



REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE
“SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO”
CASERTA

Deliberazione del Direttore Generale N. 269 del 07/10/2020

Proponente: Il Direttore COMITATO ETICO

Oggetto: Studio clinico osservazionale: “Treatment of High and Very high riSk dyslipidemic pAtients for the PreveNTion of CardiOvasculaR Events in Europe – a MultinatioNal Observational Study (SANTORINI)” Prot. N. DSE-HCL-01-19 – Vers. Del 26 febbraio 2020 – Provvedimenti

PUBBLICAZIONE

In pubblicazione dal 08/10/2020 e per il periodo prescritto dalla vigente normativa in materia (art.8 D.Lgs 14/2013, n.33 e smi)

ESECUTIVITA'

Atto immediatamente esecutivo

TRASMISSIONE

La trasmissione di copia della presente Deliberazione è effettuata al Collegio Sindacale e ai destinatari indicati nell'atto nelle modalità previste dalla normativa vigente. L'inoltro alle UU. OO. aziendali avverrà in forma digitale ai sensi degli artt. 22 e 45 D.gs. n° 82/2005 e s.m.i. e secondo il regolamento aziendale in materia.

UOC AFFARI GENERALI

Direttore Eduardo Chianese

ELENCO FIRMATARI

Gaetano Gubitosa - DIREZIONE GENERALE

Angela Anneschiarico - DIREZIONE SANITARIA

Amalia Carrara - DIREZIONE AMMINISTRATIVA

Tommaso Sgueglia - COMITATO ETICO

Per delega del Direttore della UOC AFFARI GENERALI, il funzionario Mauro Ottaiano

Oggetto: Studio clinico osservazionale: “Treatment of High and Very high riSk dyslipidemic pAtients for the PreVeNTion of CardiOvasculaR Events in Europe – a MultinatioNal Observational Study (SANTORINI)” Prot. N. DSE-HCL-01-19 – Vers. Del 26 febbraio 2020 – Provvedimenti

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

A conclusione di specifica istruttoria, descritta nella narrazione che segue e i cui atti sono custoditi presso la struttura proponente, rappresenta che ricorrono le condizioni e i presupposti giuridico-amministrativi per l'adozione del presente provvedimento, ai sensi dell'art. 2 della Legge n. 241/1990 e s.m.i. e, in qualità di responsabile del procedimento, dichiara l'insussistenza del conflitto di interessi, ai sensi dell'art. 6 bis della legge 241/90 e s.m.i.

Premesso

- **che** la Giunta Regionale della Campania con deliberazione n.16 del 23/01/2014 avente ad oggetto: “Recepimento ed esecuzione del decreto del ministero della salute 8 febbraio 2013 – Riorganizzazione e funzionamento dei comitati etici in Regione Campania”, pubblicata sul BURC n.7 del 27/01/2014, ha individuato il “Comitato Etico Campania Nord” quale competente per le attività di sperimentazione e ricerca biomedica a cui fanno riferimento le Aziende Sanitarie Locali di Avellino, Benevento e Caserta, le Case di Cura del territorio di competenza, le Aziende Ospedaliere di Rilievo Nazionale “San Giuseppe Moscati” di Avellino, “Gaetano Rummo” di Benevento e “Sant’Anna e San Sebastiano” di Caserta;

Preso atto

- **che** con deliberazioni n.478 del 11 luglio 2014, n.632 del 10 ottobre 2014 e n.670 del 14 agosto 2017, tutte dell'A.O.R.N. “San Giuseppe Moscati” di Avellino, è stato istituito e rinnovato il “Comitato Etico Campania Nord”, con sede presso la stessa A.O.R.N. “San Giuseppe Moscati” di Avellino;
- **che** questa Azienda con deliberazione n.330 del 13 novembre 2014 ha proceduto alla ratifica della costituzione e della sede del succitato comitato;

Vista

- la richiesta della Hippocrates Research Italia S.R.L. – 16121 Genova - Via XX Settembre 30/12 -costituente parte integrante e sostanziale del presente atto, acquisita al protocollo di quest'Azienda con segnatura n. 26424/I del 10.09.2020 (*acquisita ora per allora*), per l'effettuazione dello Studio clinico osservazionale: “Treatment of High and Very high riSk dyslipidemic pAtients for the PreVeNTion of CardiOvasculaR Events in Europe – a MultinatioNal Observational Study (SANTORINI)” Prot. N. DSE-HCL-01-19 – Vers. del 26 febbraio 2020, che

Deliberazione del Direttore Generale

individua il Prof. Paolo Calabrò – Direttore dell'Unità Operativa Complessa di Cardiologia clinica a direzione universitaria - quale Sperimentatore locale;

Acquisiti

- il prescritto parere favorevole del Comitato Etico Campania Nord, costituente parte integrante e sostanziale del presente atto, espresso nella Seduta del 27.07.2020 - Registro CECN/1284, rimesso a quest'Azienda a mezzo mail dall'USC di Avellino in data 31.07.2020, relativo allo Studio in parola, previa verifica di tutta la documentazione prodotta;
- la dichiarazione di accettazione alla conduzione dello studio, resa dal Prof. Paolo Calabrò acquisita con segnatura di Prot. 27293/I del 18.09.2020, costituente parte integrante e sostanziale del presente atto;
- la sottoscrizione del Contratto per la Conduzione dello per Studio osservazionale, inoltrato da Hippocrates Research Italia S.R.L. e acquisito con Prot. n. 26419/I del 10.09.2020, firmato dallo Sperimentatore locale in data 11.09.2020;

Preso atto

- che per lo studio de quo e per le attività connesse non sono previsti costi e/o oneri aggiuntivi per quest'Azienda, la quale, al termine dello Studio, ripartirà il compenso definitivo che il Promotore avrà corrisposto, al netto delle spese effettivamente sostenute dalla struttura sanitaria, secondo le percentuali stabilite con atto deliberativo n. 197 del 04.11.2019, esecutivo ai sensi di legge;

Considerato

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

Ritenuto

- di dover provvedere ad autorizzare il Prof. Paolo Calabrò – Direttore dell'Unità Operativa Complessa di Cardiologia clinica a direzione universitaria - ad effettuare lo Studio clinico osservazionale: "Treatment of High and Very high riSk dyslipidemic pAtients for the PreveNTion of CardiOvascular Events in Europe – a MultinatioNal Observational Study (SANTORINI)" Prot. N. DSE-HCL-01-19 – Vers. del 26 febbraio 2020, che individua il Prof. Paolo Calabrò – Direttore dell'Unità Operativa Complessa di Cardiologia clinica a direzione universitaria - quale Sperimentatore locale;

Deliberazione del Direttore Generale

Attestata

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

PROPONE

- 1** di autorizzare il Prof. Paolo Calabrò – Direttore dell'Unità Operativa Complessa di Cardiologia clinica a direzione universitaria - ad effettuare lo Studio clinico osservazionale: "Treatment of High and Very high riSk dyslipidemic pAtients for the PreveNTion of CardiOvasculaR Events in Europe – a MultinatioNal Observational Study (SANTORINI)" Prot. N. DSE-HCL-01-19 – Vers. del 26 febbraio 2020, che individua il Prof. Paolo Calabrò– Direttore dell'Unità Operativa Complessa di Cardiologia clinica a direzione universitaria - quale Sperimentatore locale;
- 2** di approvare il Contratto per la conduzione dello Studio clinico osservazionale, già sottoscritto dallo Sperimentatore locale;
- 3** di specificare che, per lo studio de quo e le attività connesse non sono previsti costi e/o oneri aggiuntivi per l'Azienda Ospedaliera Sant'Anna e San Sebastiano, la quale, al termine dello Studio, ripartirà il compenso definitivo che il Promotore avrà corrisposto, al netto delle spese effettivamente sostenute dalla struttura sanitaria, secondo le percentuali stabilite con atto deliberativo n. 197 del 04.11.2019, esecutivo ai sensi di legge;
- 4** di trasmettere copia del presente atto al Collegio Sindacale, ai sensi di legge, al Comitato Etico, alla UOC Cardiologia clinica a direzione universitaria, alla UOC Gestione Economico-Finanziaria e alla UOC Farmacia;
- 5** di rendere lo stesso immediatamente eseguibile, stante il rallentamento delle procedure autorizzative imputabile alla situazione emergenziale determinata dal SARS CoV-2.

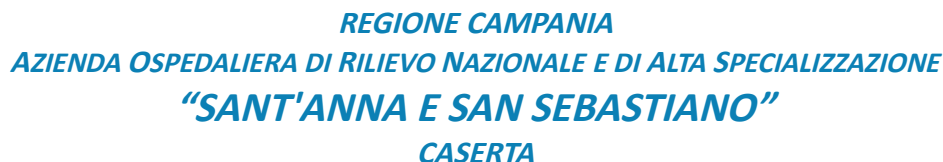
Il Referente Qualificato (RQ) A.O.R.N. Caserta

Dr..Tommaso Sgueglia

IL DIRETTORE GENERALE

Deliberazione del Direttore Generale

Il presente atto, in formato digitale e firmato elettronicamente, costituisce informazione primaria ed originale ai sensi dei combinati disposti degli artt. 23-ter, 24 e 40 del D.Lgs. n. 82/2005. Eventuale riproduzione analogica, costituisce valore di copia semplice a scopo illustrativo.



nominato con D.P.G.R.C. n. 76 del 10/06/2020
insediatosi giusta deliberazione n. 1 del 11/06/2020

Il Direttore Amministrativo Avv. Amalia Carrara

Il presente atto, in formato digitale e firmato elettronicamente, costituisce informazione primaria ed originale ai sensi dei combinati disposti degli artt. 23-ter, 24 e 40 del D.Lgs. n. 82/2005. Eventuale riproduzione analogica, costituisce valore di copia semplice a scopo illustrativo.

Alla cortese attenzione
COMITATO ETICO CAMPANIA NORD
per la sperimentazione e ricerca biomedica
Contrada Amoretta –Città Ospedaliera -Pal. Uffici
83100 AVELLINO
Solo lettera intenti+1CD

 **COMITATO ETICO CAMPANIA NORD**
Segreteria tecnico-scientifica
AZIENDA OSPEDALIERA S. ANNA E S. SEBASTIANO
Dott. Tommaso Sguelia
Via Ferdinando Palasciano, 0823
23111 Caserta

E p.C: Direttore Generale
AZIENDA OSPEDALIERA S. ANNA E S. SEBASTIANO
Via Ferdinando Palasciano, 0823
23111 Caserta
Solo lettera intenti+1CD

p.c.: Prof. Paolo Calabrò
Direzione Dipartimento Scienze cardiovascolari
Azienda Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta
Via Ferdinando Palasciano
81100 Caserta

Rif.: 1010-20-SS

Genova, 17/02/2020

Oggetto: Notifica dello Studio Clinico Osservazionale dal titolo "Treatment of High and Very high risk dyslipidemic patients for the Prevention of Cardiovascular Events in Europe – a Multinational Observational Study (SANTORINI)" Prot. N° DSE-HCL-01-19 – Vers.1.0 del 28 Novembre 2019

Con la presente, Hippocrates® Research S.r.l. con sede legale in Genova – Via XX Settembre, 30/12 Codice Fiscale e Partita IVA 02853730279, in nome e per conto del Promotore Daiichi Sankyo Europe GmbH, con sede legale in Zielstattstrasse 48 - 81379 Monaco-Germania, ha intenzione di affidare al Prof. Paolo Calabrò la conduzione dello studio clinico osservazionale in oggetto da svolgersi nell'ambito del Dipartimento Scienze Cardiovascolari, presso l' Azienda Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta

Caratteristiche dello Studio

Studio clinico osservazionale, multicentrico, multinazionale.

Popolazione in studio

La popolazione in studio è composta da pazienti ad alto e ad altissimo rischio con diagnosi nota di ipercolesterolemia già trattati, così come di nuova diagnosi, che richiedono un trattamento ipolipidemizzante.

Obiettivi dello studio

Valutare le caratteristiche e la gestione dei pazienti ad alto e ad altissimo rischio che richiedono terapie lipido-modificanti (LMT, lipid modifying therapies) e l'uso di risorse sanitarie associate alle attuali



HIPPOCRATES RESEARCH S.r.l.
via XX Settembre 30/12 - 16121 - Genova - Italy
Tel. +39 010 54.54.81
Fax to mail 010 893.68.56
e-mail: info@hippocrates-research.it
www.hippocrates-research.it
C.F. e P.IVA: 02853730279



strategie di gestione dei pazienti, prestando particolare attenzione alla prevenzione degli eventi clinici cardiovascolari.

Obiettivo Primario: documentare, nel corso della normale pratica clinica, l'efficacia delle attuali modalità di trattamento nella gestione dei livelli plasmatici di LDL-C in pazienti ad alto e ad altissimo rischio che richiedono terapie ipolipidemizzanti.

Obiettivi Secondari:

→ obiettivi secondari di efficacia sono volti a documentare:

- la relazione tra le modalità di trattamento e i livelli plasmatici delle altre tipologie di colesterolo che possono influenzare l'ASCVD, quali: colesterolo delle lipoproteine ad alta densità (HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol), colesterolo delle lipoproteine non ad alta densità (non-HDL-C, non-high-density lipoprotein cholesterol), colesterolo totale (TC, total cholesterol), apolipoproteina B (apoB), trigliceridi (TGs) e lipoproteina (a) (Lp(a));
- variazioni nel tempo del marker infiammatorio hsCRP;
- variazioni nel tempo della valutazione globale del rischio CV misurato attraverso calcolatori del punteggio di rischio CV per i pazienti ad alto e ad altissimo rischio (es. punteggio SMART per i pazienti ad altissimo rischio e punteggio Framingham per i pazienti ad alto rischio).

→ obiettivi secondari di sicurezza sono volti a documentare:

- eventi clinici associati alle modalità di trattamento:
 - valori di laboratorio anomali;
 - sintomi muscolari;
 - diabete di nuova insorgenza/peggioramento del diabete;
 - variazioni nel tempo dello stato glicemico dei pazienti.

→ ulteriori obiettivi secondari sono volti a documentare:

- le caratteristiche dei centri e dei medici che seguono i pazienti ad alto e ad altissimo rischio;
- l'uso di trattamenti lipido-modificanti da parte dei pazienti, specialmente nei casi di switch da una classe di farmaci a un'altra, modifiche del dosaggio di uno specifico farmaco, switch da un tipo di statina a un altro, evidenze di intolleranza alle statine o di risposta insufficiente a una statina, comprese le statine massimamente tollerate, e qualsiasi ricorso a terapie combinate;
- vari parametri HEOR associati alla gestione dei pazienti dislipidemic, quali i risultati riferiti dai pazienti (PRO, patient reported outcomes), l'utilizzo delle risorse sanitarie e la consapevolezza della malattia da parte dei pazienti

Durata dello studio per singolo paziente

La durata dello studio per singolo paziente è pari a 12 mesi. Sono previste una visita basale e una visita di follow up a 1 anno, come da normale pratica clinica.

Inizio e fine arruolamento, Durata complessiva dello studio

La data prevista per l'inizio dell'arruolamento è nel primo trimestre del 2020 ed il periodo di reclutamento durerà circa 12 mesi. La durata complessiva dello studio (dal primo paziente arruolato all'ultima visita effettuata dall'ultimo paziente) sarà di 24 mesi.

N° pazienti richiesti e N° di centri

Lo studio prevede l'arruolamento totale di 8000 pazienti in 800 centri provenienti da diversi Paesi Irlanda, UK, Portogallo, Spagna, Francia, Belgio, Olanda, Danimarca, Germania, Svizzera, Italia, Austria, Norvegia e/o Svezia e/o Finlandia) e da diversi contesti di cura (cure primarie, cure secondarie e diverse specialità mediche). In Italia è previsto l'arruolamento di 1500 pazienti in 150 centri.

Criteri di inclusione

- pazienti ad alto e ad altissimo rischio che richiedono LMT;
- età ≥ 18 anni;
- nessuna contemporanea partecipazione a studi interventistici;
- ottenimento del consenso informato scritto alla partecipazione allo studio;
- aspettativa di vita > 1 anno

Criteri di esclusione

Trattandosi di uno studio non interventistico, non sono stati definiti criteri di esclusione espliciti.

Coordinamento Scientifico

Prof. Marcello Arca

Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione

Viale dell'Università, 37 – 00185 Roma

Aspetti etici

Poiché - ai sensi all'articolo 10 della Determina AIFA 20 Marzo 2008 e in accordo al protocollo di studio - l'inclusione dei pazienti nello studio **non** è effettuata sulla base dell'assunzione di un determinato farmaco (o di una combinazione approvata di essi), bensì su una diagnosi di malattia, si provvede alla notifica dello studio e non viene richiesto il Parere Unico di un Comitato Etico Coordinatore.

Compenso e modalità di pagamento

Hippocrates Research® S.r.l, in nome e per conto di Daiichi Sankyo Europe GmbH, si impegna a corrispondere la somma totale di Euro 600,00 + IVA per ogni paziente arruolato e per il quale sia stata completata la relativa e-CRF. I corrispettivi saranno proporzionali al numero di visite completate per soggetto e saranno calcolati secondo la Tabella di seguito riportata:

VISITA	EURO
V0 - Basale	250 Euro + IVA
V1 – Follow Up 1 anno	350 Euro + IVA
TOTALE	600 Euro + IVA

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

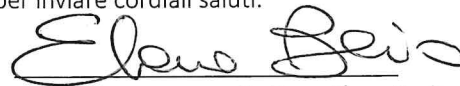
L'Azienda, il Prof. Paolo Calabrò ed i suoi collaboratori si impegnano espressamente a non divulgare o comunque a non utilizzare fatti, informazioni, cognizioni o dati dei quali verranno a conoscenza o che saranno comunicati in relazione all'oggetto dell'incarico. Si rammenta che potranno avere accesso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

Si chiede pertanto che codesto rispettabile Comitato Etico si esprima in merito allo studio osservazionale proposto e si chiede che il Direttore Generale della medesima struttura ne autorizzi l'esecuzione, presso il Dipartimento Scienze Cardiovascolari dell' Azienda Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta, sotto la responsabilità del Prof. Paolo Calabrò.

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

Hippocrates Research S.r.l.
Via XX Settembre 30/12
16121 – Genova
C.F. e P. IVA 02853730279
Codice destinatario SDI - WP7SE2Q
(alla c.a. Stefania Stanzione, fatture.fornitori@hippocrates-research.it)

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



Dott.ssa Elena Besio
Clinical Operations' Coordinator
Hippocrates Research® S.r.l.
e.besio@hippocrates-research.it
Tel. 010 54 54 820 – Cell. 348 15 06177

Allegati a supporto della presente (1 copia cartacea + 2 CD rom):

1. Richiesta di autorizzazione_Rif. 1010-20-SS datata 17/02/2020
2. Protocollo Clinico - Versione N° 1.0 del 28 Novembre 2019
3. Sinossi del Protocollo in lingua italiana - Versione N° 1.0 del 28 Novembre 2019
4. Foglio Informativo, Consenso Informato ed Informativa sul trattamento dei dati Personali - Versione N° 1.0 del 18 Dicembre 2019
5. Modulo Consenso Informato per l'utilizzo dei Questionari in formato elettronico (ePRO) – Versione 1.0 del 18 Dicembre 2019
6. Lettera al medico Curante – Versione N° 1.0 del 18 Dicembre 2019
7. Case Report Form - Versione 1.0 del 28 Novembre 2019
8. Questionario per il paziente EQ-5D-5L
9. Questionario per il paziente PAM-13
10. Diario paziente - Versione 1.0 del 11 Dicembre 2019
11. Lista centri italiani – Versione Draft del 03 Febbraio 2020 (poiché il processo di selezione dei centri è ancora in corso, si trasmette copia della lista dei centri selezionati al momento. Copia della lista finale verrà fornita non appena il processo sarà concluso).
12. Delega del Promotore alla CRO datata 28 Novembre 2019;
13. Dichiarazione sulla natura osservazionale dello studio del 19.12.2019
14. Modulo RSO – 08.01.2020
15. Dichiarazione Pubblicazione Dati del 19.12.2019
16. Bozza di convenzione economica
17. Bonifico relativo agli oneri richiesti per la valutazione del Vs. Spett.le Comitato Etico.

Si provvede inoltre ad allegare la seguente documentazione centro specifica opportunamente compilata:

- a. App.5_Conflitto di interessi_ Prof Calabrò 03.02.2020
- b. CV_Prof_Paolo_Calabrò 22.05.2019
- c. pagina firma del Protocollo Prof Calabrò 03.02.2020

Firmato
digitalmente da

NICOLA
CANTORE



SAN GIUSEPPE MOSCATI - AVELLINO
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALITÀ

C = IT

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

**COMITATO ETICO CAMPANIA NORD
per la sperimentazione e ricerca biomedica**

Sede e Ufficio di Segreteria centrale:

AZIENDA OSPEDALIERA “SAN GIUSEPPE MOSCATI” DI AVELLINO

PRESIDENTE: DR. NICOLA CANTORE

SEGRETERIA AMMINISTRATIVA TEL. 0825/203025 - CELL. 3289426451

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

OGGETTO: VALUTAZIONE STUDIO CLINICO OSSERVAZIONALE
PROT. “SANTORINI”

SEDUTA 27/07/2020. REGISTRO CECN/1284

IL COMITATO ETICO CAMPANIA NORD

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

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

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

Il Comitato Etico Campania Nord, istituito con delibera n. 670 del 14/08/2017 e con delibera di integrazione n. 605 del 29/06/2020, è costituito dai componenti di cui all’Allegato del presente verbale.

Valutazione studio - Titolo: "Treatment of High and Very high riSk dyslipidemic pAtients for the PreveNTion of CardiovasculaR Events in Europe – a MultInatioNal ObservatioNal Study (SANTORINI)" Prot. N° DSE-HCL-01-19 – Vers.1.0 del 28 Novembre 2019

Tipologia della sperimentazione: Studio clinico osservazionale, multicentrico, multinazionale.

Promotore dello Studio: Daiichi Sankyo Europe GmbH - Monaco-Germania; CRO: Hippocrates® Research - Genova

CENTRO CLINICO E SPERIMENTATORE: Dott. Paolo Calabrò –
Direzione Dipartimento Scienze cardiovascolari – AORN "S. ANNA E S.SEBASTIANO" DI CASERTA

DOCUMENTI ESAMINATI:

1. Richiesta di autorizzazione _Rif. 1039-20-SS datata 27/02/2020
2. Protocollo Clinico - Versione N° 1.0 del 28 Novembre 2019
3. Sinossi del Protocollo in lingua italiana - Versione N° 1.0 del 28 Novembre 2019
4. Foglio informativo, Consenso informato e Informativa privacy _ITA_V2_0_FINALE 20 Aprile 2020
5. Modulo Consenso Informato per l'utilizzo dei Questionari in formato elettronico (ePRO) – Versione 1.0 del 18 Dicembre 2019
6. Lettera al medico Curante – Versione N° 1.0 del 18 Dicembre 2019
7. Case Report Form - Versione 1.0 del 28 Novembre 2019
8. Questionario per il paziente EQ-5D-5L
9. Questionario per il paziente PAM-13
10. Diario paziente - Versione 1.0 del 11 Dicembre 2019
11. Lista centri italiani – Versione Draft del 24 Febbraio 2020 (poiché il processo di selezione dei centri è ancora in corso, si trasmette copia della lista dei centri selezionati al momento. Copia della lista finale verrà fornita non appena il processo sarà concluso).
12. Delega del Promotore alla CRO datata 28 Novembre 2019
13. Dichiarazione sulla natura osservazionale dello studio del 19.12.2019
14. Modulo RSO – 08.01.2020
15. Dichiarazione Pubblicazione Dati del 19.12.2019
16. Bonifico relativo agli oneri richiesti per la valutazione del Vs. Spett.le Comitato Etico.

Documentazione centro specifica:

- a. Conflitto d'interessi – Dott. Paolo Calabrò
- b. CV Dott. Paolo Calabrò

IL COMITATO ETICO ESPRIME PARERE FAVOREVOLE DI ETICITA'

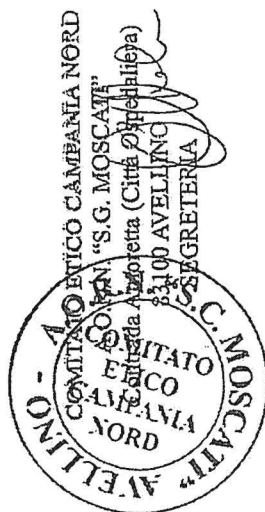
IL PRESIDENTE
COMITATO ETICO CAMPANIA NORD
DR. NICOLA CANTORE
(FIRMA DIGITALE)

COMITATO ETICO CAMPANIA NORD

SEDUTA DEL 27/07/2020

NOMINATIVO	FIRMA	TIPOLOGIA	QUALIFICA
DR. NICOLA CANTORE	PRESENTE	CLINICO	EX DIRETTORE U.O.C. EMATOLOGIA CON TMO A.O.R.N. "S.G. MOSCATI" DI AVELLINO
DR. VINCENZO ROCCO	PRESENTE	CLINICO	DIRETTORE U.O.C. DI PATOLOGIA CLINICA A.O. R.N. "RUMMO" DI BENEVENTO
DR. FRANCO MASCIA	PRESENTE	CLINICO	EX DIRETTORE U.O.C. DI CARDIOLOGIA D'EMERGENZA CON UTIC A.O.R.N. "S. ANNA E.S. SEBASTIANO" CASERTA
DR. ELZIARIO VARRICCHIO	PRESENTE	PEDIATRA	MEDICO SPECIALISTA IN PEDIATRIA
PROF. MARIA CATERINA TURCO	PRESENTE	BIOSTATISTICO	DOCENTE DI FARMACOLOGIA USIVERGEGLI STUDI DELLA CAMPANIA "LUIGI VANVITTELLI"
PROF. BRUNO D'AGOSTINO	PRESENTE	FARMACOLOGO	DOCENTE DI FARMACOLOGIA USIVERGEGLI STUDI DELLA CAMPANIA "LUIGI VANVITTELLI"
PROF. DOMENICO DEL FORNO	PRESENTE	ESPERTO DI BIOETICA	GIA' RESP. U.O.S. SETT. ACCENT. DI DANNO SOCIOLOGICO - AREA FUNZIONALE MED. LEG. DAI DIAGNOSTICA MORF. E FONZ. KAPLAN - MED. LEG. DELL'A.O.U. FEDERICO II NAPOLI
DR. MARIO DOMENICO ROSSI	PRESENTE	RAPPRESENTANTE DEL VOLONTARIATO / ASSOC. DI TUTELA DEI PAZIENTI	PRESIDENTE A.V.O. DI BENEVENTO
DR. NICOLA GUARENTE	PRESENTE	CLINICO	COMPONENTE COMMISSIONE SOCIOSANITARIA "AUDIT" REGIONE CAMPANIA
ING. FEDERICA ADDABBO	PRESENTE	INGEGNERE CLINICO	INGEGNERE SERVIZIO INGEGNERIA CLINICA - CONSULENTE SOCIETA' KRONOSAN SRL
DR. NICOLA AONE	PRESENTE	CLINICO	EX DIRETTORE U.O.C. MALATTIE INFETTIVE A.O.R.N. "S.G. MOSCATI" DI AVELLINO
DR. RAFFAELE MARFELLA	PRESENTE	CLINICO ESPERTO IN RELAZIONE A STUDI DI NUOVE PROCEDURE TECNICHE DIAGNOSTICHE E TERAPEUTICHE. INVASIVE E SEMIINVASIVE	ORDINARIO DI MEDICINA INTERNA UNIVERSITA' DEGLI STUDI DELLA CAMPANIA "LUIGI VANVITTELLI"
DR. FIORE CARPENITO	PRESENTE	MEDICO DI MEDICINA GENERALE E TERRITORIALE	MEDICO DI MEDICINA GENERALE ASI AVELLINO
DR. LUCIANI VINCENZO	PRESENTE	MEDICO DI MEDICINA GENERALE E TERRITORIALE	MEDICO DI MEDICINA GENERALE ASI BENEVENTO
DR.SSA ANNA DELLO STRITTO	PRESENTE	FARMACISTA	DIRETTORE UOC FARMACIA OSPEDALIERA
DR. DOMENICO TARTAGLIA	PRESENTE	FARMACISTA	FARMACISTA ASI AVELLINO
DR.SSA LUCIANA GIANNELLI	PRESENTE	FARMACISTA	DIRETTORE U.O.C. FARMACIA OSPEDALIERA A.O.R.N. "S.G. MOSCATI" AVELLINO
DR.SSA CARMEN SEMENTA	PRESENTE	DIRETTORE SANITARIO	DELEGATO DEL DIRETTORE SANITARIO A.O.R.N. "S.G. MOSCATI" AVELLINO (DR. ROSARIO LANZETTA)
DR.SSA ANGELA ANNECCHIARICO	ASSENTE	DIRETTORE SANITARIO	DIRETTORE SANITARIO A.O.R.N. "S. ANNA E.S. SEBASTIANO" CASERTA
AVV. GIORGIO SILVESTRI	PRESENTE	ESPERTO IN MATERIA GIURIDICA E ASSICURATIVA	EX DIRETTORE U.O.C. AFFARI GENERALI E AFFARI LEGALI A.O.R.N. "S.G. MOSCATI" AVELLINO

DR.SSA ANNA MARIA CAIAZZA	PRESENTE	DIRETTORE SANITARIO	DELEGATO DEL DIRETTORE SANITARIO ASL CASERTA (DR. PASQUALE DI GIROLAMO FARAONE)
DR. GIANLUCA MARINO	PRESENTE	RAPPRESENTANTE DELLE PROFESSIONI SANITARIE	DOTTORE MAGISTRALE IN SCIENZE INFERMIERISTICHE ED OSTETRICHE - ASL CE
DR. ANTONIO GASPARO	PRESENTE	RAPPRESENTANTE DELLE PROFESSIONI SANITARIE	DOTTORE MAGISTRALE IN SCIENZE INFERMIERISTICHE ED OSTETRICHE - ASL AV
DR. GAETANO GUBITOSA	ASSENTE	DIRETTORE GENERALE	COMMISSARIO STRAORDINARIO A.O.R.N. SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO CASERTA
DR. VINCENZO CASTALDO	PRESENTE	DIRETTORE GENERALE	DELEGATO DIRETTORE GENERALE A.O.R.N. "S.G. MOSCATI" AVELLINO (DR. RENATO PIZZUTI)
PROF. CLAUDIO NAPOLI	ASSENTE	DIRETTORE GENERALE	DELEGATO DIRETTORE GENERALE ASL CASERTA (DR. FERDINANDO RUSSO)
DR. AMERICO ZOTTI	PRESENTE	RAPPRESENTANTE DELLE PROFESSIONI SANITARIE	DOTTORE MAGISTRALE IN SCIENZE INFERMIERISTICHE ED OSTETRICHE - ASL BN





18/09/2020 19.26-20200027293

Modello domanda per la proposta di studio osservazionale

profit ☒ no-profit ☐ da parte dello sperimentatore

PROPOSTA DI STUDIO OSSERVAZIONALE

A)

1. TITOLO DELLO STUDIO

Treatment of High and Very high riSk dyslipidemic pAtients for the PreVeNTion of CardiOvasculaR Events in Europe – a MultInatioNal ObservatiOnal Study (SANTORINI)”

2. IDENTIFICAZIONE DEL FARMACO (se applicabile) NON APPLICABILE

Nome commerciale	
Ditta	
Principio attivo	
Preparazione farmaceutica (compresse, fiale, ecc.)	

B)

CARATTERISTICHE DELLA RICERCA

1. Sintesi delle premesse tecniche dello studio

Studio multinazionale, multicentrico, prospettico, osservazionale e non interventistico.

In tutta Europa la dislipidemia ha un impatto significativo sia sulla salute che sugli aspetti economici correlati a tale malattia. Un trattamento medico adeguato riduce le lipoproteine a bassa densità (LDL-C, low density lipoprotein cholesterol) e riduce l'incidenza di eventi clinici cardiovascolari (morbilità e mortalità) e i relativi costi.

Per ridurre l'LDL-C circolante in pazienti ad alto e altissimo rischio cardiovascolare (es.: punteggio SMART per i pazienti ad altissimo rischio e punteggio Framingham per i pazienti ad alto rischio) sono disponibili varie classi di farmaci; di questi, le statine sono le più ampiamente prescritte. Molti pazienti sono tuttavia trattati in modo inadeguato o addirittura non sono trattati e alcuni farmaci ipolipidemizzanti possono essere associati ad un aumento dell'incidenza del diabete. Inoltre la proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hsCRP, high sensitivity C-reactive protein), in aggiunta ai lipidi aterogeni, è un parametro di crescente interesse come presunto predittore indipendente di mortalità cardiovascolare (CV).

L'acquisizione di ulteriori informazioni sull'attuale pratica medica europea real life relativa alla gestione dei pazienti dislipidemici è considerata di interesse e potrebbe contribuire a migliorare la gestione dei pazienti dislipidemici e a ridurre i costi clinici ed economici associati alla gestione della malattia aterosclerotica cardiovascolare (ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease)

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

1. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us? N Engl J Med. 2016 Dec 8;375(23):2293-2297.
2. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. European Heart Network, Brussels.
3. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. Eur Heart J. 2014 Nov 7;35(42):2950-2959.
4. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. (Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators). The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet. 2012 Aug 11;380(9841):581-590.
5. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2003 Jun 28;326(7404):1423.

3. Obiettivo della ricerca

Valutare le caratteristiche e la gestione dei pazienti ad alto e ad altissimo rischio che richiedono terapie lipido-modificanti (LMT, lipid modifying therapies) e l'uso di risorse sanitarie associate alle attuali strategie di gestione dei pazienti, prestando particolare attenzione alla prevenzione degli eventi clinici cardiovascolari.

Obiettivo Primario: documentare, nel corso della normale pratica clinica, l'efficacia delle attuali modalità di trattamento nella gestione dei livelli plasmatici di LDL-C in pazienti ad alto e ad altissimo rischio che richiedono terapie ipolipidemizzanti.

Obiettivi Secondari:

→ obiettivi secondari di efficacia sono volti a documentare:

- la relazione tra le modalità di trattamento e i livelli plasmatici delle altre tipologie di colesterolo che possono influenzare l'ASCVD, quali: colesterolo delle lipoproteine ad alta densità (HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol), colesterolo delle lipoproteine non ad alta densità (non-HDL-C, non-high-density lipoprotein cholesterol), colesterolo totale (TC, total cholesterol), apolipoproteina B (apoB), trigliceridi (TGs) e lipoproteina (a) (Lp(a));
- variazioni nel tempo del marker infiammatorio hsCRP;
- variazioni nel tempo della valutazione globale del rischio CV misurato attraverso calcolatori del punteggio di rischio CV per i pazienti ad alto e ad altissimo rischio (es. punteggio SMART per i pazienti ad altissimo rischio e punteggio Framingham per i pazienti ad alto rischio).

→ obiettivi secondari di sicurezza sono volti a documentare:

- eventi clinici associati alle modalità di trattamento;
- valori di laboratorio anomali;
- sintomi muscolari;
- diabete di nuova insorgenza/peggioramento del diabete;
- variazioni nel tempo dello stato glicemico dei pazienti.

→ ulteriori obiettivi secondari sono volti a documentare:

- le caratteristiche dei centri e dei medici che seguono i pazienti ad alto e ad altissimo rischio;
- l'uso di trattamenti lipido-modificanti da parte dei pazienti, specialmente nei casi di switch da una classe di farmaci a un'altra, modifiche del dosaggio di uno specifico farmaco, switch da un tipo di statina a un altro, evidenze di intolleranza alle statine o di risposta insufficiente a una statina, comprese le statine massimamente tollerate, e qualsiasi ricorso a terapie combinate;
- vari parametri HEOR associati alla gestione dei pazienti dislipidemici, quali i risultati riferiti dai pazienti (PRO, patient reported outcomes), l'utilizzo delle risorse sanitarie e la consapevolezza della malattia da parte dei pazienti

4. Fase della ricerca

Studio multinazionale, multicentrico, prospettico, osservazionale e non interventistico.

C)

Studio policentrico SI |
Italia

NO ○

N. pazienti totali: 8000-1500 in

N. centri: 800 -150 in Italia

Altri centri partecipanti (nomi e sedi)

Vedi Allegato documentazione CE

D)

Coordinatore della ricerca policentrica	in Italia: Prof. Marcello Arca
Istituto di appartenenza	Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione
Sede	Policlinico Umberto I di Roma

E)

1. Struttura presso cui si svolge la ricerca

A.O. Sant'Anna e San Sebastiano - Dipartimento Scienze cardiovascolari

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

Prof. Paolo Calabrò, Principal Investigator,

3. Nome del monitor organizzativo della sperimentazione

Silvia Bianchi – CRO Hippocrates Research

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

Prof. Paolo Calabrò

F)

N. previsione pazienti arruolati localmente: 10

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

E' previsto il calcolo del campione: SI ☐ NO ☐

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

Saranno definite tre popolazioni:
 (1) il set relativo a tutti i pazienti documentati (APS, All-Documented Patient Set), che consiste di tutti i pazienti documentati nella eCRF. Il registro non prevede distinzioni fra il set di analisi completo (FAS, Full Analysis Set) e il set di sicurezza (Safety Set). Tali set di dati sono identici;
 (2) pazienti con informazioni adeguate e complete per l'arruolamento (set di dati all'analisi al basale (BAS, Baseline Analysis Set)/popolazione BAS);
 (3) pazienti che hanno completato il follow-up a un anno (set di analisi completo/popolazione FAS). Per queste due popolazioni i dati binari, categorici e ordinali saranno riassunti tramite numeri assoluti e percentuali nelle distinte categorie (comprese le categorie "dati mancanti" e "non eseguito presso il centro", considerate valide al basale). I dati numerici saranno riassunti mediante dati statistici standard

G)

CRITERI DI AMMISSIONE ALLO STUDIO

Criteri di ammissione allo studio (sintesi):
 •Principali criteri di inclusione:

- pazienti ad alto e ad altissimo rischio che richiedono LMT;
 - età ≥ 18 anni;
 - nessuna contemporanea partecipazione a studi interventistici;
 - ottenimento del consenso informato scritto alla partecipazione allo studio;
 - aspettativa di vita > 1 anno.
- I pazienti saranno stratificati secondo rischio (pazienti ad alto e ad altissimo rischio) e diagnosi (pazienti già noti o di nuova diagnosi).

CRITERI DI ESCLUSIONE DALLO STUDIO (SINTESI)

Trattandosi di uno studio non interventistico, non sono stati definiti criteri di esclusione espliciti. Il comportamento prescrittivo del medico non sarà influenzato.

H)

DURATA PREVISTA DELLO STUDIO: 24 mesi

PRESUMIBILE DATA D'INIZIO: Marzo 2020

I)

CONSENSO INFORMATO (OBBLIGATORIO) Scritto SI ☒ NO ☐

L)

Sezione amministrativa

1. Stima del costo presunto della ricerca suddiviso in:

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

NON APPLICABILE

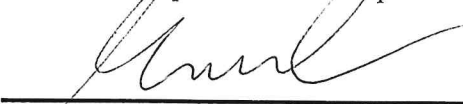
b - compensi per gli sperimentatori, specificando se la ricerca viene eseguita fuori o dentro l'orario di lavoro.

600 Euro a paziente x 10 pazienti → 6.000 Euro

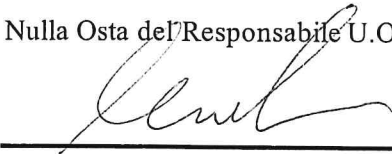
Se fuori orario: indicare l'impegno orario presunto: _____

2. Proposte di utilizzazione della somma resa disponibile

Firma del Responsabile della sperimentazione e dei Collaboratori consenzienti.



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



AORN SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
 UNIVERSITA' VANNITELLI
 Dipartimento di
 Scienze Cardiologiche e Vascolari
 U.O.C. di Cardiologia Clinica e
 Direzione Universitaria
 Direttore: Prof. Paolo CALABRO'



CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLO STUDIO OSSERVAZIONALE DAL TITOLO

“Treatment of High and Very high riSk dyslipidemic pAtients for the PreveNTion of CardiOvasculaR Events in Europe – a MultInatioNal Observatlonal Study (SANTORINI)”

TRA

Azienda Ospedaliera Sant’Anna e San Sebastiano (d’ora innanzi denominato/a “Ente”), con sede legale in Via Ferdinando Palasciano snc – 81100 Caserta - C.F. e P. IVA n. 2201130610, in persona del Legale Rappresentante, Dr Gaetano Gubitosa in qualità di Direttore Generale
E

Hippocrates Research Srl , con sede legale in Genova, Via XX Settembre 30/12, cap 16121, C.F. e P.IVA n. 02853730279, in persona del Legale Rappresentante, Dott. Daniele Enotarpi, (d’ora innanzi denominata "CRO"), che agisce in nome e per conto di Daiichi Sankyo Europe GmbH, con sede legale in Zielstattstrasse 48 - 81379 Monaco-Germania (d’ora innanzi denominato/a "Promotore"), in forza di idonea delega conferita in data 28 Novembre 2019

di seguito per brevità denominati/e singolarmente/collettivamente "la Parte/le Parti"

Premesso che:

- è interesse del Promotore effettuare lo Studio Osservazionale dal titolo: “Treatment of High and Very high riSk dyslipidemic pAtients for the PreveNTion of CardiOvasculaR Events in Europe – a MultInatioNal Observatlonal Study (SANTORINI) ” (di seguito "Studio"), avente ad oggetto il Protocollo codice n. DSE-HCL-01-19 versione n. 1.0 del 28 Novembre 2019 e suoi successivi emendamenti debitamente approvati (di seguito "Protocollo"), presso l'Ente, sotto la responsabilità del Prof. Paolo Calabrò in qualità di Responsabile scientifico dello Studio Osservazionale oggetto del presente Contratto (di seguito “Sperimentatore principale”), presso il Dipartimento Cardio-vascolare dell’Azienda (di seguito “Centro di Studio”);
- la CRO individua quale proprio referente scientifico per la parte di propria competenza il Dott. Giuseppe Fioravanti, il quale potrà nominare un responsabile di progetto ed avere contatti con i sanitari incaricati di programmare e di eseguire lo Studio nel rispetto di quanto previsto dalla normativa richiamata in premessa. La CRO può modificare il referente scientifico per la parte di propria competenza con notifica scritta all’Ente;
- il Centro Sperimentale possiede le competenze tecniche e scientifiche per lo Studio ed è struttura adeguata alla conduzione dello Studio nel rispetto della normativa vigente;
- lo Sperimentatore e i collaboratori che svolgono qualsiasi parte dello Studio sotto la supervisione dello Sperimentatore (di seguito “Co-sperimentatori”) sono idonei alla conduzione dello Studio in conformità alla normativa applicabile, conoscono il Protocollo e le norme di buona pratica clinica e possiedono i requisiti normativi e regolamentari necessari, compresa l’assenza di conflitto di interessi con il Promotore, nel rispetto della normativa vigente;

- salvo quanto eventualmente, successivamente, diversamente concordato per iscritto dalle Parti, l'Ente dovrà condurre lo Studio esclusivamente presso le proprie strutture;
- l'Ente è dotato di apparecchiature idonee, necessarie all'esecuzione dello Studio secondo quanto indicato nel Protocollo;
- la CRO ha presentato ad AIFA (di seguito "Autorità Competente"), in virtù della Determina AIFA 20 marzo 2008, la modulistica relativa alla Registrazione iniziale dello studio "NUOVO STUDIO OSSERVAZIONALE FARMACOLOGICO" tramite la casella di posta elettronica info_rso@aifa.gov.it;
- in data 27.07.2020, il Comitato Etico competente per lo studio ha espresso Parere favorevole all'effettuazione dello Studio presso l'Ente;

Tutto ciò premesso, tra le Parti si conviene e si stipula quanto segue:

Art. 1 - Premesse

1.1 Le premesse, il Protocollo, anche se non materialmente accluso, e tutti gli allegati, incluso il budget (Allegato A) e il glossario relativo alla protezione dati personali (Allegato B), fanno parte integrante e sostanziale del presente Contratto.

Art. 2 - Oggetto

2.1 Il Promotore tramite la CRO affida all'Ente l'esecuzione dello Studio alle condizioni indicate nel presente Contratto, in accordo col Protocollo, con gli eventuali successivi emendamenti, nonché con le modifiche al presente Contratto/budget da questi derivanti e formalizzate mediante i necessari atti di modifica tempestivamente sottoscritti.

2.2 Lo Studio deve essere condotto nel più scrupoloso rispetto del Protocollo, nella versione vigente, accettata dallo Sperimentatore principale e approvata dal Comitato Etico, in conformità alla vigente normativa in materia e ai principi etici e deontologici che ispirano l'attività medica dei professionisti a vario titolo coinvolti.

2.3 Lo Studio deve essere altresì condotto in conformità ai principi contenuti nella Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la Biomedicina, nella Dichiarazione di Helsinki nella versione aggiornata, nella Dichiarazione di Istanbul del 2008, nelle vigenti regole della Buona Pratica Clinica, e in conformità delle leggi applicabili in tema di trasparenza e prevenzione della corruzione, nonché di protezione dei dati personali secondo la normativa vigente.

2.4 Con la sottoscrizione del presente Contratto, le Parti dichiarano di conoscere e accettare il contenuto di quanto sopra richiamato.

2.5 Il Promotore e lo Sperimentatore principale, avendo l'obbligo di tutelare la salute dei pazienti, quando ricorrano le circostanze, possono adottare urgenti e adeguate misure a tutela della sicurezza dei pazienti, quali la sospensione temporanea dello studio (interruzione del trattamento per i pazienti già coinvolti nella sperimentazione, ovvero interruzione dell'inclusione di nuovi soggetti), anche in assenza delle necessarie approvazioni dal parte del Comitato Etico e dell'Autorità Competente, fermo restando l'obbligo per il Promotore di informare immediatamente il Comitato Etico e l'Autorità Competente, oltre che i partecipanti allo studio in

merito ai nuovi eventi, alle misure intraprese e al programma di provvedimenti da adottare, completando tempestivamente le procedure previste dalla vigente normativa.

2.6 L'Ente prevede di includere indicativamente n. 10 pazienti entro Aprile 2021. Le Parti prendono atto che un eventuale aumento del numero di pazienti da coinvolgere presso il centro sperimentale dell'Ente, dovrà essere preventivamente concordato tra le Parti e notificato al Comitato Etico. Resta inteso che l'aumento della casistica, effettuato alle suddette condizioni, non richiede la stipula di un atto integrativo al presente Contratto, ove le condizioni economiche per paziente pattuite nello stesso si applichino a tutti i pazienti aggiuntivi.

2.7 L'Ente e il Promotore conserveranno la documentazione inerente lo Studio (fascicolo permanente "*trial master file*") per il periodo di tempo secondo le specifiche indicate dalla vigente legislazione. L'Ente si impegna, alla data del presente provvedimento, a conservare la documentazione per un periodo non inferiore a sette anni, come descritto nel protocollo di studio. Il Promotore ha l'obbligo di comunicare per iscritto al Centro Sperimentale l'avvenuta scadenza del termine dell'obbligo di conservazione. A richiesta del Promotore, dopo lo spirare del termine suddetto, le Parti potranno concordare le condizioni di un ulteriore periodo di conservazione.

2.8 L'Ente e il Promotore, ciascuno per gli ambiti di propria competenza, si obbligano inoltre a conservare la citata documentazione adottando delle forme di digitalizzazione (o dematerializzazione) documentale. Indipendentemente dal fatto che l'archiviazione della documentazione inerente lo Studio riguardi o meno dati personali (di natura particolare o meno), secondo le definizioni del Regolamento (UE) n. 679/2016, l'Ente e il Promotore dovranno adottare tutte le misure fisiche e tecniche di cui all'art. 32 del citato Regolamento (UE) n. 679/2016 ed effettuare gli eventuali controlli di sicurezza previsti dalla ISO 27011 e sue successive modificazioni, a protezione di dati, informazioni e documenti (sia cartacei che elettronici) da qualsiasi accidentale e / o perdita e / o danno e / o modifica, diffusione e / o accesso. Il sistema di archiviazione adottato dovrà garantire non solo l'integrità dei dati, delle informazioni e dei documenti cartacei ed elettronici, ma altresì la loro futura leggibilità per tutto il periodo previsto dall'obbligo di conservazione. Per l'espletamento di tale obbligazione, sia il Promotore che l'Ente potranno avvalersi di soggetti esterni che gestiscano tale obbligo di archiviazione.

2.9 Il Promotore, l'Ente e lo Sperimentatore principale devono rispettare le direttive, le indicazioni, le istruzioni e le raccomandazioni impartite dal Comitato Etico.

Art. 3 - Sperimentatore principale e Co-sperimentatori

3.1 Lo Sperimentatore principale sarà coadiuvato nell'esecuzione dello Studio dal personale, sanitario e non sanitario, nonché da eventuali collaboratori incaricati dall'Ente stesso, designati dallo stesso e operanti sotto la sua responsabilità per gli aspetti relativi al presente Studio, che sia qualificato per la conduzione dello Studio, che abbia ricevuto preventivamente adeguata formazione prevista dalla normativa vigente dal Promotore/CRO e che abbia manifestato la propria disponibilità a partecipare allo Studio (di seguito Co-sperimentatori). Fermo quanto precede, non rientra nella definizione di 'Sperimentatori' il personale medico e non medico che nell'ambito dello Studio svolga attività istituzionale propria (ad es. farmacisti ospedalieri che allestiscono i medicinali sperimentali).

3.2 Le Parti prendono atto che lo Sperimentatore principale è tenuto a ogni responsabilità e obbligo imposti a tale figura dalla normativa vigente in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali e studi osservazionali sui medicinali.

3.3 Il presente rapporto intercorre tra Promotore/CRO e l'Ente. Il Promotore/CRO è estraneo a rapporti esistenti tra l'Ente, lo Sperimentatore principale e Co-sperimentatori, restando quindi sollevato da qualsiasi pretesa che il personale dell'Ente coinvolto nello studio dovesse avanzare in relazione allo Studio.

3.4 In relazione allo Studio oggetto del presente Contratto, è fatto divieto allo Sperimentatore principale e ai Co-sperimentatori di ricevere, direttamente o indirettamente, compensi dal Promotore/CRO, così come di avere contatti o intrattenere con il Promotore/CRO rapporti di qualsiasi natura, che non siano di carattere tecnico scientifico.

3.5 Qualora il rapporto tra lo Sperimentatore principale e l'Ente dovesse per qualsiasi ragione concludersi, l'Ente deve informarne tempestivamente per iscritto il Promotore/CRO, indicando il nominativo di un sostituto. L'indicazione del sostituto deve essere oggetto di approvazione da parte del Promotore e del Comitato Etico competente. L'Ente garantisce che il nuovo Sperimentatore principale abbia i requisiti idonei a proseguirlo, accetti i termini e le condizioni del presente Contratto e assuma l'impegno di rispettare il Protocollo nell'esecuzione dello Studio. Nelle more dell'approvazione dell'emendamento sostanziale di cambio dello Sperimentatore principale, lo sperimentatore indicato dal Promotore garantisce la necessaria attività di Studio. Nel caso in cui il Promotore non intenda accettare il nominativo del sostituto proposto dall'Ente oppure questi non proponga un sostituto, il Promotore tramite la CRO potrà recedere dal presente Contratto in accordo a quanto previsto dall'art. 7.

Lo Sperimentatore si impegna altresì ad avvisare tempestivamente il Promotore/la CRO in caso di cambiamenti nel personale coinvolto nello Studio o di qualsiasi altro cambiamento sostanziale nell'amministrazione dello Studio presso l'Ente.

3.6 Lo Sperimentatore principale prima di iniziare lo Studio, deve acquisire il consenso informato del paziente o del suo rappresentante legale, secondo quanto previsto dalla vigente normativa in materia di sperimentazioni cliniche e il consenso al trattamento dei dati personali ai sensi e per gli effetti della vigente normativa nazionale e comunitaria in materia di protezione dei dati personali e sue successive modificazioni (Regolamento (UE) 2016/679 e relativa normativa italiana di adeguamento (D.Lgs. n.196 del 30 Giugno 2003, così come modificato dal D.Lgs. n. 101 del 10 agosto 2018), come successivamente declinato all'art. 11.

3.7 Lo Sperimentatore principale deve fornire informazioni al Promotore/CRO e al Comitato Etico in merito all'andamento dello Studio. Trattandosi di uno studio osservazionale, come da Art. 3 della Determina AIFA 20 marzo 2008, le reazioni avverse dovranno essere segnalate analogamente a quanto previsto dalle norme in vigore per le segnalazioni spontanee (post marketing).

3.8 L'Ente garantirà che lo Sperimentatore principale si impegni altresì a garantire lo svolgimento dello Studio secondo i più elevati standard di diligenza.

3.8.1 Lo Sperimentatore principale deve compilare correttamente tutte le Schede Raccolta Dati elettroniche (Electronic Case Report Forms- eCRF), secondo i termini e modalità previsti dal Protocollo dello Studio e dalla normativa applicabile.

A.O.R. SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
CASA ETICA
COMITATO ETICO
Referente Qualificato di Tommaso S. S. S.



3.8.2 Lo Sperimentatore principale si impegna altresì a risolvere le richieste di chiarimento (*queries*) generate dal Promotore/CRO entro i termini previsti dal Protocollo dello Studio.

3.8.3 Per verificare la corrispondenza tra i dati registrati nelle eCRF e quelli contenuti nei documenti originali (per es. cartella clinica), l'Ente e lo Sperimentatore principale consentono l'accesso diretto ai dati originali durante le visite di monitoraggio e nel corso di eventuali *audit* promossi da Promotore/CRO e ispezioni da parte delle Autorità Competenti, incluse le modalità da remoto, purché non vengano violate le norme in materia di riservatezza e di protezione dei dati personali dei pazienti.

3.8.4 L'Ente e lo Sperimentatore principale, informati con congruo preavviso, devono consentire il corretto svolgimento dell'attività di monitoraggio e di auditing presso il Centro di Studio da parte del personale del Promotore/CRO e da parte dell'Autorità Competente, attività effettuate per garantire la regolare esecuzione dello Studio.

3.9 L'Ente avviserà tempestivamente il Promotore qualora un'Autorità Competente comunichi all'Ente un avviso di ispezione/*audit* relativo allo Studio e, se non negato espressamente dall'Autorità Competente, l'Ente autorizzerà il Promotore a parteciparvi, inviando nel contempo al Promotore ogni comunicazione scritta ricevuta e/o trasmessa ai fini o in risultanza dell'ispezione/*audit*.

3.10 Tali attività non devono però pregiudicare in alcun modo lo svolgimento dell'ordinaria attività istituzionale dell'Ente.

Art. 4 - Materiali

4.1 Il Promotore/CRO si impegna a fornire gratuitamente all'Ente, per tutta la durata e nelle quantità necessarie e sufficienti, ogni materiale necessario all'esecuzione dello Studio (di seguito "Materiali").

4.2 L'Ente e lo Sperimentatore principale devono utilizzare i Materiali forniti dal Promotore/CRO esclusivamente nell'ambito e per l'esecuzione della Sperimentazione. L'Ente non deve trasferire o cedere a terzi i Materiali forniti dal Promotore/CRO ai sensi del presente Contratto.

Art. 5 - Comodato d'uso

5.1 Non è prevista la fornitura di apparecchiature / strumenti in comodato d'uso.

Art. 6 - Corrispettivo

6.1 Il corrispettivo pattuito per paziente eleggibile, valutabile e completato secondo il Protocollo e per il quale è stata compilata validamente la relativa eCRF, comprensivo di tutte le spese sostenute dall'Ente per l'esecuzione del presente Studio e dei costi a compensazione di tutte le attività ad esso collegate, è pari ad € 600 (seicento/00)+ IVA per paziente e complessivi € 6.000,00 (seimila/00 + IVA per stimati n. 10 pazienti), come meglio dettagliato nel Budget qui allegato (Allegato "A" parte 1).

6.2 Il Promotore tramite la CRO si impegna a corrispondere quanto dovuto ai sensi del presente articolo sulla base di quanto risulta da adeguato prospetto/rendiconto giustificativo, concordato

tra le Parti. Il pagamento del compenso di cui sopra verrà effettuato con la cadenza indicata nel Budget (Allegato A) sulla base del numero dei pazienti coinvolti nel relativo periodo secondo Protocollo e in presenza delle relative eCRF debitamente compilate e ritenute valide dal Promotore.

6.3 Trattandosi di uno studio osservazionale non sono previsti esami aggiuntivi rispetto alla normale pratica clinica.

6.4 L'Ente non riceverà alcun compenso per pazienti non valutabili a causa di inosservanza del Protocollo, di violazione delle norme di Buona Pratica Clinica o di mancato rispetto della normativa vigente. L'Ente non avrà diritto ad alcun compenso anche per pazienti coinvolti successivamente alla comunicazione di interruzione e/o conclusione dello Studio da parte del Promotore/CRO od oltre il numero massimo di soggetti da includere ai sensi del presente Contratto, ove non concordati con il Promotore.

6.5 Data la natura osservazionale dello Studio, non sono previsti costi aggiuntivi (es. attività mediche/diagnostiche, ricoveri, ecc).

6.6 Se nel corso dello svolgimento dello Studio si rendesse necessario aumentare il supporto economico a favore dell'Ente, il Promotore tramite la CRO potrà integrare, con un addendum/emendamento, il presente Contratto, prevedendo l'adeguato aumento del Budget qui allegato.

6.7 In ottemperanza alla Legge di Bilancio 2018 (comma 909) che prevede l'obbligo della fatturazione elettronica per le cessioni di beni e per la prestazione di servizi anche tra privati, l'Ente emetterà fatture emesse in formato XML (Extensible Markup Language) e trasmesse tramite il Sistema di Interscambio (SDI).

La CRO comunica i dati necessari per l'emissione della fattura elettronica:

RAGIONE SOCIALE HIPPOCRATES RESEARCH SRL, Via XX Settembre 30/12 - 16121 – Genova

CODICE DESTINATARIO/PEC: WP7SE2Q

C.F. e P.IVA 02853730279

Si prega di anticipare la ft. di cortesia in formato PDF all'indirizzo:
fatture.fornitori@hippocrates-research.it

6.8 I pagamenti effettuati per i servizi svolti dall'Ente (i) rappresentano il corretto valore di mercato di detti servizi, poiché adeguati rispetto al tariffario applicabile presso l'Ente, (ii) sono stati negoziati a condizioni commerciali normali e (iii) non sono stati definiti sulla base del volume o valore di prescrizioni o comunque in riferimento a tali prescrizioni o altre attività economiche che si generano fra le Parti. A fronte delle attività svolte o delle spese sostenute includendo i Pazienti in Studio, al cui pagamento il Promotore tramite la CRO sia tenuto, né l'Ente né lo Sperimentatore principale chiederanno altri rimborsi o corrispettivi ad altri soggetti.

Art. 7 - Durata, Recesso e Risoluzione

7.1 Il presente Contratto produrrà effetti a partire dalla data di ultima sottoscrizione ("Data decorrenza") e rimarrà in vigore sino all'effettiva conclusione dello Studio presso l'Ente, così come previsto nel Protocollo di studio, salvo eventuali modifiche concordate tra le Parti.

7.2 L'Ente si riserva il diritto di recedere dal presente Contratto mediante comunicazione scritta e specificandone il motivo e con preavviso di 30 giorni da inoltrare al Promotore/CRO con raccomandata A.R. o PEC. nei casi di:

- insolvenza del Promotore/CRO, proposizione di concordati anche stragiudiziali con i creditori del Promotore o avvio di procedure esecutive nei confronti del Promotore/CRO. Qualora la situazione sopra indicata riguardi la CRO, il Promotore sarà tenuto a subentrarle e proseguire l'attività, qualora non procuri l'intervento di un'altra CRO, approvata dall'Ente, in sostituzione di quella divenuta insolvente;
- cessione di tutti o di parte dei beni del Promotore/CRO ai creditori o definizione con gli stessi di un accordo per la moratoria dei debiti.

Il preavviso avrà effetto dal momento del ricevimento da parte del Promotore/CRO della comunicazione di cui sopra.

7.3 Il Promotore/CRO, ai sensi dell'art. 1373, comma secondo, Codice Civile, si riserva il diritto di recedere dal presente Contratto in qualunque momento per giustificati motivi mediante comunicazione scritta inviata a mezzo raccomandata A.R. o PEC, con preavviso di 30 giorni. Tale preavviso avrà effetto dal momento del ricevimento da parte dell'Ente di detta comunicazione.

In caso di recesso del Promotore/CRO sono comunque fatti salvi gli obblighi assunti e le spese effettuate dall'Ente alla data della comunicazione di recesso. In particolare, il Promotore/CRO corrisponderà all'Ente solo i compensi sino a quel momento maturati.

In caso di recesso anticipato, il Promotore ha diritto di ricevere, quale proprietario a titolo originario, tutti i dati e risultati, anche parziali, ottenuti dall'Ente nel corso dello Studio e anche successivamente, se derivanti da o correlati a esso.

7.4 Resta peraltro inteso che lo scioglimento anticipato del Contratto non comporterà alcun diritto di una Parte di avanzare nei confronti dell'altra pretese risarcitorie o richieste di pagamento ulteriori rispetto a quanto convenuto.

7.5 In caso di risoluzione del presente Contratto, non derivante da violazioni da parte dell'Ente, questo avrà diritto al rimborso delle spese effettivamente sostenute per lo Studio prima del ricevimento della notifica di risoluzione e a un compenso per i servizi proporzionale all'attività svolta sino al momento della risoluzione. L'Ente si impegna a restituire al Promotore/CRO eventuali importi già liquidati e relativi ad attività non svolte. Tali importi devono essere restituiti entro 30 (trenta) giorni dalla visita di chiusura del Centro dell'Ente.

7.6 In tutti i casi di interruzione o di risoluzione del presente Contratto, sarà attuata ogni precauzione per garantire la massima tutela dei pazienti già coinvolti, in accordo con quanto previsto dal Protocollo approvato dal Comitato Etico.

Art. 8 - Copertura assicurativa

8.1 Ai sensi dell'art. 6 delle Linee guida per gli studi osservazionali sui farmaci, approvate dalla Determinazione AIFA del 20 marzo 2008, non risulta obbligatoria una polizza di assicurazione a responsabilità civile aggiuntiva rispetto a quella già prevista per la normale pratica clinica.

Art. 9 - Pubblicazione, titolarità e utilizzazione dei risultati

9.1 Il Promotore si impegna a divulgare tutti i risultati dello studio anche qualora negativi.

REDAZIONE
A.O. R.N.
SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
CASA CERTA
COMITATO ETICO CAMPANIA NORD
Referente Qualificato or Tommaso Sguiglia

9.2 Il Promotore assume la responsabilità della preparazione del rapporto clinico finale e dell'invio entro i termini previsti dalla normativa allo Sperimentatore principale e al Comitato Etico del riassunto dei risultati della Sperimentazione stessa.

9.3 Tutti i dati derivanti dall'esecuzione dello Studio e nel perseguimento degli obiettivi dello stesso, trattati ai sensi dell'art. 11, e i risultati di questo, sono di proprietà esclusiva del Promotore. A fronte di una procedura attivata dal Promotore per il deposito di una domanda di brevetto avente a oggetto invenzioni ricavate nel corso dello Studio, l'Ente e lo Sperimentatore principale si impegnano a fornire tutto il supporto, anche documentale, utile a tal fine.

9.4 Le Parti riconoscono reciprocamente che resteranno titolari dei diritti di proprietà industriale e intellettuale relativi alle proprie pregresse conoscenze (*background knowledge*) e alle proprie conoscenze sviluppate o ottenute nel corso dello Studio, ma a prescindere e indipendentemente dalla sua conduzione e dai suoi obiettivi (*sideground knowledge*).

9.5 Le disposizioni del presente articolo resteranno valide ed efficaci anche dopo la risoluzione o la cessazione degli effetti del presente Contratto.

Art. 10 Segretezza e Diffusione dei dati

10.1 Con la sottoscrizione del presente Contratto, L'Ente si impegna a mantenere riservate e confidenziali tutte le informazioni di natura tecnica e commerciale, contenute nella documentazione e nel materiale messo a disposizione dal Promotore/CRO e/o sviluppato nel corso dello Studio e nel perseguimento degli obiettivi dello stesso, classificabili come "Segreti Commerciali" ai sensi degli art. 98 e 99 del Codice della Proprietà Industriale (D. Lgs. n.30/2005, come modificato dal D. Lgs. n.63/2018 in recepimento della Direttiva UE 2016/943), adottando ogni misura (di carattere contrattuale, tecnologico o fisico) idonea per la loro protezione, anche nei confronti di propri dipendenti, collaboratori, sub-appaltatori, danti o aventi causa.

Il Promotore/CRO inoltre dichiara e garantisce quanto segue:

(i) i Segreti Commerciali del Promotore/CRO sono stati acquisiti, utilizzati e rivelati lecitamente e non vi sono – per quanto al Promotore e/o alla CRO noto – azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.

(ii) Pertanto, terrà indenne e manleverà l'Ente da azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.

10.2 Le Parti sono obbligate all'adeguata e corretta diffusione e pubblicazione dei risultati dello Studio e all'adeguata comunicazione dei risultati dello Studio ai pazienti partecipanti e ai rappresentanti dei pazienti. Il Promotore/CRO, ai sensi della vigente normativa, tenuto a rendere pubblici tempestivamente, non appena disponibili da parte di tutti i Centri partecipanti e comunque non oltre 12 mesi dalla conclusione dello Studio i risultati, anche eventualmente negativi, ottenuti a conclusione dello Studio. Ai sensi dell'art. 5, comma secondo, lett. c) del D.M. 8 febbraio 2013, lo Sperimentatore principale ha diritto di diffondere e pubblicare, senza limitazione alcuna, i risultati dello Studio ottenuti presso l'Ente, nel rispetto delle disposizioni vigenti in materia di riservatezza dei dati sensibili,



di protezione dei dati personali e di tutela della proprietà intellettuale, nonché nel rispetto dei termini e delle condizioni di cui al presente Contratto.

10.3 Per garantire la correttezza della raccolta e la veridicità dell'elaborazione dei dati, lo Sperimentatore principale dovrà trasmettere al Promotore copia del documento oggetto di presentazione o di pubblicazione almeno 60 giorni prima della sua presentazione o pubblicazione. Il Promotore avrà 60 giorni, dal ricevimento del manoscritto, per poter suggerire modifiche allo Sperimentatore principale. Nel caso in cui dovessero sorgere questioni relative all'integrità scientifica del documento e/o questioni afferenti agli aspetti regolatori, brevettuali o di tutela della proprietà intellettuale, il Promotore provvederà al riesame del documento unitamente allo Sperimentatore principale. Lo Sperimentatore principale accetterà di effettuare le modifiche suggerite dal Promotore o tenere conto dei suggerimenti del Promotore nella pubblicazione o presentazione, solo se necessarie ai fini della tutela della riservatezza delle informazioni e dei dati personali e della tutela della proprietà intellettuale, purché non in contrasto con l'attendibilità dei dati, con i diritti, la sicurezza e il benessere dei pazienti.

10.4 Il Promotore riconosce di non aver diritto di chiedere l'eliminazione delle informazioni contenute nel documento e non dovrà modificarne il contenuto, salvo quando tali richieste e modifiche siano necessarie ai fini della validità scientifica, della tutela della riservatezza dei dati, della protezione dei dati personali e della tutela della proprietà intellettuale.

10.5 Il Promotore, allo scopo di presentare una richiesta di brevetto e qualora risulti necessario, potrà chiedere allo Sperimentatore principale di differire di ulteriori 90 giorni la pubblicazione o presentazione del documento.

Lo Sperimentatore principale non potrà pubblicare i dati del proprio Centro sino a che tutti i risultati dello Studio siano stati integralmente pubblicati ovvero per almeno 12 mesi dalla conclusione dello Studio, dalla sua interruzione o chiusura anticipata.

Laddove la pubblicazione recante i risultati di uno Studio multicentrico ad opera del Promotore, o del terzo da questi designato, non venga effettuata entro 12 mesi dalla fine dello Studio multicentrico, lo Sperimentatore potrà pubblicare i risultati ottenuti presso l'Ente, nel rispetto di quanto contenuto nel presente articolo.

Art. 11 - Protezione dei dati personali

11.1 Le Parti nell'esecuzione delle attività previste dal presente Contratto si impegnano a trattare i dati personali, di cui vengano per qualsiasi motivo a conoscenza durante l'indagine clinica, nel rispetto degli obiettivi di cui ai precedenti articoli e in conformità a quanto disposto dal Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016, nonché dalle correlate disposizioni legislative e amministrative nazionali vigenti, con le loro eventuali successive modifiche e/o integrazioni (di seguito, collettivamente, "Leggi in materia di Protezione dei dati personali").

11.2 I termini utilizzati nel presente articolo, nel Contratto, nella documentazione di informativa e consenso e in ogni altro documento utilizzato per le finalità dell'indagine clinica devono essere intesi e utilizzati secondo il significato a essi attribuito nell'Allegato B.

11.3 L'Ente e il Promotore si qualificano come autonomi titolari del trattamento ai sensi dell'art. 4 paragrafo 17) del RGPD. La CRO si qualifica come Responsabile del trattamento, ai sensi dell'art. 28 del RGPD, in riferimento alla titolarità del Promotore.

11.4 Per le finalità dello Studio saranno trattati dati personali riferiti alle seguenti categorie di interessati: soggetti partecipanti allo Studio e loro *stakeholders*; persone che operano per le Parti. Tali interessati sono informati sul trattamento che li riguarda a mezzo di idonea informativa. Per le finalità dello Studio saranno trattati le seguenti tipologie di dati personali: dati di cui all'art. 4 n. 1 del RGPD; dati rientranti nelle categorie "particolari" di dati personali - e in particolare dati relativi alla salute - di cui all'art. 9 del RGPD. Tali dati saranno trattati nel rispetto dei principi di liceità, correttezza, trasparenza, adeguatezza, pertinenza e necessità di cui all'art.5, paragrafo 1 del RGPD.

11.5 Il Promotore potrà trasmettere i dati ad affiliate del gruppo del Promotore e a terzi operanti per suo conto, anche all'estero, in paesi al di fuori dell'Unione Europea che non offrono lo stesso livello di tutela della privacy garantito in Europa. In questo caso il Promotore si responsabilizza circa l'adozione di tutte le misure necessarie a garantire una adeguata protezione dei dati personali.

11.6 Le Parti garantiscono che le persone da esse autorizzate a trattare dati personali per le finalità dello Studio rispettino i principi posti a tutela del diritto alla protezione dei dati personali e del diritto alla riservatezza, e che le persone che hanno accesso ai dati personali siano obbligati a trattarli in conformità alle istruzioni dettate, in coerenza con il presente articolo, dal titolare di riferimento.

11.7 Lo Sperimentatore principale è individuato dall'Ente quale persona autorizzata al trattamento ai sensi dell'art. 29 del RGPD e quale soggetto designato ai sensi dell'art. 2 quaterdecies del Codice.

11.8 Lo Sperimentatore principale, quando prescritto, deve informare in modo chiaro e completo, prima che abbia inizio lo Studio (incluse le relative fasi prodromiche e di screening) ogni paziente circa natura, finalità, risultati, conseguenze, rischi e modalità del trattamento dei dati personali; in particolare il paziente deve inoltre essere informato che Autorità nazionali e straniere, nonché il Comitato Etico, potranno accedere, nell'ambito di attività di monitoraggio, verifica e controllo sulla ricerca, alla documentazione relativa allo Studio così come anche alla documentazione sanitaria originale del paziente, e che ad esse potranno anche eccedere in visione, nell'ambito delle rispettive competenze, Monitor e Auditor.

11.9 Lo Sperimentatore principale deve acquisire dal paziente debitamente informato il consenso al trattamento dei dati. L'Ente è responsabile della conservazione di tale documento.

11.10 Qualora una parte accerti una violazione dei dati personali, si impegna a comunicarlo all'altra entro 48 ore dall'accertamento della violazione, ferma restando l'autonomia della stessa nella valutazione della sussistenza delle condizioni e nell'adempimento degli obblighi previsti dagli artt. 33 e 34 del RGPD.

Art. 12 - Modifiche

12.1 Il presente Contratto e i relativi allegati/addendum, unitamente al Protocollo quale parte integrante, anche se non fisicamente allegato, costituisce l'intero accordo tra le Parti.

12.2 Il Contratto può essere modificato/integrato solo con il consenso scritto di entrambe le Parti. Le eventuali modifiche saranno oggetto di addendum al presente Contratto e decorreranno dalla data della loro sottoscrizione, salvo diverso accordo tra le Parti.

Art. 13 - Disciplina anti-corruzione

13.1 L'Ente e il Promotore/CRO si impegnano a rispettare la normativa anticorruzione applicabile in Italia.

13.2 Il Promotore dichiara di aver adottato misure di vigilanza e controllo ai fini del rispetto e dell'attuazione delle previsioni del D. Lgs. 8 giugno 2001 n. 231, nonché, in quanto applicabili e non in contrasto con la normativa vigente in Italia, i principi del *Foreign Corrupt Practices Act* degli Stati Uniti, e loro successive modifiche e integrazioni. L'Ente e le sue strutture cliniche e amministrative, si impegnano a collaborare in buona fede, nei limiti di quanto previsto dalla normativa italiana di cui sopra, con il personale e il management del Promotore al fine di facilitare la piena e corretta attuazione degli obblighi che ne derivano e l'attuazione delle procedure operative a tal fine messe a punto dal Promotore.

13.3 Ai sensi e per gli effetti della L. n. 190 del 06 novembre 2012 ("Legge Anticorruzione") e sue successive modificazioni, l'Ente dichiara di avere adottato il Piano Triennale per la prevenzione della corruzione.

13.4 L'Ente e il Promotore s'impegnano reciprocamente a informare immediatamente l'altra parte circa ogni eventuale violazione del presente articolo di cui venga a conoscenza e a rendere disponibili tutti i dati informativi e la documentazione per ogni opportuna verifica.

13.5 La CRO e il Promotore possono divulgare per qualsiasi scopo legittimo, nei limiti della normativa sul trattamento dei dati, i termini del presente Contratto o di qualsiasi suo emendamento.

13.6 La violazione di quanto previsto da questo articolo costituisce grave inadempimento del presente Contratto ai sensi e per gli effetti di cui all'art. 1456 Codice Civile, risultando pregiudicato il rapporto di fiducia tra le Parti.

Art. 14 - Trasferimento diritti, cessione del Contratto e sub-appalto

14.1 Il presente Contratto ha carattere fiduciario e, pertanto, le Parti non possono cedere o trasferire o subappaltare lo stesso a terzi, senza il preventivo consenso scritto dell'altra Parte.

Ogni Parte acconsente a che l'altra Parte possa cedere e/o trasferire in tutto o in parte i diritti e gli obblighi a lui pervenuti direttamente o indirettamente dalla firma del presente Contratto a un suo successore o ad una società collegata o a soggetti terzi, previa accettazione del cessionario di tutte le condizioni e i termini del presente Contratto. Qualsiasi trasferimento di diritti in assenza delle suddette condizioni sarà considerato nullo e mai avvenuto.

14.2 In caso di cambio di denominazione dell'Ente non si renderà necessario l'emendamento alla presente convenzione. L'Ente sarà comunque tenuto a notificare tempestivamente al Promotore/CRO tale cambio di denominazione.

Art. 15 - Oneri fiscali

15.1 Il presente Contratto è soggetto a registrazione solo in caso di uso. Le spese di bollo sono a carico della CRO.

15.2 Ai sensi dell'art. 7 ter del DPR n. 633/1972 e successive modifiche, le prestazioni contrattuali sono soggette ad IVA in quanto rese a soggetto passivo stabilito in Italia.

Art. 16 Legge regolatrice e Foro competente

16.1 La normativa applicabile al presente Contratto è quella dello Stato italiano.

16.2 Per tutte le eventuali controversie che dovessero sorgere in relazione all'interpretazione, applicazione ed esecuzione del presente Contratto, sarà competente, in via esclusiva, il Foro di Napoli, salvo l'impegno delle Parti ad esperire un preventivo tentativo di conciliazione in sede stragiudiziale.

Genova, li 4/9/2020

Per la CRO

Il Rappresentante legale

Dott. Daniele Enotarpi

Firma

POCRATES RESEARCH S.r.l.
Sede: Via XX Settembre, 30/12
16121 GENOVA
Partita IVA 02853730279

CASERTA, li 16 SET 2020, li / /

Per l'Ente

Il Direttore Generale

Dott. Gaetano Gubitosa

Firma

CASERTA, li 11/09/2020

Per presa visione e accettazione, **Lo Sperimentatore Principale**

Prof. Paolo Calabrò

Firma

AORN SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
UNIVERSITA' VANVITELLI
Dipartimento di
Scienze Cardiologiche e Vascolari
U.O.C. di Cardiologia Clinica e
Direzione Universitaria
Direttore: Prof. Paolo CALABRO'

Le Parti si danno reciprocamente atto che il presente Contratto è stato accettato in ogni sua parte e che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui agli artt. 1341 Codice Civile

Genova, li 4/9/2020

Per la CRO

Il Rappresentante legale

Dott. Daniele Enotarpi

Firma

POCRATES RESEARCH S.r.l.
Via XX Settembre, 30/12
16121 GENOVA
Partita IVA 02853730279

A.O.R.N.
SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
CASERTA
P.O. ETICO CAMPANIA NORD
Qualificato dr. Tommaso Sguerra



CASERTA 16 SET. 2020, li / /

Per l'Ente

Il Direttore Generale

Dott. Gaetano Gubitosa

Firma _____

CASERTA, li 11/09/2020

Per presa visione e accettazione, **Lo Sperimentatore Principale**

Prof. Paolo Calabrò

Firma _____

AORN SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
UNIVERSITA' VANVITELLI
Dipartimento di
Scienze Cardiologiche e Vascolari
U.O.C. di Cardiologia Clinica e
Direzione Universitaria
Direttore: Prof. Paolo CALABRO'

A.O.R.N.
SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
CASERTA
COMITATO ETICO CAMPANIA NORD
Referente Legittimato Dr. Tommaso Sguelia

ALLEGATO A – BUDGET ALLEGATO ALLA CONVENZIONE ECONOMICA

Si riportano di seguito indicazioni schematiche sulle informazioni da includere nel Budget allegato alla convenzione economica.

A1. Estremi di riferimento dello Studio

- Titolo Protocollo: Treatment of High and Very high riSk dyslipidemic pAtients for the PreveNTion of CardiOvasculaR Events in Europe – a MultInatioNal ObservatioNal Study
- Fase dello studio: Studio Osservazionale Prospettico
- Codice Protocollo, Versione e data: Prot. DSE-HCL-01-19 Versione n. 1.0 del 28 Novembre 2019
- Promotore: Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48 - 81379 Monaco-Germania
Referente: Christine Bernhofer - Senior International Project Leader
Email christine.bernhof@daichi-sankyo.eu tel.: +49 89 7808 789
- CRO : Hippocrate Research S.r.l, Via XX Settembre 30/12, 16121 Genova
Referente: Dott.ssa Elena Besio, Clinical Project Manager
email e.besio@hippocrates-research.it tel. +39 010 5454820
- Sperimentatore Principale: Prof. Paolo Calabrò Dipartimento Cardio-vascolari, Azienda Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta
Email: paolo.calabro@unicampania.it tel. 3284346963
- Numero di pazienti previsti a livello internazionale, nazionale e nel centro: Lo studio prevede l'arruolamento totale di 8000 pazienti in 800 centri provenienti da diversi Paesi Irlanda, UK, Portogallo, Spagna, Francia, Belgio, Olanda, Danimarca, Germania, Svizzera, Italia, Austria, Norvegia e/o Svezia e/o Finlandia) e da diversi contesti di cura (cure primarie, cure secondarie e diverse specialità mediche). In Italia è previsto l'arruolamento di 1500 pazienti in 150 centri (10 pazienti/Centro).
- Durata dello studio: la durata complessiva dello studio (dal primo paziente arruolato all'ultima visita effettuata dall'ultimo paziente) sarà di 24 mesi.

A2. Oneri e compensi: Oneri fissi e Compenso per paziente incluso nello studio

- Oneri fissi per il Comitato Etico: 2.002,00
- Compenso lordo a paziente incluso nello studio: € 600,00 + IVA
- Fasi economiche intermedie (nel caso in cui i pazienti non completino l'iter sperimentale):

VISITA	EURO
V0 - Basale	250 Euro + IVA
V1 – Follow Up 1 anno	350 Euro + IVA
TOTALE	600 Euro + IVA

A 3. Copertura assicurativa:

Non prevista, poiché la natura osservazionale retrospettiva dello studio comporta la necessità di stipulare copertura assicurativa

A4. Liquidazione e fatture

A.O.R.N.
SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
CASAERTA
COMITATO ETICO CAMPANIA NORD
Referente Qualificato
Tommaso Sguiglia

Il compenso deve essere liquidato entro 60 giorni dalla data della fattura fine mese (DFFM).

Allegato B

Dato personale - qualsiasi informazione riguardante una persona fisica identificata o identificabile (“interessato”); si considera identificabile la persona fisica che può essere identificata, direttamente o indirettamente, con particolare riferimento a un identificativo come il nome, un numero di identificazione, dati relativi all'ubicazione, un identificativo online o a uno o più elementi caratteristici della sua identità fisica, fisiologica, genetica, psichica, economica, culturale o sociale;

Trattamento - qualsiasi operazione o insieme di operazioni, compiute con o senza l'ausilio di processi automatizzati e applicate a dati personali o insiemi di dati personali, come la raccolta, la registrazione, l'organizzazione, la strutturazione, la conservazione, l'adattamento o la modifica, l'estrazione, la consultazione, l'uso, la comunicazione mediante trasmissione, diffusione o qualsiasi altra forma di messa a disposizione, il raffronto o l'interconnessione, la limitazione, la cancellazione o la distruzione;

Pseudonimizzazione - il trattamento dei dati personali tale che i dati non possano più essere attribuiti a un interessato specifico senza l'utilizzo di informazioni aggiuntive, a condizione che tali informazioni aggiuntive siano conservate separatamente e soggette a misure tecniche e organizzative intese a garantire che tali dati personali non siano attribuiti a una persona fisica identificata o identificabile;

Titolare del trattamento - la persona fisica o giuridica, l'autorità pubblica, il servizio o altro organismo che, singolarmente o insieme ad altri, determina le finalità e i mezzi del trattamento di dati personali; quando le finalità e i mezzi di tale trattamento sono determinati dal diritto dell'Unione o degli Stati membri, il titolare del trattamento o i criteri specifici applicabili alla sua designazione possono essere stabiliti dal diritto dell'Unione o degli Stati membri;

Responsabile del trattamento - la persona fisica o giuridica, l'autorità pubblica, il servizio o altro organismo che tratta dati personali per conto del titolare del trattamento;

Consenso dell'interessato - qualsiasi manifestazione di volontà libera, specifica, informata e inequivocabile dell'interessato, con la quale lo stesso manifesta il proprio assenso, mediante dichiarazione o azione positiva inequivocabile, che i dati personali che lo riguardano siano oggetto di trattamento;

Violazione dei dati personali - la violazione di sicurezza che comporta accidentalmente o in modo illecito la distruzione, la perdita, la modifica, la divulgazione non autorizzata o l'accesso ai dati personali trasmessi, conservati o comunque trattati;

Dati relativi alla salute - i dati personali attinenti alla salute fisica o mentale di una persona fisica, compresa la prestazione di servizi di assistenza sanitaria, che rivelano informazioni relative al suo stato di salute;

Dati genetici - i dati personali relativi alle caratteristiche genetiche ereditarie o acquisite di una persona fisica che forniscono informazioni univoche sulla fisiologia o sulla salute di detta persona fisica, e che risultano in particolare dall'analisi di un campione biologico della persona fisica in questione;

OK

Auditor – il responsabile della esecuzione della verifica sulla conduzione della Sperimentazione, come parte integrante della assicurazione di qualità, individuato dallo sponsor/CRO.

A.O.R.N.
AVVIA ERAN SEBASTIANO
C. BERTA
COMPAGNIA NORD
Tommaso Sguella