



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Deliberazione n. 875

del 09-08-2021

Stipula della convenzione tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Ematologia e Takeda Italia SpA per lo svolgimento di uno Studio Osservazionale no Profit dal titolo: "Long Term clinical management of patients with Acquired Haemophilia A: Observational Study" - Sperimentatore: Prof. S. Siragusa.

DIREZIONE GENERALE	Area Gestione Economico - Finanziaria
Il Responsabile dell'Ufficio atti deliberativi e Collegio Sindacale <i>Grazia Scalici</i>	Autorizzazione spesa n. Del Conto di costo _____ NULLA OSTA in quanto conforme alle norme di contabilità Il Responsabile dell'Area Gestione Economico - Finanziaria

Ai sensi del DPR n. 445/2000 e ss.mm.ii. e la Legge 241/90 e ss.mm.ii. e L.R. 7/2019, il sottoscritto attesta la regolarità della procedura seguita e la legalità del presente atto, nonché l'esistenza della documentazione citata e la sua rispondenza ai contenuti esposti.

Il Responsabile dell'Unità proponente:

Il Commissario Straordinario
Ing. Alessandro Caltagirone
Ai sensi del D.A. n.599 dell'01 luglio 2020
Con l'intervento, per il parere prescritto dall'art. 3 del D.L.vo n. 502/92
così come modificato dal D.L.vo n. 517/93 e dal D.L.vo n. 229/99
del Direttore Amministrativo dott. Santo Naselli
Svolge le funzioni di segretario verbalizzante
Sig.ra Grazia Scalici



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Delibera n. 875 del 09-08-2021

IL COMMISSARIO STRAORDINARIO

- VISTA** La legge dell'08.11.2012 n. 189, con la quale prevede che ciascuna delle regioni provveda, entro il 30 giugno 2013, a riorganizzare i Comitati Etici istituiti nel proprio territorio, attribuendo a ciascun Comitato una competenza territoriale di una o più province, in modo che sia rispettato il parametro di un comitato per ogni milione di abitanti;
- VISTO** Il decreto dell'08.02.2013, del Ministero della Salute recante misure relative ai criteri per la composizione ed il funzionamento dei Comitati Etici;
- VISTO** Il Decreto dell'Assessorato delle Salute, della Regione Siciliana, n. 1360/2013, con il quale, in ottemperanza alle disposizioni indicate al comma 10, articolo 12, del D.L. 13/09/2012, n. 158, convertito, con modificazioni, dalla L. 8 novembre 2012. N. 189, si è provveduto al riordino dei Comitati Etici della Regione;
- VISTA** La delibera n. 1149 del 21.12.2016 di rinnovo del Comitato Etico Palermo 1.
- VISTA** la nota del 18.11.2009 prot. n.3277, concernente" attività professionali a pagamento richieste da terzi all'Azienda";
- VISTO** Il Verbale n.04/2021 del Comitato Etico Palermo 1 del 28/04/2021 di approvazione dello studio dal titolo: "Long Term clinical management of patients with Acquired Haemophilia A: Observational Study" - Sperimentatore: Prof. S. Siragusa.
- CONSIDERATO** Che Takeda si impegna a supportare lo studio tramite un finanziamento economico in conformità ai requisiti e condizione di cui al DM 17/12/2004

Sentito il parere favorevole del Direttore Amministrativo eqsi come prescritto dall'art. 3 del D.L.vo n. 502/92, così come modificato dal D.L. n. 517/93 e dal D.L.vo 229/99;

Per i motivi in premessa citati che qui si intendono ripetuti e trascritti



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

DELIBERA

Di procedere alla sottoscrizione della convenzione stipulata tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Ematologia e la TAKEDA Italia SpA, per lo svolgimento di uno Studio Osservazionale No Profita dal Titolo: "Long Term clinical management of patients with Acquired Haemophilia A: Observational Study" - Sperimentatore: Prof. S. Siragusa.

Il Direttore Amministrativo
Dott. Santo Naselli

Il Commissario Straordinario
Ing. Alessandro Caltagirone



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Segretario Verbalizzante

Quarrelli

PUBBLICAZIONE

Si certifica che la presente deliberazione, per gli effetti dell'art. 53 comma 2 L.R. n. 30 del 03/11/1993, in copia conforme all'originale, è stata pubblicata in formato digitale all'albo informatico dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico a decorrere dal giorno 16-08-2024 e che nei 15 giorni successivi:

- non sono pervenute opposizioni
- sono pervenute opposizioni da _____

Il Funzionario Responsabile

Quarrelli

Notificata al Collegio Sindacale il _____

DELIBERA NON SOGGETTA AL CONTROLLO

- Delibera non soggetta al controllo, ai sensi dell'art. 4, comma 8 della L. n. 412/1991 e divenuta:

ESECUTIVA

- Decorso il termine (10 giorni dalla data di pubblicazione ai sensi dell'art. 53, comma 6, L.R. n. 30/93
- Delibera non soggetta al controllo, ai sensi dell'art. 4 comma 8, della L. n. 412/1991 e divenuta:

IMMEDIATAMENTE ESECUTIVA

Ai sensi dell'art. 53, comma 7, L.R. 30/93

Il Funzionario Responsabile

Quarrelli

ESTREMI RISCONTRO TUTORIO

- Delibera trasmessa, ai sensi della L.R. n. 5/09, all'Assessorato Regionale Salute in data _____ prot. n. _____

SI ATTESTA

Che l'Assessorato Regionale Salute, esaminata la presente deliberazione:

- Ha pronunciato l'approvazione con atto prot. n. _____ del _____ come da allegato
- Ha pronunciato l'annullamento con atto prot. n. _____ del _____ come da allegato
- Delibera divenuta esecutiva con decorrenza del termine previsto dall'art. 16 della L. R. n. 5/09 dal _____

Il Funzionario Responsabile

Convenzione

tra

Takeda Italia S.p.A., società con socio unico, con sede legale in via Elio Vittorini 129 - 00144 Roma, capitale sociale interamente versato Euro 11.250.000,00, Codice Fiscale e Partita IVA e "Registro delle Imprese di Roma" No.00696360155, REA RM n°1356432, soggetta all'attività di direzione e coordinamento di Takeda Pharmaceutical Company Ltd. con sede a 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, 540-8645 Giappone rappresentata dal dott. Alfonso Gentile procuratore speciale in virtù della procura del 27/10/2017 Rep. N.61.493, Racc. N.9.546 ("**TAKEDA**" e/o "**Soggetto Finanziatore**")

e

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" con sede in Via Vespro 129 – 90127 Palermo – C. FISCALE e P. IVA 05841790826 rappresentato dall'Ing. Alessandro Caltagirone in qualità di Legale Rappresentante in virtù dei poteri conferiti con D.A. n.599 del 1.7.2020 ("**Ente**" e/o "**Promotore**")

TAKEDA e l'ENTE di seguito collettivamente le: "**Parti**"

CONSIDERANDO CHE, l'ENTE in qualità di Promotore e il Prof. Siragusa Sergio ("Ricercatore Principale" o "Sperimentatore") hanno progettato uno studio no profit ("IISR") come descritto nel protocollo ("Protocollo") allegato A dal titolo "Long-term clinical management of patients with Acquired Haemophilia A: Observational Study" ("Studio");

CONSIDERANDO che, il Promotore ha chiesto con lettera del 18/01/2021 (Allegato ABis) a Takeda di supportare lo Studio tramite un finanziamento economico;

CONSIDERANDO CHE, una copia del Protocollo fornito a TAKEDA dal Ricercatore Principale è allegata al presente contratto sub Allegato A;

CONSIDERANDO CHE, TAKEDA ha riscontrato la richiesta dell'Ente con lettera di disponibilità del 19/03/2021 (Allegato ATer);

CONSIDERANDO CHE:

- lo Studio è indipendente ed autonomo finalizzato esclusivamente al miglioramento della pratica clinica;
- lo Studio non ha finalità commerciali o comunque fini di lucro;
- il Promotore e lo Sperimentatore hanno dichiarato rispettivamente di non avere cointeressenze di tipo economico con Takeda né di essere in una posizione di conflitto di interessi anche solo potenziale come da moduli autodichiarazione che si allegano sub A Quater e A Quinques;

- il Promotore si impegna a comunicare il supporto di Takeda all'atto della richiesta di parere del Competente Comitato Etico (CCE) e, in caso di studi interventistici, di autorizzazione dell'autorità competente di cui al decreto n.211 del 2003 e ssm;
- il Promotore si impegna ad utilizzare il supporto messo a disposizione da Takeda in conformità ai requisiti e condizioni di cui al Decreto Ministeriale 17.12.2004 (DM);
- il supporto messo a disposizione da Takeda non influenza lo Studio né l'autonomia scientifica, tecnica e procedurale dello Sperimentatore.

TUTTO CIO' CONSIDERATO, le Parti concordano quanto segue:

1. Promotore/Sponsor e Conduzione dello Studio

- (a) L'ENTE è il Promotore e Sponsor dello Studio ai sensi del DM. L'ENTE sarà sponsor e condurrà lo Studio in conformità ai termini del presente Contratto e in accordo al Protocollo, come indicato nell'allegato A. L'ENTE si assicurerà che lo Studio, incluso il Protocollo e ogni altro materiale relativo allo Studio siano approvati dal CCE segnalando nella richiesta di parere al CCE: (i) entità del finanziamento dell'azienda farmaceutica Takeda; (ii) copia in bozza del presente contratto; (iii) termini di erogazione (cd: milestones identificati dall'ENTE) del finanziamento. L'ENTE si impegna, altresì, a fornire a Takeda una copia del relativo parere rilasciato dal CCE da cui dovrà chiaramente evincersi che il CCE si è anche espresso favorevolmente in merito alla congruità del finanziamento da parte di Takeda. L'ENTE deve depositare all'autorità regolatoria locale il Protocollo e tutti i documenti richiesti dall'autorità regolatoria locale per la loro revisione (Decreto Ministeriale 21 Dicembre 2007). L'ENTE dovrà registrare lo Studio sui siti web o su altri registri in conformità alle leggi e alle normative nazionali e locali vigenti e dovrà informare TAKEDA, per iscritto a registrazione avvenuta dello Studio.
- (b) Nel caso in cui il Protocollo e/o lo Studio sia modificato, l'ENTE dovrà rendere disponibili tali modifiche del Protocollo a TAKEDA attraverso il Sistema IISR online del Gruppo TAKEDA e TAKEDA dovrà confermare la disponibilità a continuare il finanziamento.
- (c) Nell'ipotesi di cui alla precedente lett. b), resta inteso che l'ENTE dovrà sottoporre al CCE ogni ed eventuale modifica dello Studio ritenuta dall'ENTE di tipo sostanziale e darne riscontro a Takeda.

2. Ricercatore Principale

- TAKEDA stipula il Contratto con l'ENTE con l'intesa che il Ricercatore Principale, dipendente dell'ENTE, sia responsabile per conto dell'ENTE della conduzione dello Studio. Il Ricercatore Principale si impegna a condurre lo Studio nel rispetto del DM e a presentare la dichiarazione pubblica sul conflitto di interessi in conformità all'allegato 2 del DM.

- (a) L'ENTE deve assicurare che il Ricercatore Principale e ogni altro individuo o entità coinvolta nello Studio rispettino i termini e le condizioni del presente Contratto. Se il Ricercatore Principale lascia lo Studio o l'ENTE, l'ENTE entro i termini e le condizioni di questo contratto, dovrà informare tempestivamente TAKEDA per iscritto e verrà designato un nuovo Ricercatore Principale per lo Studio nel rispetto delle indicazioni del DM previa notifica al CCE. Il nuovo Ricercatore Principale dovrà accettare i termini e le condizioni del Contratto. Nel caso in cui il nuovo Ricercatore Principale non aderisse al presente Contratto, TAKEDA potrà recedere dal Contratto come indicato nella sezione 13 (b) e l'ENTE dovrà prendere le misure necessarie per conformarsi a tale decisione.
- (b) L'ENTE dovrà assicurarsi che il Ricercatore Principale provveda alla direzione e alla supervisione dello Studio tenendo in considerazione la supervisione di ogni altro eventuale centro partecipante allo Studio ("Altro Ente") e di ogni altro eventuale Ricercatore che opera presso altri enti ("Altri Ricercatori"), come riportato nell'allegato B del presente Contratto. L'ENTE concorda sul fatto che ogni Altro Ente ed ogni Altro Ricercatore che dovesse reclutare pazienti o che dovesse partecipare, condurre o che dovesse essere coinvolto a qualsiasi titolo nello Studio dovrà prima di effettuare qualsiasi attività stipulare un accordo con l'ENTE per quanto riguarda tale partecipazione e/o il coinvolgimento nello Studio. Il contratto che verrà utilizzato con gli Altri Enti dovrà essere preparato dall'ENTE e dovrà definire gli obblighi dell'Altro Ente e dell'Altro Ricercatore e dovrà essere conforme al DM e coerente con i termini del presente Contratto.
- (c) Inoltre, l'ENTE quale centro principale e coordinatore dello Studio dovrà richiedere che l'Altro Ente ed i suoi Altri Ricercatori
- (i) Siano a conoscenza del presente Contratto;
 - (ii) Prendano le misure necessarie per consentire all'ENTE di adempiere agli obblighi verso TAKEDA in materia di protezione dei diritti di proprietà intellettuale sul farmaco come previsti dal presente Contratto;

3. Conformità con la normativa vigente

- a. L'ENTE si impegna a condurre lo Studio in conformità con il Protocollo, nel rispetto alla normativa nazionale e locale vigente, ai regolamenti e alle linee guida ICH per la Buona Pratica Clinica, al DM, al Decreto Legislativo n. 211/2003 e n. 200/2007, alla normativa vigente in materia di privacy.
- b. L'ENTE ed il Ricercatore Principale si impegnano a rispettare tutte le leggi e i regolamenti in materia di riservatezza dei soggetti e l'ENTE dovrà ottenere da ogni soggetto, prima della partecipazione allo Studio, (i) un consenso informato firmato, secondo il format approvato, per iscritto, dall'IRB/IEC; (ii) ogni altro eventuale consenso se previsto dalla normativa in materia di privacy.
- c. Prima dell'inizio dello Studio, l'ENTE dovrà fornire a TAKEDA (attraverso il sistema on-line IISR di TAKEDA) il CV aggiornato del Ricercatore Principale, l'approvazione del Protocollo e dello Studio da parte del CCE come indicato nel precedente art. 1 lett. a) della presente convenzione, il numero di registrazione dello Studio sull'apposito sito web (https://takeda.envisionpharma.com/vt_takeda/). L'ENTE dovrà informare immediatamente

TAKEDA circa le eventuali richieste provenienti dalle autorità governative o regolatorie ("Autorità Regolatorie") di visionare tutti i documenti relativi allo Studio. L'ENTE dovrà tenere un registro di tutti i documenti forniti all'Autorità Regolatoria e dovrà fornire tempestivamente a TAKEDA una copia della stessa.

4. **Eventi Avversi e Gravidanza**

Eventi Avversi:

Un evento avverso (AE) è qualsiasi evento clinico indesiderato che si manifesta in un soggetto a cui è stato somministrato un medicinale e che non ha necessariamente un rapporto causale con questo trattamento. Un AE può quindi essere qualsiasi effetto nocivo e non voluto (compreso un risultato anomalo di esami di laboratorio), sintomo, una nuova malattia o un peggioramento della gravità o della frequenza di una malattia concomitante, associata temporalmente all'uso di un medicinale, indipendentemente dal fatto che l'evento sia considerato o meno causalmente correlato all'uso del prodotto.

Sebbene i valori di laboratorio anormali non siano generalmente considerati eventi avversi, le seguenti considerazioni possono comportare che un valore di laboratorio anormale sia considerato un AE:

- Un risultato di test di laboratorio che soddisfi i criteri per un SAE
- Un risultato di test di laboratorio che richiede al soggetto / paziente di ricevere una terapia correttiva specifica
- Un'anomalia di laboratorio che porta all'interruzione della terapia
- Un'anomalia di laboratorio che l'operatore sanitario considera clinicamente significativa

Eventi Avversi Seri

Un evento avverso serio (SAE) è qualsiasi evento clinico indesiderato che a qualsiasi dosaggio:

- Provochi la morte. Si prega di notare che la morte è l'esito di un evento. L'evento/gli eventi che causano la morte devono essere registrati
- Dal punto di vista dell'operatore sanitario, ponga il soggetto / paziente a rischio immediato di morte (un evento che mette in pericolo la vita); tuttavia, questo non include un evento che, se si fosse verificato in una forma più grave, potrebbe aver causato la morte
- Richieda il ricovero ospedaliero o il prolungamento dell'ospedalizzazione già esistente
- Causi invalidità / incapacità persistente o significativa
- Provochi un'anomalia congenita / difetti alla nascita
- Un SAE può anche essere qualsiasi altro evento medico importante che, secondo il parere dell'operatore sanitario, potrebbe compromettere il soggetto / paziente o potrebbe richiedere un intervento per prevenire uno degli altri esiti elencati nella definizione sopra. (Esempi di tali eventi medici includono broncospasmo allergico che richiede un trattamento intensivo in un pronto soccorso o convulsioni che si verificano a casa e che non richiedono un ricovero ospedaliero).

Reazioni avverse ai farmaci

Una reazione avversa al farmaco (ADR) è un AE per il quale esiste almeno un ragionevole sospetto di una relazione causale tra un AE e un medicinale sospetto.

Problemi di qualità del prodotto

Un PQI (Product Quality Issue) si riferisce a difetti relativi alla sicurezza, all'identità, alla resistenza, alla qualità o alla purezza del prodotto o alle caratteristiche fisiche, all'imballaggio, all'etichettatura o alla progettazione del prodotto.

Rapporti sulle situazioni speciali

Un rapporto di situazione speciale (SSR) include uno dei seguenti eventi:

- Gravidanza: qualsiasi caso in cui una paziente in gravidanza sia esposta a un prodotto Takeda o in cui una paziente o una partner femminile di un paziente maschio rimanga incinta in seguito trattamento con il prodotto Takeda. L'esposizione è considerata sia attraverso l'esposizione materna che tramite lo sperma dopo esposizione paterna.
- Allattamento al seno: esposizione del neonato al latte materno
- Overdose: qualsiasi sovradosaggio accidentale o intenzionale
- Abuso, uso improprio o errore terapeutico: abuso di prodotti medicinali, uso improprio o errore terapeutico (potenziale o effettivo)
- Sospetta trasmissione di un agente infettivo: Sospetta (nel senso di confermata o potenziale) trasmissione di un agente infettivo tramite un medicinale.
- Mancanza di efficacia del prodotto Takeda
- Esposizione professionale
- Utilizzo al di fuori dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio, anche nota come "off-label"
- Uso di medicinali falsificati
- Uso di medicinali contraffatti
- Interazione farmaco-farmaco e interazione farmaco-cibo
- Esposizione Involontaria o Accidentale ad un prodotto Takeda con o senza evento avverso
- Beneficio non intenzionale

Un SSR deve essere riportato anche se non vi è un AE associato.

Correlazione di un AE con uno o più farmaci studiati:

- Correlato (Sì): un AE che segue una ragionevole sequenza temporale dalla somministrazione del farmaco, vaccino o dispositivo medico (incluso il decorso dopo la sospensione del farmaco) e per il quale una relazione causale è una ragionevole possibilità,

ad esempio, la correlazione non può essere esclusa, sebbene anche fattori diversi dal farmaco, dal vaccino o dal dispositivo, come le malattie sottostanti, le complicazioni, i farmaci concomitanti e i trattamenti concomitanti, possano aver contribuito.

- Non correlato (No): un AE che non segue una ragionevole sequenza temporale dalla somministrazione del farmaco, vaccino o dispositivo medico e / o che può ragionevolmente essere spiegata da altri fattori, come la malattia di base, le complicazioni, i farmaci concomitanti e i trattamenti concomitanti.

La valutazione della correlazione di un AE con il / i farmaco / i studiato / i deve essere basata sulla considerazione dello sperimentatore di tutte le informazioni disponibili sull'evento, inclusa la relazione temporale con la somministrazione del farmaco, l'associazione riconosciuta con il farmaco / classe, la plausibilità farmacologica ed eziologia alternativa (ad esempio, malattia di base, condizioni concomitanti, trattamenti concomitanti).

Raccolta e registrazione di eventi avversi, rapporti di situazioni speciali e problemi di qualità dei prodotti

La raccolta e la registrazione di SAE, AE, SSR e PQI inizieranno una volta che il partecipante allo studio abbia fornito il consenso informato.

Lo sperimentatore deve informare il Dipartimento di Farmacovigilanza di Takeda Italia (AE.ITA@takeda.com> fax: +39 800972469) entro 1 giorno lavorativo da quando viene a conoscenza di un SAE mortale o che mette in pericolo la vita, entro 4 giorni di calendario per gli altri SAE (Serious Adverse Event) ed entro 7 giorni di calendario per tutti gli altri eventi/problemi occorsi con un farmaco Takeda. Ciò viene in genere ottenuto dallo sperimentatore completando le pagine di segnalazione degli eventi avversi della CRF elettronica o inviando un modulo di segnalazione degli eventi avversi a Takeda.

Lo sperimentatore può essere contattato da Takeda per ottenere ulteriori informazioni sull'evento o per chiarimenti sui dati. Lo sperimentatore deve fare il massimo sforzo per ottenere le informazioni aggiuntive richieste e notificherà al Dipartimento di Farmacovigilanza di Takeda Italia (AE.ITA@takeda.com> fax: +39 800972469) entro 1 giorno lavorativo dall'ottenimento delle informazioni aggiuntive per i SAE mortali e che mettono in pericolo la vita, entro 4 giorni di calendario per gli altri SAE, ed entro 7 giorni di calendario per tutti gli altri eventi/problemi.

Lo sperimentatore deve fornire un elenco contenente tutti gli eventi avversi seri e non seri emersi dallo studio in forma aggregata al dipartimento di farmacovigilanza di Takeda Italia.

Segnalazione di reazioni avverse ai farmaci da parte degli Sperimentatori alle Agenzie Regolatorie e IRB / Comitato Etico (CE)

Lo Sperimentatore / Istituzione è responsabile della segnalazione di reazioni avverse al farmaco all'Autorità Regolatoria ed all' IRB/ CE entro le tempistiche richieste, ove applicabile. Lo sperimentatore deve conservare le registrazioni di tutte le suddette comunicazioni.

5. Forniture per lo Studio.

- (a) L'Ente, come da indicazioni dello Sperimentatore, dichiara di non necessitare della fornitura della quantità di medicinale in Studio, a fronte del ricevimento del parere favorevole del CCE allo studio come descritto nel precedente art.1 lett a) della presente Convenzione.

6. Finanziamenti per la conduzione dello Studio

a) A fronte del ricevimento del parere favorevole del CCE allo Studio come descritto nel precedente art. 1 lett.a) della presente Convenzione, TAKEDA fornirà il finanziamento come richiesto dall'ENTE in conformità all'Allegato C e D. TAKEDA effettuerà il pagamento a 60gg df solo dopo aver ricevuto la relativa fattura che dovrà essere intestata a Takeda Italia S.p.A. - Via Elio Vittorini 129 - 00144 Roma - P.IVA 00696360155 e dovrà essere inviata in formato elettronico tramite il sistema di interscambio (SDI) avendo cura di indicare il codice univoco di destinazione IRKA1JB .

b) L'ENTE riconosce che quanto previsto nella presente Convenzione in termini di finanziamento rappresenta il giusto valore per la conduzione dello Studio e non viene fornito in cambio di accordi impliciti o espliciti tra l'ENTE ed il Ricercatore Principale nel promuovere prodotti TAKEDA o dispensarli. L'ENTE dichiara e garantisce sotto la propria responsabilità che il finanziamento ricevuto sarà impiegato esclusivamente per la conduzione dello Studio.

7. Fornitura di un report per finalità di farmacovigilanza

Lo sperimentatore deve fornire un elenco contenente tutti gli eventi avversi seri e non seri emersi dallo studio in forma aggregata al dipartimento di farmacovigilanza di Takeda Italia (AE.ITA@takeda.com).

8. Uso del marchio/logo e disclosure

- (a) L'ENTE non può utilizzare il nome/marchio/logo di TAKEDA, dei suoi dirigenti o dipendenti e/o il nome/marchio del medicinale in Studio nei comunicati stampa, per fini promozionali, senza aver ricevuto il consenso scritto di TAKEDA. Fatto salvo quanto previsto dal DM, l'ENTE può divulgare il nome di TAKEDA, il titolo/la descrizione dello Studio, il finanziamento richiesto per la conduzione dello Studio e la sua durata, nelle relazioni istituzionali standard, a condizione che tali relazioni non siano utilizzate a scopi pubblicitari, promozionali o commerciali.

- (b) L'ENTE dichiara di essere informato che i Suoi dati verranno pubblicati sul website di Takeda in conformità con le disposizioni di cui all'art. 5.8 del Codice Deontologico di Farindustria (che l'ENTE dichiara di conoscere) che dispone che le spese sostenute annualmente dalle aziende per attività di ricerca e sviluppo dovranno essere rese pubbliche in forma aggregata. I Dati dell'Ente verranno pubblicati in forma aggregata sul website aziendale www.takeda.com/it-it con le modalità previste dalla Deliberazione dell'Autorità Garante per la protezione dei dati personali n.88 del 2 marzo 2011, in tema di non reperibilità dei dati mediante motori di ricerca esterni e l'adozione di misure idonee ad ostacolare operazioni di duplicazione massiva. I Dati resteranno visibili sul website

sopracitato per un periodo di tre anni e verranno conservati e archiviati per un periodo di cinque anni.

9. Proprietà intellettuale

- (a) Le preesistenti invenzioni, tecnologie e tutti i diritti appartenenti alla proprietà intellettuale ed industriale del farmaco sono proprietà esclusiva di Takeda e non sono oggetto della presente Convenzione. Con la presente Convenzione, non viene, infatti, concesso alcun diritto, licenza, già depositato o in attesa di brevetto di proprietà di TAKEDA o qualsiasi invenzione, processo o prodotto derivante da precedenti ricerche o sviluppo di TAKEDA, anche se non brevettati o brevettabile.

10. Pubblicazioni e presentazioni

- (a) L'ENTE in quanto promotore dello Studio è titolare a tutti gli effetti della proprietà dei dati relativi allo Studio, alla sua esecuzione, ai suoi risultati e, con autonoma decisione, procederà alla loro pubblicazione senza che Takeda possa esercitare alcun diritto di veto. L'ENTE potrà dunque liberamente pubblicare e presentare, secondo il suo parere, metodi e risultati dello Studio (incluse le pubblicazioni elettroniche, come ad esempio via www.clinicaltrials.gov o altri siti di studi clinici).
- (b) Il Ricercatore Principale e l'ENTE possono divulgare in ogni pubblicazione le specifiche riguardanti il finanziamento fornito da TAKEDA per la realizzazione dello Studio.

11. Riservatezza e trattamento dei dati personali

- (a) L'ENTE e/o il Ricercatore Principale si impegnano a non divulgare eventuali informazioni confidenziali su Takeda a terze parti, o utilizzare tali informazioni confidenziali per scopi diversi da quelli previsti nella presente Convenzione.
- (b) Gli obblighi di riservatezza e di non utilizzo di cui sopra si applicano per un periodo di dieci (10) anni dalla scadenza o termine della presente Convenzione e non si applicano alle informazioni riservate di TAKEDA se:
- i. Possono essere conosciute attraverso annotazioni scritte di cui l'ENTE e/o il Ricercatore Principale sono venuti a conoscenza prima di ricevere tali informazioni da TAKEDA e che non sono state ottenute da TAKEDA direttamente o indirettamente;
 - ii. Sono di dominio pubblico o legalmente note e sono disponibili al pubblico senza violazioni da parte dell'ENTE e/o del Ricercatore Principale;
 - iii. Sono ottenute legalmente dall'ENTE per mezzo di terze parti, a patto che le terze parti non erano vincolate da obblighi di confidenzialità riguardo queste informazioni al momento in cui ne sono venute a conoscenza;
 - iv. Mediante accordo scritto con TAKEDA non sono considerati più confidenziali;
 - v. La divulgazione da parte dell'ENTE e/o del Ricercatore Principale è disposta per legge o richiesto da un ente governativo;

vi. È effettuata in maniera indipendente dall'ENTE e/o dal Ricercatore Principale senza conoscere o accedere alle informazioni confidenziali di TAKEDA come comprovato dai registri scritti dell'ENTE e/o del Ricercatore Principale.

(c) TAKEDA tratterà, raccoglierà e conserverà le informazioni personali del Ricercatore Principale, compreso il nome, l'indirizzo del Ricercatore Principale e altre informazioni personali per le finalità della presente Convenzione in accordo con la normativa sulla privacy. Le informazioni personali del Ricercatore Principale potranno essere trasferite ad altri soggetti in paesi in tutto il mondo tra cui le affiliate del Gruppo Takeda.

(d) Il Ricercatore Principale prende atto e acconsente al trattamento dei propri dati personali da parte di TAKEDA secondo quanto previsto nell'art. 11 lett.c).

12. Dichiarazioni e garanzie

(a) L'ENTE dichiara e garantisce che i termini della Convenzione sono validi e costituiscono impegni vincolanti per l'ENTE ed il Ricercatore Principale, e non sono in contrasto con altri obblighi contrattuali esistenti per l'ENTE o per il Ricercatore Principale o con le politiche dell'ENTE o con quelle delle società con cui l'ENTE o il Ricercatore Principale possono essere associati;

(b) L'ENTE dichiara e garantisce che la prestazione delle attività effettuate dall'ENTE (incluso il suo personale e i suoi collaboratori) e la richiesta di finanziamento dello Studio è conforme con le politiche e le procedure dell'ENTE stesso e che l'esecuzione di tali attività da parte dell'ENTE non produce un conflitto di interesse con l'attività lavorativa del Ricercatore Principale.

(c) L'ENTE dichiara e garantisce che sia l'ENTE che il Ricercatore Principale hanno l'esperienza necessaria, le competenze e le risorse per condurre in maniera appropriata lo Studio.

13. Durata e Risoluzione

(a) La presente Convenzione decorre dalla seconda data di sottoscrizione (Data di Efficacia) e avrà durata di 26 mesi a decorrere dalla Data di Efficacia fatto salve le condizione di cui alle successive lettere del presente articolo. La durata potrà essere estesa tramite accordo scritto tra le Parti. Resta inteso che la validità ed efficacia della presente Convenzione è subordinata al parere favorevole del CCE, (nei termini meglio descritti nell'art. 1 lett. a) della presente Convenzione, e alla produzione da parte dell'ENTE di una copia del suddetto parere favorevole.

(b) Ciascuna delle Parti può risolvere il presente Convenzione con un preavviso scritto di trenta (30) giorni per una violazione considerata grave della presente Convenzione.

(c) Al termine dello Studio, o in caso di risoluzione o scadenza della Convenzione, l'ENTE dovrà fornire a TAKEDA un riepilogo della riconciliazione finanziaria. Essendo il finanziamento erogato ai fini esclusivi della copertura dei costi dello Studio, l'ENTE si impegna a restituire a

TAKEDA la parte del finanziamento eventualmente versata da Takeda e non utilizzata dall'ENTE.

14. Responsabilità e risarcimento

- (a) Il disegno del Protocollo così come qualsiasi altro aspetto della conduzione dello Studio in conformità con il DM sono sotto la responsabilità dell'ENTE. L'ENTE riconosce che TAKEDA quale soggetto finanziatore declina ogni responsabilità e non sarà responsabile di eventuali perdite, costi, danni o altre spese derivanti da: (i) implementazione dei contenuti e del disegno del Protocollo (ii) infortuni a persone (collegati o meno allo Studio) o beni coinvolti nello Studio o (iii) qualsiasi atto di negligenza, imprudenza o omissione relativo agli obblighi dell'ENTE presenti nella Convenzione.
- (b) L'ENTE si impegna a tutelare, risarcire, manlevare e tenere indenne TAKEDA, le sue affiliate, dirigenti e impiegati, appaltatori, rappresentanti, da e contro qualsiasi richiesta, reclamo, causa, perdita, danno, spesa (comprese le spese legali) che possono riguardare o essere avviate contro uno di essi, derivanti o relativi: (i) ad obblighi, dichiarazioni, o garanzie dell'ENTE e del Ricercatore Principale come da Convenzione (ii) al disegno, contenuto, o all'attuazione del Protocollo e alla selezione dei partecipanti allo Studio (iii) a qualsiasi danno a persone o cose coinvolte nello Studio (iv) la conduzione dello Studio; considerato in ogni caso che il suddetto obbligo dovrà estendersi a richieste, reclami, cause, perdite, danni, spese, spese legali che non sono causate o che non derivano da colpa o negligenza o condotta dolosa di TAKEDA, delle sue affiliate, direttori, dirigenti, impiegati, subcontraenti autorizzati o agenti.

15. Interdizione

L'ENTE dichiara e garantisce che né l'ENTE né il Ricercatore Principale, né qualsiasi Altro Ente o Altro Ricercatore o altra persona o entità coinvolta con lo Studio sia mai stato: (a) condannato (b) sottoposto a misure restrittive o sanzioni relative a condotte professionali o scientifiche riprovevoli o comunque escluso dal coinvolgimento in attività di ricerca scientifica da parte delle autorità competenti. Il Ricercatore Principale dichiara e garantisce che non rientra nei casi di cui alle lettere (a) e (b) dell'art. 15.

16. Incarichi e subappalto

In piena autonomia ed indipendenza, l'ENTE potrà concedere in subappalto la conduzione di alcune delle attività dello Studio a terze parti qualificate a patto che (a) le terze parti eseguano tali attività in linea con quanto previsto dal presente Convenzione (b) l'ENTE resti responsabile delle prestazioni delle terze parti e; (c) né il Ricercatore Principale né Altro Ricercatore abbiano interessi finanziari, diretti o indiretti nei confronti di terze parti; d) le parti terze siano in regola con: (i) gli adempimenti di natura gius-lavoristica e di trattamento retributivo e previdenziale della propria forza lavoro; (ii) la corresponsione di retribuzioni in modo non difforme dai contratti collettivi nazionali/territoriali comunque non in modo sproporzionato rispetto alla quantità e qualità del lavoro prestato; (iii) la normativa relativa all'orario di lavoro, ai periodi di riposo settimanale, all'aspettativa obbligatoria, alle ferie; (iv) la normativa in materia di sicurezza e salute e che in ogni non facciano ricorso a pratiche di intermediazione illecita e sfruttamento del lavoro. A

beneficio della chiarezza né Altri Enti né Altri Ricercatori sono considerati subappaltatori soggetti alle disposizioni del presente articolo.

17. Intero accordo

La presente Convenzione con gli allegati qui riportati, rappresenta l'intero accordo tra le Parti rispetto all'oggetto dello stesso e sostituisce tutti i precedenti eventuali contratti e/o impegni.

La presente Convenzione non può essere modificata, se non tramite un documento scritto firmato dai rappresentanti autorizzati delle Parti. Nessuna mancanza o ritardo nell'esercizio di un diritto o un rimedio di cui alla presente Convenzione può essere interpretata come rinuncia.

18 Rapporti tra le Parti

TAKEDA, ai sensi del presente Convenzione, è una contraente indipendente nei confronti dell'ENTE e nessuna delle due Parti ha il potere di agire per conto dell'altra.

19. Normativa e Foro

La presente Convenzione è disciplinata ed interpretata in conformità con la legge italiana. Ogni controversia tra le Parti, sarà sottoposta alla giurisdizione esclusiva del foro di Palermo.

20. Comunicazioni

Ogni comunicazione necessaria o autorizzata tra le Parti deve essere effettuata per iscritto e si può considerare evasa alla data di ricezione, se spedita personalmente o via fax, o dopo 5 (cinque) giorni dalla data indicata dal timbro se inviata per posta certificata con ricevuta di ritorno / raccomandata, all'attenzione di TAKEDA o dell'ENTE ai seguenti recapiti:

ENTE: Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo
Giaccone" - Via del Vespro 129 - 90127 Palermo
c.a.: Prof. Sergio Siragusa
(PI dello studio oggetto della convenzione)

TAKEDA: Takeda Italia S.p.A.
Via Elio Vittorini n.129
00144 Rome (Italy)
c.a.: dott. Alfonso Gentile
Medical & Regulatory Director
fax: 0039/06500.17.31

21. Copie

La presente Convenzione potrà essere redatta in una o più copie se validata da firmatari autorizzati di entrambe le Parti e ogni copia, al momento dell'emissione, spedizione via fax o trasmissione elettronica, posta o corriere, sarà considerata come un'originale e ognuna di essa rappresenterà la stessa Convenzione.

22. Obblighi anti-corrruzione

Nell'esecuzione, conduzione dello Studio, l'ENTE ed il Ricercatore Principale e i relativi dipendenti e/o collaboratori si impegnano ad agire nel pieno rispetto della normativa anticorrruzione vigente. Si impegnano, dunque, a non devono offrire, promettere, autorizzare o accettare alcun pagamento o offrire beni di valore, incluse, ma non solo, tangenti a pubblici ufficiali, sia direttamente che indirettamente, ad autorità regolatorie o chiunque altro, con l'obiettivo di influenzare, indurre o ricompensare i suddetti soggetti per qualsiasi atto, omissione o decisione, al fine di assicurarsi vantaggi illeciti o promuovere i propri affari. L'ENTE ed il Ricercatore Principale devono comunicare tempestivamente a TAKEDA qualsiasi violazione degli obblighi previsti in questo articolo.

23. Decreto Legislativo 231/2001

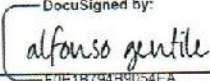
ENTE e Ricercatore Principale sono contestualmente informati che TAKEDA segue e applica il suo modello di gestione organizzativa e di controllo ai sensi del D.Lgs 231/01 e dei principi contenuti sia nel proprio Codice Etico e di Condotta sia nel Codice di Condotta Globale del Gruppo Takeda, entrambi consultabili al sito www.takeda.com/it-it (collettivamente i "Codici") di cui ENTE e Ricercatore Principale dichiarano e garantiscono di aver preso visione. TAKEDA non avalla comportamento o azioni che siano in contrasto con i principi contenuti nei Codici, e di conseguenza si riserva il diritto di effettuare controlli in questo senso sulle attività dell'ENTE e/o dal Ricercatore Principale come previsto nel rispetto della presente Convenzione. Ogni comportamento contrario ai principi stabiliti sarà causa di risoluzione immediata della presente Convenzione da parte di TAKEDA, fatta salva ogni ulteriore pretesa. ENTE e Ricercatore Principale vengono, infine, informati che possono inviare al seguente indirizzo PEC: odvtakedaitalia@pec.it, segnalazioni aventi per oggetto informazioni circostanziate di condotte illecite o presunte tali per le quali vi sia il ragionevole sospetto che si sia verificato o che possa verificarsi una delle violazioni rilevanti ai sensi del D.Lgs. 231/2001.

Le Parti si danno reciprocamente atto che il presente Contratto potrà essere sottoscritto dai rispettivi legali rappresentanti muniti dei necessari poteri, come identificati in epigrafe, anche con firma digitale e/o elettronica. Le Parti riconoscono che la firma digitale e/o elettronica ha la medesima validità ed efficacia della firma autografa e che l'integrità ed autenticità del documento è altresì preservata.

Letto approvato e sottoscritto

Takeda Italia S.p.A.

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico
"Paolo Giaccone"

Firma: 
DocuSigned by:
alfonso gentile
F0E1B79499034EA...

Firmato digitalmente da
Alessandro Maria Caltagirone
CN = Caltagirone Alessandro Maria
C = IT
Firma: _____

Nome: Alfonso Gentile

Nome: Alessandro Caltagirone

Titolo: Medical & Regulatory Director
e Procuratore Speciale

Titolo: Legale Rappresentante

Luogo e Data: 16-Jul-2021 | 17:02 JST

Luogo e Data: _____

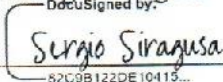
Pur non essendo parte della presente Convenzione, il sottoscritto Sperimentatore Principale dello Studio dichiara e garantisce di aver letto e compreso gli obblighi della presente Convenzione e quanto riportato negli articoli: 2. "Ricercatore principale"; 3 "Conformità con la normativa vigente"; 4 "Eventi Avversi e gravidanza"; 11 "Riservatezza e Consenso al trattamento dei dati personali"; 15 "Interdizione"; 18 "Rapporti tra le Parti"; 22 "Obblighi anti-corrruzione" e 23 "D.lgs.231/2001".

Per presa visione ed Accettazione

Luogo e Data: 16-lug-2021 | 06:09 PDT

Ricercatore Principale

Nome: Prof. Sergio Siragusa


DocuSigned by:
Sergio Siragusa
82C9B122DE10415...

(Firma)

**ALLEGATO A
PROTOCOLLO**

**ALLEGATO ABis
Lettera richiesta ENTE**

**ALLEGATO Ater
Lettera disponibilità Takeda**

**ALLEGATO AQuater
AUTODICHIARAZIONE ENTE**

**ALLEGATO AQuinquies
AUTODICHIARAZIONE Sperimentatore**

**ALLEGATO B
Finanziamento e modalità di erogazione (cd: MILESTONES di finanziamento)**

**ALLEGATO C
FINANZIAMENTO-BUDGET SCHEDULE – FMV –**

**ALLEGATO D
Dati Bancari**

AL. 15 A



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Sede legale: Via del Vespro n.129 - 90127 Palermo
CF e P.IVA: 05841790826

UOC EMATOLOGIA (18.01)

Direttore Prof. Sergio Siragusa
Via del Vespro n 129
Tel. 091.655.4519 - 4500
Email: ematologia@policlinico.pa.it
Pec: protocollo.acup@pec.policlinicojacccone.it
Web: www.policlinico.pa.it

Study Protocol

Title of the study:	<i>Long-term clinical management of patients with Acquired Haemophilia A: Observational Study.</i>
Short title:	<i>AHA Study</i>
Version of the Protocol :	<i>V2.0 of 20-04-2021</i>
Type of study:	<i>Restrospective / Prospective observational study</i>
Promoter:	<i>Haematology Unit, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone, Palermo</i>
Coordinating Center:	<i>Haematology Unit Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone, Palermo</i>
Principal Investigator:	<i>Prof. Sergio Siragusa</i>
Other Investigators :	<i>Dr.ssa Mariasanta Napolitano (enrolling Physician)</i>
Collaborators:	<i>Dr. ssa Cristina Riggio (Study Coordinator)</i> <i>Dr. ssa Stefania Maniscalco Galletti (Data Manager)</i> <i>Dr.ssa Maria Francesca Mansueto (Psychologist)</i>
Study Duration:	<i>24 months</i>

Versione 2.0 del 20-04-2021

This study protocol has been written and will be conducted in respect of the Helsinki Declaration, of Good Clinical Practice and of applicable national regulations



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Sede legale: Via del Vespro n.129 - 90127 Palermo
CF e P.IVA: 05841790826

UOC EMATOLOGIA (18.01)

Direttore Prof. Sergio Siragusa
Via del Vespro n.129
Tel. 091.655.4519 - 4500
Email: ematologia@policlinico.pa.it
Pec: protocollo.aouup@pec.policlinicogiaccione.it
Web: www.policlinico.pa.it

Studied Medicinal Product	None
Indication	Acquired Haemophilia A
<hr/>	
Estimated expenditure :	90.320,00 €
Requested Takeda funding:	44.550,00 €

Contact Information

Study Promoter

Haematology Unit , Azienda Ospedaliera Universitaria
Policlinico "Paolo Giaccone"
Via del Vespro 129, 90127 Palermo



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Sede legale: Via del Vespro n.129 - 90127 Palermo
CF e P.IVA: 05841790826

UOC EMATOLOGIA (I8.01)

Direttore Prof. Sergio Siragusa
Via del Vespro n 129
Tel. 091.655.4519 - 4500
Email: ematologia@policlinico.pa.it
Pec: protocollo.eoup@pec.policlinicogiaccone.it
Web: www.policlinico.pa.it

Principal Investigator

Prof. Sergio Siragusa
Haematology Unit, Azienda Ospedaliera Universitaria
Policlinico "Paolo Giaccone"
Via del Vespro 129, 90127 Palermo
sergio.siragusa@unipa.it

Sub Investigator

Dott. ssa Mariasanta Napolitano
Haematology Unit, Azienda Ospedaliera Universitaria
Policlinico "Paolo Giaccone"
Via del Vespro 129,90127 Palermo
mariasanta.napolitano@unipa.it

Study Coordinator

Dott. ssa Cristina Riggio
Haematology Unit, Azienda Ospedaliera Universitaria
Policlinico "Paolo Giaccone"
Via del Vespro 129,90127 Palermo
cristina.riggio@gmail.com

Versione 2.0 del 20-04-2021

This study protocol has been written and will be conducted in respect of the Helsinki Declaration, of Good Clinical Practice and of applicable national regulations



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Sede legale: Via del Vespro n.129 - 90127 Palermo
CF e P.IVA: 05841790826

UOC EMATOLOGIA (18.01)

Direttore Prof. Sergio Siragusa
Via del Vespro n 129
Tel. 091.655.4519 - 4500
Email: ematologia@policlinico.pa.it
Pec: protocollo.aoupa@pec.policlinicogiaccone.it
Web: www.policlinico.pa.it

Data Manager

Dott. ssa Stefania Maniscalco Galletti
Haematology Unit, Azienda Ospedaliera Universitaria
Policlinico "Paolo Giaccone"
Via del Vespro 129,90127 Palermo
mgal.ste@gmail.com

Psychologist

Dott. ssa Maria Francesca Mansueto



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Sede legale: Via del Vespro n.129 - 90127 Palermo
CF e P.IVA: 05841790826

UOC EMATOLOGIA (18.01)

Direttore Prof. Sergio Siragusa
Via del Vespro n 129
Tel. 091.655.4519 - 4500
Email: ematologia@policlinico.pa.it
Pec: protocollo.acup@pec.policlinicodiagiaccone.it
Web: www.policlinico.pa.it

TABLE OF CONTENTS:

1. Synopsis	7
2. Background and Rationale	12
3. Main objectives	13
3.1. Primary objective	13
3.2. Secondary objective.....	13
3.3. Primary endpoints	13
3.4. Secondary endpoints	14
4. Eligibility criteria.....	14
4.1 Inclusion Criteria	14
4.2 Exclusion Criteria	14
5. Study design.....	15
6. Duration of the study	16
7. Study population	16
8. Methods.....	17

Versione 2.0 del 20-04-2021

This study protocol has been written and will be conducted in respect of the Helsinki Declaration, of Good Clinical Practice and of applicable national regulations



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Sede legale: Via del Vespro n.129 - 90127 Palermo
CF e P.IVA: 05841790826

UOC EMATOLOGIA (18.01)

Direttore Prof. Sergio Siragusa
Via del Vespro n 129
Tel. 091.655.4519 - 4500
Email: ematologia@policlinico.pa.it
Pec: protocollo.aoup@pec.policlinicogiaccone.it
Web: www.policlinico.pa.it

9. Schedule of assessment and procedures.....	17
10. Informed consent	20
11. Clinical data collection.....	20
12. Milestones	20
13. Statistical Consideration.....	21
13.1. Statistical Analysis.....	21
13.2. Sample size.....	21
14. Ethical consideration.....	21
15. References.....	22
Appendix 1.....	24



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Sede legale: Via del Vespro n.129 - 90127 Palermo
CF e P.IVA: 05841790826

UOC EMATOLOGIA (18.01)

Direttore Prof. Sergio Siragusa
Via del Vespro n 129
Tel. 091.855.4519 - 4500
Email: ematologia@policlinico.pa.it
Pec: protocollo.acup@pec.policlinicogiaccone.it
Web: www.policlinico.pa.it

Study Synopsis

Title of the study:	<i>Long-term clinical management of patients with Acquired Haemophilia A: Observational Study</i>
Version of the Protocol :	V2.0 of 20-04-2021
Type of study:	<i>Restrospective / Prospective observational study</i>
Promoter:	<i>Haematology Unit, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone, Palermo</i>
Coordinating Center:	<i>Haematology Unit Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone, Palermo</i>
Principal Investigator:	<i>Prof. Sergio Siragusa</i>
Other Investigators :	<i>Dr.ssa Mariasanta Napolitano (enrolling Physician)</i>
Collaborators:	<i>Dr. ssa Cristina Riggio (Study Coordinator) Dr. ssa Stefania Maniscalco Galletti (Data Manager)</i>

Versione 2.0 del 20-04-2021

This study protocol has been written and will be conducted in respect of the Helsinki Declaration, of Good Clinical Practice and of applicable national regulations



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Sede legale: Via del Vespro n.129 - 90127 Palermo
CF e P.IVA: 05841790826

UOC EMATOLOGIA (18.01)

Direttore Prof. Sergio Siragusa
Via del Vespro n 129
Tel. 091.855 4519 - 4500
Email: ematologia@policlinico.pa.it
Pec: protocollo.agup@pec.policlinicoqiaccone.it
Web: www.policlinico.pa.it

Dr.ssa Maria Francesca Mansueto (Psychologist)

Study Duration: 24 months

Background and Rationale : Acquired Hemophilia A (AHA) is an autoimmune disease secondary to the production of neutralizing autoantibodies directed against coagulation factor VIII [FVIII]. In approximately half of the cases, AHA is idiopathic it can however be associated with cancer(6.4% – 18.4%), autoimmune diseases (9.4% –17.0%), infections, and drugs.

AHA is a challenging disease both for its diagnosis (bleeding in subjects without a significant previous hemorrhagic history) and management, it occurs in quite heterogeneous clinical and care contexts, from emergency medicine to gynecology or geriatric . When recognized and adequately treated AHA can recover, however to date, probably also thanks to the greater specific skills and appropriate therapies, recurrences of AHA or partial/incomplete remissions in the medium-long term after first line therapies can be observed.

Objectives of the study: the primary objective of the proposed study is to evaluate the aspects of clinical management and medium / long-term laboratory monitoring of patients with acquired haemophilia A, relapsed or refractory to first-line therapy and therefore needing further treatments / monitoring.



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Sede legale: Via del Vespro n.129 - 90127 Palermo
CF e P.IVA: 05841790826

UOC EMATOLOGIA (I8.01)

Direttore Prof. Sergio Siragusa
Via del Vespro n 129
Tel. 091.655 4519 - 4500
Email: ematologia@policlinico.pa.it
Pec: protocollo_aoup@pec.policlinicogiaccione.it
Web: www.policlinico.pa.it

Treatment includes both the management of bleeding episodes (i.e with bypassing agents, porcine recombinant factor VIII, tranexamic acid ,factor VIII concentrates and desmopressin) and inhibitor eradication (i.e .immunosuppressive drugs, anti-CD20).

Secondary objective is the medium and long term evaluation of health-related quality of life (HRQoL) after AHA diagnosis and during its treatment.

End points : a) To evaluate the clinical management of patients with acquired haemophilia A with a relapsing / refractory disease after first line treatment, thus needing further treatments. Available data at the Haemophilia Centers involved in the study over the last ten years will be retrospectively collected. Demographic data, bleeding symptoms, laboratory parameters and type of treatments (immunosuppressive and bleeding control) with their frequency of administrations, dosages and duration will be retrospectively collected. The study will therefore have a prospective phase, enrolling newly diagnosed patients, with a follow-up period lasting twelve months after the first diagnosis of AHA.

b) to evaluate the impact of clinical-psychological aspects on the health-related quality of life of the enrolled subjects

Study population : Adult Patients (≥ 18 years old) with a confirmed diagnosis of acquired haemophilia A undergoing first-line treatment , followed by the Haemophilia Center of Palermo and any other Italian haemophilia center involved in the study.

Inclusion criteria

Adult Patients (≥ 18 years old) with confirmed diagnosis of acquired haemophilia A .

Versione 2.0 del 20-04-2021

This study protocol has been written and will be conducted in respect of the Helsinki Declaration, of Good Clinical Practice and of applicable national regulations



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Sede legale: Via del Vespro n.129 - 90127 Palermo
CF e P.IVA: 05841790826

UOC EMATOLOGIA (18.01)

Direttore Prof. Sergio Siragusa
Via del Vespro n 129
Tel. 091.655 4519 - 4500
Email: ematologia@policlinico.pa.it
Pec: protocollo.acup@pec.policlinicogiaccone.it
Web: www.policlinico.pa.it

Patients with AHA managed with a first-line treatment with a complete or partial remission, needing further treatments for relapsed / refractory AHA . Written informed consent provided.

Exclusion criteria

- a) patients diagnosed with acquired haemophilia A completely recovered after first line treatment, with no indication to any further type of treatment;
- b) Patients who have not signed the informed consent;
- c) Patients with congenital haemophilia or other acquired coagulopathies different from acquired haemophilia A.

Duration of the Study : The study will have a duration of 24 months , taking into account both the time schedule for the retrospective data collection and the prospective part.

Methods: This is a retrospective/prospective observational study, the hemophilia Center of Palermo will be the study promoter. For its retrospective part, clinical and demographic data, treatments type and schedules administered as first line treatments and following therapies and related clinical outcomes will be collected. For the prospective part of the study, lasting twelve months, clinical and demographic data, treatments type and schedules will be collected, further the following questionnaires to evaluate HQoL will be administered :

- a) SCL-90-R for the detection of psychological symptoms,
- b) the SF-36 questionnaire for the measurement of health-related quality of life,

Versione 2.0 del 20-04-2021

This study protocol has been written and will be conducted in respect of the Helsinki Declaration, of Good Clinical Practice and of applicable national regulations



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Sede legale: Via del Vespro n.129 - 90127 Palermo
CF e P.IVA: 05841790826

UOC EMATOLOGIA (18.01)

Direttore Prof. Sergio Siragusa
Via del Vespro n 129
Tel. 091.655.4519 - 4500
Email: ematologia@policlinico.pa.it
Pec: protocollo_aou@pec.policlinicogiaccone.it
Web: www.policlinico.pa.it

c) the Pisa Stress Questionnaire (PSQ) for the evaluation of the stress-related lifestyle.

Sample size, data management and analysis: Taking into account that the disease is rare and that in each region there are approximately two / three new diagnoses of acquired haemophilia A per year, of which only some will require long-term treatment or new treatments over the first line in the case of relapses, it is estimated to enroll 25 patients.

All data will be collected in a dedicated database accessible only by the investigator or the staff assigned to the study, and in respect and protection of current privacy regulations.



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Sede legale: Via del Vespro n.129 - 90127 Palermo
CF e P.IVA: 05841790826

UOC EMATOLOGIA (18.01)

Direttore Prof. Sergio Siragusa
Via del Vespro n 129
Tel. 091.655.4519 - 4500
Email: ematologia@policlinico.pa.it
Pec: protocollo_aoup@pec.policlinicogiaccone.it
Web: www.policlinico.pa.it

Study Proposal

2. Background and Rationale

Acquired Hemophilia A (AHA) is an autoimmune disease secondary to the production of neutralizing autoantibodies directed against coagulation factor VIII [FVIII]. In approximately half of the cases, AHA is idiopathic, however it can also be associated with cancer (6.4% –18.4%), autoimmune diseases (9.4% –17.0%), infections, and drugs. Pregnant and postpartum women can also develop AHA.

The most common symptoms of AHA are spontaneous subcutaneous, deep muscle and retroperitoneal bleeds, although mucosal (gastrointestinal, lung, urogenital) and intracranial bleeds can also occur, being these last ones, severely disabling and potentially fatal.

AHA is a challenging disease both for its diagnosis and management. It occurs in subjects without a significant previous hemorrhagic history and in quite heterogeneous clinical and care contexts, from emergency medicine to gynecology or geriatrics, in which this disease is often not readily recognized and treated, available data report on a diagnostic delay of more than a week after bleeding onset, in a third of cases.

When recognized and adequately treated AHA can recover, however to date, probably also thanks to the development of more specific clinical skills and appropriate therapies, recurrences of AHA or partial/incomplete remissions in the medium-long term after front line therapy can be observed.

Versione 2.0 del 20-04-2021

This study protocol has been written and will be conducted in respect of the Helsinki Declaration, of Good Clinical Practice and of applicable national regulations



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Sede legale: Via del Vespro n.129 - 90127 Palermo
CF e P.IVA: 05841790826

UOC EMATOLOGIA (18.01)

Direttore Prof. Sergio Siragusa
Via del Vespro n 129
Tel. 091.655.4519 - 4500
Email: ematologia@policlinico.pa.it
Pec: protocollo.acup@pec.policlinicogiaccone.it
Web: www.policlinico.pa.it

3. Main Objectives

3.1. Primary objective

The primary study objective is to evaluate the aspects of clinical management and medium / long-term laboratory monitoring of patients with acquired haemophilia A, relapsed or refractory to first-line therapy and therefore needing further treatments / monitoring.

Treatment refers to both the management of bleeding episodes (i.e with bypassing agents, porcine recombinant factor VIII, tranexamic acid ,factor VIII concentrates and desmopressin) and inhibitor eradication (i.e .immunosuppressive drugs, anti-CD20).

3.2. Secondary objective

Secondary study objective is the medium and long term evaluation of health-related quality of life (HRQoL) after AHA diagnosis and during its treatment.

3.3. Primary endpoints : a) To evaluate the clinical management of patients with acquired haemophilia A with a relapsing / refractory disease after first line treatment, thus needing further treatments.(and requiring medium / long-term management of the disease.)

b) to evaluate the impact of clinical-psychological aspects on the quality of life perceived by patients.



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Sede legale: Via del Vespro n.129 - 90127 Palermo
CF e P.IVA: 05841790826

UOC EMATOLOGIA (18.01)

Direttore Prof. Sergio Siragusa
Via del Vespro n 129
Tel. 091.655.4519 - 4500
Email: ematologia@policlinico.pa.it
Pec: protocollo_aoup@pec.policlinicogiaccone.it
Web: www.policlinico.pa.it

3.4. Secondary endpoints

The following outcome indicators have been identified for the objective indicated:

- to evaluate the impact of clinical-psychological aspects on the health related quality of life perceived by patients;
- to investigate the prognostic value of baseline patients' self-reported fatigue for overall survival in patients with AHA;
- to investigate the prognostic value of patient-reported HRQoL and symptoms for clinical outcomes (overall survival in AHA, incidence of toxicity and response to therapy).

4. Eligibility criteria

4.1. Inclusion criteria

Adult Patients (≥ 18 years old) with confirmed diagnosis of acquired haemophilia A. Patients with AHA managed with a first-line treatment with a complete or partial remission, needing further treatments for relapsed / refractory AHA . Written informed consent provided.

4.2. Exclusion criteria

- a) Patients diagnosed with acquired haemophilia A completely recovered after first line treatment, with no indication to any further type of treatment;

Versione 2.0 del 20-04-2021

This study protocol has been written and will be conducted in respect of the Helsinki Declaration, of Good Clinical Practice and of applicable national regulations



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Sede legale: Via del Vespro n.129 - 90127 Palermo
CF e P.IVA: 05841790826

UOC EMATOLOGIA (I8.01)

Direttore Prof. Sergio Siragusa
Via del Vespro n 129
Tel. 091.655.4519 - 4500
Email: ematologia@policlinico.pa.it
Pec: protocollo.apuc@pec.policlinicogiaccone.it
Web: www.policlinico.pa.it

- b) Patients who have not signed the informed consent;
- c) Patients with congenital haemophilia or other acquired coagulopathies different from acquired haemophilia A.

5. Study design

This is a monocentric retrospective/prospective observational study. For its retrospective part other Haemophilia Centers will be involved, the Hematology Unit of Palermo will be the study promoter. Available data over the last ten years will be retrospectively collected. The study will therefore have a prospective part, enrolling newly diagnosed patients, with a follow-up period lasting twelve months from the first diagnosis of AHA.

The study design is simplified in table 1. Due to the observational characteristics of the study, designed to collect information related to the aspects of clinical management, medium / long-term laboratory monitoring and evaluation of HRQoL in patients with acquired haemophilia A receiving standard of care treatment, during a period of 12 months of routine clinical management, follow-up visits will be performed approximately every months after the first/ baseline visit and during the first 6 months, as routine practice, and then every two-three months (T6, T9, T12) up to 12 months. Some degree of flexibility (e.g. ± 1 month) will be considered according to physician judgment and local clinical practice.

Versione 2.0 del 20-04-2021

This study protocol has been written and will be conducted in respect of the Helsinki Declaration, of Good Clinical Practice and of applicable national regulations



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Sede legale: Via del Vespro n.129 - 90127 Palermo
CF e P.IVA: 05841790826

UOC EMATOLOGIA (18.01)

Direttore Prof. Sergio Siragusa
Via del Vespro n.129
Tel. 091.655.4519 - 4500
Email: ematologia@policlinico.pa.it
Pec: protocollo.aoup@pec.policlinicogiaccone.it
Web: www.policlinico.pa.it

6. Duration of the Study: The study will have a duration of 24 months, taking into account both the time schedule for the retrospective data collection and the prospective part of the study.

The study start date will be the date of the signing of informed consent of the first patient (or caregiver). The planned start date is June 2021.

The end of the study will be the date on which the last patient performs the last visit, this is expected when the last patient completes the 12-month observation period.

7. Study population

Adult Patients (≥ 18 years old) with a confirmed diagnosis of Acquired Haemophilia A undergoing first-line treatment, followed by the Haemophilia Center of Palermo after obtaining informed consent.

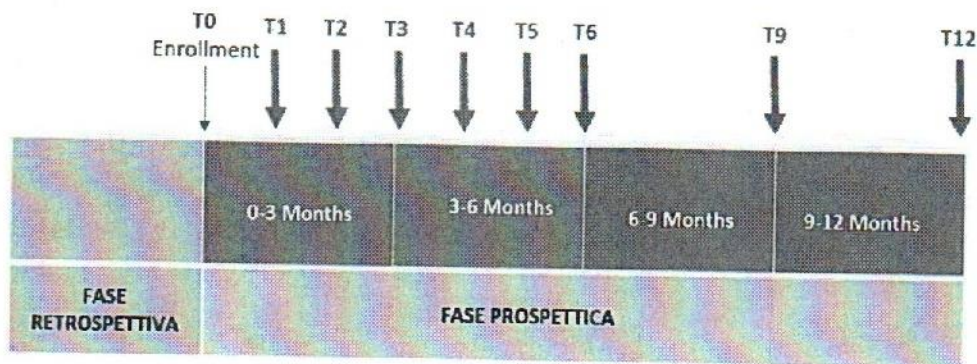


Table 1.

Versione 2.0 del 20-04-2021

This study protocol has been written and will be conducted in respect of the Helsinki Declaration, of Good Clinical Practice and of applicable national regulations



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Sede legale: Via del Vespro n.129 - 90127 Palermo
CF e P.IVA: 05841790826

UOC EMATOLOGIA (18.01)

Direttore Prof. Sergio Siragusa
Via del Vespro n 129
Tel. 091.655.4519 - 4500
Email: ematologia@policlinico.pa.it
Pec: protocollo_aoup@pec.policlinicogiaccione.it
Web: www.policlinico.pa.it

8. Methods

For its retrospective part, clinical and demographic data, treatments type and schedules administered after first line treatments and related clinical outcomes will be collected. Bleeding symptoms, laboratory parameters and type of treatments (immunosuppressive and bleeding control) with frequency of administrations, dosages and duration.

For the prospective part of the study, lasting twelve months, clinical and demographic data, treatments type and schedules will be collected, further the following questionnaires to evaluate HRQoL will be administered (Figure 1):

- a) SCL-90-R for the detection of psychological symptoms,
- b) the SF-36 questionnaire for the measurement of health-related quality of life,
- c) the Pisa Stress Questionnaire (PSQ) for the evaluation of the stress-related lifestyle.

9. Schedule of assessment and Procedures

The study will be conducted on a population of Italian patients affected by AHA, followed by the Hematology Unit of the AOUP " P. Giaccone ".

Any decision related to drug administration is made by the physician based on his clinical judgment in the context of clinical practice, independently from the decision to include the patient in this study. Eligible patients will undergo a first screening based on the following inclusion criteria: (i) completion of 18 years of age, (ii) medical diagnosis of acquired haemophilia A (iii) Subsequently, patients who meet the criteria described above will be informed of the objectives and modalities of

Versione 2.0 del 20-04-2021

This study protocol has been written and will be conducted in respect of the Helsinki Declaration, of Good Clinical Practice and of applicable national regulations



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Sede legale: Via del Vespro n.129 - 90127 Palermo
CF e P.IVA: 05841790826

UOC EMATOLOGIA (18.01)

Direttore Prof. Sergio Siragusa
Via del Vespro n 129
Tel. 091.655.4519 - 4500
Email: ematologia@policlinico.pa.it
Pec: protocollo.aoup@pec.policlinicogiaccione.it
Web: www.policlinico.pa.it

the study by offering informed consent to the data collection and they will be subjected to a clinical-psychological assessment procedure through the administration of the planned test battery including: the SCL-90-R for the detection of psychological disorders, the SF-36 for the assessment of the quality of life and the PSQ for the measurement of the stress-related lifestyle (see table 2).

Patient management will not be influenced in any way by the characteristics of the proposed study, choices related to treatment will be made by the enrolling physician on the basis of clinical experience and currently available evidences.

Table 2. Psychometric tools used.

SURVEY AREA	
Symptomatology	<i>Symptom Checklist - 90 - Revised - SCL-90-R (Derogatis , 1994)</i>
Quality of life	<i>SF-36 (Apolone et al., 1997)</i>
Stress-related lifestyle	<i>Pisa Stress Questionnaire (Pruneti, 1996)</i>

Enrollment will be based on access to the ward and clinical interview. There are no specific hypotheses regarding the role of personal variables such as age or socio-cultural level, as these factors



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Sede legale: Via del Vespro n.129 - 90127 Palermo
CF e P.IVA: 05841790826

UOC EMATOLOGIA (18.01)

Direttore Prof. Sergio Siragusa
Via del Vespro n 129
Tel. 091.655.4519 - 4500
Email: ematologia@policlinico.pa.it
Pec: protocollo.aou.p@pec.policlinicogiaccione.it
Web: www.policlinico.pa.it

do not seem to influence a better or worse perception of the quality of life in these subjects. Only normal intellectual capacity is required to be able to answer the items in the questionnaires.

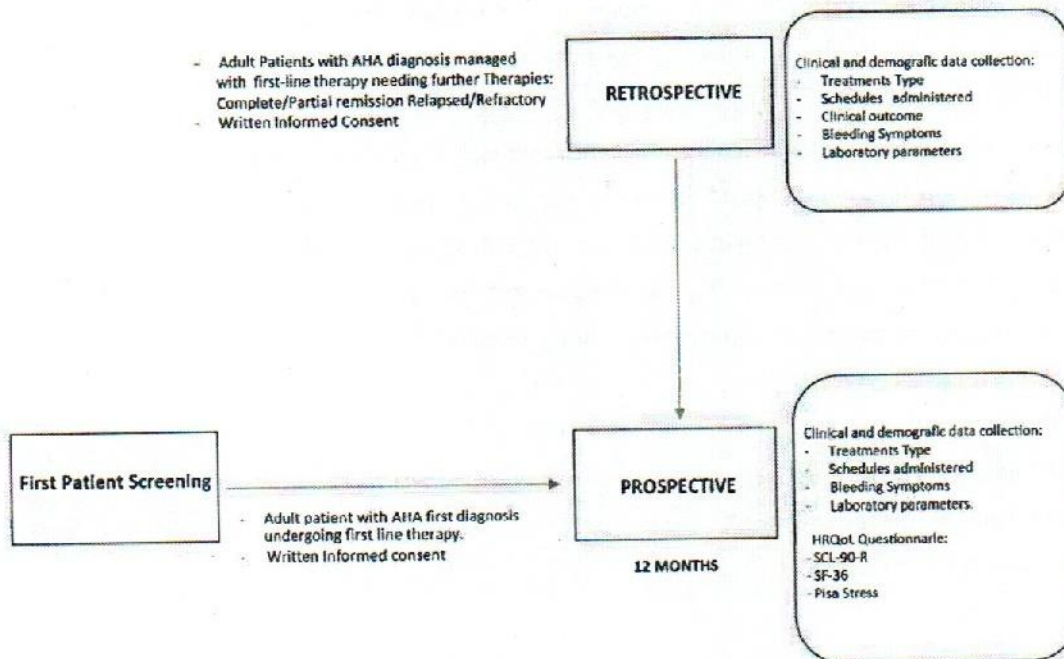


Figure 1

Versione 2.0 del 20-04-2021

This study protocol has been written and will be conducted in respect of the Helsinki Declaration, of Good Clinical Practice and of applicable national regulations



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Sede legale: Via del Vespro n.129 - 90127 Palermo
CF e P.IVA: 05841790826

UOC EMATOLOGIA (I8.01)

Direttore Prof. Sergio Siragusa
Via del Vespro n 129
Tel. 091.655.4519 - 4500
Email: ematologia@policlinico.pa.it
Pec: protocollo.ecup@pec.policlinicojiaccone.it
Web: www.policlinico.pa.it

10. Informed Consent

It is the responsibility of the investigator, or a person designated by the investigator, to obtain written informed consent from each individual participating in this study. Each patient must personally sign and date the latest approved version of the Informed Consent form before any study specific procedures are performed.

Patients must receive an explanation that they are completely free to refuse to enter in this study and to withdraw from it at any time and for any reason without prejudice to future care, and with no obligation to give the reason for withdrawal. The original signed form will be retained at the study site. A copy of the informed consent form will be delivered to the patient. A form for obtaining written informed consent for this observational study will be provided.

11. Clinical Data Collection

Patients' data will be retrospectively and prospectively collected and registered in a dedicated database accessible only by the investigator or the staff assigned to the study, and in respect and protection of current privacy regulations.

12. Milestones

Milestones are detailed in the attached diagram (appendix 1), saved as "Timeline".



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Sede legale: Via del Vespro n.129 - 90127 Palermo
CF e P.IVA: 05841790826

UOC EMATOLOGIA (18.01)

Direttore Prof. Sergio Siragusa
Via del Vespro n 129
Tel. 091.655.4519 - 4500
Email: ematologia@policlinico.pa.it
Pec: protocollo.aoup@pec.policlinicogiaccone.it
Web: www.policlinico.pa.it

13. Statistical Consideration

13.1. Statistical analysis

The study is not aimed to confirm or reject predefined hypotheses, hence no formal hypothesis testing will be performed.

All data collected will be summarized using appropriate descriptive statistics: absolute and relative frequencies for discrete variables; mean, standard deviation, median and interquartile range for continuous ones.

13.2. Sample size

Taking into account that the disease is rare and that in each region there are approximately two / three new diagnoses of acquired haemophilia A per year, of which only some will require long-term treatment or new treatments over the first line in the case of relapses, it is estimated to enroll 25 patients.

14. Ethical Consideration

The study will be conducted in agreement with the ethical principles enshrined in the declaration of Helsinki in its latest revision. The rights enshrined in the law regarding the protection of personal data (in accordance with the General Data Protection Regulation (EU 2016/679)) of the persons subjected to assessment will be safeguarded.

Versione 2.0 del 20-04-2021

This study protocol has been written and will be conducted in respect of the Helsinki Declaration, of Good Clinical Practice and of applicable national regulations



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Sede legale: Via del Vespro n.129 - 90127 Palermo
CF e P.IVA: 05841790826

UOC EMATOLOGIA (18.01)

Direttore Prof. Sergio Siragusa
Via del Vespro n 129
Tel. 091.655.4519 - 4500
Email: ematologia@policlinico.pa.it
Pec: protocollo.aouo@pec.policlinicogiaccione.it
Web: www.policlinico.pa.it

The protocol has been written, and the study will be conducted according to the ethical principles and good clinical practice. The protocol will be approved by the Local Ethic Committee.

15. References

1. Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Lévesque H, Marco P, Nemes L, Pellegrini F, Tengborn L, Knoebl P; EACH2 registry contributors. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood*. 2012 Jul 5;120(1):39-46. doi: 10.1182/blood-2012-02-408930.
2. Collins P, Baudo F, Knoebl P, Lévesque H, Nemes L, Pellegrini F, Marco P, Tengborn L, Huth-Kühne A; EACH2 registry collaborators. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood*. 2012 Jul 5;120(1):47-55. doi: 10.1182/blood-2012-02-409185.
3. Khan D, Raza-Burton S, Baker P, Harper S, Beavis J, Desborough M, Shapiro S. Acquired haemophilia A treated with recombinant porcine factor VIII: a single centre UK experience. *Br J Haematol*. 2020 May;189(4):e130-e133. doi: 10.1111/bjh.16556. Epub 2020 Mar 6. PMID: 32141061.
4. Pasca S, Ambaglio C, Rocino A, Santoro C, Cantori I, Zanon E; FAIR Study Group. Combined use of antifibrinolytics and activated prothrombin complex concentrate (aPCC) is

Versione 2.0 del 20-04-2021

This study protocol has been written and will be conducted in respect of the Helsinki Declaration, of Good Clinical Practice and of applicable national regulations



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Sede legale: Via del Vespro n.129 - 90127 Palermo
CF e P.IVA: 05841790826

UOC EMATOLOGIA (18.01)

Direttore Prof. Sergio Siragusa
Via del Vespro n 129
Tel. 091.655.4519 - 4500
Email: ematologia@policlinico.pa.it
Pec: protocollo.acup@pec.policlinicogiaccione.it
Web: www.policlinico.pa.it

not related to thromboembolic events in patients with acquired haemophilia A: data from FAIR Registry. *J Thromb Thrombolysis*. 2019 Jan;47(1):129-133. doi: 10.1007/s11239-018-1750-y. PMID: 30267246.

5. Napolitano M, Siragusa S, Mancuso S, Kessler CM. Acquired haemophilia in cancer: A systematic and critical literature review. *Haemophilia*. 2018 Jan;24(1):43-56.
6. Zanon E, Pasca S, Siragusa S, Napolitano M, Santoro C, Marni L, Rocino A; FAIR Study Group. Low dose of aPCC after the initial treatment in acquired haemophilia A is useful to reduce bleeding relapses: Data from the FAIR registry. *Thromb Res*. 2019 Feb;174:24-26.



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

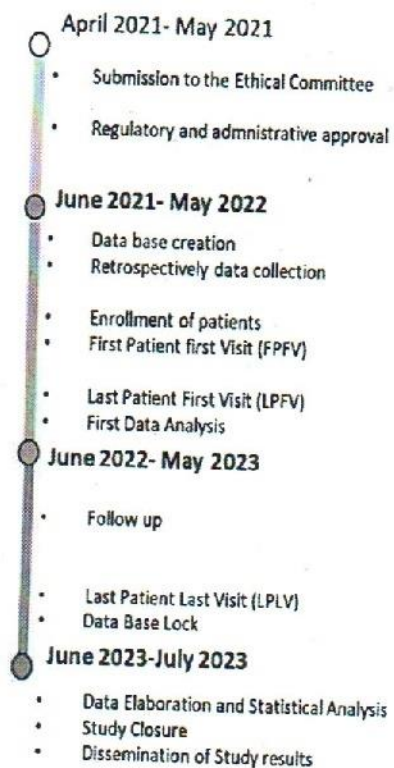
Sede legale: Via del Vespro n.129 - 90127 Palermo
CF e P.IVA: 05841790626

UOC EMATOLOGIA (18.01)

Direttore Prof. Sergio Siragusa
Via del Vespro n 129
Tel. 091.655.4519 - 4500
Email: ematologia@policlinico.pa.it
Pec: protocollo_aoup@pec.policlinicogiaccone.it
Web: www.policlinico.pa.it

Appendix 1

Study Timeline



Versione 2.0 del 20-04-2021

This study protocol has been written and will be conducted in respect of the Helsinki Declaration, of Good Clinical Practice and of applicable national regulations



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Sede legale: Via del Vespro n.129 - 90127 Palermo
CF e P.IVA: 05841790826

UOC EMATOLOGIA (18.01)

Direttore Prof. Sergio Siragusa
Via del Vespro n 129
Tel. 091.655.4519 - 4500
Email: ematologia@policlinico.pa.it
Pec: protocollo.acup@pec.policlinicopa.it
Web: www.policlinico.pa.it

ALL. 6 A BIS

From: Stefania Maniscalco Gallietti <mgal.1ie@gmail.com>
Sent: Monday, January 18, 2021 3:44 PM
To: Di Martino, Gennaro <Gennaro.DiMartino@raklands.com>
Cc: Mariasanta Napolitano <mariasanta.napolitano@unipa.it>
Subject: Study Synopsis Ematologia Policitemica Palermo PI Prof. Siragusa

Re: schiavo that this email came from outside Raklands / お知らせ：社外から送信されたメールです

Gentilissimo,

Vi inoltriamo in allegato la sintesi dello studio "Long term clinical management of patients with Acquired Hemophilia A: an Observational Study" PI Prof. Siragusa. Restiamo in attesa di un vostro riscontro.

Grazie mille
Stefania Maniscalco Gallietti

Data Manager
U.O.C. Ematologia
Policlinico Paolo Giaccone Palermo

AM. G A T&R



Better Health, Brighter Future

Roma, 19/03/2021

Spett.le
Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" Palermo
Via del Vespro, 129
90127 Palermo

Alla c.a. Dr. Siragusa Sergio

e p.c: Ing. Caltagirone Alessandra

Lettera raccomandata A/R anticipata via email: Stefania Maniscalco Galletti mgal.ste@gmail.com; Sergio Siragusa sergio.siragusa@unipa.it; Mariasanta Napolitano mariasanta.napolitano@unipa.it

Oggetto: Disponibilità a sostenere i costi connessi allo studio no profit dal titolo "Long-term clinical management of patients with Acquired Haemophilia A: Observational Study" ("Studio")

Spettabile Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" Palermo,

con la presente riscontriamo la Vostra richiesta del 18/01/2021.

Con riferimento allo Studio dal titolo: "Long-term clinical management of patients with Acquired Haemophilia A: Observational Study" di cui il Vostro Spettabile Ente sarà Promotore e Sponsor, siamo a confermare la nostra disponibilità ad erogare la somma di € 44.000,00.

Takeda si impegna a:

- ✓ perfezionare la propria disponibilità attraverso la sottoscrizione di un formale contratto tra le Parti;
- ✓ erogare il contributo sopra citato nei modi e termini che ci avete indicato nella Vostra richiesta.

Resta inteso che il versamento della suddetta somma e la formalizzazione della relativa bozza contrattuale tra le nostre Parti è subordinato all'ottenimento del parere favorevole allo Studio da parte del competente

Takeda Italia S.p.A.

Società con socio unico
Sede Legale
Via Elio Vittorini, 129 00144 Roma
Tel. +39 06 502601
Fax +39 06 5011709

Part.IVA, Cod.Fisc. e N° ISC. Reg. Imp. Roma 00696360155
CAP.SOC. € 11.250.000,00 i.v. - N° REA 1356432
Società soggetta all'attività di direzione e coordinamento di
Takeda Pharmaceutical Company Limited
con sede in 1-1, Doshomachi 4 - chome, Chuo-ku
Osaka, 5408645, Giappone



Better Health, Brighter Future

Comitato Etico. Resta inteso, inoltre, che il Vostro Ente in qualità di Promotore e Sponsor dello Studio dovrà chiaramente indicare al Comitato Etico il supporto fornito da Takeda Italia, producendo la bozza del contratto e richiamando, in particolare, l'attenzione del Comitato sugli eventuali "payment schedule". Precisiamo ed espressamente conveniamo che l'utilizzo del supporto fornito non precostituisce per la nostra Società alcun diritto di proprietà dei dati né vincoli all'autonoma pubblicazione degli stessi da parte del Promotore/Sponsor dello Studio, né influenzerà in alcun modo l'autonomia scientifica, tecnica e procedurale dello sperimentatore Responsabile nella conduzione dello Studio.

La presente dichiarazione di disponibilità viene rilasciata al Vostro Ente solo per le finalità tecnico-amministrative legate alle procedure di approvazione dello Studio da parte del competente Comitato Etico.

RingraziandoVi per l'attenzione, inviamo distinti saluti.

Takeda Italia S.p.A.
Dott. Alfonso Gentile
(Direttore Medico e Procuratore Speciale)

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Gentile", written over a horizontal line.

AL. 5 AQUARON

Ver. 19/03/2019

**DICHIARAZIONE ENTE PROMOTORE/SPONSOR
(SOP Studi no profit)**

- Denominazione Ente: Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" Palermo

- Indirizzo: Via del Vespro 129, 90127 Palermo PA

- C.F. 05841790826

- P.IVA 05841790826

- Legale Rappresentante: Ing. Alessandro Caltagirone

munito dei necessari poteri in virtù di DA. O. SPP DEL 1.7.2020

Il legale rappresentante dell'Ente come sopra denominato consapevole delle sanzioni penali richiamate dall'art. 76 del DPR 28.12.2000 n. 445 in caso di dichiarazioni non veritiere di cui al DPR del 28.12.2000 n. 445, ai sensi e per gli effetti dell'art. 47 del citato DPR 445/2000, sotto la propria responsabilità

DICHIARA

<p>che Ente <u>non è un centro</u> coinvolto in uno studio clinico ("Studio"), promosso/sponsorizzato da Takeda Italia o da altre società del Gruppo Takeda e che non ha cointeressenze di tipo economico con Takeda Italia e/o con il Gruppo Takeda</p> <p style="text-align: right;"><input type="checkbox"/></p>	<p>che Ente <u>è un centro</u> coinvolto in uno studio clinico ("Studio"), promosso/sponsorizzato da Takeda Italia o da altre società del Gruppo Takeda</p> <p>Indicare protocollo dello Studio: OBIZUR EU PASS 241501 Sperimentatore Principale: Prof. Sergio Siragusa</p> <p>Nome Affiliata Takeda: Takeda global <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Indicare protocollo dello Studio: AHEAD- 061001 Sperimentatore Principale: Prof. Sergio Siragusa Nome Affiliata Takeda: Takeda Global</p>
<p>che Ente <u>non è già promotore/sponsor</u> di uno studio no profit finanziato (DM 17.12.2004) da Takeda Italia o da altre società del Gruppo Takeda</p> <p style="text-align: right;"><input checked="" type="checkbox"/></p>	<p>che Ente <u>è già promotore/sponsor</u> di uno studio no profit finanziato (DM 17.12.2004) da Takeda Italia o da altre società del Gruppo Takeda</p> <p style="text-align: right;"><input type="checkbox"/></p> <p>Indicare protocollo dello Studio: _____ Sperimentatore Principale: _____ Nome Affiliata Takeda: _____</p>
<p>che Ente se HCO <u>non è una stazione appaltante</u> con una gara in fase di aggiudicazione che vede la partecipazione di Takeda tra i partecipanti</p> <p style="text-align: right;"><input checked="" type="checkbox"/></p>	<p>che Ente se HCO <u>è una stazione appaltante</u> con una gara in fase di aggiudicazione che vede la partecipazione di Takeda tra i partecipanti</p> <p style="text-align: right;"><input type="checkbox"/></p> <p>Indicare riferimenti gara: _____</p>
<p>che Ente <u>non ha richiesto né ricevuto donazioni</u> da Takeda negli ultimi 12 mesi</p> <p style="text-align: right;"><input checked="" type="checkbox"/></p>	<p>che Ente <u>ha richiesto né ricevuto donazioni</u> da Takeda negli ultimi 12 mesi</p> <p style="text-align: right;"><input type="checkbox"/></p> <p>Indicare riferimenti contributo liberale: _____</p>

<p>che la richiesta di finanziamento dell'Ente a Takeda dello studio no profit è <u>conforme</u> al DM 17.12.2004, alle procedure, regolamenti, atti interni dell'Ente (a titolo esemplificativo: Protocollo di legalità; Piano per la prevenzione della corruzione ecc.)</p> <p style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></p>	
<p>che Ente, consapevole dei requisiti di cui al DM 17.12.2004, si impegna a richiedere tutte le necessarie autorizzazioni al competente Comitato Etico (CE) informando e rendendo edotto il CE del finanziamento del soggetto privato (azienda farmaceutica) sottoponendo allo stesso la bozza del contratto e portando all'attenzione del CE le modalità del finanziamento (tranche di pagamento/milestones etc.)</p>	

Il Commissario Straordinario
Ing. Alessandro Capagirone
Firma Legale Rappresentante: 

Data: 19.03.2021

AUTODICHIARAZIONE per Studi no profit

Il sottoscritto nome e cognome SERGIO SIRAGUSA nato il 30-04-1968 a CATANIA
 tel. / cell. 3356370881
 Indirizzo privato Via F. So. Lo Scauro 16 cap 90144
 città PA prov. _____
 Qualifica PURF OKD.
 c/o (indicare Ente) Unipa
 C.F. 5085066207003510 P.IVA _____

consapevole delle sanzioni penali richiamate dall'art. 76 del DPR 28.12.2000 n. 445 in caso di dichiarazioni non veritiere di cui al DPR del 28.12.2000 n. 445, ai sensi e per gli effetti dell'art. 47 del citato DPR 445/2000, sotto la propria responsabilità

DICHIARA

(barrare con una crocetta la casella accanto al proprio status professionale scegliendo tra le seguenti 5 opzioni e completare, ove richiesto, a dx del form):

Libero Professionista	<input type="checkbox"/>	Di non essere dipendente di alcun Ente Pubblico
altro (specificare)		
Universitario a tempo definito	<input type="checkbox"/>	Di essere dipendente universitario a tempo definito
Dipendente SSN extramurario	<input type="checkbox"/>	Di essere dipendente di Ente Pubblico Ente _____ Ufficio Competente _____ Via _____ n. _____ Città _____ Prov. _____
Dipendente SSN intramurario	<input checked="" type="checkbox"/>	Di essere dipendente di Ente Pubblico Ente: <u>AGOP. "PAOLO-GIACONE"</u> Ufficio Competente <u>/</u> Via <u>DEL VEIPNO</u> n. <u>129</u> Città <u>PALEMO</u> Prov. <u>DA</u> <u>90127</u>

Universitario a tempo pieno <input checked="" type="checkbox"/>	Di essere dipendente di Università a tempo pieno Ente <u>UNIVERSITÀ ^{UNIPA} DEGLI STUDI DI PALERMO</u> Ufficio Competente _____ Via <u>PIAZZA MARINA</u> n. <u>61</u> Città <u>PALERMO</u> Prov. <u>90183 PA</u> In caso di incarichi di consulenza, prendo atto che il conferimento dell'incarico è subordinato esclusivamente all'ottenimento dell'autorizzazione di cui sopra, di cui vi darò immediatamente comunicazione.
(per le seguenti 4 opzioni barrare SI o NO con una crocetta e completare, ove richiesto, a dx del form):	
Ex Dipendente di Pubblica Amministrazione <input type="checkbox"/> Si <input checked="" type="checkbox"/> NO	Di non trovarsi, ai sensi e per le finalità di cui all'art. 1 comma 42 della Legge 6 novembre 2012 n. 190, in posizione di incompatibilità a svolgere l'attività richiesta in quanto, negli ultimi 3 anni di servizio, non ho esercitato poteri autoritativi o negoziali per conto delle Pubbliche Amministrazioni di cui Takeda Italia S.p.A. è stata destinataria.
Membro di Commissioni tecniche scientifiche in ambito sanitario <input type="checkbox"/> Si <input checked="" type="checkbox"/> NO	Di essere un membro o di essere stato un membro negli ultimi tre anni di commissioni tecnico scientifiche o comitati sui prezzi e rimborsi dei farmaci o di aver ricoperto incarichi nelle commissioni afferenti alle gare ospedaliere
Dipendente di azienda farmaceutica <input type="checkbox"/> Si <input checked="" type="checkbox"/> NO	Di essere o essere stato negli ultimi 5 anni dipendente di azienda farmaceutica <p style="text-align: center;">NO</p>
Membro di Società scientifiche/Associazioni senza scopo di lucro che operano in aree collegate al settore della sanità <input checked="" type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> NO	Di essere membro della seguente società scientifica: <u>SIE</u> Di essere un socio dell'Associazione e/o ONLUS: <u>NO</u>

Inoltre, consapevole che il **conflitto di interessi** è una condizione che si verifica quando risulta, anche potenzialmente, compromessa l'imparzialità richiesta al dipendente di una pubblica amministrazione (p.a.), che, nell'esercizio del potere decisionale, può anteporre interessi personali o professionali in conflitto con interessi pubblici (es: influenzare il risultato di una decisione non più preordinata al perseguimento di un interesse della p.a. ma al raggiungimento di un beneficio di un soggetto privato);

Consapevole, altresì, che in virtù dell'art. 6 bis della legge 241/1990 e degli artt. 3 e 7 del DPR 62/2013 (cd. Codice di comportamento dei dipendenti pubblici): "il responsabile del procedimento e i titolari degli uffici competenti ad adottare pareri, valutazioni tecniche, atti endo-procedimentali e provvedimenti finali devono astenersi in caso di conflitto di interessi, segnalando ogni situazione di conflitto, anche potenziale"

ALTRESI' DICHIARA

- di ricoprire all'interno della propria amministrazione un ruolo tale da trovarsi in una situazione di conflitto di interessi anche solo potenziale rispetto ad eventuali atti/procedimenti/pareri/ valutazioni che possono riguardare Takeda;
- di ricoprire all'interno della propria amministrazione un ruolo tale da non trovarsi in una situazione di conflitto di interessi anche solo potenziale rispetto ad eventuali atti/procedimenti/pareri/ valutazioni che possono riguardare Takeda

INOLTRE

qualora coinvolto in qualità di Principal Investigator o Coordinator locale in uno studio clinico ("Studio"), promosso/sponsorizzato ovvero supportato/finanziato da Takeda Italia o da altre società del Gruppo Takeda ("Takeda"), consapevole degli adempimenti in merito alle dichiarazioni sul potenziale conflitto di interessi di cui all'art. 6, comma 4, del D.lgs. n. 52/2019, si impegna a comunicare a Takeda Italia l'eventuale valutazione ostativa da parte del Comitato Etico.

Firma: _____

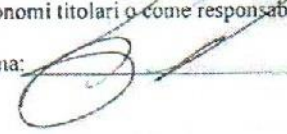


Data: 18-03-2021

AUTORIZZA

Takeda Italia S.p.A. Titolare del trattamento, al trattamento dei dati contenuti nel presente modulo al fine della gestione di incarichi di consulenza ivi compresa la comunicazione a terzi a tali fini indicati da Takeda Italia che agiranno come autonomi titolari o come responsabili esterni del trattamento.

Firma: _____



Data: 18-03-2021

ALLEGATO B

FINANZIAMENTO E MODALITA' DI EROGAZIONE (cd: MILESTONES di finanziamento)

Milestones di finanziamento:

l'Ente ha richiesto a TAKEDA un finanziamento di € 44.550,00 (quarantaquattromilacinquecentocinquantaeuro/00) da erogare come segue:

(a) un primo pagamento per un importo di € 25.000,00 sarà effettuato entro sessanta (60) giorni dalla ricezione da parte di Takeda di copia del parere favorevole allo Studio da parte del CCE; con conseguente sigla della convenzione tra le parti;

(b) un secondo pagamento per un importo di € 10.000,00 sarà effettuato entro sessanta (60) giorni dalla ricezione di una conferma scritta da parte di Takeda fornita dall'INVESTIGATORE della conclusione del primo anno di osservazione dello studio con inizio analisi preliminare dei dati.

(c) un terzo pagamento per un importo di € 9.550,00 sarà effettuato entro sessanta (60) giorni dalla ricezione di una conferma scritta da parte di Takeda fornita dall'INVESTIGATORE della conclusione dello studio e delle annesse attività.

ALLEGATO C

FINANZIAMENTO-BUDGET SCHEDULE -FMV-

Study Budget Schedule
NSR-2021-200038 PI: Prof. Sergio Siragusa

Cost	Description	Unit Type	# of Units	Currency	Takeda supported	Pass-Through Cost	Approved Unit Price	Approved Total Amount
Sub Investigator (Dott.ssa Mariasanta Napolitano)	Patients enrollment, Analysis of clinical parameters, Supervision of statistical analysis	Per Hour	15	€ 90.00	X		€ 90.00	€ 1,350.00
Study Coordinator (Dott.ssa Cristina Riggio)	Global coordination and project supervision	Per Hour	180	€ 80.00	X		€ 80.00	€ 14,400.00
Data Manager (Dott.ssa Stefania Maniscalco Gallecti)	Patients enrollments contributions and visits monitoring, Data entry and management, contribution to the statistical analysis and report	Per Hour	180	€ 80.00	X		€ 80.00	€ 14,400.00
Psychologist (Dott.ssa Maria Francesca Mansueto)	Patients support, mental and well being assessment; to finalize the patient quality of life evaluation as included in the Protocol	Per Hour	180	€ 80.00	X		€ 80.00	€ 14,400.00
Baseline Visit	Demographic, Disease and bleed history data collection; current treatment and concomitant medication; adverse event and surgeries; Physical examination, Joint Health, Lab exams.		25	€ 240.00			€ 240.00	€ 6,000.00
Follow up Visit	Bleeding event Reporting, Physical examination, Joint Health and lab exams.		150	120			€ 120.00	€ 18,000.00
HrQoL Questionnaire			125	€ 24.00			€ 24.00	€ 3,000.00
Sub Investigator	Patients enrollment, performing Visits	Per hour	100	€ 80.00			€ 80.00	€ 8,000.00
Statistician	Statistical analysis		20	€ 80.00			€ 80.00	€ 1,600.00
Dissemination	Congress registration and travel support, publication fees		2	€ 1,600.00			€ 1,600.00	€ 3,200.00
Overheads	percentage			15%			15%	€ 5,970.00
Total study budget								€ 90,320.00
Takeda supported approved								€ 41,550.00



Takeda Italia S.p.A.

Ver. 17/02/2016

ALLEGATO D

DATI DELL'ENTE

Sede Legale Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" Via del Vespro, 129

C.A.P. - CITTA' E PROVINCIA 90127 Palermo

C.F. 05841790826

P.I. 05841790826

NOME BANCA Banca Nazionale del Lavoro S.p.A., Sede di Via Roma n. 297 - c/c 218030

ABI (5 cifre) 01005

CAB (5 cifre) 04600

NR. CONTO CORRENTE (12 caratteri) 000000218030

NOME INTESTATARIO Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone", Palermo

CIN (1 lettera) P

IBAN (27 caratteri) IT86P0100504600000000218030

Certificato di completamento

ID busta: AB62A99469FC47748534771F5B3365DA

Stato: Recapitato

Oggetto: Please DocuSign: Siragusa Convenzione_AOU_P,_GIACCONE_docuSign.pdf

Busta d'origine:

Pagine documento: 50

Firme: 0

Creatore busta:

Pagine certificato: 4

Iniziali: 0

Barbara Gubernari

Firma guidata: Abilitato

40 Landsdowne Street

Timbro ID busta: Abilitato

Cambridge, MA 02139

Fuso orario: (UTC+09:00) Osaka, Sapporo, Tokyo

Barbara.Gubernari@takeda.com

Indirizzo IP: 165.225.203.55

Verifica record

Stato: Originale

Proprietario: Barbara Gubernari

Posizione: DocuSign

21/07/2021 23:17:07

Barbara.Gubernari@takeda.com

Firmatario - Eventi**Firma****Timestamp**

Alessandro Caltagirone

convenzioni.sperimentazioni@policlinico.pa.it

Livello di protezione: E-mail, Autenticazione account (nessuna)

Inviato: 21/07/2021 23:18:23

Visualizzato: 26/07/2021 17:55:15

Record elettronico e divulgazione della firma:

Accettato: 26/07/2021 17:55:15

ID: 9d164978-9921-4c43-a99b-23013a0e5e98

Firmatario di persona - Eventi**Firma****Timestamp****Editor - Eventi di recapito****Stato****Timestamp****Agente - Eventi recapito****Stato****Timestamp****Recapito intermedio - Eventi****Stato****Timestamp****Recapito consegna certificata - Eventi****Stato****Timestamp****Copia nascosta - Eventi****Stato****Timestamp****Firma come testimone gli eventi****Firma****Timestamp****Pubblico ufficiale - Eventi****Firma****Timestamp****Riepilogo busta - Eventi****Stato****Data e ora**

Busta inviata

Con hash/Crittografato

21/07/2021 23:18:23

Consegna certificata

Controllo protezione eseguito

26/07/2021 17:55:15

Eventi di pagamento**Stato****Data e ora****Record elettronico e divulgazione della firma**

ELECTRONIC RECORD AND SIGNATURE DISCLOSURE

From time to time, Takeda Pharmaceuticals - Platform (we, us or Company) may be required by law to provide to you certain written notices or disclosures. Described below are the terms and conditions for providing to you such notices and disclosures electronically through the DocuSign system. Please read the information below carefully and thoroughly, and if you can access this information electronically to your satisfaction and agree to this Electronic Record and Signature Disclosure (ERSD), please confirm your agreement by selecting the check-box next to 'I agree to use electronic records and signatures' before clicking 'CONTINUE' within the DocuSign system.

Getting paper copies

At any time, you may request from us a paper copy of any record provided or made available electronically to you by us. You will have the ability to download and print documents we send to you through the DocuSign system during and immediately after the signing session and, if you elect to create a DocuSign account, you may access the documents for a limited period of time (usually 30 days) after such documents are first sent to you. After such time, if you wish for us to send you paper copies of any such documents from our office to you, you will be charged a \$0.00 per-page fee. You may request delivery of such paper copies from us by following the procedure described below.

Withdrawing your consent

If you decide to receive notices and disclosures from us electronically, you may at any time change your mind and tell us that thereafter you want to receive required notices and disclosures only in paper format. How you must inform us of your decision to receive future notices and disclosure in paper format and withdraw your consent to receive notices and disclosures electronically is described below.

Consequences of changing your mind

If you elect to receive required notices and disclosures only in paper format, it will slow the speed at which we can complete certain steps in transactions with you and delivering services to you because we will need first to send the required notices or disclosures to you in paper format, and then wait until we receive back from you your acknowledgment of your receipt of such paper notices or disclosures. Further, you will no longer be able to use the DocuSign system to receive required notices and consents electronically from us or to sign electronically documents from us.

All notices and disclosures will be sent to you electronically

Unless you tell us otherwise in accordance with the procedures described herein, we will provide electronically to you through the DocuSign system all required notices, disclosures, authorizations, acknowledgements, and other documents that are required to be provided or made available to you during the course of our relationship with you. To reduce the chance of you inadvertently not receiving any notice or disclosure, we prefer to provide all of the required notices and disclosures to you by the same method and to the same address that you have given us. Thus, you can receive all the disclosures and notices electronically or in paper format through the paper mail delivery system. If you do not agree with this process, please let us know as described below. Please also see the paragraph immediately above that describes the consequences of your electing not to receive delivery of the notices and disclosures electronically from us.

How to contact Takeda Pharmaceuticals - Platform:

You may contact us to let us know of your changes as to how we may contact you electronically, to request paper copies of certain information from us, and to withdraw your prior consent to receive notices and disclosures electronically as follows:

To contact us by email send messages to: ad.ministrayter@mail.com

To advise Takeda Pharmaceuticals - Platform of your new email address

To let us know of a change in your email address where we should send notices and disclosures electronically to you, you must send an email message to us at ad.ministrayter@mail.com and in the body of such request you must state: your previous email address, your new email address. We do not require any other information from you to change your email address.

If you created a DocuSign account, you may update it with your new email address through your account preferences.

To request paper copies from Takeda Pharmaceuticals - Platform

To request delivery from us of paper copies of the notices and disclosures previously provided by us to you electronically, you must send us an email to ad.ministrayter@mail.com and in the body of such request you must state your email address, full name, mailing address, and telephone number. We will bill you for any fees at that time, if any.

To withdraw your consent with Takeda Pharmaceuticals - Platform

To inform us that you no longer wish to receive future notices and disclosures in electronic format you may:

i. decline to sign a document from within your signing session, and on the subsequent page, select the check-box indicating you wish to withdraw your consent, or you may;

ii. send us an email to ad.ministrayter@mail.com and in the body of such request you must state your email, full name, mailing address, and telephone number. We do not need any other information from you to withdraw consent.. The consequences of your withdrawing consent for online documents will be that transactions may take a longer time to process..

Required hardware and software

The minimum system requirements for using the DocuSign system may change over time. The current system requirements are found here: <https://support.docusign.com/guides/signer-guide-signing-system-requirements>.

Acknowledging your access and consent to receive and sign documents electronically

To confirm to us that you can access this information electronically, which will be similar to other electronic notices and disclosures that we will provide to you, please confirm that you have read this ERSD, and (i) that you are able to print on paper or electronically save this ERSD for your future reference and access; or (ii) that you are able to email this ERSD to an email address where you will be able to print on paper or save it for your future reference and access. Further, if you consent to receiving notices and disclosures exclusively in electronic format as described herein, then select the check-box next to 'I agree to use electronic records and signatures' before clicking 'CONTINUE' within the DocuSign system.

By selecting the check-box next to 'I agree to use electronic records and signatures', you confirm that:

- You can access and read this Electronic Record and Signature Disclosure; and
- You can print on paper this Electronic Record and Signature Disclosure, or save or send this Electronic Record and Disclosure to a location where you can print it, for future reference and access; and
- Until or unless you notify Takeda Pharmaceuticals - Platform as described above, you consent to receive exclusively through electronic means all notices, disclosures, authorizations, acknowledgements, and other documents that are required to be provided or made available to you by Takeda Pharmaceuticals - Platform during the course of your relationship with Takeda Pharmaceuticals - Platform.