terze parti autorizzate, possano anche utilizzare e divulgare dati personali, se richiesto da singoli organismi normativi o dalla legge applicabile, come ad esempio per documentare Eventi Avversi Gravi. Lo SPERIMENTATORE e l'ISTITUTO devono garantire che ogni membro del team dello SPERIMENTATORE sia informato ed accetti quanto stabilito nel presente Articolo 8.6. Previa richiesta scritta, lo SPONSOR fornirà allo SPERIMENTATORE, o a qualsiasi altro membro del suo team, l'accesso ai propri dati personali conservati dallo SPONSOR stesso. Tale soggetto potrà anche richiedere la correzione dei dati che ritenga imprecisi o incompleti.

8.7.

Gli obblighi contrattuali delle PARTI, stabiliti nel presente Articolo 8, rimarranno validi anche dopo la risoluzione o la scadenza del presente Contratto.

Articolo 9 Indennità

9.1.

L'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE saranno responsabili nei confronti dello SPONSOR e difenderanno, esonereranno e preserveranno lo SPONSOR e/o le sue Affiliate e/o dirigenti, funzionari, dipendenti e contraenti in caso di negligenza, condotta illecita dolosa od omissione e/o violazione di uno degli obblighi assunti in virtù del presente Contratto da parte di qualsiasi dipendente o contraente coinvolto dall'ISTITUTO o dallo SPERIMENTATORE in relazione al presente Contratto.

9.2.

Gli obblighi contrattuali delle PARTI, stabiliti nel presente Articolo 9, rimarranno validi anche dopo la risoluzione o la scadenza del presente Contratto.

Articolo 10 Assicurazione

10.1.

Lo SPONSOR garantirà un'adeguata copertura assicurativa in relazione alla propria potenziale responsabilità nei confronti dei Soggetti arruolati nello Studio. A tal fine, lo SPONSOR presenterà all'ISTITUTO, su richiesta, una copia della pertinente polizza assicurativa stipulata, che copra la responsabilità dello SPONSOR nei confronti dei Soggetti arruolati nello Studio, in conformità con la legge nazionale applicabile.

10.2.

Lo SPONSOR manterrà in essere per l'intera durata dello Studio una copertura assicurativa adeguata in relazione alla propria potenziale responsabilità in virtù del presente Contratto.

10.3.

L'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE manterranno una copertura assicurativa per responsabilità professionale e una copertura assicurativa per responsabilità generale (tra cui la responsabilità contrattuale), che non escluda la responsabilità nei confronti dello Studio, sufficiente a coprire gli obblighi contrattuali dell'ISTITUTO e dello SPERIMENTATORE.

10.4.

Nulla di quanto riportato nel presente Articolo 10 potrà essere interpretato come una limitazione o un'esclusione di responsabilità dell'ISTITUTO o dello SPERIMENTATORE in relazione a decesso o lesioni personali derivanti da negligenza o responsabilità professionale da parte dell'ISTITUTO o dello SPERIMENTATORE o di suoi dipendenti, ovvero come limitazione o esclusione di qualsiasi altra responsabilità dell'ISTITUTO o dello SPERIMENTATORE, che non possa essere limitata o esclusa in tal senso per legge.

Articolo 11 Durata e Risoluzione

11.1.

Il presente Contratto entrerà in vigore con decorrenza dalla data di sottoscrizione ad opera di tutte le PARTI e rimarrà pienamente valido ed efficace fino al totale e soddisfacente completamento dei Servizi, ivi previsti, da parte dell'ISTITUTO e dello SPERIMENTATORE.

11.2.

Lo SPONSOR potrà risolvere, con effetto immediato e mediante avviso scritto, il presente Contratto, prima del totale e soddisfacente completamento dei Servizi, ivi previsti, da parte dell'ISTITUTO e dello SPERIMENTATORE, per qualsiasi delle seguenti motivi:

(i)

nel caso in cui il GRUPPO abbia notificato allo SPONSOR la risoluzione del relativo Contratto e/o abbia interrotto qualsiasi ulteriore attività riguardante lo Studio, a prescindere dalla motivazione fornita dal GRUPPO;

(ii)

in caso di violazione continua e/o ripetuta e/o sostanziale di uno qualsiasi degli obblighi contrattuali dell'ISTITUTO e/o dello SPERIMENTATORE. Ai fini del presente Contratto, quanto segue sarà, tra l'altro, considerato violazione sostanziale del presente Contratto:

(a)

qualora l'ISTITUTO e/o lo SPERIMENTATORE non rispettino tutti i Regolamenti normativi;

(b)
qualora l'ISTITUTO e/o lo SPERIMENTATORE impediscano a dipendenti, contraenti o qualsiasi terza parte autorizzata dal GRUPPO e/o dallo SPONSOR l'accesso alla documentazione clinica necessaria per verificare quanto riportato sulle Schede di Raccolta Dati;

(c)
qualora lo SPERIMENTATORE, e i suoi collaboratori o qualsiasi altro soggetto coinvolto nello Studio (ad esclusione dei Soggetti dello Studio) non siano disponibili, previo ragionevole preavviso da parte dello SPONSOR, a incontrare il rappresentante dello SPONSOR nel corso dello Studio, se necessario, per esaminare le informazioni riguardanti lo Studio stesso;

(d)
nel caso in cui l'ISTITUTO o lo SPERIMENTATORE deleghino qualsiasi obbligo contrattuale senza la preventiva approvazione scritta dello SPONSOR;

(e)
qualora le Schede di Raccolta Dati non siano state compilate in modo leggibile e/o non siano state inviate dallo SPERIMENTATORE allo SPONSOR o al suo rappresentante designato, come appropriato, entro trenta (30) giorni dalla data di completamento di ogni Soggetto dello Studio;

(iii)
nel caso in cui lo SPERIMENTATORE non arruoli nessun Soggetto nello Studio entro 60 giorni dalla data della visita iniziale,

(iv)
qualora il GRUPPO e/o lo SPONSOR determinino, previa ragionevole opportunità, che lo SPERIMENTATORE non sia in grado, per qualsivoglia ragione, di agire come tale e/o di svolgere lo Studio in modo soddisfacente, come richiesto dal Protocollo e la propria sostituzione con uno SPERIMENTATORE idoneo non sia eseguita in modo tempestivo;

(v)
qualora il periodo di reclutamento dei Soggetti dello Studio sia interrotto anzitempo per qualsivoglia ragione;

(vi)
qualora l'arruolamento dei Soggetti dello Studio sia interrotto per motivi di sicurezza.

11.3.

Nel caso in cui lo SPONSOR decida di esercitare il proprio diritto alla risoluzione del presente Contratto in linea con quanto disposto nell'Articolo 11.2. del presente Contratto, lo SPERIMENTATORE dovrà, con effetto immediato al ricevimento dell'avviso di risoluzione, interrompere l'Arruolamento dei pazienti nello Studio. Per quanto riguarda i Soggetti dello Studio già arruolati, lo SPERIMENTATORE seguirà esattamente le istruzioni dello SPONSOR, purché la sicurezza medica dei Soggetti stessi non sia pregiudicata da tali istruzioni.

11.4.

I diritti e gli obblighi delle PARTI, in virtù di qualsiasi clausola del presente Contratto, la cui durata sia prevista superiore alla durata del Contratto stesso, tra cui, a titolo puramente esemplificativo, l'Articolo 7 (Proprietà Intellettuale), l'Articolo 8 (Riservatezza), l'Articolo 9 (Assicurazione) e l'Articolo 10 (Indennità), rimarranno in essere malgrado la risoluzione o la scadenza del presente Contratto per qualsivoglia ragione.

11.5.

In caso di risoluzione anzitempo, gli importi dovuti all'ISTITUTO ai sensi del presente Contratto saranno limitati agli onorari pro-rata spettanti in base all'attività effettivamente svolta dallo SPERIMENTATORE sui Soggetti arruolati e trattati nello Studio secondo il Protocollo.

11.6.

L'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE dovranno, a discrezione dello SPONSOR, restituire allo SPONSOR i materiali inerenti lo Studio, ovvero eliminarli in conformità con il Protocollo o le istruzioni scritte impartite dallo SPONSOR.

Articolo 12
Clausole conclusive

12.1.

Né l'ISTITUTO né lo SPERIMENTATORE potranno delegare i propri obblighi o cedere i loro diritti contrattuali senza il preventivo consenso scritto dello SPONSOR.

12.2.

Qualsiasi e tutte le integrazioni e/o le modifiche al presente Contratto dovranno essere eseguite per iscritto, numerate, datate e firmate dai rappresentanti autorizzati di tutte le PARTI.

12.3.

In caso di discordanze tra il Protocollo e le clausole del presente Contratto, ovvero di qualsiasi altro documento ad esso integrato, prevarranno le clausole stabilite nel Protocollo. Per quanto riguarda altre discordanze, prevarrà il presente Contratto.

12.4.

Eventuali controversie derivanti o in relazione al presente Contratto saranno risolte per via amichevole dalle PARTI.

12.5.

La giurisdizione esclusiva per qualsiasi vertenza non risolta per via amichevole tra le PARTI sarà del Tribunale Ordinario di Milano

12.6.

Il presente Contratto e tutte le controversie ad esso correlate saranno esclusivamente disciplinati e interpretati in conformità alle leggi vigenti in Italia.

12.7.

L'invalidità o l'inapplicabilità legale di qualsiasi clausola del presente Contratto non pregiudicherà la validità e/o l'applicabilità delle restanti clausole contrattuali ovvero del Contratto nel suo complesso. In tal caso le Parti sostituiranno la clausola non valida con una clausola valida che meglio esprima l'intento originale.

12.8.

La PARTI concordano che i membri del GRUPPO saranno singolarmente considerati come terza parte beneficiaria del presente Contratto, con pieni benefici e pieni diritti di attuazione. Ad esclusione dei membri del GRUPPO, le PARTI escludono che qualsiasi clausola del presente Contratto possa essere attuata da qualsiasi soggetto che non sia una PARTE contrattuale.

Letto, confermato e sottoscritto:

Per Ecron Acunova GmbH

Il Managing Director of EA and CEO Europe
Dott. Klaus D. Wiedey

City EN 29 OCT 2013
Data

Firma [Signature]

Per l'Azienda Ospedaliera Istituto Ortopedico Gaetano Pini

Il Direttore Generale
Dott. Amedeo Salvatore Tropiano

15 NOV. 2013
Milano Data

Firma [Signature]

Lo Sperimentatore principale
Prof. Costantino Corradini

Milano 6/11/2013
Data

Firma [Signature]

Sinossi del protocollo

**Indagine esplorativa della potenziale
ritenzione a lungo termine di gadolinio nelle ossa
di pazienti che hanno ricevuto
agenti di contrasto contenenti gadolinio
in base alla relativa anamnesi.**

**Studio esplorativo multicentrico, retrospettivo
e prospettivamente interventistico di fase IV**

EudraCT n°: 2012-001439-30

Studio n°: ALS-Gd64/001

Versione 2.0, 19 dicembre 2012

**Ecron Acunova GmbH
Hahnstrasse 70
D-60528 Frankfurt/Main
Germania**

Dichiarazione di riservatezza

Le informazioni contenute nel presente documento sono riservate e di proprietà di Ecron Acunova GmbH (EAG). Resta inteso che le informazioni non saranno divulgate ad alcuna persona o istituzione che non siano gli sperimentatori o i consulenti incaricati della revisione, e il relativo personale, il o i Comitati Etici/la o le Commissioni di Revisione Istituzionale applicabili, le autorità normative e i pazienti di studio, se non previa esplicita autorizzazione da parte di EAG.

1 NOTE GENERALI

Fase clinica	Studio post-autorizzazione all'immissione in commercio / fase IV
Principi attivi dei prodotti in fase di valutazione	<ol style="list-style-type: none">1. Gadobutrolo (Gadovist[®], Gadavist[®] & Gadogra[®]):2. Gadodiamide (Omniscan[®]);3. Acido gadopentetico (Magnevist[®]);4. Acido gadoterico (Dotarem[®] & Magnescope[®]);5. Gadoversetamide (Optimark[®]);6. Acido gadoxetico (Primovist[®], Eovist[®] & EOB-Primovist[®])
Obiettivo/i dello studio	<p>Obiettivo primario</p> <p>Indagare in modo prospettico la potenziale ritenzione a lungo termine di gadolinio nelle ossa di pazienti che hanno ricevuto una dose singola di agenti di contrasto contenenti gadolinio (GdCA), o dosi multiple degli stessi agenti, con insufficienza renale moderata o severa oppure funzionalità renale stabile (velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) > 60 ml/min/1,73 m²) al momento dell'iniezione di GdCA.</p> <p>Obiettivi secondari</p> <ul style="list-style-type: none">• Valutare la concentrazione di gadolinio in campioni di tessuto cutaneo• Valutare le concentrazioni di calcio, fosforo, sodio, ferro, zinco e potassio in campioni di tessuto osseo e cutaneo• Valutare eventuali alterazioni dermatopatologiche in campioni di tessuto cutaneo, che possano essere associate a fibrosi sistemica nefrogenica (NSF)• Descrivere i potenziali co-fattori della NSF, fattori di suscettibilità e trattamenti farmacologici con possibile impatto sul metabolismo osseo
Metodi	<p>Si analizzerà la concentrazione di gadolinio nel tessuto osseo (trabecolare e corticale) e nel tessuto cutaneo mediante spettrometria di massa a plasma accoppiato induttivamente (ICP-MS). Anche la concentrazione di altri analiti (calcio, fosforo, sodio, ferro, zinco e potassio) sarà analizzata mediante ICP-MS oppure, in alternativa, (qualora questo procedimento non risulti soddisfacente durante l'impostazione del metodo) mediante spettroscopia di emissione atomica a plasma accoppiato induttivamente (ICP-AES). L'istopatologia dei campioni di tessuto cutaneo sarà valutata con metodi di routine al microscopio luminoso, tra cui immunocolorazione per CD34, fattore XIIIa e CD68.</p>
Disegno dello studio	Esplorativo, multicentrico, retrospettivo e prospettivamente interventistico.
Trattamento precedente (solo gruppo di prova)	Dosi singole: 0,025 mmol per kg di peso corporeo per l'acido gadoxetico e 0,1 mmol per kg di peso corporeo per tutti gli altri GdCA. Dosi multiple: ogni dose (volume) somministrata in ciascun punto temporale del dosaggio.

Popolazione	La popolazione dello studio è costituita da pazienti sottoposti ad artroprotesi dell'anca o del ginocchio che hanno ricevuto GdCA almeno 3 mesi prima dell'intervento (gruppo di prova) e pazienti sottoposti ad artroprotesi dell'anca o del ginocchio che non hanno ricevuto GdCA (gruppo di controllo).
Numero di pazienti	Circa 350 pazienti, al fine di ottenere 195 pazienti valutabili (per ciascun protocollo).
Numero di centri	Circa 30-35 centri in America (paesi previsti: Stati Uniti e Canada), in Europa (paesi previsti: Francia, Germania, Italia, Polonia, Spagna, Regno Unito e Turchia) e in Asia (paesi previsti: Cina, Giappone, Corea del Sud).
Statistica	<p><u>Numerosità del campione:</u> sono previsti sei gruppi per i principi attivi dei GdCA (gadobutrolo, gadodiamide, acido gadopentetico, acido gadoterico, gadoversetamide e acido gadoxetico). In ciascun gruppo si devono valutare tre categorie di funzionalità renale e due sottogruppi di dosaggio di GdCA (singolo / multiplo). A causa della natura esplorativa dello studio, saranno reclutati almeno 5 pazienti per ciascun sottogruppo. Il numero totale di pazienti arruolati in questa popolazione sarà di almeno 180 soggetti. Il numero di sottogruppi nella popolazione naïve ai GdCA è pari a 3 (secondo la categoria di funzionalità renale). Il numero totale di pazienti naïve ai GdCA sarà pari a 15. Per tale motivo, dovranno essere inclusi nello studio come minimo 195 pazienti.</p> <p><u>Analisi:</u> le variabili primarie e secondarie saranno analizzate in modo descrittivo. Non è previsto nessun test di ipotesi formale. Tutte le tabelle statistiche porranno a confronti tutti i gruppi GdCA in pool nonché ciascun gruppo GdCA separatamente, rispetto al gruppo di controllo. Sarà eseguita un'ulteriore stratificazione a seconda della categoria di funzionalità renale (3 gruppi), delle dosi singole / multiple di tutti i pazienti (2 gruppi) e della combinazione di "funzionalità renale" e "dosi singole / multiple". Il tempo trascorso dal dosaggio di GdCA all'intervento chirurgico sarà classificato e utilizzato per la stratificazione. I dati di sicurezza saranno riportati in forma tabellare. Non sono programmate ulteriori analisi dei sottogruppi, né analisi ad interim.</p>
Programma temporale previsto	Primo paziente - prima visita (FPFV): marzo 2013 Ultimo paziente - ultima visita (LPLV): 18 mesi da FPFV

2 CRITERI DI SELEZIONE DEI PAZIENTI

2.1 Criteri di inclusione

Per essere eleggibile allo studio, ciascun paziente deve soddisfare i seguenti requisiti:

1. Il paziente deve avere almeno 18 anni (o età superiore se prescritto dai regolamenti locali)
2. Per il paziente è programmata un'artroprotesi dell'anca o del ginocchio
3. Secondo il parere clinico dello sperimentatore, è prevista una sufficiente asportazione di tessuto osseo durante la procedura di artroprotesi dell'anca o del ginocchio e una sufficiente presenza di tessuto cutaneo non cicatriziale dal margine dell'incisione chirurgica, tali da consentire il prelievo di campioni
4. Il paziente ha acconsentito a sottoporsi a prelievo di campioni di tessuto osseo e cutaneo al momento della o delle procedure chirurgiche

5. Secondo il parere clinico dello sperimentatore, la procedura chirurgica del paziente e la successiva remissione non subiranno alcuna modifica per effetto delle biopsie cutanee specifiche dello studio
6. Il paziente è pienamente informato in merito allo studio e ha firmato il modulo di consenso informato

Pazienti che hanno ricevuto agenti di contrasto contenenti gadolinio

7. Il paziente appartiene a uno dei seguenti sottogruppi in relazione al numero di dosi di GdCA ricevute e allo stato di funzionalità renale:
 - a) il paziente (numero totale da arruolare = 5) ha un'insufficienza renale severa stabile ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e ha ricevuto un'iniezione di GdCA alla dose standard (0,025 mmol per kg di peso corporeo per l'acido gadoxetico e 0,1 mmol per kg di peso corporeo per tutti gli altri agenti)
oppure
 - b) il paziente (numero totale da arruolare = 5) ha un'insufficienza renale severa stabile ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e ha ricevuto più di un'iniezione dello stesso GdCA
oppure
 - c) il paziente (numero totale da arruolare = 5) ha un'insufficienza renale moderata stabile (eGFR compresa tra 30 e 60 ml/min/1,73 m^2) e ha ricevuto un'iniezione di GdCA alla dose standard (0,025 mmol per kg di peso corporeo per l'acido gadoxetico e 0,1 mmol per kg di peso corporeo per tutti gli altri agenti)
oppure
 - d) il paziente (numero totale da arruolare = 5) ha un'insufficienza renale moderata stabile (eGFR compresa tra 30 e 60 ml/min/1,73 m^2) e ha ricevuto più di un'iniezione dello stesso GdCA
oppure
 - e) il paziente (numero totale da arruolare = 5) ha una funzionalità renale stabile ($\text{eGFR} > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e ha ricevuto un'iniezione di GdCA alla dose standard (0,025 mmol per kg di peso corporeo per l'acido gadoxetico e 0,1 mmol per kg di peso corporeo per tutti gli altri agenti)
oppure
 - f) il paziente (numero totale da arruolare = 5) ha una funzionalità renale stabile ($\text{eGFR} > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e ha ricevuto più di un'iniezione dello stesso GdCA
8. Sono trascorsi almeno 3 mesi tra la dose di GdCA e l'artroprotesi dell'anca o del ginocchio programmata
9. L'anamnesi del paziente relativa ai GdCA, tra cui dose/i, data/e e prodotto/i somministrato/i, è completa e accurata.

Pazienti naive ai GdCA (gruppo di controllo)

10. Il paziente non ha mai ricevuto GdCA prima dell'artroprotesi dell'anca o del ginocchio.
11. Il paziente appartiene a una delle seguenti categorie di funzionalità renale:
 - g) il paziente (numero totale da arruolare = 5) ha un'insufficienza renale severa stabile ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$);

- h) il paziente (numero totale da arruolare = 5) ha un'insufficienza renale moderata stabile (eGFR compresa tra 30 e 60 ml/min/min/1,73 m²);
- i) il paziente (numero totale da arruolare = 5) ha una funzionalità renale stabile (eGFR > 60 ml/min/min/1,73 m²).

2.2 Criteri di esclusione

Nessun paziente può entrare nello studio se viene soddisfatto almeno uno dei seguenti criteri di esclusione:

1. Il paziente ha ricevuto GdCA differenti.
2. Il paziente ha ricevuto GdCA per via intrarticolare o per qualsiasi altra via non endovenosa.
3. Il paziente ha ricevuto o è previsto che riceva GdCA entro 3 mesi dalla data delle procedure di artroprotesi dell'anca o del ginocchio e di prelievo dei campioni di studio.
4. Il paziente ha ricevuto un prodotto sperimentale o ha partecipato a un altro studio clinico entro 30 giorni dall'arruolamento nel presente studio.
5. Paziente per il quale si sospetti, o per il quale sia stata formulata la diagnosi di, tumore osseo al ginocchio/all'anca, patologia ossea metastatica e malattia a carico del midollo osseo del ginocchio/dell'anca.
Nota: i pazienti non devono essere esclusi per altre patologie delle ossa ad eccezione di quelli con un tumore alle ossa come specificato nel criterio di esclusione 5.
6. Paziente con NSF diagnosticata o sospetta alla data dell'arruolamento.
Nota: I pazienti con diagnosi di NSF successiva all'arruolamento non saranno esclusi dallo studio.
7. Il paziente presenta tessuto cicatriziale nella o nelle regioni previste per la o le procedure chirurgiche programmate o nella sede di prelievo di tessuto cutaneo, in misura tale da rendere impraticabile il prelievo di un campione di cute non cicatrizzata.
8. Il paziente ha una stretta relazione con il centro sperimentale: ad es. parente dello sperimentatore, rapporto di dipendenza (ad es. dipendente o studente del centro sperimentale).

3 METODO DI ASSEGNAZIONE DEI PAZIENTI

I pazienti saranno registrati centralmente tramite un sistema di risposta web interattivo (IWRS). Questo sistema sarà collegato con l'eCRF (scheda elettronica di raccolta dati) e sarà accessibile 24 ore su 24/7 giorni alla settimana. Ogni paziente sarà assegnato a un gruppo di arruolamento stratificato definito dal principio attivo degli agenti di contrasto contenenti gadolinio somministrato (o del controllo), dalla categoria di funzionalità renale (insufficienza moderata o severa, oppure funzionalità renale stabile eGFR > 60 ml/min/1,73 m²) e dalla frequenza di dosaggio (singola / multipla). La conferma dell'arruolamento del paziente sarà fornita dal centro incaricato dell'arruolamento e sarà conservata dallo sperimentatore.

4 PRELIEVO E TRATTAMENTO DEI CAMPIONI

4.1 Tessuto osseo

Il tessuto osseo sarà prelevato dall'osso asportato durante la procedura di artroprotesi dell'anca o del ginocchio. Un frammento della testa dell'osso femorale o dell'osso tibiale, a seconda della sede di asportazione durante l'intervento, sarà ulteriormente trattato ex-vivo. Saranno prelevate due porzioni, ciascuna di almeno 15 g, nella sede dell'intervento chirurgico. Presso il laboratorio centrale di bioanalisi, il campione di tessuto sarà ulteriormente manipolato per ottenere due campioni di ciascuna porzione, una costituita da osso trabecolare e l'altra da osso corticale. Si procederà quindi al

rilevamento del peso esatto dei campioni di tessuto osseo, che saranno poi analizzati presso il laboratorio centrale di bioanalisi (per determinare la concentrazione di Gd, Ca, P, Na, Zn, K e Fe).

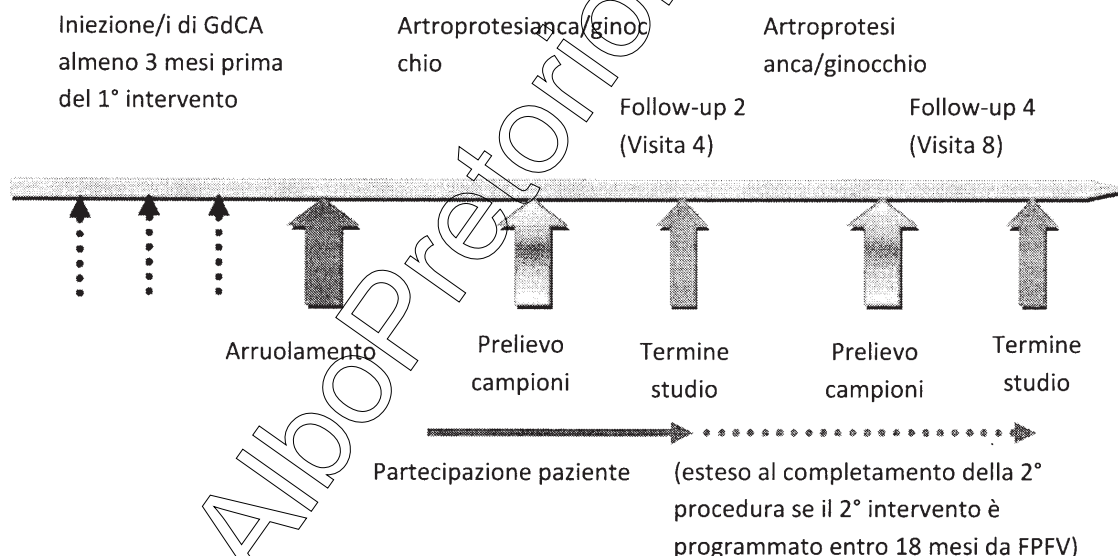
4.2 Tessuto cutaneo

Il tessuto cutaneo sarà prelevato dalla sede dell'incisione eseguita per la procedura di artroprotesi dell'anca o del ginocchio. Si eseguirà il prelievo di un campione lineare parallelo di tessuto da un margine dell'incisione all'altro. Dovrà presentare uno spessore di 2 mm e avere la stessa lunghezza dell'incisione (di solito almeno 10 cm, a seconda della prassi chirurgica). La profondità deve essere quella della cute rispetto alla fascia (4 mm è una stima conservativa; l'incisione lineare non sarà più lunga o più profonda di quanto sarebbe stata senza il prelievo di alcun campione). Dal momento che lo spessore e la profondità degli strati di cute vengono mantenuti costanti, la quantità massima di tessuto cutaneo prelevato è definita dalla lunghezza dell'incisione chirurgica. Si procede quindi alla chiusura della ferita secondo la prassi clinica del centro.

Dal campione lineare si ricavano poi due porzioni di 5 mm di lunghezza ciascuna per la successiva analisi istopatologica, che saranno analizzate nel laboratorio centrale di istopatologia da un dermatologo esperto e indipendente (in cieco), al fine di individuare eventuali alterazioni cutanee associate alla NSF.

Il restante campione lineare sarà suddiviso in due porzioni per la successiva analisi bioanalitica (circa 320 mg di tessuto fresco per ogni porzione). Si procederà quindi al rilevamento del peso esatto delle porzioni così ottenute, che saranno poi analizzate presso il laboratorio centrale di bioanalisi per determinare la concentrazione di Gd, Ca, P, Na, Zn, K e Fe.

5 SVOLGIMENTO DELLO STUDIO



6 PROCEDURE E VALUTAZIONI

6.1 Visita di screening (visita 0)

Lo sperimentatore applicherà i criteri di inclusione ed esclusione (sezioni 2.1 e 2.2) per determinare l'eleggibilità di ciascun paziente candidato all'arruolamento nello studio. I pazienti eleggibili e disposti a partecipare allo studio riceveranno informazioni adeguate e firmeranno un Modulo di Rilascio dei Dati Sanitari, che consente l'esame delle cartelle dei pazienti prima dell'arruolamento.

Durante la visita di screening, sarà eseguito e/o documentato quanto segue:

- data e orario della visita;

- verifica dei criteri di inclusione ed esclusione;
- dati demografici (statura, peso, età, sesso);
- diagnosi secondo l'indicazione dello studio (*specificare la durata, la gravità se richiesto*);
- condizioni renali retrospettive [valore o valori eGFR al momento della prima e (se applicabile) della successiva somministrazione di GdCA, tra cui data o date del prelievo];
- anamnesi relativa ai GdCA, cioè precedente somministrazione di GdCA [nome commerciale del o dei prodotti, data o date di somministrazione, dosaggio e via di somministrazione, nonché peso corporeo del paziente determinato entro 4 settimane dalla somministrazione di GdCA].

I pazienti che soddisfano i criteri di ammissione allo studio saranno sottoposti a visita basale.

Nota: La visita di screening 0 può essere abbinata alla visita basale (visita 1) se fattibile per il centro / il paziente e se conforme ai regolamenti locali

6.2 Visita basale (visita 1)

Durante la visita basale, il paziente firmerà il Modulo di Consenso informato purché sia stata confermata la sua eleggibilità a partecipare allo studio e abbia avuto tutto il tempo necessario per decidere. In seguito, sarà eseguito e/o documentato quanto segue:

- data e orario della visita;
- verifica dei criteri di inclusione ed esclusione (se la visita basale è eseguita separatamente dalla visita di screening 0)
- anamnesi relativa ai GdCA: verifica che nessun GdCA sia stato somministrato tra le due visite (non applicabile se la visita 0 e la visita 1 sono combinate);
- collegamento all'IWRS (mediante sistema eCRF) per l'arruolamento stratificato;
Nota: in caso di gruppo di arruolamento stratificato applicabile completo, il paziente sarà ritirato dallo studio.
- rilevante anamnesi e patologia/e concomitanti (tra cui data della diagnosi), terapie concomitanti (nome commerciale, dose, via di somministrazione, frequenza, date di inizio e termine);
- altra rilevante anamnesi e terapie precedenti dalla prima o prime somministrazioni di GdCA, includendo ove possibile quanto segue:
 - eventi vascolari, trombotici e/o pro-infiammatori;
 - concentrazioni sieriche di calcio, fosforo, sodio, ferro, potassio e zinco;
 - qualsiasi evento che possa avere determinato la mobilitazione del ferro, tra cui terapia farmacologica concomitante a base di ferro;
 - dose cumulativa di eritropoietina;
 - T4 e TSH;
 - trattamenti farmacologici con potenziale impatto sul metabolismo osseo, tra cui terapie farmacologiche croniche a lungo termine (ad es. bifosfonati, estrogeni, calcitonina, calcitriolo, sali di fluoro, vitamina D, corticosteroidi);
- eventi avversi (a partire dalla firma del consenso informato);
- un esame fisico della cute per controllare se vi sono segni clinici di NSF secondo la routine clinica (4).

Oltre alla documentazione generale relativa a malattie concomitanti, nell'anamnesi occorre evidenziare in particolare malattie correlate alle ossa (ad es. osteoporosi, fratture, effetti menopausali sulle ossa, ecc.), ad esclusione di tumore sospetto o diagnosticato alle ossa del ginocchio / dell'anca, patologia ossea metastatica e malattia a carico del midollo osseo del ginocchio/dell'anca (che rappresentano criteri di esclusione).

6.3. Artroprotesi dell'anca o del ginocchio (visita 2)

Il giorno dell'intervento chirurgico, sarà eseguito e/o documentato quanto segue:

- data e orario della visita;
- verifica di eventuali criteri di ritiro;
- anamnesi relativa ai GdCA: verifica che tra le visite non sia stato somministrato nessun GdCA;
- variazioni rilevanti di patologia/e concomitante/i (tra cui data della diagnosi), variazioni rilevanti di terapie concomitanti (nome commerciale, dose, via di somministrazione, frequenza, date di inizio e termine)*;
- AEs eventi avversi;
- prelievo di campioni di tessuto osseo;
- prelievo di campioni di tessuto cutaneo;
- programmazione della data dell'appuntamento successivo o della visita di studio.

6.4 Visita di follow-up 1 (visita 3)

Questa visita deve essere eseguita in combinazione con la prima visita di controllo come di routine della ferita (circa 3-5 giorni dopo l'intervento). Sarà eseguito e/o documentato quanto segue:

- data e orario della visita;
- variazioni rilevanti di patologia/e concomitante/i (tra cui data della diagnosi), variazioni rilevanti di terapie concomitanti (nome commerciale, dose, via di somministrazione, frequenza, date di inizio e termine)*;
- esame della ferita chirurgica per valutare se il processo di guarigione può essere giudicato normale (tutti i risultati devono essere documentati come eventi avversi);
- AEs eventi avversi;
- programmazione della data dell'appuntamento successivo o della visita di studio.

6.5 Visita di follow-up 2 (visita 4)

Questa visita deve essere eseguita entro circa 10-14 giorni (al momento della potenziale rimozione dei punti in normali condizioni di guarigione¹), ma non più tardi di 18 giorni dall'intervento.

Sarà eseguito e/o documentato quanto segue:

- data e orario della visita;
- variazioni rilevanti di patologia/e concomitante/i (tra cui data della diagnosi),
- variazioni rilevanti di terapie concomitanti (nome commerciale, dose, via di somministrazione, frequenza, date di inizio e termine)*;
- esame della ferita chirurgica per valutare se il processo di guarigione può essere giudicato normale (tutti i risultati devono essere documentati come AE eventi avversi);
- eventi avversi;
- termine della documentazione di studio oppure, in caso di programmazione di un secondo intervento all'anca o al ginocchio, data dell'intervento e appuntamento per la 2° visita basale.

AE le variazioni correlate agli eventi avversi o a patologie ossee vanno considerate rilevanti

6.6 2° visita basale chirurgica (visita 5) – se applicabile

Per i pazienti per i quali sia programmata una 2° artroprotesi entro il periodo di studio, sarà eseguito e/o documentato quanto segue:

- data e orario della visita;
- nuovo consenso: al paziente deve essere chiesto di confermare con data corrente e firma che il modulo di consenso scritto è ancora valido;
(Nota: se il paziente non accorda il proprio nuovo consenso, deve essere ritirato dallo studio).
- verifica dei criteri di inclusione ed esclusione;
- anamnesi relativa ai GdCA: verifica che tra le visite non sia stato somministrato nessun GdCA;
- variazioni rilevanti di patologia/e concomitante/i (tra cui data della diagnosi), variazioni rilevanti di terapie concomitanti (nome commerciale, dose, via di somministrazione, frequenza, date di inizio e termine)*;
- AEs eventi avversi;
- esame fisico della cute per accertare l'eventuale presenza di segni clinici di NSF secondo la routine clinica (4).

Oltre alla documentazione generale relativa a malattie concomitanti, occorre evidenziare in particolare malattie correlate alle ossa diverse dall'indicazione dello studio.

6.7 2° intervento all'anca o al ginocchio (visita 6) – se applicabile

Il giorno del secondo intervento chirurgico, sarà eseguito e/o documentato quanto segue:

- data e orario della visita;
- verifica di eventuali criteri di ritiro;
- anamnesi relativa ai GdCA: verifica che tra le visite non sia stato somministrato nessun GdCA;
- variazioni rilevanti di patologia/e concomitante/i (tra cui data della diagnosi), variazioni rilevanti di terapie concomitanti (nome commerciale, dose, via di somministrazione, frequenza, date di inizio e termine)*;
- AEs eventi avversi;
- prelievo di campioni di tessuto osseo;
- prelievo di campioni di tessuto cutaneo;
- programmazione della data dell'appuntamento successivo o della visita di studio.

6.8 Visita di follow-up 3 (visita 7) – se applicabile

Questa visita deve essere eseguita in combinazione con un'ispezione di routine della ferita (circa 3-5 giorni dopo l'intervento). Sarà eseguito e/o documentato quanto segue:

- data e orario della visita;
- variazioni rilevanti di patologia/e concomitante/i (tra cui data della diagnosi), variazioni rilevanti di terapie concomitanti (nome commerciale, dose, via di somministrazione, frequenza, date di inizio e termine)*;
- esame della ferita chirurgica per valutare se il processo di guarigione può essere giudicato normale (tutti i risultati devono essere documentati come eventi avversi);

*Nota: è accettabile qualsiasi altra tecnica di sutura della ferita utilizzata secondo la prassi locale.



-
- AEs eventi avversi;
- programmazione della data dell'appuntamento successivo o della visita di studio.

6.9 Visita di follow-up 4 (visita 8) – se applicabile

Questa visita deve essere eseguita entro circa 10-14 giorni (al momento della potenziale rimozione dei punti in normali condizioni di guarigione²), ma non più tardi di 18 giorni dall'intervento.

Sarà eseguito e/o documentato quanto segue:

- data e orario della visita;
- variazioni rilevanti di patologia/e concomitante/i (tra cui la data della diagnosi), variazioni rilevanti di terapie concomitanti (nome commerciale, dose, via di somministrazione, frequenza, date di inizio e termine)*;
- esame della sede chirurgica per valutare se il processo di guarigione può essere giudicato normale (tutti i risultati devono essere documentati come eventi avversi);
- termine della documentazione di studio.

*Le variazioni correlate a eventi avversi o alla patologia ossea devono essere considerate rilevanti

²Nota: è accettabile qualsiasi altra tecnica di sutura della ferita utilizzata secondo la prassi locale.

www.Albopretoriumline.it

Tabella 1: Programma delle procedure e delle valutazioni

	Visita 0 Visita di screening	Visita 1 (V1) basale (entro 3 giorni da intervento anca/ginocchio)	Visita 2 (V2) 1° interv. anca/ ginocchio (giorno 0)	Visita 3 (V3) Follow-up 1 (3-5 giorni da intervento)	Visita 4 (v4) Follow-up 2 (entro circa 10-14 giorni dall'intervento)	Se applicabile: pazienti sottoposti solo a 2° intervento ad anca/ginocchio			Visita 8 (V8)* Follow-up 4 (entro circa 10- 14 giorni dall'intervento)
Informazioni per il paziente e firma sul Modulo di Rilascio dei Dati Sanitari	X					Visita 5 (V5) basale (entro 3 giorni dall'intervento)	Visita 6 (V6)* 2° intervento (entro 18 mesi da FPFV)	Visita 7 (V7)* Follow-up 3 (3-5 giorni dopo l'intervento)	
Informazione per il paziente, consenso informato scritto		X							
Nuovo consenso informato scritto, se applicabile						X			
Dati demografici	X								
Diagnosi e anamnesi		X				X			
Criteri di inclusione ed esclusione	X	X				X	X		
Stato dei reni (retrospettivo, in relazione alla somministrazione di GdCA)	X								
Anamnesi relativa ai GdCA / verifica dell'anamnesi relativa ai GdCA	X	X	X			X	X	X	X
Collegamento all'IWRS per arruolamento stratificato		X							
Patologie e terapie concomitanti	X	X	X	X	X	X	X		
Parametri specifici dello studio:									
Prelievo di campioni di tessuto osseo			X				X		
Prelievo di campioni di tessuto cutaneo			X				X		
Controllo visivo di ferita/cicatrice			X	X	X	X	X	X	X
Eventi avversi		X	X	X	X	X	X	X	X

* Visite supplementari per pazienti programmati per un secondo intervento ad anca/ginocchio entro il periodo di studio. In caso non sia programmato nessun intervento al completamento della visita 2, lo studio termina alla fine della visita di follow-up 2 (V4)

DECLARATION OF THE INVESTIGATOR / CO-INVESTIGATOR(S)

I have read this study protocol and agree that it contains all the information required to conduct the study. I agree to conduct the study as set forth in this protocol. In particular, I agree to adhere to the moral, ethical and scientific principles governing clinical research as set forth in the current, valid versions of the "Declaration of Helsinki", all applicable national regulatory and legal requirements, and the guidelines for Good Clinical Practice.

Name	Affiliation / Address	Dated Signature

**ALLEGATO 2 AL
CONTRATTO PER L'ESECUZIONE DI UNO STUDIO CLINICO ("Contratto")**

Data
riguardante
lo studio clinico "Bone Skin" ALS-Gd64/001
(EudraCT n° 2012-001439-30)

A titolo di compenso per la conduzione dello studio clinico, lo SPONSOR è tenuto a corrispondere all'ISTITUTO l'importo previsto per i Soggetti di Studio Clinico ("**Trial Subject fee**"), come di seguito specificato.

Le abbreviazioni, le definizioni e l'ortografia nel presente Allegato 2 avranno lo stesso significato definito nel Contratto.

**Articolo 1
Importo previsto per Soggetti di Studio Clinico**

L'importo previsto per i Soggetti di Studio Clinico, che siano stati trattati in conformità con il Protocollo e che risultino essere completamente Valutabili, verrà corrisposto nelle seguenti rate, sulla base delle visite / prestazioni effettivamente eseguite, come di seguito indicato:

Visita / Prestazione	Importo (€)
Visita di screening (Visita 0) Criteri di inclusione/esclusione Dati demografici Diagnosi dell'indicazione di studio qualificante Stato renale retrospettivo Storia GdCA	200
Visita al basale (Visita 1) Reclutamento dei pazienti e consenso informato Verifica dei criteri di inclusione ed esclusione Collegamento a IWRS Anamnesi medica rilevante e malattie concomitanti Eventi avversi Esame obiettivo della pelle	200
Intervento di artroprotesi di anca o ginocchio (Visita 2) Controllo dei criteri di ritiro Storia GdCA: verifica che non sono stati somministrati GdCA fra le visite; Cambiamenti rilevanti nelle malattie concomitanti e terapie degli eventi avversi Prelievo di campioni ossei Prelievo di campioni cutanei	400
Visita di follow-up 1 (Visita 3) Cambiamenti rilevanti nelle malattie concomitanti e terapie Ispezione della ferita chirurgica Eventi avversi	200
Visita di follow-up 2 (Visita 4) Cambiamenti rilevanti nelle malattie concomitanti e terapie Ispezione della ferita chirurgica Eventi avversi	200
Organizzazione dello studio incl.: Gestione dei campioni Incontri regolari con il CRA Corrispondenza Comunicazione, documentazione CRF	300

Ne consegue che, per ogni Soggetto di Studio Clinico, che sia stato trattato in conformità con il Protocollo e che risulti essere completamente Valutabile, lo SPONSOR corrisponderà all'ISTITUTO l'importo totale di € 1.500,00 (in lettere: millecinquecento Euro).

Articolo 2

Importo previsto per Soggetti di Studio sottoposti a 2^a artroprotesi

Per ogni Soggetto di Studio Clinico che verrà sottoposto a 2^a artroprotesi nel periodo di Studio e che sia stato trattato in conformità con il Protocollo e che risulti essere completamente Valutabile, lo SPONSOR corrisponderà all'ISTITUTO l'importo supplementare di € 1.300,00 (in lettere: milletrecento Euro), come di seguito indicato:

Visita / Prestazione	Importo (C)
Visita al basale (Visita 1) Reclutamento dei pazienti e consenso informato Verifica dei criteri di inclusione ed esclusione Collegamento a IWRS Anamnesi medica rilevante e malattie concomitanti Eventi avversi Esame obiettivo della pelle	200
Intervento di artroprotesi di anca o ginocchio (Visita 2) Controllo dei criteri di ritiro Storia GdCA: verifica che non sono stati somministrati GdCA fra le visite; Cambiamenti rilevanti nelle malattie concomitanti e terapie degli eventi avversi Prelievo di campioni ossei Prelievo di campioni cutanei	400
Visita di follow-up 1 (Visita 3) Cambiamenti rilevanti nelle malattie concomitanti e terapie Ispezione della ferita chirurgica Eventi avversi	200
Visita di follow-up 2 (Visita 4) Cambiamenti rilevanti nelle malattie concomitanti e terapie Ispezione della ferita chirurgica Eventi avversi	200
Organizzazione dello studio incl.: Gestione dei campioni Incontri regolari con il CRA Corrispondenza Comunicazione, documentazione CRF	300

Ne consegue che per ogni Soggetto di Studio Clinico che verrà sottoposto a 2^a artroprotesi nel periodo di Studio Clinico in conformità con il Protocollo e che risulti essere completamente Valutabile, lo SPONSOR corrisponderà all'ISTITUTO l'importo previsto di € 1.300,00 (in lettere: milletrecento Euro) in aggiunta all'importo previsto per i Soggetti di Studio di cui all'Articolo 1, per un ammontare complessivo pari a € 2.800,00 (in lettere: duemilaottocento Euro).

Articolo 3

Importo previsto per i Soggetti di Studio non completamente Valutabili

L'importo previsto per i Soggetti di Studio di cui agli Articoli 1 e 2 verrà ridotto nei seguenti casi:

I Soggetti di Studio Clinico che sono usciti dallo studio o i Soggetti di Studio Clinico che non possono essere valutati (drop-out) verranno pagati pro rata secondo il programma di visite/prestazioni specificato agli Articoli 1 e 2 per le prestazioni già eseguite, a condizione che i trattamenti effettuati siano stati completamente documentati e possano essere valutati.

Nel caso in cui il drop-out sia causato da una violazione dei termini del Protocollo per un atto di negligenza o di omissione da parte dell'ISTITUTO/SPERIMENTATORE (fra cui, ma senza pretesa di eshaustività, mancato rispetto dei criteri di inclusione), non saranno dovuti né gli importi previsti per i Soggetti di Studio né altri pagamenti.

Articolo 4 Costi aggiuntionali

Lo SPONSOR rimborserà all'ISTITUTO le seguenti spese, non coperte dal Trial Subject Fees

Lo SPONSOR rimborserà allo SPERIMENTATORE, previa approvazione scritta, ragionevoli spese di trasferta e alloggio che lo stesso ha sostenuto in connessione con la partecipazione al meeting su richiesta dello SPONSOR.

Non verrà rimborsata l'imposta sul valore aggiunto su fatture relative a costi aggiuntionali qualora il destinatario della fattura abbia diritto a ricevere un credito d'imposta su detta fattura.

I costi aggiuntionali verranno rimborsati dallo SPONSOR secondo il rispettivo importo netto senza generare costi generali o altri ricarichi.

Articolo 5 Fatturazione

Non saranno dovuti in alcun caso, né all'ISTITUTO né allo SPERIMENTATORE, altri pagamenti oltre al Trial Subject Fees ai sensi degli Articoli 1-3 e ai costi aggiuntionali ai sensi dell'Articolo 4 del Contratto.

Lo SPONSOR ha il diritto di trattenere fino al 25% del Trial Subject Fees finché non abbia ricevuto tutte le CRF e non siano state chiarite tutte le questioni inerenti i dati in esse contenuti e finché non sia stato creato un preciso database per lo studio clinico.

Le fatture menzioneranno il riferimento **"(665) Bone Skin"**. Dovranno essere inviate dall'ISTITUTO allo SPONSOR su base regolare e dovranno essere intestate a

Ecron Acunova GmbH
Finance Department
Max-Stromeyer-Strasse 168
78467 Konstanz
Germania

Tutte le imposte sul reddito, le riscossioni, le sopratasse, le ritenute o altri oneri simili imposti su eventuali importi pagati all'ISTITUTO secondo il presente contratto saranno di responsabilità dell'ISTITUTO e lo SPONSOR non sarà responsabile per la trattenuta di dette tasse. I pagamenti dovranno essere perfezionati sul conto specificato dell'ISTITUTO, indicando il numero di fattura.

I pagamenti ai sensi del presente Contratto dovranno essere effettuati entro 30 giorni dal ricevimento di una corrispondente fattura. I costi aggiuntionali ai sensi dell'Articolo 4 saranno esigibili 30 giorni dopo il ricevimento della documentazione giustificativa con ricevute allegate.

Su richiesta, l'ISTITUTO/SPERIMENTATORE fornirà un adeguato elenco di controllo dettagliato e la documentazione per tutti i pagamenti insoluti. Lo SPONSOR ha il diritto di trattenere i pagamenti finché non abbia ricevuto detta documentazione dettagliata.

PIANO ECONOMICO-FINANZIARIO E DI ATTUAZIONE DEL PROGETTO DI RICERCA CLINICA

- ☐ sperimentazione clinica di medicinale
- ☐ sperimentazione clinica di dispositivo medico
- ☒ studio clinico multicentrico, retrospettivo e prospettico
- ☐ studio di ricerca genetica
- ☒ sponsorizzata/o (non a fini di lucro)
- ☐ spontanea/o (no-profit)

INFORMAZIONI GENERALI

Codice: ALS-Gd64/001

Titolo: "Indagine esplorativa della potenziale ritenzione a lungo termine di Gadolinio
nelle ossa di pazienti che hanno ricevuto agenti di contrasto contenenti
Gadolinio in base alla relativa anamnesi clinica"

Promotore (Sponsor):

Prodotto in studio: Gadolinio (mezzo di contrasto per RM)

Indicazione terapeutica: diagnosi clinica di affezioni delle parti molli

Responsabile della ricerca: Prof. Costantino Corradini

Unità Operativa: 1^ Divisione di Ortopedia e Traumatologia

Fase dello studio: IV

Numero di pazienti da arruolare: 10 circa

Durata dello studio: 18 mesi

BUDGET

(al netto della trattenuta fissa pari al 15 % per spese generali e oneri vari aziendali
come da Regolamento economico aziendale - prg. 4.2, lett. C)

Stanziamento economico per paziente: € 1.500,00

Stanziamento economico complessivo: € 15.000,00 -15% = € 12.750,00

PERSONALE COINVOLTO

(Impiego in termini di ore di coloro che vengono coinvolti attivamente nel progetto di ricerca clinica)

Quadro A - PERSONALE STRUTTURATO									
----------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

NOME E COGNOME	QUALIFICA	UNITA' OPERATIVA	N° ORE MENSILI	N° ORE ANNUE	TOTALE ORE
Prof. Costantino Corradini			4	48	72
Dott. Daniele Bonfanti			1	12	18
Dott.ssa Laura Peretto			1	12	18
Dott. Pierfilippo Bottiglia			1	12	18
			TOTALE		126

Quadro B - PERSONALE NON STRUTTURATO

NOME E COGNOME	QUALIFICA	UNITA' OPERATIVA	N° ORE MENSILI	N° ORE ANNUE	TOTALE ORE
			TOTALE		

TOTALE ORE	126
------------	-----

TOTALE ORE	126
------------	-----

PRESTAZIONI SANITARIE	
1	1
2	2
3	3
4	4
5	5
6	6
7	7
8	8
9	9
10	10
11	11
12	12
13	13
14	14
15	15
16	16
17	17
18	18
19	19
20	20
21	21
22	22
23	23
24	24
25	25
26	26
27	27
28	28
29	29
30	30
31	31
32	32
33	33
34	34
35	35
36	36
37	37
38	38
39	39
40	40
41	41
42	42
43	43
44	44
45	45
46	46
47	47
48	48
49	49
50	50
51	51
52	52
53	53
54	54
55	55
56	56
57	57
58	58
59	59
60	60
61	61
62	62
63	63
64	64
65	65
66	66
67	67
68	68
69	69
70	70
71	71
72	72
73	73
74	74
75	75
76	76
77	77
78	78
79	79
80	80
81	81
82	82
83	83
84	84
85	85
86	86
87	87
88	88
89	89
90	90
91	91
92	92
93	93
94	94
95	95
96	96
97	97
98	98
99	99
100	100

(in termini di costi previsti per prestazioni sanitarie da effettuare nell'ambito del progetto di ricerca clinica)

Quadro C - CARDIOLOGIA

COD. PRESTAZIONE	DESCRIZIONE PRESTAZIONE	QUANTITA'	COSTO
		TOTALE	

Quadro D - RADIOLOGIA - DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

[illegible]

Quadro E - LABORATORIO ANALISI

COD. PRESTAZIONE	DESCRIZIONE PRESTAZIONE	QUANTITA'	COSTO
		TOTALE	

PRESTAZIONI SANITARIE	
1	2
3	4
5	6
7	8
9	10
11	12
13	14
15	16
17	18
19	20
21	22
23	24
25	26
27	28
29	30
31	32
33	34
35	36
37	38
39	40
41	42
43	44
45	46
47	48
49	50
51	52
53	54
55	56
57	58
59	60
61	62
63	64
65	66
67	68
69	70
71	72
73	74
75	76
77	78
79	80
81	82
83	84
85	86
87	88
89	90
91	92
93	94
95	96
97	98
99	100

(in termini di costi previsti per prestazioni sanitarie da effettuare nell'ambito del progetto di ricerca clinica)

Quadro F - ANATOMIA PATOLOGICA

COD. PRESTAZIONE	DESCRIZIONE PRESTAZIONE	QUANTITA'	COSTO
		TOTALE	

Quadro G - FARMACIA

[illegible]

Quadro H - ALTRE PRESTAZIONI SANITARIE

COD. PRESTAZIONE	DESCRIZIONE PRESTAZIONE	QUANTITA'	COSTO
		TOTALE	
		TOTALE	

(n termini di costi per la loro acquisizione e utilizzazione nell'ambito del progetto di ricerca clinica)

CODICE

DESCRIZIONE

QUANTITA'

COSTO

€ 0,00

TOTALE

€ 0,00

CODICE

DESCRIZIONE

QUANTITA'

COSTO

TOTAŁE

CODICE

DESCRIZIONE

QUANTITA'

COSTO

TOTALE

TOTALE

€ 0,00

FINANZIAMENTI	
---------------	--

(in termini di quota-parte dei proventi derivanti dal progetto di ricerca clinica da ripartire, destinare o accantonare)

Quadro N - LIQUIDAZIONE COMPENSI / EMOLUMENTI

PERSONALE STRUTTURATO	
-----------------------	--

NOME E COGNOME	QUALIFICA	IMPORTO
Prof. Costantino Corradini	Dirigente medico	€ 0,00
Dott. Daniele Bonfanti	Dirigente medico	€ 0,00
Dott.ssa Laura Peretto	Dirigente medico	€ 0,00
Dott. Pierfilippo Bottiglia	Dirigente medico	€ 0,00
TOTALE		€ 0,00

Quadro O - FINANZIAMENTO DI CONGRESSI / CONVEGNI / INCONTRI SCIENTIFICI / ALTRO

[illegible]**Quadro P - ACQUISTO DI MATERIALE / ATTREZZATURE / APPARECCHIATURE / DISPOSITIVI**

CODICE	DESCRIZIONE	QUANTITA'	IMPORTO
		TOTALE	

DICHIARAZIONE DI ASSUNZIONE DI RESPONSABILITA'

(da parte del medico responsabile del progetto di ricerca clinica)

Il sottoscritto, Prof. Costantino Corradini,
Dirigente Medico Universitario della U.O. 1^a Div. di Ortopedia e Traumatologia,
in qualità di medico responsabile del progetto di ricerca clinica in oggetto,
dichiara, sotto la propria responsabilità, che l'Azienda Ospedaliera non sosterrà alcun costo
aggiuntivo per l'attuazione del progetto stesso e che il medesimo verrà svolto senza oneri a
carico del Servizio Sanitario Nazionale e/o del paziente.

Firma




Milano,

15/11/2013

Il Responsabile della ricerca, Prof. Costantino Corradini

Firma



Milano,

6/11/2013

APPROVAZIONE

(Comitato Etico)

Il Referente aziendale, Dott. Gianluigi Alemanni:

Timbro e firma:



Milano,

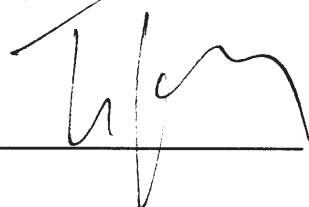
11/11/2013

AUTORIZZAZIONE

(Direttore Generale)

Il Direttore Generale, Dott. Amedeo Salvatore Tropiano

Firma



Milano,

15 NOV. 2013

www.AlboPretorionline.it 15/11/13