



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

Deliberazione del Direttore Generale N. 928 del 30/11/2022

Proponente: Il Direttore COMITATO ETICO

Oggetto: “Studio non interventistico sul trattamento con acido bempedoico e/o la sua combinazione a dose fissa con ezetimibe nella normale pratica clinica in pazienti affetti da ipercolesterolemia primaria oppure dislipidemia mista ” MILOS - Provvedimenti

PUBBLICAZIONE

In pubblicazione dal 30/11/2022 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 Pasquale Cecere

Oggetto: "Studio non interventistico sul trattamento con acido bempedoico e/o la sua combinazione a dose fissa con ezetimibe nella normale pratica clinica in pazienti affetti da ipercolesterolemia primaria oppure dislipidemia mista " MILOS - Provvedimenti

**IL REFERENTE QUALIFICATO DELL'UFFICIO DI SEGRETERIA
AFFERENTE ALL'U.S.C. 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 ss.mm.ii. 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 ss.mm.ii.

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, "San Pio" già "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 - n.670 del 14 agosto 2017 e n. 1381 del 30.12.2021, tutte dell'A.O.R.N. "San Giuseppe Moscati" di Avellino, è stato istituito e successivamente rinnovato il "Comitato Etico Campania Nord", con sede presso la stessa A.O.R.N. "San Giuseppe Moscati" di Avellino;
- che con deliberazione n.330 del 13 novembre 2014 quest'Azienda ha ratificato la costituzione e la sede del succitato comitato;
- che con deliberazione n. 111 del 26.06.2015 quest'Azienda ha ratificato la costituzione dell'Ufficio di Segreteria locale afferente all'U.S.C. del Comitato Etico Campania Nord e la nomina del Referente Qualificato dell'AORN;
- che con deliberazione n. 3 del 10.01.2022 quest'Azienda ha preso atto della composizione del Comitato Etico Campania Nord in carica;

Vista

- la "Richiesta di Autorizzazione per uno Studio Osservazionale prospettico" della CRO Hippocrates Research, acquisita con segnatura di prot. 29711/i del 21.10.2021 e costituente parte integrante e sostanziale del presente atto, per la realizzazione dello Studio dal titolo "Studio non interventistico sul trattamento con acido bempedoico e/o la sua combinazione a dose fissa con ezetimibe nella normale pratica clinica in pazienti affetti da ipercolesterolemia primaria oppure dislipidemia mista "

Deliberazione del Direttore Generale

– MILOS, che individua il Prof. Paolo Calabrò – Direttore della Unità Operativa Complessa di Cardiologia Clinica a direzione universitaria - quale Sperimentatore principale;

Acquisiti

- il prescritto parere favorevole del Comitato Etico Campania Nord, costituente parte integrante e sostanziale del presente atto, espresso nella Seduta del 24.11.2021 - Registro CECN/1736, rimesso a quest'Azienda a mezzo mail dall'USC del "Moscati" di Avellino, relativo al protocollo di Studio in parola, previa verifica di tutta la documentazione prodotta;
- la dichiarazione di accettazione alla conduzione dello studio, resa dallo Sperimentatore Prof. Paolo Calabrò in data 21.11.2022 e segnata con prot. 33831 del 24.11.2022, costituente parte integrante e sostanziale del presente atto;
- la sottoscrizione del Contratto per la Conduzione di Studio Osservazionale in data 24.11.2022, pervenuto dalla predetta CRO e relativo allo Studio di che trattasi, costituente parte integrante e sostanziale del presente atto;

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. 223 del 18.11.2019, esecutivo ai sensi di legge;

Considerato

- 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 della Unità Operativa Complessa di Cardiologia Clinica a direzione universitaria, alla conduzione dello "Studio non interventistico sul trattamento con acido bempedoico e/o la sua combinazione a dose fissa con ezetimibe nella normale pratica clinica in pazienti affetti da ipercolesterolemia primaria oppure dislipidemia mista" - MILOS;
- di dover approvare il già sottoscritto Contratto per la Conduzione di studio Osservazionale;

Attestata

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

Deliberazione del Direttore Generale



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

PROPONE

1. di autorizzare il Prof Paolo Calabrò – Direttore della Unità Operativa Complessa di Cardiologia Clinica a direzione universitaria, alla conduzione dello “Studio non interventistico sul trattamento con acido bempedoico e/o la sua combinazione a dose fissa con ezetimibe nella normale pratica clinica in pazienti affetti da ipercolesterolemia primaria oppure dislipidemia mista” - MILOS;
2. di approvare il già sottoscritto Contratto per la Conduzione di Studio Osservazionale;
3. di specificare che per lo studio de quo e le attività connesse non sono previsti costi e/o oneri aggiuntivi per quest’AORN e che, al termine dello stesso, il compenso definitivo che il Promotore avrà corrisposto a ristoro, al netto delle spese effettivamente sostenute dalla struttura sanitaria, sarà ripartito secondo le percentuali stabilite con atto deliberativo n. 223 del 18.11.2019, 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, alla UOC Farmacia;
5. di rendere lo stesso immediatamente eseguibile, per la materia.

**IL REFERENTE QUALIFICATO
UFFICIO DI SEGRETERIA AFFERENTE ALL’USC
DEL COMITATO ETICO CAMPANIA NORD**

Dr. Tommaso Sgueglia

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.



Alla cortese attenzione

Comitato Etico:

COMITATO ETICO CAMPANIA NORD

Azienda Ospedaliera "SAN GIUSEPPE MOSCATI"
 Contrada Amoretta - Città Ospedaliera - Pal. Uffici
 83100 Avellino

Segreteria locale

Segreteria tecnico-scientifica locale

Via Ferdinando Palasciano, 0823
 231111 Caserta

Direttore Generale

Dott. Gaetano Gubitosa

A.O. S. Anna e S. Sebastiano
 Via Ferdinando Palasciano
 81100 Caserta

E per conoscenza:

Prof. Paolo Calabrò

A.O. S. Anna e S. Sebastiano
 UOC Cardiologia
 Via Ferdinando Palasciano
 81100 Caserta

Rif.: 0709-21-FC

Genova, 12/10/2021

Oggetto: Richiesta di Autorizzazione per uno Studio Osservazionale prospettico

Titolo Studio:	<i>ENG: "Non-interventional study on the treatment with bempedoic acid and/or its fixed-dose combination with ezetimibe in routine clinical practice in patients with primary hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia"</i> <i>ITA: "Studio non interventistico sul trattamento con acido bempedoico e/o la sua combinazione a dose fissa con ezetimibe nella normale pratica clinica in pazienti affetti da ipercolesterolemia primaria oppure dislipidemia mista"</i>
Titolo Abbreviato:	MILOS
Protocollo Clinico:	DSE-BMP-01-20-EU
Versione e data:	2.0 del 22/07/2021
Sponsor:	Daiichi Sankyo Europe GmbH
N. Registro CE:	in attesa di assegnazione

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 di 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 dell'UOC Cardiologia presso l'A.O. S. Anna e S. Sebastiano di Caserta.

Premessa

Lo Studio Osservazionale in oggetto verrà svolto sui farmaci NILEMDO® e NUSTENDI® che sono stati inseriti in classe C (nn) rispettivamente a Luglio e Giugno dello scorso anno e sono attualmente in fase di negoziazione del prezzo con AIFA. La disponibilità in commercio di entrambi i farmaci è prevista nell'ultimo trimestre del 2021 pertanto lo studio non verrà avviato fino al raggiungimento di questo obiettivo. Hippocrates Research informerà tempestivamente codesto Comitato Etico nel momento in cui sarà ufficializzato in Gazzetta Ufficiale il prezzo di entrambi i farmaci. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico coordinatore (Comitato Etico Palermo 1) in data 15/09/2021.

HIPPOCRATES RESEARCH

Via XX Settembre 30/12 – 16121

Genova – Italy

Phone +39.010.54.54.81

fax to mail 010.893.68.56

www.hippocrates-research.it

info@hippocrates-research.it



Caratteristiche dello Studio

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

Farmaci in osservazione: NILEMDO® (acido bempedoico 180 mg) e NUSTENDI® (acido bempedoico 180 mg + ezetimibe 10 mg)

Popolazione in studio

La popolazione in studio consiste di pazienti che sono in trattamento o in cui si intende avviare il trattamento, con acido bempedoico/FDC e che non riescono a raggiungere gli obiettivi in termini di livelli di LDL-C con la massima dose tollerata di statine oppure pazienti che secondo il giudizio del proprio medico curante presentano intolleranza alle statine.

Obiettivi dello studio

Obiettivo primario:

L'obiettivo primario è quello di descrivere nell'ambito *real world*, le caratteristiche dei pazienti e gli esiti per i pazienti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non familiare) oppure dislipidemia mista utilizzando acido bempedoico/FDC nella gestione dei livelli plasmatici di LDL-C.

Obiettivi secondari:

- Valutazione del rischio cardiovascolare dei pazienti trattati con acido bempedoico/FDC utilizzando diversi punteggi di valutazione del rischio
- Variazioni dei livelli di LDL-C rispetto al periodo precedente il trattamento con acido bempedoico/FDC rilevati al follow-up a un anno e a successive tempistiche di raccolta dati, se applicabile.
- Caratterizzare i livelli plasmatici di altre particelle di colesterolo che hanno un potenziale impatto su eventi cardiovascolari aterosclerotici (ASCVD), ovvero LDL-C, colesterolo totale (TC), apolipoproteina B (apoB), HDL-C, colesterolo non-HDL, trigliceridi (TG) e lipoproteina a [Lp(a)] rilevati al follow-up a un anno e a successive tempistiche di raccolta dati, se applicabile.
- Variazioni dei livelli del marcatore infiammatorio hsCRP rilevati al follow-up a un anno e a successive tempistiche di raccolta dati, se applicabile.
- Reazioni Avverse al Farmaco associate ad acido bempedoico/FDC.
- Variazioni dei livelli di acido urico rilevati al follow-up a un anno e a successive tempistiche di raccolta dati, se applicabile.
- Eventi cardiovascolari (CV) rilevanti:
 - o Infarto del miocardio
 - o Angina instabile
 - o By-pass aortocoronarico (BPAC)
 - o Angioplastica coronarica (PTCA)
 - o Ictus
 - o Attacco ischemico transitorio (TIA)
 - o Arteriopatia periferica occlusiva acuta
 - o Decesso per tutte le cause
 - o Decesso per cause cardiovascolari
- Effetti avversi associati alla terapia ipolipemizzante (*lipid modifying therapy, LMT*)
 - o Alterazioni degli esami di laboratorio
 - o Sintomi muscolari
 - o Diabete di nuova insorgenza e/o peggioramento del diabete esistente
 - o Variazioni nel tempo del profilo glicemico del paziente
- Caratteristiche del centro (centri e personale sanitario) che hanno in cura i pazienti trattati con acido bempedoico/FDC.
- Uso pregresso di trattamenti ipolipemizzanti oppure uso di trattamenti ipolipemizzanti in concomitanza con la terapia con acido bempedoico/FDC (compresi trattamenti combinati).
- Parametri relativi al trattamento con acido bempedoico/FDC quali ad esempio durata del trattamento per ciascuna terapia, dosaggio, intervallo fra prescrizioni, interruzioni definitive, passaggio ad altri trattamenti e motivi per tali passaggi (farmaci concomitanti, terapie/interventi aggiuntivi).





- Utilizzo delle risorse sanitarie, soprattutto visite per consulenze specialistiche, servizi infermieristici e ricoveri ospedalieri oltre che esiti riferiti dai pazienti utilizzando gli strumenti EQ-5D-5L e PAM-13.

Durata dello studio per singolo paziente

La durata dello studio per singolo paziente è pari a 24 mesi. Sono previste una visita basale e una visita di follow up a 1 anno (± 2 mesi) dalla visita basale (per tutti i pazienti), follow up a 2 anni (± 2 mesi) dalla visita basale (solo per i pazienti che sono stati arruolati all'inizio dello studio).

N° pazienti richiesti

Lo studio prevede l'arruolamento totale di 5000 pazienti in 500 centri in Austria, Belgio, Germania, Italia, Paesi Bassi, Portogallo, Spagna, Svizzera e Inghilterra. In Italia è previsto l'arruolamento di 1000 pazienti in circa 120 centri: ad ogni Centro viene richiesto un arruolamento di circa 10 pazienti. Tale target può variare in base alle capacità di arruolamento di ciascun centro.

Inizio e fine arruolamento

La data prevista per l'inizio dell'arruolamento in Italia è nell'ultimo trimestre del 2021 (previa disponibilità dei farmaci in commercio) ed il periodo di reclutamento durerà circa 12 mesi. La durata complessiva dello studio sarà pari a circa 4 anni.

Criteri di inclusione

- Consenso informato scritto alla partecipazione;
- età ≥ 18 anni;
- Sono eleggibili a partecipare allo studio osservazionale pazienti con evidenza di ipercolesterolemia primaria oppure dislipidemia mista che sono in trattamento con, o in cui si intende avviare il trattamento con acido bempedoico/FDC a discrezione del medico;
- Assenza di controindicazioni sulla base di quanto riportato nel RCP dell'acido bempedoico/FDC;
- Paziente che non sta partecipando nello stesso periodo ad uno studio interventistico (è ammessa la partecipazione concomitante ad altri studi non interventistici)
- aspettativa di vita > 1 anno

Criteri di esclusione

Trattandosi di uno studio non interventistico, non sono stati stabiliti in maniera esplicita criteri di esclusione. Il comportamento prescrittivo non sarà influenzato. Saranno inclusi solo i pazienti per i quali il medico curante abbia preso la decisione di intraprendere un trattamento con acido bempedoico /FDC.

Centro Coordinatore:

Prof. Maurizio Averna
A.O.U. Policlinico "P. Giaccone"
U.O. Astanteria/MCAU
Via del Vespro, 129
90127 Palermo

Aspetti Etici

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



HIPPOCRATES RESEARCH
Via XX Settembre 30/12 – 16121
Genova – Italy
Phone +39.010.54.54.81
fax to mail 010.893.68.56
www.hippocrates-research.it
info@hippocrates-research.it





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 725,00 (settecentoventicinque/00) per ciascun paziente completo e valutabile. Il suddetto importo è da intendersi IVA esclusa e si riferisce all'espletamento delle valutazioni così come indicate in dettaglio nel protocollo in oggetto.

Per quei soggetti che interromperanno lo studio prematuramente, il pagamento sarà proporzionale alle visite effettuate, come riportato nella seguente tabella:

Visita #	€/Visita + IVA
Visita Basale	€ 225,00 + IVA
Visita Follow Up 1 anno	€ 250,00 + IVA
Visita Follow Up 2 anno	€ 250,00 + IVA
TOTALE	€ 725,00 + IVA

Nessun compenso potrà avvenire in caso di violazione del Protocollo (eccetto che gli errori vadano oltre il ragionevole controllo dello Sperimentatore) o per mancata presentazione del paziente alla visita di controllo.

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' A.O. S. Anna e S. Sebastiano, 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.

Resta inteso che ogni modifica, rinnovo o proroga del presente incarico dovrà essere stipulato per iscritto a pena di nullità.

Si chiede pertanto che codesto rispettabile Comitato Etico proceda alla valutazione ed esprima il Parere in merito al protocollo di studio proposto e che il Direttore Generale della medesima struttura ne autorizzi l'esecuzione, presso l'UOC Cardiologia presso A.O. S. Anna e S. Sebastiano di Caserta, sotto la responsabilità del Prof. Paolo Calabrò.

La fattura relativa al bonifico effettuato per gli oneri di valutazione del Comitato Etico, dovrà essere intestata ed inviata:

Hippocrates Research S.r.l.
Via XX Settembre 30/12
16121 Genova
C.F. e P. IVA 02853730279
CODICE DESTINATARIO SDI WP7SE2Q
Specificare in fattura: Oneri valutazione CE Protocollo MILOS

Si allegano a supporto della presente richiesta i documenti dettagliati in calce alla presente.

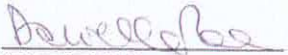


HIPPOCRATES RESEARCH
Via XX Settembre 30/12 – 16121
Genova – Italy
Phone +39.010.54.54.81
fax to mail 010.893.68.56
www.hippocrates-research.it
info@hippocrates-research.it





Confidando in un favorevole accoglimento della nostra istanza, porgiamo i migliori saluti.


Dott.ssa Daniela Vaccari
Clinical Project Manager
Hippocrates® Research S.r.l.
d.vaccari@hippocrates-research.it

Allegati a supporto della presente:

1. Rif. 0709-21-FC Richiesta autorizzazione CE CAMPANIA NORD_Prof. Calabrò
2. Protocollo Clinico - Versione 2.0 del 22.07.2021
3. Sinossi del Protocollo in lingua italiana - Versione 2.0 del 22.07.2021
4. Foglio Informativo, Consenso Informato - Versione 1.0 del 30.07.2021
5. Informativa sul trattamento dei dati Personali - Versione 1.0 del 30.07.2021
6. Modulo Consenso Informato per l'utilizzo dei Questionari in formato elettronico (ePRO) - Versione 1.0 del 20.07.2021
7. Lettera al medico Curante - Versione 1.0 del 23.07.2021
8. Case Report Form - Versione 3.0 del 28.07.2021
9. Diario paziente - Versione 2.0 del 30.06.2021
10. Pocket card - Versione 2.0 del 30.06.2021
11. Questionario EQ-5D-5L
12. Questionario PAM-13
13. Lista centri italiani - Versione 3.0 del 04.10.2021
14. Delega del Promotore alla CRO firmata il 26.04.2021
15. Modulo RSO
16. Dichiarazione sulla natura osservazionale dello studio del 22.04.2021
17. Dichiarazione Pubblicazione Dati del 19.04.2021
18. Summary of Product Characteristics Nilemdo
19. Summary of Product Characteristics Nustendi
20. Determina AIFA del 8/7/2020 "Classificazione ai sensi dell'art.12, comma 5, della legge 8/11/2012, n. 189, del medicinale per uso umano "NILEMDO", approvato con procedura centralizzata"
21. Determina AIFA del 8/6/2020 "Classificazione ai sensi dell'art.12, comma 5, della legge 8/11/2012, n. 189, del medicinale per uso umano "NUSTENDI", approvato con procedura centralizzata"
22. Parere Unico Comitato Etico Coordinatore
23. Bozza di convenzione economica
24. Bonifico relativo agli oneri richiesti per la valutazione del Vs. Spett.le Comitato Etico
25. CV Sperimentatore Principale datato 01 Gennaio 2021
26. Pagina firma del Protocollo datata 06 Ottobre 2021
27. Dichiarazione conflitto di interessi datata 20 Settembre 2021



HIPPOCRATES RESEARCH
Via XX Settembre 30/12 – 16121
Genova – Italy
Phone +39.010.54.54.81
fax to mail 010.893.68.56
www.hippocrates-research.it
info@hippocrates-research.it





SAN GIUSEPPE MOSCATI - AVELLINO

AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALITÀ

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

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

Sede e Ufficio di Segreteria centrale:

AZIENDA OSPEDALIERA “SAN GIUSEPPE MOSCATI” DI AVELLINO

Firmato digitalmente da

PRESIDENTE: DR. NICOLA CANTORE

SEGRETERIA AMMINISTRATIVA TEL. 0825/203025 - CELL. 3289426451

NICOLA CANTORE

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

C = IT

OGGETTO: VALUTAZIONE
STUDIO CLINICO OSSERVAZIONALE “MILOS”

SEDUTA 24/11/2021. REGISTRO CECN/1736

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 aggiornamento n. 317 del 19/03/2021, è costituito dai componenti di cui all’Allegato del presente verbale.

VALUTAZIONE

Titolo Studio: ENG: "Non-interventional study on the treatment with bempedoic acid and/or its fixed-dose combination with ezetimibe in routine clinical practice in patients with primary hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia"
ITA: "Studio non interventistico sul trattamento con acido bempedoico e/o la sua combinazione a dose fissa con ezetimibe nella normale pratica clinica in pazienti affetti da ipercolesterolemia primaria oppure dislipidemia mista"

Titolo Abbreviato: MILOS
Protocollo Clinico: DSE-BMP-01-20-EU
Versione e data: 2.0 del 22/07/2021
Sponsor: Daiichi Sankyo Europe GmbH

Centro Coordinatore: Prof. Maurizio Averna A.O.U. Policlinico "P. Giaccone" - U.O. Astanteria/MCAU - Via del Vespro, 129 90127 Palermo

CENTRO CLINICO:

AORN "S. ANNA E S. SEBASTIANO" DI CASERTA – UOC DI CARDIOLOGIA
SPERIMENTATORE PRINCIPALE: DR. PAOLO CALABRO'

DOCUMENTI ESAMINATI:

1. Rif. 0709-21-FC Richiesta autorizzazione CE CAMPANIA NORD_Prof. Calabrò
2. Protocollo Clinico - Versione 2.0 del 22.07.2021
3. Sinossi del Protocollo in lingua italiana - Versione 2.0 del 22.07.2021
4. Foglio Informativo, Consenso Informato - Versione 1.0 del 30.07.2021
5. Informativa sul trattamento dei dati Personali - Versione 1.0 del 30.07.2021
6. Modulo Consenso Informato per l'utilizzo dei Questionari in formato elettronico (ePRO) - Versione 1.0 del 20.07.2021
7. Lettera al medico Curante - Versione 1.0 del 23.07.2021
8. Case Report Form - Versione 3.0 del 28.07.2021
9. Diario paziente - Versione 2.0 del 30.06.2021
10. Pocket card - Versione 2.0 del 30.06.2021
11. Questionario EQ-5D-5L
12. Questionario PAM-13
13. Lista centri italiani - Versione 3.0 del 04.10.2021
14. Delega del Promotore alla CRO firmata il 26.04.2021
15. Modulo RSO
16. Dichiarazione sulla natura osservazionale dello studio del 22.04.2021
17. Dichiarazione Pubblicazione Dati del 19.04.2021
18. Summary of Product Characteristics Nilemdo
19. Summary of Product Characteristics Nustendi
20. Determina AIFA del 8/7/2020 "Classificazione ai sensi dell'art.12, comma 5, della legge 8/11/2012, n. 189, del medicinale per uso umano "NILEMDO", approvato con procedura centralizzata"
21. Determina AIFA del 8/6/2020 "Classificazione ai sensi dell'art.12, comma 5, della legge 8/11/2012, n. 189, del medicinale per uso umano "NUSTENDI", approvato con procedura centralizzata"
22. Parere Unico Comitato Etico Coordinatore
23. Bozza di convenzione economica

24. Bonifico relativo agli oneri richiesti per la valutazione del Vs. Spett.le Comitato Etico
25. CV Sperimentatore Principale datato 01 Gennaio 2021
26. Pagina firma del Protocollo datata 06 Ottobre 2021
27. Dichiarazione conflitto di interessi datata 20 Settembre 2021

RACCOMANDAZIONE:

Si osserva che l'informativa principale consta di n.30 pagine.

Si riporta l'art. 29 comma 2. punto b) – Consenso Informato - del REGOLAMENTO (UE) N. 536/2014 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE che dispone:
“Le informazioni fornite al soggetto o, qualora il soggetto non sia in grado di fornire un consenso informato, al suo rappresentante legalmente designato al fine di ottenere il suo consenso informato:.... sono esaustive, concise, chiare, pertinenti e comprensibili ai non addetti ai lavori.

Si invita, pertanto, lo sperimentatore locale a predisporre, quale raccomandazione, informative “Concise” in grado di essere comprensibili al paziente.

IL COMITATO ETICO ESPRIME PARERE FAVOREVOLE DI ETICITA'

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

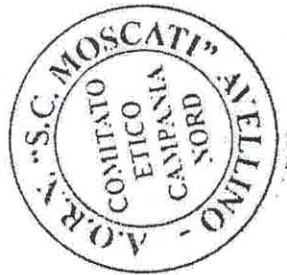
COMITATO ETICO CAMPANIA NORD

SEDUTA DEL 24/11/2021

24/27

NOMINATIVO	PRESENZE	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. ELZIARJO VARRICCHIO	PRESENTE	PEDIATRA	MEDICO SPECIALISTA IN PEDIATRA
PROF. MARJA CATERINA TURCO	PRESENTE	BIOSTATISTICO	DOCENTE FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA SALERNO
PROF. BRUNO D'AGOSTINO	PRESENTE	FARMACOLOGO	DOCENTE DI FARMACOLOGIA DEGLI STUDI DELLA CAMPANIA "LUIGI VANVITELLI"
PROF. DOMENICO DEL FORNO	PRESENTE	ESPERTO DI BIOTETICA	GIA' RESP. U.O.S. SETTI ACCERT. DEL DANNO PSICOPATOLOGICO - AREA FUNZIONALE MED. LEG. DAI DIAGNOSTICA MORI E FUNZIONALI TERAPIA - MED. LEG. DELL'A.O.U. "C.A. FERDINANDO IV" NAPOLI
DR. MARIO DOMENICO ROSSI	PRESENTE	RAPPRESENTANTE DEL VOLONTARIATO / ASSOC. DI TUTELA DEI PAZIENTI	COMITATO ETICO CAMPANIA NORD
DR. NICOLA GUARENTE	PRESENTE	CLINICO	COMPONENTE COMMISSIONE SOCIOSANITARIA "AUDIT" REGIONE CAMPANIA
ING. FEDERICA ADDABBO	PRESENTE	INGEGNERE CLINICO	INGEGNERE SER VIZIO INGEGNERIA CLINICA - CONSULENTE SOCIETA' KRONOSAN SRL
DR. NICOLA ACONE	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 SEMI INVASIVE	ORDINARIO DI MEDICINA INTERNA UNIVERSITA' DEGLI STUDI DELLA CAMPANIA "LUIGI VANVITELLI"
DR. FIORE CARPENITO	PRESENTE	MEDICO DI MEDICINA GENERALE E TERRITORIALE	MEDICO DI MEDICINA GENERALE ASL AVELLINO
DR. LUCIANI VINCENZO	PRESENTE	MEDICO DI MEDICINA GENERALE E TERRITORIALE	MEDICO DI MEDICINA GENERALE ASL BENEVENTO
DR. DOMENICO TARTAGLIA	PRESENTE	FARMACISTA	FARMACISTA ASL 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)
AVV. GIORGIO SIL VESTRI	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. GIANLUCA MARINO	PRESENTE	RAPPRESENTANTE DELLE PROFESSIONI SANITARIE	DOTTORE MAGISTRALE IN SCIENZE INFERMIERISTICHE ED OSTETRICHE - ASL CE
DR. AMERICO ZOTTI	PRESENTE	RAPPRESENTANTE DELLE PROFESSIONI SANITARIE	DOTTORE MAGISTRALE IN SCIENZE INFERMIERISTICHE ED OSTETRICHE - ASL BN
DR. ANTONIO GASPARO	PRESENTE	RAPPRESENTANTE DELLE PROFESSIONI SANITARIE	DOTTORE MAGISTRALE IN SCIENZE INFERMIERISTICHE ED OSTETRICHE - ASL AV
DR.SSA ANNA MARIA CAIAZZA	PRESENTE	DIRETTORE SANITARIO	DELEGATO DEL DIRETTORE SANITARIO ASL CASERTA (DR. MARCO de FAZIO)
DR. VINCENZO CASTALDO	PRESENTE	DIRETTORE GENERALE	DELEGATO DIRETTORE GENERALE A.O.R.N. "S.G. MOSCATI" AVELLINO (DR. RENATO PIZZUTI)
DOTT.SSA ANNAMARIA TAMBURRINO	PRESENTE	FARMACISTA	DIRETTORE U.O.C. FARMACIA TERRITORIALE CONVENZIONATA ASL CASERTA
PROF. CLAUDIO NAPOLI	PRESENTE	DIRETTORE GENERALE	DELEGATO DIRETTORE GENERALE ASL CASERTA (DR. FERDINANDO RUSSO)
DR.SSA ANNA DELLO STRITTO	PRESENTE	FARMACISTA	DIRETTORE UOC FARMACIA OSPEDALIERA
DR.SSA IDA FERRARO	PRESENTE	ESPERTO IN MATERIA GIURIDICA E ASSICURATIVA	DIRETTORE URP - A.O.R.N. "RUMMO" DI BENEVENTO



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



24/11/2022 18.35-20220033831

Modello domanda per la proposta di studio osservazionale

profit no-profit da parte dello sperimentatore

PROPOSTA DI STUDIO OSSERVAZIONALE

A)

1. TITOLO DELLO STUDIO

ENG: "Non-interventional study on the treatment with bempedoic acid and/or its fixed-dose combination with ezetimibe in routine clinical practice in patients with primary hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia"

ITA: "Studio non interventistico sul trattamento con acido bempedoico e/o la sua combinazione a dose fissa con ezetimibe nella normale pratica clinica in pazienti affetti da ipercolesterolemia primaria oppure dislipidemia mista"

2. IDENTIFICAZIONE DEL FARMACO (se applicabile)

Nome commerciale	NILEMDO® e NUSTENDI®
Ditta	Daiichi Sankyo Europe GmbH
Principio attivo	acido bempedoico
Preparazione farmaceutica (compresse, fiale, ecc.)	compresse

B)

CARATTERISTICHE DELLA RICERCA

1. Sintesi delle premesse tecniche dello studio

Questo studio non interventistico (NIS) sarà condotto per caratterizzare i rischi e benefici dell'acido bempedoico o della combinazione a dose fissa (FDC) con ezetimibe nella realtà clinica (*real-world*) in pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non familiare) oppure dislipidemia mista, e per approfondire la conoscenza riguardo l'efficacia (gestione dei livelli plasmatici di LDL-C) oltre che la sicurezza (eventi clinici che si associano alle modalità di trattamento)

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

1. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. European Heart Network, Brussels.
2. 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.
3. 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.
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. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2019 Aug 31. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.

3. Obiettivo della ricerca

L'obiettivo primario è quello di descrivere nell'ambito *real world*, le caratteristiche dei pazienti e gli esiti per i pazienti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non familiare) oppure dislipidemia mista utilizzando acido bempedoico/FDC nella gestione dei livelli plasmatici di LDL-C

4. Fase della ricerca

NON APPLICABILE (Studio Osservazionale)

C)

Studio policentrico SI

NO

N. pazienti totali: 5000/1000 in Italia

N. centri: 120 in Italia

Altri centri partecipanti (nomi e sedi)

Vedi MILOS Lista centri IT V3 0 FINAL 20211004
--

D)

Coordinatore della ricerca policentrica	Prof. Maurizio Averna
Istituto di appartenenza	A.O.U. Policlinico "P. Giaccone" U.O. Astanteria/MCAU
Sede	Via del Vespro, 129 90127 Palermo

E)

1. Struttura presso cui si svolge la ricerca

A.O. S. Anna e S. Sebastiano UOC Cardiologia Via Ferdinando Palasciano 81100 Caserta

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

Prof. Paolo Calabrò

3. Nome del monitor organizzativo della sperimentazione

--

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

--

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)

Sarà realizzata un'analisi delle variazioni dei parametri numerici mediante test di Wilcoxon dei
--

ranghi con segno per campioni appaiati e t-test per campioni appaiati qualora vengono raggiunte le assunzioni dei test parametrici. Le variazioni fra sottogruppi saranno confrontate mediante test di Kruskal-Wallis e modello ANOVA qualora vengano raggiunte le assunzioni dei test parametrici. Saranno presentati intervalli di confidenza al 95% a due vie per i parametri rilevanti, che dovranno tuttavia essere interpretati in maniera descrittiva esplorativa.

Tutti i test statistici (compresi i rapporti di rischio (HR), i rischi relativi, ecc.) saranno realizzati esclusivamente in maniera esplorativa. Saranno presentate tabelle descrittive con 3 colonne (tutti i pazienti, acido bempedoico, acido bempedoico ed ezetimibe in FDC), ogniquale sia ragionevole.

Le analisi sulle terapie ipolipemizzanti (LMT) saranno realizzate in base al singolo medicinale (es. Atorvastatina, Fluvastatina) oltre che sommando i singoli parametri per categoria (es. statine). Per quanto riguarda le statine, è prevista un'ulteriore differenziazione fra statine a bassa, moderata ed alta intensità.

Saranno realizzate analisi sugli schemi di prescrizione a livello globale e per nazione, qualora permesso dalle dimensioni campionarie

G)

CRITERI DI AMMISSIONE ALLO STUDIO

- Consenso informato scritto alla partecipazione
- Età uguale o superiore a 18 anni
- Sono eleggibili a partecipare allo studio osservazionale pazienti con evidenza di ipercolesterolemia primaria oppure dislipidemia mista che sono in trattamento, o in cui si intende avviare il trattamento, con acido bempedoico/FDC a discrezione del medico.
- Assenza di controindicazioni sulla base di quanto riportato nel RCP dell'acido bempedoico/FDC
- Paziente che non sta partecipando nello stesso periodo ad uno studio interventistico (è ammessa la partecipazione concomitante ad altri studi non interventistici)
- Aspettativa di vita > 1 anno

CRITERI DI ESCLUSIONE DALLO STUDIO (SINTESI)

Trattandosi di uno studio non interventistico, non sono stati stabiliti in maniera esplicita criteri di esclusione. Il comportamento prescrittivo non sarà influenzato. Saranno inclusi solo i pazienti per i quali il medico curante abbia preso la decisione di intraprendere un trattamento con acido bempedoico /FDC.

H)

DURATA PREVISTA DELLO STUDIO: 3 anni _____

PRESUMIBILE DATA D'INIZIO: Primo trimestre 2023 _____

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 (Studio osservazionale)

b - compensi per gli sperimentatori, specificando se la ricerca viene eseguita fuori o dentro

l'orario di lavoro.

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

2. Proposte di utilizzazione della somma resa disponibile

CASERTA 21/11/2022

Firma del Responsabile della sperimentazione e dei Collaboratori consenzienti

[Signature]
SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
UNIVERSITÀ VANGITELLI
Dipartimento di
Scienze Cardiologiche e Vascolari
U.O.C. di Cardiologia Clinica e
Direzione Universitaria
Direttore: Prof. Paolo CALABRO*

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

[Signature]
AORN Sant'Anna e San Sebastiano
CASERTA
Dipartimento di Scienze
Cardiologiche e Vascolari
U.O.C. Cardiologia D'emergenza con UTIC
Direttore: Prof. Paolo Calabro*



CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLO STUDIO OSSERVAZIONALE "Non-interventional study on the treatment with bempedoic acid and/or its fixed-dose combination with ezetimibe in routine clinical practice in patients with primary hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia (MILOS)"

TRA

Azienda Ospedaliera Sant'Anna e San Sebastiano (d'ora innanzi denominato/a "Ente"), con sede legale in Caserta, via Ferdinando Palasciano, C.F. e P. IVA n. 2201130610, in persona del Legale Rappresentante, Dott. Gaetano Gubitosa, in qualità di Direttore Generale

E

Hippocrates Research Sr.rl., con sede legale in Via XX Settembre 30/12 – 16121 Genova, P.IVA n. 02853730279, in persona del Legale Rappresentante, Dott. Daniele Enotarpi, (d'ora innanzi denominato/a "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/mandato/procura conferita in data 26/04/2021

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

Premesso che:

- è interesse del Promotore effettuare lo Studio osservazionale dal titolo: "Non-interventional study on the treatment with bempedoic acid and/or its fixed-dose combination with ezetimibe in routine clinical practice in patients with primary hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia (MILOS)" (di seguito "Studio"), avente ad oggetto il Protocollo versione n. 2.0 del 22.07.2021 e i 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 oggetto del presente Contratto (di seguito "Sperimentatore principale"), presso l'U.O.C. Cardiologia (*indicare l'Unità Operativa/Dipartimento/ecc.*) (di seguito "Centro di Studio");
- la CRO individua quale proprio referente scientifico per la parte di propria competenza il Dott. Giuseppe Fioravanti. 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, compreso il rispetto della normativa vigente riguardante il conflitto di interessi;
- 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;
- ai sensi dell'art. 7 del D. Lgs. n. 211 del 24 giugno 2003, in data 15/09/2021, il Promotore/CRO ha ottenuto il Parere Unico favorevole all'effettuazione della Sperimentazione da parte del Comitato Etico Palermo 1, Comitato Etico Coordinatore della Sperimentazione per l'Italia e in data 24.11.2021 REGISTRO CECN/1736 il Comitato Etico competente ha espresso parere favorevole alla conduzione della Sperimentazione, accettando il Parere Unico favorevole di cui sopra;

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 e dall'Autorità Competente, 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, 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, anche in assenza delle necessarie approvazioni da parte del Comitato Etico e dell'Autorità Competente, fermo restando l'obbligo per la CRO per conto del 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 Poiché lo Studio prevede l'arruolamento competitivo dei pazienti, è prevista da parte dell'Ente l'inclusione di circa 10 soggetti, con il limite del numero massimo di 5000 pazienti candidabili allo Studio a livello globale e 1000 a livello nazionale e dei termini previsti dal Promotore.

Il periodo previsto di inclusione è suscettibile di modifiche in funzione del suo andamento anche a livello internazionale. Al raggiungimento del numero totale dei pazienti previsti per l'intero Studio, l'inclusione di ulteriori pazienti verrà automaticamente chiusa, indipendentemente dal numero di pazienti inclusi presso l'Ente, a eccezione dei pazienti che hanno già fornito il loro consenso a partecipare allo Studio, a meno che essi stessi non ritirino il consenso. La CRO per conto del Promotore provvederà a inviare all'Ente adeguata e tempestiva comunicazione.

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 di sette anni (o per un periodo più lungo, qualora ciò sia richiesto da altre norme applicabili o da un accordo economico tra Ente e Promotore). Il Promotore ha l'obbligo di comunicare al Centro Sperimentale l'avvenuta scadenza del termine dell'obbligo di conservazione (*solo se richiesto*). 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 27001 e sue successive modificazioni, a protezione di dati, informazioni e documenti (sia cartacei che elettronici). 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 e dall'Autorità competente.

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 proseguirla, 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 sperimentale.

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.

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, oltre che ai sensi e per gli effetti del 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).

Deve essere prestato anche 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, 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 consegnare tutte le Schede Raccolta Dati (Case Report Forms-CRF) correttamente compilate, secondo termini e modalità previsti dal Protocollo dello Studio e dalla normativa applicabile, in formato cartaceo o elettronico, e comunque con tempestività come da GCP, entro i termini previsti dal Protocollo dello Studio.

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 Schede Raccolta Dati 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 Sperimentazione 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 dello Studio e nelle quantità necessarie e sufficienti all'esecuzione dello Studio, 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 dello Studio. 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 CRF/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 essa collegate, è pari ad € 475,00 + IVA per paziente e complessivi € 4.750,00 + IVA per n. 10 pazienti, come meglio dettagliato nel Budget qui allegato (Allegato "A" parte 1).

6.2 Il Promotore/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, dei trattamenti da loro effettuati

secondo Protocollo e in presenza delle relative CRF/eCRF debitamente compilate e ritenute valide dal Promotore/CRO in base alle attività svolte.

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/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 fattura 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 generino fra le Parti. A fronte delle attività svolte o delle spese sostenute includendo i Pazienti in Studio, al cui pagamento il Promotore/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 di 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.

Fermo restando quanto sopra, il presente Contratto produrrà i suoi effetti a seguito del rilascio di formale autorizzazione da parte dell'Autorità Competente.

Studio MILOS- Prot. DSE-BMP-01-20-EU

A.C.R.N.
SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
CASERTA
COMITATO ETICO CAMPANIA NORD
Il Referente Qualificato dr. Tommaso Sguiglia

Pag. 6 di 16



7.2 L'Ente si riserva il diritto di recedere dal presente Contratto mediante comunicazione scritta 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 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 essa.

7.4 Ciascuna delle Parti può interrompere lo Studio in qualunque momento con effetto immediato, rispettando quanto previsto dal comma 5 dell'art. 2, qualora abbia motivo, valido e documentabile, di ritenere che la prosecuzione dello Studio possa rappresentare un rischio non accettabile per la sicurezza e la salute dei pazienti. In caso di interruzione dello Studio, il Promotore/CRO corrisponderà all'Ente i compensi effettivamente maturati e documentati fino a quel momento.

7.5 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.

7.6 Gli effetti del presente Contratto cesseranno automaticamente ai sensi dell'art. 1454 del Codice Civile italiano nel caso in cui una delle Parti non abbia adempiuto a uno dei principali obblighi previsti dal presente Contratto entro 30 giorni dalla richiesta scritta di adempimento presentata dall'altra parte.

Resta in ogni caso salva l'applicabilità dell'art. 1218 e seguenti del Codice Civile.

7.7 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.

7.8 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, garantendo, laddove ritenuta clinicamente necessaria, la continuità terapeutica.

Art. 8 - Copertura assicurativa

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

Art. 9 - Relazione finale, titolarità e utilizzazione dei risultati

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

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 dello Studio stesso.

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 questa, 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.

A sua volta, con la sottoscrizione del Contratto, il Promotore/CRO si impegna a mantenere riservate e confidenziali tutte le informazioni di natura tecnica e commerciale, contenute nella documentazione e nel materiale sperimentale messo a disposizione dall'Ente, classificabili come "Segreti Commerciali" ai sensi degli art. 98 e 99 del Codice della Proprietà Industriale, adottando ogni misura (di carattere contrattuale, tecnologico o fisico) idonea per la loro protezione, anche nei confronti di propri dipendenti, collaboratori, appaltatori, ulteriori sub-appaltatori, danti o aventi causa.

L'Ente inoltre dichiara e garantisce quanto segue:

(iii) i Segreti Commerciali dell'Ente sono stati acquisiti, utilizzati e rivelati lecitamente e non vi sono - per quanto all'Ente 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.

(iv) Pertanto, l'Ente terrà indenne e manleverà il Promotore 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, è tenuto a rendere pubblici tempestivamente, non appena disponibili da parte di tutti i Centri partecipanti e comunque non oltre 12 mesi dalla conclusione della Studio, i risultati, anche eventualmente negativi, ottenuti a conclusione della 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 della 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 lo Studio, 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").

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 dello Studio 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 Hippocrates Research Srl 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; 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 e alla vita sessuale, dati genetici - 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 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 documento di consenso oltre che alla partecipazione allo Studio, anche 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, 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-corrruzione

13.1 L'Ente e il Promotore/CRO si impegnano a rispettare la normativa anticorrruzione 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 viene sottoscritto con firma OLOGRAFA ai sensi dell'art. 24 del D. Lgs. 82/2005, giusta la previsione di cui all'art. 15, comma 2bis della Legge n. 241/1990, come aggiunto dall'art. 6, D.L. 18/10/2012, n. 179, convertito in Legge 17/12/2012 n. 22. Le imposte e tasse inerenti e conseguenti alla stipula del presente Contratto, ivi comprese l'imposta di bollo sull'originale informatico di cui all'art. 2 della Tabella Allegato A – tariffa parte I del DPR n. 642/1972 e l'imposta di registro devono essere versate, nel rispetto della normativa applicabile.

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 del luogo di esecuzione del Contratto, salvo l'impegno delle Parti ad esperire un preventivo tentativo di conciliazione in sede stragiudiziale.



Genova, li 16/11/2022

Per la CRO

Il Rappresentante legale

Dott. Daniele Enotarpi

Firma

HEPOCRATES RESEARCH S.r.l.
HEPOCRATES RESEARCH S.r.l.
Sede: Via XX Settembre, 30/12
16121 GENOVA

CASERTA, li 24/11/2022

Per l'Ente

Il Direttore Generale

Dott. Gaetano Gubitosa

Firma

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

Per la CRO

Il Rappresentante legale

Dott. Daniele Enotarpi

Firma

HEPOCRATES RESEARCH S.r.l.
HEPOCRATES RESEARCH S.r.l.
Sede: Via XX Settembre, 30/12
16121 GENOVA

Per l'Ente

Il Direttore Generale

Dott. Gaetano Gubitosa

Firma

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, Non-interventional study on the treatment with bempedoic acid and/or its fixed-dose combination with ezetimibe in routine clinical practice in patients with primary hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia
- Codice Protocollo, Versione e data, DSE-BMP-01-20-EU v2.0 22Jul2021
- Promotore, Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48 - 81379 Monaco-Germania, Katharina Wenz-Poeschl, 00498978080, service@daiichi-sankyo.eu
- CRO Hippocrates Research Srl, via XX Settembre 30/12 – 16121 Genova, Dr. Daniele Enotarpi, 010545481, info@hippocrates-research.it
- Sperimentatore Principale Prof. Paolo Calabrò – Direttore Unità Operativa Complessa “Cardiologia Clinica a direzione universitaria - A.O. S. Anna e S. Sebastiano - Via Ferdinando Palasciano - 81100 Caserta - paolo.calabro@unicampania.it
- Numero di pazienti previsti a livello internazionale, nazionale e nel centro. Arruolamento competitivo, 5000 pazienti al livello internazionale, 1000 pazienti a livello nazionale, circa 10 pazienti a centro
- Durata dello studio 3 anni

A2. Oneri e compensi Parte 1 - Oneri fissi e Compenso per paziente incluso nello studio

Includere, a titolo di esempio le seguenti voci:

- Oneri fissi per il Comitato Etico € 2.500,00
- Compenso lordo a paziente incluso nello studio: € 475,00 + IVA
- Fasi economiche intermedie (nel caso in cui i pazienti non completino l'iter sperimentale): Visita Compenso/paziente (Visita Baseline € 225 + I.V.A.; Follow-up 1 € 250 + I.V.A.).
- Tutti i costi rimborsabili relativi allo studio, inclusi quelli coperti dal contributo per paziente coinvolto nello studio, non comporteranno aggravio di costi a carico del SSN (non vi sono prestazioni aggiuntive, gli esami strumentali e di laboratorio sono di tipo routinario per i pazienti in studio,).

A2. Liquidazione e fatture

- Il compenso deve essere liquidato entro 60 giorni dalla ricezione della fattura.
- La fattura deve essere emessa con cadenza prevista *semestrale* secondo quanto maturato nel periodo di riferimento, sulla base di apposita richiesta di emissione fattura da parte del Promotore/CRO.

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;

- **Campione biologico** - ogni campione di materiale biologico da cui possano essere estratti dati genetici caratteristici di un individuo;
- **Sponsor/Promotore** - la persona, società, istituzione oppure organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica;
- **CRO** – organizzazione di ricerca a Contratto alla quale lo sponsor può affidare una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione clinica;
- **Monitor** – il responsabile del monitoraggio della Sperimentazione individuato dallo sponsor/CRO;
- **Auditor** – il responsabile della esecuzione della verifica sulla conduzione della Sperimentazione, come parte integrante della assicurazione di qualità, individuato dallo sponsor/CRO.

