AO Brotzu

Sistema Sanitario
Regione Sardegna

Deliberazione 184

adottata dal COMMISSARIO STRAORDINARIO in data 4 FEB. 2016

OGGETTO: convenzione economica Studio Clinico Prot. M11-001 –S.C. Nefrologia e Dialisi

Il Commissario Straordinario Dott. Graziella Pintus

Coadiuvato dal:

Direttore Amministrativo: Dott.ssa Laura Balata

Direttore Sanitario: Dott. ssa Maria Gabriella Nardi

Pubblicata all'Albo Pretorio dell'Azienda a partire da 5 FEB. 2016 per 15 giorni consecutivi e posta a disposizione per la consultazione

Il Direttore Amministrativo

SU proposta della Direzione Sanitaria

PREMESSO che gli Ospedali di Rilievo Nazionale e di Alta specializzazione sono abilitati a svolgere sperimentazioni cliniche sui farmaci così come previsto dalla Circolare MS n. 8 del 10.07.1997 e successivo aggiornamento del 05.10.2000 N. 1

VISTO il Decreto Ministeriale 18 marzo 1998 "linee guida di riferimento per l'istituzione e per il funzionamento dei comitati etici e successive integrazioni

VISTO il verbale del Comitato Etico Indipendente del 27.11.2015 all. 2.25 che fa parte integrante del presente atto relativo alla presa d'atto dello Studio clinico osservazionale non interventistico, multicentrico, multinazionale su pazienti affetti da Sindrome Emolitico-Uremica Tipica (aUHS Registry)

CONSIDERATO la Ditta Alexion Pharmaceuticals (CRO :Inc. Research) ha predisposto la convenzione economica relativa allo Studio Clinico Prot. M11-001 – Sperimentatore Dott. Antonello Pani Direttore S.C. Nefrologia e Dialisi

CON il parere favorevole del Direttore Sanitario e del Direttore Amministrativo

DELIBERA

di approvare la Convenzione economica relativa alla sperimentazione Clinica Prot. M11-001 - Ditta Alexion Pharmaceuticals – Sperimentatore Dott. Antonello Pani Direttore S.C. Nefrologia e Dialisi

Il Direttore Amministrativo
Dott. ssa Laura Balata

Il Direttore Sanitario
Dott.ssa Maria Gabriella Nardi

Il Commissario Straordinario
Dott.ssa Graziella Pintus

coll.Amm.vo

AZIENDA OSPEDALIERO – UNIVERSITARIA DI CAGLIARI
Comitato Etico
Via Ospedale 54 - 09124 Cagliari
Telefono 070.6092262 – Fax 070.609.2262

2.25
Riunione del 17/11/2014

Prot. PG/2014/ 19653

Cagliari, 27/11/2014

Oggetto: presa d'atto.

Riesame dello studio clinico osservazionale dal titolo: **"Studio osservazionale, non interventistico, multicentrico, multinazionale su pazienti affetti da Sindrome Emolitico-Uremica Atipica (aHUS Registry)"**
Codice protocollo: **M11-001**
Responsabile della U.O.: **Dott. Antonello Pani**
Responsabile dello studio: **Dott. Antonello Pani**
Reparto di sperimentazione: **S.C. Nefrologia – A.O. Brotzu**
Promotore: **Alexion Pharmaceuticals (CRO: Inc Research)**
Struttura di appartenenza: **AOB**
Già discusso al punto 2.10 dell'o.d.g. della riunione del 05 febbraio 2014 e approvato con prescrizione; ulteriori modifiche richieste al punto 2.19 della riunione del 20/10/2014
Valutazione: Dott.ssa Caterina Chillotti

Richieste formulate:

- Fornire approvazione della sperimentazione del Direttore Sanitario dell'AOB
- chiarire il significato di "altri farmaci". Nella Sinossi, paragrafo "Obiettivi dello studio" nella frase "…che assumono eculizumab o altri farmaci per la gestione della malattia"
- Nel "Avviso informativo e consenso all'elaborazione di dati personali" al paragrafo "Natura dei dati" specificare che solo il medico (sperimentatore) potrà collegare il codice al nome del paziente.

Le richieste formulate dal Comitato Etico nella riunione del 05/02/2014 e del 20/10/2014 sono state adempiute tramite l'invio della seguente documentazione:

- lettera dello sponsor del 30/10/2014 ns prot PG2014/18333 del 06/11/2014
- foglio informativo e modulo di consenso all'elaborazione dei dati personali , centro specifico Dr Pani versione 1.1 del 21/10/2014, e versione con modifiche in evidenza
- foglio informativo e modulo di consenso all'elaborazione dei dati personali , centro specifico Dr Pani Genitori versione 1.1 del 21/10/2014, e versione con modifiche in evidenza

SI PRENDE ATTO
dell'adempimento alle richieste formulate e si dichiara lo Studio definitivamente
APPROVATO

Si ricorda che lo Sperimentatore è obbligato ad informare il CE sull'andamento della sperimentazione ogni sei mesi, con relazione scritta riportante il numero dei casi arruolati tramite compilazione dell'Allegato L della modulistica di questo CE (rapporto sullo stato di avanzamento D.M. 15 Luglio 1997). Lo Sperimentatore è inoltre tenuto ad informare lo scrivente CE dell'inizio e della

AZIENDA OSPEDALIERO – UNIVERSITARIA DI CAGLIARI
Comitato Etico
Via Ospedale 54 - 09124 Cagliari
Telefono 070.6092262 – Fax 070.609.2262

conclusione della sperimentazione.Il parere sopra espresso s'intende limitato esclusivamente alle versioni ed alla documentazione presentata ed espressamente citata in oggetto. Ogni variazione allo stesso deve obbligatoriamente essere sottoposta al parere di questo CE, così come previsto dalle vigenti norme nazionali ed europee. Tutte le segnalazioni relative ad eventi avversi seri e inattesi, la conclusione dello studio ed ogni eventuale sua integrazione dovranno essere comunicati allo scrivente CE. **Lo studio potrà essere intrapreso solo a seguito della autorizzazione del Direttore Generale formalizzato da apposito atto deliberativo.** I farmaci per la sperimentazione dovranno essere consegnati esclusivamente per il tramite del Servizio di Farmacia dell'Azienda ospedaliera. Lo sperimentatore è tenuto ad interpellare in qualsiasi momento il CE ogni qual volta si renda necessaria una nuova valutazione etica.

***"Si attesta che questo Comitato Etico è organizzato ed opera in conformità alla normativa vigente in Italia in materia di GCP-ICH, in osservanza a quanto previsto dall'allegato del D.M. 15/07/1997, dal D.M. 18/03/1998 e dal D.L. n. 211/2003" (Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali), nonché della Legge n. 189 del 08/11/2012 e del D.M. della Salute 08/02/2013.**
Si allega lista dei presenti e assenti e delle relative funzioni.

Il Presidente
Prof. Ernesto d'Aloja

FOGLIO FIRME PRESENZE RIUNIONE COMITATO ETICO
17 novembre 2014

COMPONENTI EFFETTIVI DEL COMITATO ETICO		
Nominativo	*Qualifica*	*Firma*
Prof. Ernesto d'Aloja	**Presidente:** Esperto in materia giuridica e assicurativa o un medico legale	
Dott. Pietro Greco	**Vicepresidente:** Clinico	
Dott. Francesco Scarpa	Medico di medicina generale	
Dott.ssa Luisa Cossu Giua	Rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti	
Prof.ssa Maria Del Zompo	Farmacologo	assente giustificata
Dott.ssa Maria Teresa Galdieri	Farmacista del SSN	assente giustificata
Dott.ssa Francesca Ibba	Rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alle sperimentazioni	
Dott. Sandro Loche	Clinico	assente giustificato
Dott. Giuseppe Ortu	Direttore Sanitario AOU Cagliari facente funzioni	
Dott. Luigi Minerba	Biostatistico	assente giustificato
Dott. Salvatore Pisu	Esperto in bioetica	assente giustificato
Dott. Pier Paolo Pusceddu	Pediatra	assente giustificato
Dott. Francesco Ronchi	Esperto di dispositivi medici	assente giustificato
Dott. Tonio Sollai	Clinico	

DIRETTORI SANITARI		
Dott.ssa Marinella Spissu	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOB	ASSENTE
Dott. Ugo Storelli	Direttore Sanitario ASL8 di Cagliari	ASSENTE
Dott. Andrea Corrias	Direttore Sanitario ASL 7	SINO ALLE ORE 15,35

ESPERTI		
Prof. Carlo Carcassi	Esperto in genetica *in relazione* allo studio di genetica	assente giustificato

Segreteria Scientifica C.E.I.		
Dott.ssa Caterina Chillotti	Farmacologa	
Dott.ssa Erminia Stochino	Farmacologa	

Segretario verbalizzante	Sig. Giorgio Capra	

0 1 14 015481 683 7

REGISTRO SEU ATIPICA

CONTRATTO DI PARTECIPAZIONE DELL'ISTITUTO

1. PANORAMICA

Il registro della sindrome emolitico-uremica atipica (SEU atipica) (il "Registro") è uno studio osservazionale, non interventistico, multicentrico, che è stato ideato per acquisire dati sulla sicurezza e l'efficacia per i pazienti affetti da SEU atipica e trattati con eculizumab (nome della marca: Soliris®), oltre che per compilare dati sulla storia naturale e la gestione di pazienti affetti da SEU atipica. Nel registro verranno arruolati pazienti affetti da SEU atipica trattati o meno con eculizumab. Si prevede che i pazienti verranno seguiti per almeno cinque anni. I dati raccolti nel registro verranno riferiti all'FDA, l'EMA e altre agenzie regolamentari simili.

Questo registro è stato ideato e sviluppato da Alexion Pharmaceuticals, Inc. (lo "Sponsor del registro"), con la collaborazione di INC Research, LLC (il "Manager del programma del registro"), inclusi i loro agenti e le loro società affiliate (chiamati il "Team del registro" in ogni parte del presente documento). Questo registro arruolerà e seguirà pazienti ai quali è stata diagnosticata la SEU atipica.

Per mezzo di un accordo separato, lo Sponsor ha incaricato INC RESEARCH, LLC, una Contract Research Organization, con sede legale in at 3201 Beechleaf Court, Suite 600, Raleigh, North Carolina 27604-1547 USA, e tutte le sue affiliate (collettivamente INC Research), che agisce come contraente indipendente, di agire per conto dello Sponsor allo scopo di trasferire alcuni obblighi relativi al presente Accordo, tra i quali la negoziazione dell'Accordo e la gestione dei pagamenti dei finanziamenti come descritto di seguito.

L'anamnesi clinica e riferita dal paziente e i risultati verranno raccolti da medici e pazienti per tutta la durata del registro. Lo scopo generale e l'utilizzo del registro sono presentati nel protocollo M11-001 intitolato "Studio osservazionale, non interventistico, multicentrico, multinazionale su pazienti affetti

AHUS REGISTRY

INSTITUTION PARTICIPATION AGREEMENT

1. OVERVIEW

The atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS) registry (the "Registry") is an observational, non-interventional, multi-center study that has been designed to capture safety and effectiveness data for aHUS patients treated with eculizumab (brand name Soliris®), as well as to compile data on the natural history and management of patients with aHUS. The Registry will enroll aHUS patients treated and not treated with eculizumab. It is anticipated that patients will be followed for at least for 5 years. Data collected in the Registry will be reported to the FDA, the EMA and other similar regulatory agencies.

This Registry has been designed and developed by Alexion Pharmaceuticals, Inc. (the "Registry Sponsor"), with assistance from INC Research, LLC (the "Registry Program Manager") including their agents and affiliates (referred to throughout as the "Registry Team"). This Registry will enroll and follow patients with a diagnosis of aHUS.

By separate agreement, Sponsor has engaged INC Research, LLC, a Delaware Limited Liability Company and a contract research organization with a principal place of business at 3201 Beechleaf Court, Suite 600, Raleigh, North Carolina 27604-1547 USA, including its affiliates and subsidiaries, (collectively "INC Research"), acting as an independent contractor, to act on behalf of Sponsor for the purposes of transferring certain obligations in connection to this Agreement, said obligations including negotiations of the Agreement and facilitation of payment administration of grant amounts described hereunder.

Clinical and patient-reported medical history and outcomes will be collected from physicians and patients over the lifetime of the Registry. The general purpose and operation of the Registry is outlined in the M11-001 protocol titled "An Observational, Non-Interventional, Multi-Center, Multi-National Study Of Patients

dalla Sindrome Emolitico-Uremica Atipica" (il "Protocollo del registro"), i termini del quale sono citati e inclusi nel presente documento.

Azienda Ospedaliera G. Brotzu, Piazza A. Ricchi, 1 - 09134 Cagliari, Italia ("Istituto") dispone dell'esperienza e delle risorse adeguate per seguire pazienti affetti da SEU atipica ed è interessato a partecipare al registro con il suo dipendente Dott. Antonello Pani, Direttore SC Nefrologia e Dialisi, presso lo stesso Istituto ("Medico").

2. RESPONSABILITÀ DELL'ISTITUTO

L'istituto dichiara che il suo personale, e il medico in particolare, hanno esaminato il protocollo del registro e hanno avuto l'opportunità di fare domande e di parlare di qualsiasi dubbio con il manager del programma del registro o lo sponsor del registro.

L'istituto garantisce che il medico acconsente a:

- Condurre il registro conformemente al protocollo, il presente contratto e tutte le leggi, norme, disposizioni e direttive applicabili.
- Se necessario, richiedere e ottenere l'approvazione dal comitato etico appropriato (CE) (conformemente alle politiche specifiche dell'istituto).
- Gestire i pazienti secondo la normale prassi medica.
- Ottenere da ogni soggetto dello studio, conformemente alle ICH – GCP 4.8 o qualsiasi norma simile che si applichi all'istituto e/o al ricercatore principale, il modulo di consenso più recente firmato e approvato dal CE prima di arruolare qualsiasi paziente nel registro.
- Inviare i dati elettronicamente tramite un sito Web protetto, conformemente alle norme e regole applicabili sulla riservatezza.
- Rispondere alle domande entro trenta (30) giorni dall'emissione dello sponsor dello studio o dell'incaricato designato dello sponsor.
- Mantenere una documentazione completa per quanto

With Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome" (the "Regist Protocol"), the terms of which are referenced and incorporate herein.

Azienda Ospedaliera G. Brotzu, Piazza A. Ricchi, 1 - 0913 Cagliari, Italy ("Institution") has the adequate experience an resources to follow aHUS patients and is interested i participating in the Registry with its employee Dr. Antonell Pani, Director of SC Nefrologia e Dialisi, within the same Institution ("Physician").

2. INSTITUTION RESPONSIBILITIES

The Institution acknowledges that its personnel, and more particularly the Physician, have reviewed the Registry Protocol and have had the opportunity to ask questions and discuss any concerns with the Registry Program Manager or the Registry Sponsor.

The Institution ensures that the Physician agrees to:

- Conduct the Registry in accordance with the Protocol, this Agreement, and all applicable laws, regulations, ordinances, and directives.
- If necessary, seek and obtain approval from the appropriate Ethics Committee (EC) (per Institution-specific policies);
- Manage patients as in normal medical practice;
- Obtain from each subject in the Study in accordance with 4.8 ICH GCP or any similar regulation applying to the Institution and/or the Principal Investigator, the most current EC-approved signed consent form prior to enrolling any patient into the Registry;
- Submit data electronically via a secure website in compliance with applicable privacy rules and regulations;
- Respond to queries within thirty (30) days of issue by Study Sponsor or Sponsor's designee;
- Maintain complete records with respect to the Study,

riguarda lo studio.

- Riferire dati clinici specifici inizialmente (al punto di partenza) e successivamente ogni sei mesi (ricavando i dati dalla cartella clinica del paziente).
- Registrare i dati per tutta la durata del registro.
- Fornire le divulgazioni finanziarie richieste.

L'istituto registrerà i dati per ogni paziente arruolato durante il periodo di validità del contratto, a meno che il paziente non cessi il suo rapporto medico-paziente con il medico o ritiri il suo consenso informato/autorizzazione.

2.1. PARTECIPAZIONE AL PROGRAMMA

L'istituto acconsente che il medico conduca il registro conformemente al protocollo del registro, i termini del presente contratto e tutte le leggi, norme, disposizioni e direttive applicabili. L'istituto può ritirarsi dal registro se il medico non può o non è disposto a continuare con il registro e un sostituto che convenga per entrambe le parti non è disponibile, fornendo un avviso scritto del ritiro al manager del programma del registro. Tale corrispondenza deve essere inviata tramite fax o e-mail al contatto del manager del programma del registro indicato nella pagina firmata, e successivamente per posta ordinaria entro sette (7) giorni.

2.2. COMITATO ETICO

Se necessario, l'istituto acconsente a garantire, prima dell'arruolamento dei pazienti, che il CE centrale o locale dell'istituto verrà informato della natura del registro e della partecipazione del medico. L'istituto coordinerà tutte le revisioni e le approvazioni richieste del CE, con il supporto del manager del programma del registro, se necessario. L'istituto fornirà al manager del programma del registro una copia della lettera di avviso al CE, la documentazione da parte del CE che indica la sua approvazione o una lettera di rinuncia che riconosce che non è richiesta alcuna approvazione e tutte le altre pratiche di supporto che riguardano la rinuncia o

- Report specific clinical data initially (at baseline) and every six months thereafter (by extracting data from the patient's chart);
- Record data over the lifetime of the Registry; and
- Provide required financial disclosures.

The Institution will record data for each enrolled patient while this Agreement is in effect, unless the patient terminates his/her physician-patient relationship with Physician or withdraws informed consent/authorization.

2.1. PROGRAM PARTICIPATION

The Institution agrees that the Physician shall conduct the Registry according to the Registry Protocol, the terms of this Agreement, and any applicable laws, regulations, ordinances, and directives. The Institution may withdraw from the Registry if the Physician is unable or unwilling to continue in the Registry and a mutually agreeable substitute cannot be found, by providing written notice of its withdrawal to Registry Program Manager. Such correspondence must be sent by fax or e-mail to the Registry Program Manager contact set forth on the signature page, followed by mail within seven (7) days.

2.2. ETHICS COMMITTEE

Where required, the Institution agrees that, prior to patient enrollment, it will ensure that Institution's local or central EC is notified of the nature of the Registry and the Physician's participation in it. The Institution will coordinate all required EC review and approvals, with the support of the Registry Program Manager if necessary. The Institution shall provide Registry Program Manager with a copy of the notification letter to the EC, documentation from the EC indicating EC approval, or a waiver letter acknowledging that no approval is required, and all other supporting paperwork concerning the EC approval or waiver.

l'approvazione del CE.

2.3. SICUREZZA

L'istituto sarà responsabile del completamento dei case report form e si assicurerà che tutte le informazioni di identificazione dei pazienti associate ai case report form del registro vengano mantenute aggiornate e precise, e che vengano conservate in un'area di archiviazione protetta con accesso limitato al medico e ai membri del personale impegnati nella partecipazione del medico al registro. L'istituto accetta che l'accesso alle attività e ai dati computerizzati del registro verrà limitato al medico e al personale incaricato, che riceverà un identificatore di registro univoco e una password definita dall'utente da utilizzare con il sistema elettronico di acquisizione dati del registro (EDC, Electronic Data Capture). Per ulteriori informazioni sulla sicurezza del sito Web del sistema EDC, rivolgersi al manager del programma del registro.

2.4. RESOCONTO DI EVENTI

Tutti gli eventi avversi gravi (EAG) e gli eventi di interesse mirati (EDI) descritti nel protocollo del registro e subiti dai pazienti del registro che assumono farmaci nell'ambito del loro rispettivo programma di trattamento, verranno segnalati come prassi medica normale. Il medico dovrà attenersi al protocollo del registro e a tutte le linee guida e i requisiti di resoconto pertinenti del Paese, istituto o organizzazione. Inoltre, l'istituto dovrà garantire che le pagine appropriate dei CRF vengano completate come delineato nel protocollo del registro per tutti i pazienti che subiscono eventi avversi gravi.

3. COMPENSO

Lo sponsor del registro pagherà all'istituto un compenso ragionevole per le risorse associate all'arruolamento dei pazienti e per tenere traccia dei dati e riferirli (allegato 1).

I pagamenti verranno eseguiti trimestralmente, si baseranno su dati di arruolamento precedenti e dipenderanno dalla ricezione e accettazione di case report form completati e accurati da parte dello sponsor del registro o dei suoi rappresentanti (ovvero, il centro dovrà avere risposto a tutte le

2.3. SECURITY

The Institution will be responsible for the completion of the case report forms and ensure that all patient-identifying information associated with the Registry case report forms is kept up-to-date and accurate, and is stored in a secure filing area with access restricted to Physician and those staff members involved with Physician's participation in the Registry. The Institution agrees that access to computerized Registry data and operations will be limited to Physician and designated staff who will be provided a unique Registry identifier and user-defined password for use with the Registry Electronic Data Capture (EDC) system. For additional information on EDC system website security, please contact the Registry Program Manager.

2.4. EVENT REPORTING

All serious adverse events (SAEs) and targeted events of interest (EOIs) as described in the Registry Protocol, occurring in Registry patients who take medications as part of their respective treatment regimens will be reported as in normal medical practice. Physician will be responsible for following the Registry Protocol and all relevant country-, institution- or organization-specific guidelines and reporting requirements. The Institution will additionally ensure that the appropriate CRF pages are completed as outlined in the Registry Protocol for all patients experiencing serious adverse events.

3. COMPENSATION

Reasonable compensation for resources associated with patient enrollment, tracking, and data reporting, will be paid by the Registry Sponsor to the Institution (Attachment 1).

Payments will be made quarterly and will be based upon prior enrollment data and will be contingent upon Registry Sponsor's or its representatives' receipt and acceptance of completed and accurate case report forms (i.e., site has answered all queries generated for the completed Visit). Undisputed Invoices will be

domande generate per la visita completata). Le fatture non obiettate verrano pagate da INC Research entro 60 giorni dalla data riportata sulla fattura stessa.

Gli onorari non dipendono né sono influenzati dallo svolgimento del trattamento consigliato o eseguito dal medico. L'istituto acconsente a osservare tutti i requisiti specifici del Paese o dell'istituto relativi all'accettazione di onorari o di altri compensi dal registro.

Lo sponsor del registro può scegliere di modificare questi pagamenti tramite avviso scritto all'istituto, a condizione che l'istituto possa scegliere di estinguere il presente contratto se non trova soddisfacenti i pagamenti modificati.

I pazienti non verranno compensati per il completamento dei questionari sui risultati riferiti dai pazienti.

Le fatture verranno inviate a:

INC Research Italia S.r.l.,
con sede legale in Saronno (VA),
Vicolo del Caldo 36 – 21047
C.F. - P.IVA-VAT IT/Iscrizione Registro Imprese di Varese n. 12110530156

I pagamenti verranno effettuati a mezzo di bonifico bancario a:

Nome del destinatario: Azienda Ospedaliera G. Brotzu

Indirizzo: Piazza A. Ricchi, 1 - 09134 Cagliari

Nome della banca ed indirizzo: 01015 BANCO DI SARDEGNA; 04800 CAGLIARI

TAX ID: 02315520920

IBAN: IT46C0101504800000070188763

SWIFT: SARDIT 3SXXS

BIC: SARDIT31

paid by INC Research within 60 days of invoice issue date.

Honoraria are not dependent upon or affected by the course of treatment recommended or implemented by Physician. The Institution agrees to conform to all country- or institution-specific requirements related to the acceptance of honoraria or other compensation from the Registry.

Registry Sponsor may elect to revise these payments by written notice to the Institution, provided that the Institution may elect to terminate this Agreement if the revised payments are not satisfactory to it.

Patients will not be compensated for completing Patient-reported Outcome questionnaires.

Invoices must be sent to:

INC Research Italia S.r.l.,
con sede legale in Saronno (VA),
Vicolo del Caldo 36 – 21047
C.F. - P.IVA-VAT IT/Iscrizione Registro Imprese di Varese n. 12110530156

Payments will be made by bank transfer to:

Payee name Azienda Ospedaliera G. Brotzu

Payee address: Piazza A. Ricchi, 1 - 09134 Cagliari

Bank name and address: : 01015 BANCO DI SARDEGNA; 04800 CAGLIARI

TAX ID: 02315520920

IBAN: IT46C0101504800000070188763

SWIFT: SARDIT 3SXXS

BIC: SARDIT31

4. CONSENSO E DOCUMENTAZIONE DEI PAZIENTI

4.1. CONSENSO DEI PAZIENTI

L'istituto accetta che prima dell'arruolamento il medico ottenga il consenso informato scritto da tutti i pazienti (o i loro rappresentanti legali) che acconsentono a partecipare al registro. Il medico deve ottenere il consenso informato dei pazienti richiesto dalle prassi standard del suo istituto, dal CE o dalle leggi, regole e norme applicabili. L'istituto si assicurerà che tale consenso autorizzi lo sponsor del registro e i suoi incaricati designati a ricevere e utilizzare i dati personali ottenuti durante l'esecuzione del registro.

4.2. DOCUMENTAZIONI E RESOCONTI

L'istituto dichiara e garantisce che tutti i dati riferiti verranno ottenuti da pazienti effettivi e che saranno veri, precisi e completi. L'istituto è tenuto a conservare tutte le documentazioni dei pazienti come regolarmente richiesto dalle prassi standard sulle documentazioni dei pazienti, il CE o le leggi, regole e norme applicabili.

L'istituto renderà disponibile ogni documentazione o altri documenti e resoconti dei pazienti correlati al registro per essere esaminati o per farne una copia, in orari ragionevoli, su richiesta dello sponsor del registro, dei suoi incaricati designati o di un ente di regolamentazione autorizzato.

4.3. INFORMAZIONI DEL PAZIENTE

Quando il paziente viene informato sul registro, la persona che ottiene il consenso deve informarlo anche dell'elaborazione dei suoi dati personali e dei suoi diritti riguardo all'accesso e, se richiesto, alla correzione di tali dati. Se il paziente desidera esercitare i suoi diritti come descritto in precedenza, l'istituto acconsente a facilitare l'accesso o la correzione dei dati con il manager del programma del registro, lo sponsor del registro e il paziente.

4. PATIENT CONSENT AND RECORDS

4.1. PATIENT CONSENT

The Institution agrees that prior to enrollment Physician will obtain informed written consent from all patients (or their legal representatives) who agree to participate in the Registry. Physician must obtain informed patient consent as required by his/her Institution's standard practices, EC, or applicable law, rules and regulations. Institution will ensure that such consent authorizes the Registry Sponsor and its designees to receive and use personal data obtained in the performance of the Registry.

4.2. RECORDS AND REPORTS

The Institution represents and warrants that all data reported will be from actual patients, and will be truthful, accurate, and complete. The Institution is required to retain all patient records as regularly required by its standard patient documentation practices, EC, or applicable law, rules and regulations.

The Institution will make available any patient or other records and reports related to the Registry for review or copying, at reasonable times, upon the request of the Registry Sponsor, its designees, or an authorized regulatory body.

4.3. PATIENT INFORMATION

When informing the patient about the Registry, the person obtaining the consent shall inform the patient about the processing of his/her personal data and about his/her rights regarding access to and, if requested, correction of his/her personal data. Should the patient wish to exercise his/her rights as described above, the Institution agrees to facilitate the access or correction to the data with the Registry Program Manager, the Registry Sponsor, and the patient.

5. RISERVATEZZA E DIRITTI

5.1. INFORMAZIONI RISERVATE

Le informazioni che l'istituto fornisce allo sponsor e la divulgazione di tali informazioni ai destinatari di cui sopra implicheranno la divulgazione al di fuori dell'Unione europea, compresi gli Stati Uniti. L'istituto acconsente che il medico ottenga il consenso scritto di ogni paziente all'elaborazione ed esportazione di tali informazioni personali del paziente in paesi al di fuori dell'Unione europea, per eseguire lo studio. L'istituto e il medico riconoscono che le norme e le regole che controllano la protezione dei dati non sono le stesse in ogni Paese e che le leggi europee sulla protezione dei dati non si applicano al di fuori dell'Unione europea. Tuttavia, l'incaricato designato dello sponsor e i suoi subcontraenti che collaborano con lo sponsor proteggeranno, per quanto ragionevolmente possibile, le informazioni personali di medici e pazienti, se archiviate al di fuori dell'Unione europea.

Il medico potrà ottenere dettagli sulle sue informazioni personali archiviate scrivendo allo sponsor o all'incaricato designato dello sponsor. Lo sponsor o l'incaricato designato dello sponsor cercheranno di rispondere a tale richiesta immediatamente e in ogni caso entro 28 giorni. Il medico, dopo aver visto le informazioni, acconsentirà a informare lo sponsor o l'incaricato designato dello sponsor su eventuali modifiche necessarie. Firmando il presente contratto, il medico acconsente e riconosce che i dati forniti dal medico verranno elaborati e utilizzati per gli scopi descritti in precedenza al di fuori dell'Europa e autorizza tale elaborazione e utilizzo.

5.2. ANALISI E PUBBLICAZIONI

L'istituto e il suo personale non pubblicheranno né presenteranno alcun risultato del registro senza il previo consenso scritto dello sponsor del registro. Nonostante quanto affermato in precedenza, l'istituto può pubblicare, senza limiti, su riviste professionali un'analisi di dati ottenuti dai pazienti del medico che hanno contribuito al database del registro, secondo i termini e le condizioni dell'autorizzazione, il

5. CONFIDENTIALITY AND RIGHTS

5.1. CONFIDENTIAL INFORMATION

The information the Institution provides to the Sponsor and the disclosure of such information to the recipients above will involve disclosure outside the European Union, including to the United States. The Institution agrees that Physician will obtain each patient's written consent to the processing and export of such patient's personal information to countries outside the European Union for purposes of implementing the Study. The Institution and Physician acknowledge that the rules and regulations governing data protection are not the same in every country and that European data-protection laws do not apply outside the European Union. However, the sponsor's designee and its subcontractors working with the Sponsor shall, as far as they are reasonably able, protect Physician's and Patient's personal information, when stored outside of the European Union.

Physician may obtain details of the personal information held about them by writing to Sponsor or Sponsor´s designee. Sponsor or Sponsor´s designee will seek to respond to such request without delay, and in any event within 28 days. Physician, having seen the information, agrees to notify Sponsor or Sponsor´s designee any necessary changes. By signing this Agreement, Physician agrees and acknowledges that data provided by the Physician will be processed and used for the purposes described above outside of Europe and consents to such processing and use.

5.2. ANALYSES AND PUBLICATIONS

The Institution may, without restriction, publish in professional journals an analysis of data from Physician's own patients that contributed to the Registry database, consistent with the terms and conditions of the informed consent and authorization, applicable law, rule and regulation and in compliance with this Article 5.2. However the Institution may not publish or present any other results of the Registry without the prior written consent of the Registry Sponsor. In particular, before publishing

consenso informato e le leggi, regole e norme applicabili e conformemente al presente articolo 5.2. Per evitare una divulgazione non intenzionale di informazioni riservate o brevettate o per concedere allo sponsor del registro tempo sufficiente per garantire la protezione di brevetto per invenzioni patentabili divulgate in tale pubblicazione, l'istituto e il medico daranno allo sponsor l'opportunità di esaminare qualsiasi compendio, pubblicazione, presentazione o altro tipo di divulgazione ("Pubblicazione") proposti prima che vengano inviati per essere pubblicati o divulgati in un modo diverso. L'istituto e il medico invieranno qualsiasi pubblicazione proposta allo sponsor del registro per commenti almeno 60 giorni prima della distribuzione. L'istituto e il medico faranno ogni tentativo ragionevole per includere i commenti ricevuti dallo sponsor del registro e, su richiesta, prima della pubblicazione, rimuoveranno qualsiasi informazione brevettata o riservata non divulgata precedentemente. Inoltre, l'istituto e il medico riconoscono che poiché questo è uno studio multicentrico, è necessario un approccio coordinato per qualsiasi pubblicazione o divulgazione dei dati o risultati del registro. A tale proposito non vi sarà alcuna pubblicazione o divulgazione di tali dati o risultati prima della pubblicazione multicentrica, a condizione che, tuttavia, se un manoscritto per la pubblicazione multicentrica non è stato inviato per la pubblicazione entro ventiquattro (24) mesi dalla conclusione, abbandono o terminazione del registro presso tutti i centri, allora l'istituto e il medico potranno pubblicare i loro risultati individuali del registro.

6. GARANZIE DELL'ISTITUTO

L'istituto garantisce che il medico:

- è e continuerà a essere adeguatamente abilitato e in piena regola per esercitare e fornire servizi medici dove il registro verrà condotto;
- non è stato giudicato colpevole di violazioni di leggi, norme o regole relative alla conduzione di studi clinici, e avviserà immediatamente il contatto del manager del programma del registro se questa condizione cambia in qualsiasi

or presenting any other results as noted in the prior sentence, to ensure against an inadvertent disclosure of confidential or proprietary information and to allow the Registry Sponsor adequate time to secure patent protection for a patentable invention(s) disclosed in any such publication, the Institution and Physician will provide Sponsor an opportunity to review any proposed abstract, publication, presentation, or other type of disclosure ("Publication") before it is submitted for publication or otherwise disclosed. The Institution and Physician will submit any proposed Publication on any other results of the Registry different from Physician's own patients' data to the Registry Sponsor for comment at least 60 days prior to its release. The Institution and Physician will make every reasonable attempt to incorporate comments received from the Registry Sponsor, and will, upon request, remove any previously undisclosed confidential or proprietary information, prior to Publication. Further, the Institution and Physician recognize that because this is a multi-site study, there is a need for a coordinated approach to any publication or publicizing of the data or results of this Registry. In this regard, there will be no publication or publicizing of such data or results prior to the multi-center publication; provided, however, that if a manuscript for the multi-center publication has not been submitted for publication within twenty-four (24) months of the conclusion, abandonment, or termination of the Registry at all sites, then the Institution and Physician may publish their individual results of the Registry.

6. INSTITUTION'S WARRANTIES

The Institution agrees that Physician:

- is, and will continue to be, properly licensed and in good standing to practice and provide medical services where the Registry will be conducted;
- has not been found to have violated any laws, rules, or regulations concerning the conduct of clinical investigations, and shall immediately notify the Registry Program Manager Contact should this condition change at any time during the term hereof;

00097916 07/01/2016 10:30:
4578-00088 0082502A15F8D5
IDENTIFICATIVO 01140154816 8
0 1 14 015481 685 9

momento del periodo del presente contratto;

- ha il diritto illimitato di divulgare qualsiasi informazione inviata allo sponsor del registro, senza rivendicazioni da parte di terzi e senza conflitti o violazioni delle disposizioni di riservatezza di qualsiasi contratto al quale il medico appartiene, fra cui, a titolo esemplificativo, qualsiasi legge, norma o regola applicabile alla divulgazione di informazioni sanitarie;
- ha stipulato tutte le coperture assicurative professionali necessarie;
- ha divulgato tutte le informazioni necessarie e ricevuto tutte le approvazioni richieste da tutte le autorità applicabili per quanto riguarda il registro, fra cui, a titolo esemplificativo, le autorità governative e il CE;
- manterrà uno standard di assistenza di alta qualità e garantirà di attenersi agli standard regolatori applicabili, fra cui i requisiti relativi al consenso dei pazienti e all'abilitazione professionale medica; e
- non assumerà una condotta che violi le leggi, norme o regole applicabili, e intraprenderà tutte le azioni necessarie, fra cui, a titolo esemplificativo, qualsiasi presentazione alle autorità governative necessaria per l'istituto, per inviare le informazioni dei pazienti al registro.

7. DURATA E TERMINAZIONE

Il presente contratto inizierà quando verrà perfezionato dalle parti e scadrà alla conclusione del registro, a meno che non venga terminato prima, conformemente al contratto. Lo sponsor del registro può terminare questo contratto immediatamente, avvisando l'istituto per iscritto: (i) a causa di una violazione del contratto da parte dell'istituto o del medico; (ii) se il medico si ritira o non è disponibile per completare le proprie responsabilità in virtù del presente. Qualsiasi parte può terminare il presente contratto immediatamente avvisando l'altra parte per iscritto, se tale terminazione immediata viene eseguita conformemente alle leggi, norme o regole applicabili. Lo sponsor del registro può terminare il presente contratto in qualsiasi momento avvisando l'istituto per iscritto trenta (30) giorni della terminazione. Le disposizioni ai sensi degli articoli

- has the unrestricted right to disclose any information submitted to the Registry Sponsor, free of all claims of third parties, without breaching or conflicting with any confidentiality provisions of any agreement to which Physician is party, including without limitation any laws, rules or regulations applicable to the disclosure of health information;
- carries all necessary professional insurance coverage;
- has made all necessary disclosures to, and received all required approvals from, all applicable authorities regarding this Registry, including without limitation governmental authorities and EC;
- will maintain a high quality standard of care and will ensure compliance with applicable regulatory standards, including patient consent and medical professional licensure requirements; and
- will not engage in any conduct that violates applicable laws, rules or regulations, and will take all actions necessary, including without limitation any filings with governmental authorities, as shall be necessary for the Institution to submit patient information to the Registry.

7. TERM AND TERMINATION

This Agreement will begin when executed by the parties and will expire upon the conclusion of the Registry unless terminated earlier in accordance with this Agreement. Registry Sponsor may terminate this Agreement, effective immediately, upon written notice to the Institution: (i) for Institution's or Physician's violation of this Agreement; (ii) upon the Physician's withdrawal or unavailability to complete his/her responsibilities hereunder. Any party may immediately terminate this Agreement by giving written notice to the other party if such immediate termination is by operation of any applicable laws, rule or regulation. Registry Sponsor may terminate this Agreement at any time by giving thirty (30) days written notice of termination to the Institution. The provisions under Articles 2, 4, 5, 6, and 8, shall survive the termination or expiration of

2, 4, 5, 6, e 8 rimarranno in vigore dopo la terminazione o la scadenza del presente contratto. Lo sponsor del registro può scegliere di terminare il registro in qualsiasi momento. In questo caso, il presente contratto scadrà immediatamente, senza avviso scritto.

this Agreement. The Registry Sponsor may choose to terminate the Registry at any time. Should this occur, then this Agreement will expire immediately, without written notice.

8. DIRITTI DI PROPRIETÀ DELLO SPONSOR DEL REGISTRO

L'istituto accetta che qualsiasi proprietà tangibile offerta all'istituto e al suo personale in rapporto con il registro sarà e rimarrà proprietà esclusiva dello sponsor del registro. Tutti i dati, resoconti o altre informazioni generate dal registro (e qualsiasi invenzione, miglioramento, sviluppo o altri risultati di tali dati, resoconti o altre informazioni) apparterranno e saranno proprietà esclusiva dello sponsor del registro.

8. REGISTRY SPONSOR PROPERTY RIGHTS

The Institution agrees that any tangible property provided to the Institution and its personnel in connection with the Registry shall be and remain the exclusive property of the Registry Sponsor. All data, reports, or other information generated under the Registry (and any inventions, improvements, developments or other results of such data, reports, or other information) shall be owned and be the exclusive property of the Registry Sponsor.

9. APPROVAZIONE E FIRMA

Firmando di seguito, il medico accetta di aver letto e compreso il protocollo del registro e l'istituto accetta di partecipare al registro conformemente ai termini del presente contratto e del protocollo del registro.

9. AGREED TO AND SIGNED

By signing below, Physician agrees that he/she has read and understands the Registry Protocol, and the Institution agrees to participate in the Registry according to the terms of this Agreement and the Registry Protocol.

Letto, approvato e sottoscritto/ Read, approved and signed

Istituto/ Institution

Firmato/ Signed:

Nome/ Name:

Titolo/ Title:

Indirizzo/ Address: Piazza A. Ricchi, 1 - 09134 Cagliari

Date/ Date: 26.01.2016

(GG-MMM-AAAA)/ (DD-MMM-YYYY)

Alexion Pharmaceuticals, Inc.

Firmato/ Signed:

Nome/ Name: Michael P. Bombara

Titolo/ Title: Direttore esecutivo delle operazioni commerciali cliniche

Indirizzo/Address: 352 Knotter Drive, Cheshire, Connecticut 06410 U.S.A.

Data/ Date: 04 Jan 2016

(GG-MMM-AAAA)/ (DD-MMM-YYYY)

Sperimentatore Principale/Principal Investigator

Firmato/ Signed:

Nome/ Name: Dr/Dott. Antonello Pani

Titolo/ Title: DIRETTORE S.C. NEFROLOGIA E DIALISI

Indirizzo/ Address: Piazza A. Ricchi, 1 - 09134 Cagliari

Date/ Date: 26 - JAN - 2016

(GG-MMM-AAAA)/ (DD-MMM-YYYY)

Allegato 1	**Attachment 1**
Compenso **A – Arruolamento dei pazienti** Come compenso ragionevole per le risorse associate all'arruolamento dei pazienti e per tenere traccia dei dati e riferirli, lo sponsor del registro pagherà all'istituto un massimo di € 650 (seicentocinquanta Euro) per paziente attivo per il primo anno di partecipazione del paziente e € 500 (cinquecento Euro) all'anno per gli anni aggiuntivi. • Anno 1 – Arruolamento € 400 (quattrocento Euro) • Anno 1 – Visite di follow-up € 250 (duecentocinquanta Euro) • Ogni visita di follow-up aggiuntiva € 250 (duecentocinquanta Euro) (massimo 2 all'anno)	**Compensation** **A – Patient Enrollment** As reasonable compensation for resources associated with patient enrollment, tracking, and data reporting, the Registry Sponsor will pay the Institution up to 650 € (six hundred fifty euros) per active patient for the first year of patient participation and 500 € (five hundred euros) per year for additional years. • Year 1 Enrollment: 400 € (four hundred euros) • Year 1 Follow-up Visit(s)- 250 € (two hundred fifty euros) • Each Additional Follow-up Visit 250 € (two hundred fifty euros) (maximum 2 per year)