



Deliberazione n. 0000245 del 04/02/2021 - Atti U.O. Ufficio L.P., UNIMI, Comitato Etico

Oggetto: STUDIO CLINICO PROFIT “PKU SPHERE” DA EFFETTUARSI PRESSO LA S.C. DI PEDIATRIA, PRESIDIO SAN PAOLO, PROMOTORE VITAFLO INTERNATIONAL LIMITED

IL DIRETTORE DEL DIPARTIMENTO AMMINISTRATIVO

Premesso che, con DGR n. X/4473 del 10.12.2015, è stata costituita l' “Azienda Socio – Sanitaria Territoriale (ASST) Santi Paolo e Carlo” e che, pertanto, quest'ultima, ai sensi dell'art. 2, comma 8, lettera c), della Legge Regionale n. 23 dell'11.8.2015, a decorrere dall'1.1.2016, è subentrata nei rapporti giuridici attivi e passivi facenti capo alle A.O. San Paolo e A.O. San Carlo;

Vista la propria Deliberazione n. 1 dell'1.1.2016, esecutiva ai sensi di legge, avente ad oggetto “Presenza d'atto della DGR n. X/4473 del 10.12.2015 “Attuazione L.R. 23/2015: Costituzione Azienda Socio – Sanitaria Territoriale (ASST) Santi Paolo e Carlo”;

Preso atto che la Giunta Regionale della Lombardia, con D.G.R. n. XI/1065 del 17/12/2018, ha nominato il Dott. Matteo Stocco quale Direttore Generale dell'Azienda Socio Sanitaria Territoriale (ASST) Santi Paolo e Carlo con decorrenza dal 01.01.2019 al 31.12.2023.

Richiamati:

- il Decreto del Ministero della Sanità del 15 luglio 1997, avente titolo “Recepimento delle Linee guida dell'Unione Europea di Buona Pratica Clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali”;
- il Decreto Legislativo n. 211 del 24 giugno 2003, avente titolo “Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico”;
- il Decreto del Ministero della Salute dell'08.02.2013, avente titolo “Criteri per la composizione e il funzionamento dei Comitato Etici”;
- il Decreto della Direzione Generale Salute di Regione Lombardia n. 5493 del 25.06.2013, avente titolo “Riorganizzazione dei Comitato Etici della Regione Lombardia – Approvazione delle linee guida per l'istituzione e il funzionamento”;
- la deliberazione n. 1224 del 30 dicembre 2016, con la quale l' ASST Fatebenefratelli Sacco, ai sensi del D.M. Salute del 08/02/2013 e del Decreto della Direzione Generale Salute di Regione Lombardia n. 5493 del 25.06.2013, ha proceduto alla ricostituzione del Comitato Etico Area 1, con sede presso l' Ospedale Luigi Sacco;
- la deliberazione n. 1385 del 19 luglio 2017, con la quale l' ASST Santi Paolo e Carlo ha preso atto della deliberazione n. 1224 del 30 dicembre 2016, con cui l' ASST Fatebenefratelli Sacco ha proceduto alla ricostituzione del Comitato Etico Area 1;

Vista la richiesta di autorizzazione inviata dalla Dr.ssa Sabrina Paci, agli atti d'ufficio;

**Atteso che:**

- presso il Centro Sperimentale è previsto l'arruolamento di circa n.10 pazienti;
- la GB PHARMA SERVICES AND CONSULTING SRL, per conto di Vitaflo International Limited, corrisponderà un compenso economico di € 2.000,00 (IVA non prevista) per ogni paziente arruolato che abbia completato lo Studio, secondo quanto indicato nella convenzione economica (Allegato 1, parte integrante);
- la GB PHARMA SERVICES AND CONSULTING SRL, per conto di Vitaflo International Limited corrisponderà, inoltre, un bonus addizionale di € 1.000,00 (IVA non prevista) da corrispondere al centro ad ogni 5 pazienti completati, fino ad un massimo di € 4.000,00, secondo quanto indicato nella convenzione economica (Allegato 1, parte integrante);
- non ci sono costi aggiuntivi per l'Azienda;
- è stata stipulata dal promotore idonea copertura assicurativa;
- i pazienti parteciperanno allo studio solo dopo Consenso Informato scritto;
- il Comitato Etico Milano Area 1, nella riunione tenutasi il 04/11/2020, come da verbale allegato al presente atto deliberativo (Allegato 2, parte integrante), ha espresso parere favorevole alla richiesta di effettuazione dello Studio clinico profit "PKU SPHERE" dal titolo: "Uno studio di accettabilità per valutare la tolleranza, l'aderenza e il controllo metabolico dei pazienti con fenilchetonuria (PKU) che consumano PKU Sphere™, un sostituto proteico a base di glicomacropetide (GMP), quando introdotto secondo la Guida Pratica al PKU Sphere" da effettuarsi presso la S.C. di Pediatria, Presidio San Paolo, sotto la responsabilità della Dr. Sabrina Paci;

Preso atto che in assenza di formale BPE 2021 si è stabilito di prendere a parametro l'Assestamento 2020 approvato con Decreto n. 12440 del 21/10/2020 avente per oggetto; "Primo aggiornamento delle assegnazioni, a favore delle ATS, ASST, Fondazioni IRCCS, INRCA di Casatenovo e AREU delle risorse destinate al finanziamento di parte corrente del F.S.R. per l'esercizio 2020;

Tutto ciò premesso, propone l'adozione della seguente deliberazione

IL DIRETTORE GENERALE

Acquisiti i pareri favorevoli del Direttore Amministrativo, del Direttore Sanitario e del Direttore Socio-Sanitario;

DELIBERA

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

1. di prendere atto del parere espresso favorevolmente dal Comitato Etico Milano Area 1 e di autorizzare conseguentemente l'effettuazione dello Studio clinico profit "PKU SPHERE" dal titolo: "Uno studio di accettabilità per valutare la tolleranza, l'aderenza e il controllo metabolico dei



pazienti con fenilchetonuria (PKU) che consumano PKU Sphere™, un sostituto proteico a base di glicomacropetide (GMP), quando introdotto secondo la Guida Pratica al PKU Sphere” da effettuarsi presso la S.C. di Pediatria, Presidio San Paolo, sotto la responsabilità della Dr. Sabrina Paci;

2. di procedere alla stipula della convenzione con GB PHARMA SERVICES AND CONSULTING SRL, con durata dalla data di sottoscrizione fino al termine della Sperimentazione;
3. che la GB PHARMA SERVICES AND CONSULTING SRL, per conto di Vitaflo International Limited, corrisponderà un compenso economico di € 2.000,00 (IVA non prevista) per ogni paziente arruolato che abbia completato lo Studio, secondo quanto indicato nella convenzione economica (Allegato 1, parte integrante), per un importo totale presunto di € 20.000,00;
4. che la GB PHARMA SERVICES AND CONSULTING SRL, per conto di Vitaflo International Limited, corrisponderà, inoltre, un bonus addizionale di € 1.000,00 (IVA non prevista) da corrispondere al centro ad ogni 5 pazienti completati, fino ad un massimo di € 4.000,00, secondo quanto indicato nella convenzione economica (Allegato 1, parte integrante), per un importo totale presunto di € 2.000,00;
5. di introitare i compensi di cui ai punti 3 e 4 al conto economico n. 4F030100 (sperimentazione farmaci), del bilancio d'esercizio 2021, e di ripartire gli stessi conformemente a quanto previsto dall'art. 2 del regolamento di utilizzo dei fondi di Unità Operativa o di Servizio, approvato con atto deliberativo n. 192 del 7 marzo 2007;
6. che non ci sono costi aggiuntivi a carico dell'Azienda;
7. di dare atto che il presente provvedimento è assunto su proposta del Direttore del Dipartimento Amministrativo, in qualità di Responsabile del Procedimento, e che la sua esecuzione è affidata allo Sperimentatore Principale, fermo restando la responsabilità del Direttore della S.C. Economico Finanziaria in merito alla contabilizzazione degli introiti derivanti dallo stesso;
8. che la documentazione relativa al Protocollo di Studio è agli atti d'ufficio;
9. di dare atto che il presente provvedimento deliberativo è immediatamente esecutivo, in quanto non soggetto a controllo di Giunta Regionale, verrà pubblicato sul sito internet Aziendale, ai sensi dell'art. 17 comma 6 L. R. n. 33/2009 e ss.mm.ii.

Imputazione dei Conti - Introito

Importo (€)	N. di conto	CDC	Autorizzazione	Anno
€ 22.000,00 I	4F030100 - Sperimentazione Farmaci - Consul. Scientifiche	101010311		2021

Documento firmato digitalmente da: Direttore Amministrativo Daniela Bianchi, Direttore Sanitario Nicola Vincenzo Orfeo, Direttore Socio Sanitario Giorgio Luciano Cattaneo, Direttore Generale Matteo Stocco ai sensi della normativa vigente.

Pratica trattata da: Alessandro Campagna

Responsabile dell'istruttoria: Dott.ssa Maria Abate

Dirigente/Responsabile proponente: Gaetano Genovese

Il presente atto si compone di n. 26 pagine, di cui n. 22 pagine di allegati che costituiscono parte integrante e sostanziale.

Based on Annex 1 to Decree No. 1818 of the
General Health Directorate of March 6, 2012

Basato sull'Allegato 1 al Decreto DGS n.
1818 del 6.3.2012

**CONVENZIONE TRA L'ASST SANTI PAOLO E CARLO-
P.O. SAN PAOLO**

**E LA SOCIETÀ GB PHARMA SERVICES &
CONSULTING SRL (CRO)**

**CONCERNENTE CONDIZIONI E MODALITA' PER
L'ESECUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA**

"An acceptability study to evaluate the tolerance, adherence and metabolic control of patients with Phenylketonuria (PKU) consuming PKU Sphere™, a glycomacropeptide (GMP) based protein substitute, when introduced according to a Practical Guide to PKU sphere"

**PRESSO il Dipartimento Materno Infantile - U.O.
Pediatria**

Premesso:

- Che Vitaflo (International) Limited ("Vitaflo") è lo Sponsor dell'Indagine Clinica ("Vitaflo").
- che con opportuno accordo datato 29 marzo 2019 ("Accordo Vitaflo' / CRO"), Vitaflo ha nominato la il CRO per fornire servizi di ricerca clinica in relazione allo studio clinico, compresa l'impostazione e l'avvio del sito, il monitoraggio e la gestione.
- che con istanza in data 14/06/2019 GB PHARMA SERVICES AND CONSULTING SRL con sede in via L. Da Vinci 43, 20090 Trezzano sul Naviglio (MI), e sede operativa in via Ferreri 11, 27100 Pavia ha richiesto a l'A.O. Luigi Sacco la pertinente autorizzazione ad effettuare la Sperimentazione clinica dal titolo " *An acceptability study to evaluate the tolerance, adherence and metabolic control*

**AGREEMENT BY AND BETWEEN ASST S.S. PAOLO
E CARLO – P.O. SAN PAOLO**

**AND GB PHARMA SERVICES & CONSULTING SRL
(CRO)**

**REGARDING THE TERMS AND CONDITIONS FOR
CONDUCTING THE CLINICAL TRIAL**

"An acceptability study to evaluate the tolerance, adherence and metabolic control of patients with Phenylketonuria (PKU) consuming PKU Sphere™, a glycomacropeptide (GMP) based protein substitute, when introduced according to a Practical Guide to PKU sphere"

**AT THE Maternal Infant Department - O.U. of
Pediatrics**

Whereas:

- Vitaflo (International) Limited ("Vitaflo") is the Sponsor of the Clinical Trial ("Vitaflo").
- by an agreement with the CRO dated 29 March 2019 ("Vitaflo'/CRO Agreement"), Vitaflo appointed the CRO to provide clinical research services in respect of the Clinical Trial, including site set up and initiation, monitoring and management.
- with a petition dated 14/06/2019 GB PHARMA SERVICES & CONSULTING SRL a company with headquarters in via L. Da Vinci 43, 20090 Trezzano sul Naviglio (MI), and operative office in via Ferreri 11, 27100 Pavia requested to the l'A.O. Luigi Sacco the pertinent authorization to conduct a Clinical Trial named " *An acceptability study to evaluate the tolerance, adherence and metabolic control of patients with*

<p><i>of patients with Phenylketonuria (PKU) consuming PKU Sphere™, a glycomacropeptide (GMP) based protein substitute, when introduced according to a Practical Guide to PKU sphere” “Codice protocollo n. MCT-W-GMPIT-2019-03-08 (di seguito la “Sperimentazione”);</i></p> <ul style="list-style-type: none">- che il protocollo costituisce parte integrante della presente convenzione e che costituiscono parte integrante anche tutti i documenti inviati al comitato etico e approvati dal medesimo, anche non allegati alla presente convenzione;- che la sperimentazione potrà iniziare solo dopo l’emanazione del parere favorevole del Comitato Etico e l’avvenuta notifica al Ministero della salute (mail: foodtrials@sanita.it) come richiesto dalle “Linee di indirizzo sugli studi condotti per valutare la sicurezza e le proprietà di prodotti alimentari” revisione di Giugno 2015⁽⁹⁾;- lo studio deve essere condotto in conformità alla vigente normativa ^(1,2,3,9);- che la sperimentazione clinica sui pazienti nell’ambito di tutte le strutture dell’Ente potrà essere operata solo nel pieno rispetto della dignità dell’uomo e dei suoi diritti fondamentali così come dettato dalla “Dichiarazione di Helsinki”, dalle norme di “Good Clinical Practice” (GCP) emanate dalla Comunità Europea (così come recepiti dal Governo Italiano ed in accordo con le Linee Guida emanate dagli stessi organismi), in attuazione di quanto prevede inoltre la Convenzione del Consiglio d’Europa per la protezione dei diritti dell’uomo e della dignità	<p><i>Phenylketonuria (PKU) consuming PKU Sphere™, a glycomacropeptide (GMP) based protein substitute, when introduced according to a Practical Guide to PKU sphere” Protocol code No. MCT-W-GMPIT-2019-03-08 (hereinafter the “Trial”);</i></p> <ul style="list-style-type: none">- the Protocol constitutes an integral part of this agreement and all the documents sent to the ethics committee and approved by it also constitute an integral part of this agreement even if not attached to it;- the trial may begin only after receiving a favorable opinion from the Ethics Committee and after it has been served to the Italian Ministry of Health (mail: foodtrials@sanita.it) as required by the “Linee di indirizzo sugli studi condotti per valutare la sicurezza e le proprietà di prodotti alimentari” revision of June 2015⁽⁹⁾;- the study must be conducted in compliance with the laws currently in force ^(1,2,3,9);- The clinical trial on patients within the framework of all structures of the Institution may be conducted only with full compliance with human dignity and fundamental human rights as required by the “Declaration of Helsinki,” Good Clinical Practice” (GCP) standards issued by the European Community (as absorbed by the Italian government and in accordance with the Guidelines issued by said bodies), implementing the provisions of the Council of Europe’s Convention for the protection
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

dell'essere umano nell'applicazione della biologia e della medicina fatta ad Oviedo il 4/4/1997 e, infine, secondo i contenuti dei codici italiani di deontologia medica delle professioni sanitarie e dei Regolamenti vigenti in materia, nonché nel rispetto delle leggi vigenti in materia di prevenzione della corruzione.

TRA

L'ASST SANTI PAOLO E CARLO, (di seguito per brevità "**Ente**") con sede in Milano (CAP 20142) Via A. Di Rudinì n° 8, C.F. e P.I. n° 09321970965, rappresentata dal Direttore Generale, Dott. Matteo Stocco.

E

La **GB PHARMA SERVICES & CONSULTING SRL** (di seguito per brevità "**CRO**") con sede legale in via L. Da Vinci 43, 20090 Trezzano sul Naviglio (MI), e sede operativa in via Ferreri 11, 27100 Pavia, in persona del Legale rappresentante Dr. Giorgio Balduzzi.

SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE

ART. 1 - PREMESSA

Le premesse e gli eventuali allegati costituiscono parte integrante del presente contratto e sono giuridicamente vincolanti.

ART. 2 - REFERENTI DELLA SPERIMENTAZIONE

L'Ente nomina quale Responsabile della

of human rights and dignity of the human being in the application of biology and medicine signed in Oviedo on 4/4/1997 and, lastly, in accordance with the contents of the Italian codes of medical ethics for healthcare professions and Regulations currently in force on the subject, as well as in compliance with the laws currently in force on prevention of corruption.

BY AND BETWEEN

The *ASST SANTI PAOLO E CARLO*, (hereinafter, for brevity's sake "**Institution**") headquarters in Milan (Postal Code 20142) at A. Di Rudinì n° 8, Tax ID Code and VAT No. 09321970965, represented by its GENERAL MANAGER, Dr. Matteo Stocco.

AND

GB PHARMA SERVICES & CONSULTING SRL, (hereinafter "**CRO**") an organization with registered office in via L. Da Vinci 43, 20090 Trezzano sul Naviglio (MI), and operative office in via Ferreri 11, 27100 Pavia, which Legal Representative, Dr. Giorgio Balduzzi.

THE PARTIES HEREBY AGREE AS FOLLOWS:

ARTICLE 1 - INTRODUCTION

The introduction and any annexes constitute an integral part of this agreement and are legally binding.

ARTICLE 2 – CONTACT PERSONS FOR THE TRIAL

The Institution appoints as the Supervisor of the Trial mentioned in the introduction, following

Based on Annex 1 to Decree No. 1818 of the
General Health Directorate of March 6, 2012

Basato sull'Allegato 1 al Decreto DGS n.
1818 del 6.3.2012

Sperimentazione richiamata in premessa, a seguito di formale accettazione, la Dr.ssa Sabrina Paci , in qualità di Sperimentatore Principale.

Il referente tecnico scientifico della Sperimentazione per conto del Promotore sarà il Dr.ssa Patricia Rutherford il quale potrà nominare un responsabile di progetto ed avere contatti con i sanitari incaricati di programmare e di eseguire la Sperimentazione nel rispetto di quanto previsto dalla normativa richiamata in premessa.

L'Ente accetta le visite di monitoraggio e di auditing che verranno eseguite presso il Dipartimento Materno Infantile, U.O. Pediatria da parte del personale del Promotore o della CRO o di società terza incaricata dal Promotore o dalla CRO, al fine di verificare il corretto andamento della Sperimentazione.

ART. 3 – INIZIO SPERIMENTAZIONE E NUMERO PAZIENTI

La Sperimentazione avrà inizio dopo l'ottenimento delle necessarie autorizzazioni ai sensi della normativa vigente e dei regolamenti interni. Presso il centro sperimentale dell'Ente saranno arruolati circa 5 pazienti entro la fine del 2021 (data stimata). Il reclutamento continuerà in ogni caso fino al raggiungimento del numero globale di pazienti previsti da protocollo, salvo diversa comunicazione in corso di studio. Nel caso di sperimentazione multicentrica] Il numero complessivo massimo, tra tutti i centri partecipanti (in Italia), sarà di n. 20 pazienti.

Il numero di pazienti per centro può variare, in più o in meno, in funzione della capacità d'arruolamento di ciascuno.

formal acceptance, Dr. Sabrina Paci in the capacity of Principal Investigator.

The Trial's technical and scientific contact person on behalf of the Sponsor shall be Patricia Rutherford, who may appoint a project manager and have contacts with the healthcare personnel in charge of planning and conducting the Trial in compliance with the provisions of the laws mentioned in the introduction.

The Institution shall accept the monitoring and auditing visits that will be carried out at the Maternal Infant Department, O.U. of Pediatrics by the Sponsor's personnel or the CRO, or third party company appointed by the Sponsor or by the CRO, in order to verify the proper performance of the Trial.

ARTICLE 3 – START OF TRIAL AND NUMBER OF PATIENTS

The Trial shall start after the necessary authorizations have been obtained pursuant to the laws currently in force and internal regulations. Approximately 5 patients shall be enrolled at the trial center of the Institution by the end of 2021 (estimated date). Recruitment shall continue in any case until the total number of patients required by the Protocol has been reached, unless otherwise announced during the study. The maximum overall number, including all participating centers, (in Italy) shall be 20 patients.

The number of patients per center may vary, up or down, based on the enrollment capability of each one of them.

Le Parti prendono atto che un eventuale aumento del numero di pazienti da arruolare presso il centro sperimentale dell'Ente dovrà essere preventivamente concordato per iscritto tra le parti, sentito il parere dello sperimentatore, e successivamente notificato al comitato Etico.

Il Promotore tramite la CRO comunicherà tempestivamente per iscritto allo Sperimentatore la data di chiusura degli arruolamenti, o per raggiungimento del numero di pazienti complessivamente richiesto a livello internazionale o per scadenza dei tempi previsti, e lo Sperimentatore sarà quindi tenuto a svolgere la Sperimentazione solo su quei pazienti già arruolati alla data di detta comunicazione.

Il Promotore non avrà alcuna responsabilità e non riconoscerà alcun compenso per i pazienti arruolati dallo Sperimentatore, su sua iniziativa, oltre il numero massimo concordato o in data successiva a quella della comunicazione d'interruzione dell'arruolamento.

ART. 4 - OBBLIGAZIONI DELLE PARTI

4.1 Il Promotore tramite la CRO si impegna:

- a) Ad osservare tutte le istruzioni, le direttive e le raccomandazioni precisate nel parere del Comitato Etico.
- b) A notificare lo studio al Ministero della salute (mail: foodtrials@sanita.it) come richiesto dalle "Linee di indirizzo sugli studi condotti per valutare la sicurezza e le proprietà di prodotti alimentari" revisione di Giugno 2015⁽⁹⁾
- c) fornire all'Ente, tramite la farmacia il **Prodotto in Studio** PKU Sphere, a propria cura e spese,

The parties acknowledge that any increase in the number of the patients to be enrolled at the trial center of the Institution must be agreed upon in writing in advance by the parties, after consulting with the Investigator, and subsequently notified to the ethics committee.

The CRO (on behalf of the Sponsor) shall announce in writing and in a timely manner the closing date for enrollments, either because the overall number of patients requested at the international level has been reached or because the established deadline has expired, and the Investigator must then conduct the Trial only on those patients already enrolled on the date of said announcement.

The Sponsor shall bear no responsibility and shall pay no compensation for patients enrolled by the Investigator, of his own initiative, beyond the maximum agreed-upon number or on a date subsequent to that of the announcement interrupting enrollment.

PARTICLE 4 – PARTIES' OBLIGATION

4.1 The CRO (pursuant to its contract with the Sponsor) shall undertake:

- a) To comply with all instructions, directives and recommendations specified in the Ethics committee's opinion.
- b) To notify the study to the Italian Ministry of Health (mail: foodtrials@sanita.it) as required by the "Linee di indirizzo sugli studi condotti per valutare la sicurezza e le proprietà di prodotti alimentari" revision of June 2015⁽⁹⁾
- c) To supply the Institution, through its pharmacy, the **Study Product** PKU Sphere

con le modalità previste dalla normativa vigente ^(1,3), nelle quantità e modalità necessarie all'esecuzione della Sperimentazione, confezionati ed etichettati secondo quanto descritto dal Protocollo e dalla normativa applicabile. **Il Prodotto in Studio** deve essere accompagnato da regolare documento di trasporto indirizzato alla farmacia riportante descrizione dei prodotti, quantità, lotto di preparazione, data di scadenza, eventuali particolari condizione di conservazione, il riferimento del protocollo sperimentale, il reparto a cui sono destinati, il nome del responsabile della sperimentazione. La farmacia dell'Ente assicura l'idonea conservazione dei prodotti da sperimentare adottando tutte le misure necessarie, fino alla distribuzione allo sperimentatore responsabile che dalla presa in carico ne risulterà consegnatario. Il consegnatario o persona da lui delegata cura la tenuta di un apposito registro di carico e scarico costantemente aggiornato.

Per quello che riguarda i **prodotti** residuali o scaduti:

d) L'Ente utilizzerà il Prodotto PKU Sphere fornito da Vitaflo' solo ed esclusivamente ai fini della Sperimentazione, impegnandosi inoltre a restituire allo Sponsor i volumi residuali al termine della Sperimentazione se richiesto da Vitaflo, con spesa a carico del Promotore. La farmacia dell'Ente assicura l'idonea conservazione del **Prodotto in studio** adottando tutte le necessarie misure, così come indicato preventivamente dal Promotore nel protocollo o in apposito documento allegato, parte integrante della presente convenzione.

e) Per l'esecuzione della Sperimentazione il

which are the subject of the study at its own cost and under its responsibility, with the procedures required by the laws currently in force ^(1,3), in the quantities and ways necessary for carrying out the Trial, packaged and labeled in accordance with the description in the Protocol and by the applicable regulations. The **Study Product** must be accompanied by a proper transport document addressed to the Institution's pharmacy bearing a description of the products, quantity, preparation lot, expiration date, any special storage conditions, the Trial Protocol reference, the department to which they are allocated, the name of the Trial manager. The Institution's pharmacy ensures the proper storage of the Study Product undergoing Trial, adopting all necessary measures, until distribution to the Investigator in charge who shall be the consignee as of delivery. The consignee or an individual delegated by him shall handle the keeping of a constantly update special charge and discharge ledger.

Regarding remaining or expired **Study Product**:

d) The Institution shall use PKU Sphere supplied by Vitaflo' only and exclusively for the purposes of the Trial, also undertaking to return to the Sponsor the residual volumes at the end of said Trial if so requested by Vitaflo, with returning expense charged to the Sponsor. The Institution pharmacy shall ensure proper storage of **Study Product** undergoing Trial, adopting all necessary measures, as indicated in advance in the Protocol or in a special attached document, an integral part of this agreement.

e) For the execution of the Trial the CRO (on behalf of the Sponsor) will supply free of charge all the necessary supports for data

Promotore, tramite la CRO, si impegna inoltre a fornire gratuitamente tutti i supporti necessari per la registrazione e la raccolta dati ed altro materiale eventualmente previsto dal protocollo o comunque necessario allo svolgimento della stessa (quale: CRF elettronica).

- f) A dare in comodato d'uso gratuito all'Ente che a tale titolo riceve ed accetta, ai sensi e per gli effetti degli artt. 1803 e s.m.i. del c.c., ai fini esclusivi della Sperimentazione, e per tutto il tempo necessario all'effettuazione della stessa, le seguenti apparecchiature (conformi alla vigente normativa): 2 iPads.

A copertura dei costi derivanti e/o generati dalla Sperimentazione, per ogni paziente eleggibile e valutabile incluso e trattato secondo il Protocollo e per il quale sarà consegnata/trasmessa la relativa CRF ("Case Report Form") completata e ritenuta valida da Vitaflo'/CRO, all'Ente verranno corrisposti gli importi sotto indicati, in base alle attività svolte (importi in euro). Il corrispettivo totale a paziente completato e valutabile sarà di €2,000.00 (IVA non prevista), incluso costo dei Dried Blood Spot test (DBS) previsti.

Inoltre, lo Sponsor ha stipulato un bonus addizionale di € 1,000.00 (IVA non prevista) da corrispondere al centro ad ogni 5 pazienti completati, fino ad un massimo di € 4,000 (i.e. 20 pazienti o più).

La CRO provvederà, inoltre, a rimborsare all'Ente tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche non previste nel Protocollo o successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dai compensi sopra elencati, qualora tali

recording and collection and other materials if required by the Protocol or in any case necessary for carrying it out (such as: e-CRF).

- f) To give as a loan free of charge to the Institution which receives and accepts at those terms, pursuant to and for the purposes of article 1803, Civil Code and its amendments and supplements, for the exclusive purpose of the Trial, and for all the time necessary to conduct it, the following equipment (in compliance with the laws currently in force): 2 iPads .

To cover the costs deriving and/or generated by the Trial, for every eligible and evaluable patient included and treated in accordance with the Protocol and for whom the relevant CRF ("Case Report Form") is delivered/transmitted completed and deemed valid by Vitaflo'/the CRO, the Institution shall be paid the amounts listed below, based on activities carried out (amounts in euro). The total consideration per completed and evaluable patient shall be € 2,000.00 without VAT inclusive of the cost of the Dried Blood Spot test (DBS).

Furthermore, the Sponsor has stipulated an additional bonus of € 1000.00 (excluding VAT) shall be paid to the center following the completion and evaluation of every 5 patients in the Trial, up to a maximum of €4,000 (i.e. 20 patients or more).

The CRO shall also reimburse the Institution for all additional costs resulting from medical/diagnostic activities not set forth in the Protocol or its subsequent modifications, and not already covered by the considerations listed above, should said activities become indispensable following a

Based on Annex 1 to Decree No. 1818 of the
General Health Directorate of March 6, 2012

Basato sull'Allegato 1 al Decreto DGS n.
1818 del 6.3.2012

attività si rendano indispensabili a seguito di un'alterazione dello stato clinico del paziente causata dalla Sperimentazione stessa. Il rimborso sarà effettuato solo a condizione che tali attività e i relativi costi come da tariffario dell'Ente siano stati tempestivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto al CRO (fermo restando l'anonimato del paziente).

Non vi sarà compenso, ad eccezione degli oneri fissi del Comitato Etico/Segreteria, per violazione dei criteri di inclusione e, comunque nel caso di non corretta e completa osservanza del protocollo.

Gli importi per visita/paziente del presente articolo, saranno corrisposti all'Ente su base semestrale fronte di emissione di regolare fattura da parte dello stesso, da inviare al seguente indirizzo:

VitaFlo' (International) Ltd
Suite 1.11
South Harrington Building
182 Sefton Street
Brunswick Business Park
Liverpool, L3 4BQ, United Kingdom
Referente: Joe Fahy
Tel No.: 0044 151 709 9020
Email: joe.fahy@vitaFlo.co.uk

Le fatture saranno calcolate sulla base di rendiconto presentato dalla CRO all'ente, da inviare ai seguenti indirizzi:

comitatoetico.hsp@asst-santipaolocarlo.it

e, p.c.

change in the patient's clinical condition caused by the Trial. Reimbursement shall be paid only on condition that said activities and relevant costs as per the Institution price list were communicated, justified and documented in writing to the CRO in a timely manner (without prejudice to the patient's anonymity).

There shall be no compensation, with the exception of the fixed charges of the Ethics committee/office of the Secretary, for violation of inclusion criteria and, in any case in the event of failure to comply properly and fully with the Protocol.

The per visit/patient amounts in this article shall be paid to the Institution on a twice-yearly basis upon issuance of a proper invoice by the institution, to be sent to the following address:

VitaFlo' (International) Ltd
Suite 1.11
South Harrington Building
182 Sefton Street
Brunswick Business Park
Liverpool, L3 4BQ, United Kingdom
Contact person: Joe Fahy
Telephone No.: 0044 151 709 9020
Email: joe.fahy@vitaFlo.co.uk

The invoice will be issued based on a statement submitted by the CRO to the Institution, to be sent to the following addresses:

comitatoetico.hsp@asst-santipaolocarlo.it

and in c.c.

maria.abate@asst-santipaolocarlo.it

alessandro.campagna@asst-santipaolocarlo.it

maria.abate@asst-santipaolocarlo.it

alessandro.campagna@asst-santipaolocarlo.it

Il pagamento verrà effettuato entro 60 giorni dalla data della fattura. Il saldo verrà effettuato in ogni caso solamente dopo che il Promotore abbia ricevuto tutte le schede raccolta dati compilate le cui queries siano state risolte.

4.2 L'Ente e lo Sperimentatore s'impegnano ad osservare tutte le istruzioni, le direttive e le raccomandazioni precisate nel parere del Comitato Etico.

4.3 L'Ente e lo Sperimentatore si obbligano a tenere informati costantemente la CRO, Vitaflo' e il Comitato etico sull'andamento della sperimentazione, in particolare per quanto concerne l'eventuale verificarsi di eventi avversi gravi direttamente o non direttamente correlati alla somministrazione **del Prodotto in Studio**.

4.4 La documentazione inerente alla Sperimentazione che rimarrà in possesso dell'Ente, dovrà essere conservata per il periodo previsto dalla normativa vigente.

ART.5 -TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI

5.1 Ai sensi e a tutti gli effetti della normativa vigente ^(4,5,10) L'Ente e Vitaflo' sono ciascuno per gli ambiti di propria competenza, titolari autonomi, o a seconda dei casi, contitolari del trattamento dei dati dei pazienti correlate all'effettuazione della sperimentazione oggetto della presente

Payment shall take place within 60 days of the date of the invoice. In any case payment in full shall be made only after the Sponsor has received all filled-out data collection forms whose queries were solved.

4.2 The Institution and the Investigator shall commit to comply with all instructions, directives and recommendations specified in the Ethics committee's opinion.

4.3 The Institution and the Investigator shall commit to keep the CRO , Vitaflo' and the Ethics committee constantly informed on the progress of the Trial, in particular in regard to any occurrence of severe adverse events directly or indirectly related to the administration of the **Study Product**.

4.4 The documentation inherent in the Trial which remains in the possession of the Institution, must be retained for the period required by the laws currently in force.

ART.5 – HANDLING OF PERSONAL DATA

5.1 Pursuant to and for all purposes of the laws currently in force ^(4,5,10) The Institution and Vitaflo' shall each, within the scope of their responsibility, be independent data controllers related to the performance of the Trial which is the subject of this agreement. The person responsible for the treatment of the data controlled by the Institution shall be the Investigator set forth in article 2 above, who, prior to beginning the Trial must

convenzione. Il Responsabile del trattamento dei dati dei quali l'Ente è Titolare è il Responsabile della Sperimentazione o Sperimentatore di cui al precedente art. 2, il quale, prima di iniziare la sperimentazione deve acquisire dal paziente il prescritto documento di consenso al trattamento dei dati personali. L'Ente sarà responsabile della conservazione di tale documento. Tutti i dati personali forniti a Vitaflo' da qualsiasi altra parte del presente accordo devono essere resi anonimi. L'informativa e il consenso dei pazienti al trattamento dei dati personali sarà conforme a quanto approvato e condiviso dal Comitato etico e alle indicazioni previste dal provvedimento del Garante (Linee Guida 24 luglio 2008).

5.2 GB Pharma Services & Consulting Srl che è stata nominata da Vitaflo' **responsabile del trattamento** dei dati relativi allo svolgimento della Sperimentazione.

5.3 Il Promotore e la CRO potranno inoltre comunicare, nel pieno rispetto della normativa vigente⁽⁴⁾, i dati personali e sensibili ad altre società dei rispettivi gruppi ed a società che collaborano con loro a livello internazionale per l'esecuzione di specifiche attività relative alla sperimentazione. I dati potranno essere trasmessi in territori situati al di fuori dell'Unione Europea. Il Promotore, il Responsabile ed i destinatari di comunicazioni adotteranno le adeguate misure per la tutela dei dati rispettivamente trasferiti.

La CRO dovrà eseguire solo le operazioni di trattamento necessarie allo svolgimento della sperimentazione, attenendosi alle istruzioni scritte

acquire from the patient the prescribed consent document for the processing of personal data. The Institution shall be responsible for retaining said document. All Personal Data provided to Vitaflo by any other party to this agreement shall be anonymized. The patients' information and consent to the processing of personal data shall comply with what was approved and agreed upon by the Ethics committee and the indications required by the Provision issued by the Italian Data Protection Authority (Guidelines of July 24 2008).

5.2 GB Pharma Services & Consulting Srl, which was appointed by Vitaflo', is the **Data Processor** of the data pertaining to conducting the Trial.

5.3 The Sponsor and the CRO may also communicate, in full compliance of the laws currently in force⁽⁴⁾, the personal and sensitive data to other companies of their respective groups and to companies that collaborate with them at the international level for executing the specific activities pertaining to the Trial. Data may be transmitted to territories located outside the European Union. The Sponsor, the Supervisor and the recipients of communications shall adopt adequate measures for the protection of the data respectively transferred.

The CRO must only perform the processing operations necessary for carrying out the trial, complying with any written instructions given by the Sponsor and under its oversight, and it must designate as persons in charge of processing the individuals employed in the Trial who process

impartite dal Promotore e sotto la vigilanza del medesimo, e dovrà designare come incaricati del trattamento le persone fisiche impiegate nello Studio che trattano dati personali e sensibili.

Gli obblighi e le disposizioni del presente articolo continueranno ad essere pienamente validi ed efficaci anche a seguito della risoluzione o cessazione per qualsiasi causa del presente Contratto.

ART. 6 - DATI PERSONALI DEI CONTRAENTI

Con la sottoscrizione del presente Contratto, ciascuna Parte dichiara di essere informata e acconsente all'utilizzo dei propri dati personali funzionali alla stipula ed alla esecuzione del rapporto contrattuale in essere tra le medesime Parti. Tali dati potranno altresì essere comunicati a terzi in Italia e/o all'estero anche al di fuori dell'Unione Europea, qualora tale comunicazione sia necessaria in funzione degli adempimenti, diritti e obblighi, connessi all'esecuzione del presente Contratto.

Le Parti prendono altresì atto dei diritti a loro riconosciuti dalla vigente normativa in materia ⁽⁴⁾. Le previsioni di cui al presente articolo assolvono i requisiti d'informativa e consenso di cui alla vigente normativa in materia di trattamento dei dati personali.

ART. 7 - DATI SCIENTIFICI: SEGRETEZZA, PROPRIETÀ, RISULTATI E POLITICA DI PUBBLICAZIONE

7.1 Salvo quanto disposto dal presente articolo 7, l'Ente manterrà le informazioni correlate alla

personal and sensitive data.

The obligations and provisions of this Article shall continue to be fully valid and enforceable even following the cancellation or termination for any reason of this Agreement.

ARTICLE 6 – CONTRACTING PARTIES' PERSONAL DATA

By signing this Agreement, each of the Parties states that it is informed and consents to the use of its personal data functional to entering into and the execution of the contractual relationship existing between said Parties. Said data may also be transmitted to third parties in Italy and/or abroad even outside the European Union, should said transmission be necessary in relation to the formalities, rights and obligations associated with the execution of this Agreement.

The parties shall also acknowledge the rights to which they are entitled by the laws on the subject currently in force ⁽⁴⁾. The provisions set forth in this article fulfill the information and consent requirements set forth in the laws currently in force on processing personal data.

ARTICLE 7 –SCIENTIFIC DATA: CONFIDENTIALITY, OWNERSHIP , RESULTS AND PUBLICATION POLICY

7.1 Without prejudice to the provisions of this article 7, the Institution shall treat information related to the Trial with the utmost discretion and shall not disclose such confidential information to

Sperimentazione nel più stretto riserbo e non divulgherà tali informazioni riservate a terzi senza il consenso scritto del Vitaflo'. L'Ente garantisce che l'obbligo alla riservatezza sarà esteso allo Sperimentatore e ai suoi collaboratori e a qualunque altra persona, estranea all'Ente e, che, per qualsiasi motivo, dovesse venire a conoscenza di dati riservati. I presenti obblighi di riservatezza e confidenzialità rimarranno in vigore finché le informazioni non saranno rese di dominio pubblico da parte del Vitaflo'.

7.2 La divulgazione dei dati dovrà avvenire secondo quanto previsto dalla vigente normativa.

Vitaflo' si assume inoltre la responsabilità della preparazione del Rapporto Clinico finale, e dell'invio tempestivo e ragionevolmente possibile allo Sperimentatore.

Affinché sia garantita la corretta raccolta e rielaborazione dei dati risultanti dalla Sperimentazione, lo Sperimentatore dovrà inviare il manoscritto al Promotore prima della sua sottomissione per la pubblicazione. Il Promotore avrà 90 giorni (silenzio – assenso), dal ricevimento del manoscritto, durante i quali potrà suggerire modifiche. Lo Sperimentatore accetterà di incorporare nella pubblicazione commenti che non siano in contrasto con l'attendibilità dei dati, con i diritti, con la sicurezza ed il benessere dei pazienti.

Laddove la Sperimentazione sia multicentrica, resta inteso che ogni eventuale pubblicazione da parte dello Sperimentatore potrà avvenire solo dopo la pubblicazione multicentrica effettuata dal Promotore, o da terzo da questi designato. Laddove

third parties without the written consent of Vitaflo'. The Institution guarantees that the duty of confidentiality will be extended to the Investigator and his co-investigators and to any other person extraneous to the Organization who should, for any reason, become aware of confidential data. These obligations of discretion and confidentiality shall remain in force until the information has been placed in the public domain by the Vitaflo'.

7.2 Disclosure of data must take place in accordance with the provisions of the prevailing legislation.

Vitaflo' further assumes responsibility for producing the Final Clinical Report, and sending it to the Investigator as soon as reasonably practicable.

In order to ensure that data produced by the Trial are properly collected and revised, the Investigator must send the manuscript to the Sponsor before it is submitted for publication. The Sponsor will have 90 days (silence will be deemed to be assent), from receipt of the manuscript, during which time it may suggest changes. The Investigator shall agree to incorporate in the publication comments that do not conflict with the reliability of the data, or the rights, safety and welfare of patients.

Where the Trial is a multicenter Trial, it is understood that any publication by the Investigator may take place only after a multicenter publication by the Sponsor or by a third party designated by the Sponsor. Where the

Based on Annex 1 to Decree No. 1818 of the
General Health Directorate of March 6, 2012

Basato sull'Allegato 1 al Decreto DGS n.
1818 del 6.3.2012

entro dodici (12) mesi dalla fine della sperimentazione multicentrica non sia stata avviata una pubblicazione ad opera del Promotore, o del terzo da questi designato, lo Sperimentatore potrà pubblicare i risultati ottenuti presso l'Ente, nel rispetto di quanto contenuto nel presente art. 7.

7.3 Tutti i dati privi di elementi identificativi e quanto prodotto in relazione alla Sperimentazione, incluse tutte le schede raccolta dati, la documentazione, le informazioni, i materiali ed i risultati in qualsiasi forma generati nel corso dell'esecuzione della Sperimentazione, e tutti i diritti di proprietà intellettuale esistenti in essi, sono di proprietà del Promotore, al quale vengono trasferiti in virtù della presente Convenzione. La proprietà del promotore riguarderà pertanto tutti i dati scientifici e non i dati personali.

Eventuali risultati suscettibili di brevetto, derivanti direttamente dalla Sperimentazione, saranno in ogni caso di proprietà del Promotore nel rispetto delle normative vigenti. E' consentita anche in questo caso la pubblicazione dei risultati della Sperimentazione agli sperimentatori che vi abbiano preso parte fermo restando le procedure di verifica di cui al punto 7.2 precedente.

Lo sperimentatore conserva il diritto di pubblicare il risultato della sperimentazione nel rispetto delle disposizioni vigenti, previo consenso per scritto del promotore, fatti salvi i diritti di proprietà intellettuale. L'eventuale diniego alla pubblicazione deve essere adeguatamente motivato.

7.4 Gli obblighi e le disposizioni del presente articolo continueranno ad essere pienamente validi

Sponsor or a third party designated by the Sponsor has not carried out publication within twelve (12) months after the end of a multicenter Trial, the Investigator may publish the results obtained at the Organization, in compliance with the contents of this Article 7.

7.3 All data lacking identifying elements and everything produced in relation to the Trial, including all Case Report Forms, documentation, information, materials and results in any way generated in the course of performance of the Trial, and all intellectual property rights subsisting in them, are the property of the Sponsor, to whom they are transferred by virtue of this Agreement. The Sponsor's ownership shall therefore relate to all scientific data, and not personal data.

Any patentable results deriving directly from the Trial shall in any case be the property of the Sponsor in compliance with the prevailing legislation. In this case, too, Investigators who have taken part in the Trial are permitted to publish the Trial results, subject to the checking procedures referred to in point 7.2 above.

The Investigator retains the right to publish the outcome of the Trial in compliance with the prevailing provisions, subject to the prior written consent of the Sponsor, and subject to intellectual property rights. Any refusal to allow publication

ed efficaci anche a seguito della risoluzione o cessazione per qualsiasi causa del presente contratto.

ART. 8. - COPERTURA ASSICURATIVA

Si dà atto che il Promotore, conformemente alle normative vigenti, (⁷), ha stipulato con la compagnia Zurich Insurance plc, una Polizza di Assicurazione responsabilità civile Sperimentazioni cliniche n. 102517828 approvata dal Comitato etico.

ART. 9. - DECORRENZA DEL CONTRATTO

Le Parti convengono che la presente scrittura avrà validità a decorrere dalla data di ultima sottoscrizione della stessa, e rimarrà in vigore fino alla data di chiusura formale del centro sperimentale presso l'Ente.

La data di termine della sperimentazione è prevista indicativamente entro il primo trimestre del 2022.

ART. 10. – RECESSO - INTERRUZIONE ANTICIPATA

Il Promotore/CRO si riserva il diritto di recedere in qualunque momento, con preavviso scritto di 30 giorni, dalla convenzione stessa.

Tale preavviso verrà inoltrato tramite lettera raccomandata o PEC ed avrà effetto dal momento del ricevimento dell'altra parte. Ciascuna delle parti della presente convenzione si riserva il diritto di interrompere immediatamente la Sperimentazione per gravi e documentate inadempienze dell'altra parte e in qualunque momento nel caso si abbia motivo, valido e documentabile, di ritenere che la prosecuzione della Sperimentazione possa

must be suitably justified.

7.4 The obligations and provisions of this article shall continue to be fully valid and effective even after termination or cessation of this Agreement for any reason.

ARTICLE 8. – INSURANCE COVERAGE

It is acknowledged that the Sponsor, in compliance with the laws currently in force, (⁷), has purchased from the company Zurich Insurance plc, a Liability Insurance Policy Clinical Trials No. 102517828 approved by the Ethics committee .

ARTICLE 9. – STARTING DATE OF THE AGREEMENT

The Parties agree that this document shall be valid as of the date it was last signed, and shall remain in force until the date on which the research center at the Institution is formally closed.

The date for the end of the trial is indicatively anticipated by first quarter of 2022.

ARTICLE 10. - WITHDRAWAL – EARLY INTERRUPTION

The Sponsor/CRO shall reserve the right to withdraw from the agreement at any time, with a written advance notice of 30 days.

Said advance notice shall be forwarded by registered letter or certified e-mail and shall be enforceable from the time it is received by the other party.

rappresentare un rischio non accettabile per i pazienti. Al verificarsi dell'interruzione anticipata della Sperimentazione, il Promotore corrisponderà all'Ente i rimborsi spese e i compensi effettivamente maturati fino a quel momento, fatto salvo quanto previsto dai precedenti commi, il presente contratto si intenderà risolto di diritto ai sensi dell'articolo 1456 c.c. qualora la sperimentazione non venga condotta in conformità al d.lgs. 6.11.2007 n. 200, al d.lgs. 24.06.2003 n. 211 e secondo le norme di Buona Pratica Clinica in vigore.

ART. 11. - REGISTRAZIONE E BOLLI.

Il presente atto è soggetto a registrazione solo in caso di uso. Le spese di bollo sono a carico del Promotore.

ART. 12. – FORO COMPETENTE E NORMATIVA APPLICABILE.

La normativa applicabile alla presente convenzione è quella dello Stato Italiano.

Per ogni eventuale controversia relativa all'interpretazione e/o all'esecuzione del presente contratto, non risolvibile in via amichevole, è competente, in via esclusiva, il Foro di Milano, con espressa esclusione di qualsiasi altro Foro, generale e facoltativo.

ART 13 - MODIFICHE ED INTEGRAZIONI

Each of the parties to this agreement shall reserve the right to interrupt immediately the Trial for serious and documented breach by the other party and at any time in the event there is a valid and documentable reason to believe that continuing the Trial could represent an unacceptable risk for the patients. Upon the occurrence of the interruption of the Trial, the Sponsor shall pay to the Institution reasonable expense reimbursements and compensations actually accrued up to that time, with the exception of the provisions in the sections that precede, this agreement shall be deemed terminated outright pursuant article 1456, Civil Code should the trial not be conducted in compliance with legislative decree No. 200 of 11/6/2007, legislative decree No. 211 of 6/24/2003 and in accordance with the standards currently in force of Good Clinical Practice.

ARTICLE 11. –REGISTRATION AND STAMP TAX.

This document shall be subject to registration only in the event it is used. The Sponsor shall bear the tax stamp charges.

ARTICLE 12. – JURISDICTION AND APPLICABLE LAW.

The laws applicable to this agreement shall be that of the Italian State.

For any dispute regarding the interpretation and/or execution of this agreement, which cannot be resolved amicably, the Court of Milan shall have exclusive jurisdiction, with express exclusion

Based on Annex 1 to Decree No. 1818 of the
General Health Directorate of March 6, 2012

Basato sull'Allegato 1 al Decreto DGS n.
1818 del 6.3.2012

Eventuali modifiche alla presente Convenzione potranno essere effettuate, previo accordo fra le Parti, solo tramite stesura di apposite modifiche scritte.

Le parti si danno reciprocamente atto che il contratto è stato negoziato in ogni sua parte e che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui agli artt. 1341 e 1342, c.c.

ART 14 – OBBLIGO DI PUBBLICITA' E TRASPARENZA

La presente convenzione è soggetta alla pubblicazione ai sensi dell'art. 23, c. 1, lett. d) e c. 2 del D.Lgs. 14/3/2013 N. 33 "Riordino della disciplina riguardante gli obblighi di pubblicità, trasparenza e diffusione delle informazioni da parte delle pubbliche amministrazioni".

Letto, approvato e sottoscritto.

per l'Ente : ASST Santi Paolo e Carlo
Il Direttore Generale
Dott. Matteo Stocco
Data : _____
Firma : _____

per il Promotore, la CRO GB Pharma Services &
Consulting Srl:
il Legale Rappresentante
Dott. Giorgio Balduzzi
Data : _____
Firma : _____

Per presa visione e accettazione

of any other Court, general and optional.

ARTICLE 13 – MODIFICATIONS AND SUPPLEMENTS

Any modifications to this Agreement may be carried out, subject to agreement between the Parties, only by preparing specific written modifications.

The parties mutually acknowledge that the agreement was negotiated in each of its parts and therefore the provisions set forth in Articles 1341 and 1342, Civil Code do not apply.

ART 14 – OBLIGATION OF PUBLICATION AND TRANSPARENCY

This agreement shall be subject to publication pursuant to Article 23, section 1, letter d) and section 2 of Legislative decree No. 33 of 3/14/2013 "Reform of regulations on the obligations of publication, transparency and disclosure of information by government administrations."

Read, approved and signed.

for the Institution : ASST Santi Paolo e Carlo
The General Manager
Dott. Matteo Stocco
Date: _____
Signature: _____

for the Sponsor, the CRO GB Pharma Services &
Consulting Srl:
The Legal Representative

Based on Annex 1 to Decree No. 1818 of the General Health Directorate of March 6, 2012	Basato sull'Allegato 1 al Decreto DGS n. 1818 del 6.3.2012
-------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------

<p>Il responsabile della sperimentazione Dott.ssa Sabrina Paci. Data : _____ Firma : _____</p>	<p>Dr Giorgio Balduzzi Date: _____ Signature: _____</p>
<p>Qualunque eventuale modifica/integrazione al presente documento dovrà essere debitamente evidenziata ed i punti da modificare/integrare dovranno essere singolarmente ed espressamente approvati dalle strutture aziendali preposte.</p>	<p>Viewed and accepted The Principal Investigator Dr. Sabrina Paci Date: _____ Signature: _____</p>
<p>Note:</p> <p>Normativa di riferimento studi profit</p> <p>(1) D.Lgs. n. 211 del 24.06.2003 (2) D.Lgs. n. 200 del 6.11.2007 (3) DM del 21.12.2007 e aggiornamenti (4) D.Lgs. 196/2003 "Codice in materia di protezione dei dati personali" e s.m.i. (5) Deliberazione del Garante della privacy (Del. 52 del 24/7/2008) (6) DM del 12 maggio 2006, e aggiornamenti (7) DM 14.07.2009 (8) D.Lgs. 152/2006 (9) "Linee di indirizzo sugli studi condotti per valutare la sicurezza e le proprietà di prodotti alimentari" (revisione Giugno 2015) del Ministero della Salute (10) Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio</p> <p>Per il D.Lgs. 196/2003, gli articoli di riferimento sono, in particolare, il 29 e il 30</p>	<p>Any modification/supplement whatsoever to this document must be duly highlighted and the points to be modified/supplemented must be individually and expressly approved by the company structures in charge.</p> <p>Note:</p> <p>Regulations - profit studies</p> <p>(1) Legislative Decree No. 211 of 6/24/2003 (2) Legislative Decree No. 200 of 11/6/2007 (3) Ministerial Decree of 12/21/2007 and updates (4) Legislative Decree 196/2003 "Code on the protection of personal data" and its subsequent amendments and supplements (5) Resolution of the Italian Data Protection Authority(Res. 52 of 7/24/2008) (6) Ministerial Decree of May 12, 2006, and updates (7) Ministerial Decree 07/14/2009 (8) Legislative Decree No. 152/2006 (9) "Linee di indirizzo sugli studi condotti per valutare la sicurezza e le proprietà di prodotti alimentari" (revision June 2015) of the Italian Ministry of Health (10) Regulation (EU) 2016/679 of the European</p>

<u>Based on Annex 1 to Decree No. 1818 of the General Health Directorate of March 6, 2012</u>	<u>Basato sull'Allegato 1 al Decreto DGS n. 1818 del 6.3.2012</u>
-----------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------

	Parliament and of the Council For Legislative Decree No. 196/2003, the reference articles are, in particular, 29 and 30
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Comitato Etico Milano Area 1
Presidente: Prof.ssa Anna Maria Di Giulio
tel. 02 3904.3518
comitato.etico@asst-fbf-sacco.it

Trasmissione via e-mail

Dott.ssa Sabrina Paci
S.C. di Pediatria
P.O. San Paolo
ASST Santi Paolo e Carlo
Via Antonio di Rudinì, 8
20142 Milano

Dott. Giuseppe Banderali
Direttore S.C. di Pediatria
P.O. San Paolo
ASST Santi Paolo e Carlo
Via Antonio di Rudinì, 8
20142 Milano

GB Pharma Service & Consulting Srl
c.a. Dott.ssa Angela Primavera
Via Ferreri, 11
27100 Pavia
aprimavera@gbpharmaserices.it

Referente Qualificato
Dr.ssa Maria Abate
ASST Santi Paolo e Carlo
Via A. di Rudinì, 8
20142 Milano

Oggetto: **Protocollo PKU Sphere** dal titolo “Uno studio di accettabilità per valutare la tolleranza, l'aderenza e il controllo metabolico dei pazienti con fenilchetonuria (PKU) che consumano PKU Sphere™, un sostituto proteico a base di glicomacropetide (GMP), quando introdotto secondo la Guida Pratica al PKU Sphere”.
Registro Sperimentazioni n. 2020/ST/024.
Approvazione studio.

Il Comitato Etico Milano Area 1 nella riunione del 05/02/2020, ha esaminato i documenti trasmessi dalla Dott.ssa Sabrina Paci con lettera datata 23/12/2019 e dalla società GB Pharma Service & Consulting Srl con lettera datata 14/05/2019, relativi al protocollo sperimentale di cui all'oggetto:

- Domanda dello sperimentatore del 23.12.2019;
- Lettera Richiesta parere società GB Pharma Service & Consulting Srl del 14/05/2019;
- Lettera Notifica della società GB Pharma Services & Consulting Srl del 13/01/2020 - Implementazione fee pazienti_Dr.ssa Paci;
- Protocollo – versione 1.1 del 15/05/2019;
- Sinossi – versione 1.1 del 15/05/2019;
- Foglio Informativo e Consenso Informato per la partecipazione di adulti capaci a studi sperimentali – versione 1 del 12/04/2019;
- Foglio Informativo e Modulo di Assenso per la partecipazione di minori (11 – 17 anni) – versione 1 del 12/04/2019;
- Assenso minori di 11 anni – versione 1 del 12/04/2019;
- Foglio Informativo ai Genitori Tutor Legali – versione 1 del 12/04/2019;
- Informativa e Consenso al Trattamento Dati personali – versione 1 del 09/05/2019;
- Lettera al medico curante – versione 1 del 09/05/2019;
- Delega dello Sponsor per lo studio alla CRO data 09/05/2019;
- Polizza assicurazione studio (validità dal 01/07/2019 al 01/07/2020);
- Scheda Tecnica PKU SPHERE™;
- Diario per il paziente – versione 1 del 08/03/2019;

Questionari per i pazienti:

- PEDsQL – Questionario Sintomi Gastrointestinali (2 - 4 anni) – versione 3.0 27Mar2019;
- PEDsQL – Questionario Sintomi Gastrointestinali (5 - 7 anni) – versione 3.0 28Feb2017;
- PEDsQL – Questionario Sintomi Gastrointestinali (8 - 12 anni) – versione 3.0 28Feb2017;
- PEDsQL – Questionario Sintomi Gastrointestinali (13 - 18 anni) – versione 3.0 28Feb2017;

Birmingham Ibs Questionario Dei Sintomi;

- Questionario PKU QoL (9 – 11 anni) – versione finale 26/06/2013;
- Questionario PKU QoL (12 – 17 anni) – versione finale 26/06/2013;
- Questionario PKU QoL (Adulti) – versione finale 10/11/2015;
- Questionario PKU QoL (Genitori) – versione finale 26/06/2013;
- Elenco dei Centri partecipanti – versione 1 del 09/05/2019;
- Bozza CRF Baseline – versione 1 del 08/03/2019;
- Bozza CRF Unscheduled Visit – versione 1 del 08/03/2019;
- Bozza CRF End of Study – versione 1 del 08/03/2019;
- Dichiarazione pubblica sul conflitto di interessi dello sperimentatore;
- Bonifico oneri di valutazione;
- Parere CE Centro Coordinatore 570.2019;
- 20200113_PKU Sphere - PI Dr.ssa Paci;
- Parere Condizionato CE Centro Coordinatore_570.2019.Sper.AOUBo_11.09.19;
- Lettera timbrata _570.2019 accettazione risposte della società GB Pharma Services & Consulting Srl del 25/11/2019;
- Lettera di risposta della società GB Pharma Services & Consulting Srl del 25.11.2019 indirizzata al Comitato Etico Area Vasta Emilia Centro della Regione Emilia-Romagna (CE-AVEC), con documenti allegati:
- ADULTS_ITA_V(Bologna-Marchesini -- Petroni V2, 05-Nov-2019);
- ADULTS_ITA_V(Milan V2, 05-Nov-2019);
- ADULTS_ITA_V2.0_Track changes;
- Bristol Stool Chart_ITA Version;
- FOGLIO INFORMATIVO AI GENITORI TUTOR(Milan V2, 05-Nov-2019);
- FOGLIO INFORMATIVO AI GENITORI TUTOR_V2.0_Track changes;
- PKU Sphere Protocol Guide HCP A4 Italian;
- CV sperimentatore principale.

Il protocollo è stato approvato con richiesta di modifiche, agli atti d'ufficio.

Nella riunione del 04/11/2020 il Comitato Etico prende atto dell'idoneità della documentazione modificata, pervenuta il 29/10/2020, e **APPROVA** definitivamente lo studio.

Si ricorda:

- che il farmaco in sperimentazione, ove previsto, dovrà essere consegnato al Servizio di Farmacia per gli adempimenti di competenza e la consegna allo sperimentatore;
- che il Regolamento del Comitato Etico Milano Area 1 obbliga lo sperimentatore a **compilare il Modulo dello stato di avanzamento dello studio** almeno una volta per studi della durata inferiore ai dodici mesi e almeno una volta all'anno per gli studi di durata superiore;
- di notificare la **data di avvio e**, successivamente, la **data di chiusura** dello studio ed eventuali pubblicazioni scientifiche.

La sperimentazione potrà essere avviata solo a seguito della delibera autorizzativa da parte del Direttore Generale.

Cordiali saluti.

IL PRESIDENTE
Comitato Etico Milano Area 1
Prof.ssa Anna Maria Di Giulio





Ospedale Luigi Sacco
POLO UNIVERSITARIO

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Fatebenefratelli Sacco

MODULO DI REPORTING SULLO STATO DI AVANZAMENTO DEGLI STUDI CLINICI IN CORSO E CHIUSURA DELLO STUDIO

La compilazione del presente modulo ha lo scopo di comunicare al CE lo stato di avanzamento degli studi clinici in corso presso il centro sperimentatore

Data di rilevazione:	Reparto:	Responsabile della sperimentazione:	
Protocollo di studio: numero e data Delibera autorizzativa:		Sponsor:	
Stato dello studio: <input type="checkbox"/> In corso (data apertura centro) <input type="checkbox"/> Non iniziato (*) <input type="checkbox"/> Sospeso (*) (*) precisare le motivazioni			
Farmaci in studio in giacenza in reparto		Lotto	Scadenza
N. totale pz da arruolare:	N. pz arruolati:	N. pz in studio:	
N. pz in follow up:	N. pz con trattamento concluso:	N. pz drop out (*):	
(*) Motivo per l'interruzione: interruzione volontaria, n. pz: <div style="text-align: center;"> interruzione per effetti collaterali e/o eventi avversi, n. pz: altro _____ n. pz: </div>			
N. gravidanze durante lo studio:			
N. eventi avversi registrati dal centro:	Sono stati segnalati al CE ?		Si No
	Sono stati segnalati alla Direzione Sanitaria?		Si No
Tipologia:			
Eventuali problemi insorti nel corso della sperimentazione:			
Firma del responsabile della sperimentazione:			