

ACCORDO PER CONTRIBUTO LIBERALE PER SPERIMENTAZIONE CLINICA
AI SENSI DEL D.M. 30/11/2021

TRA

RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA E FARMACEUTICA S.p.A., con sede legale in via Civitali, 1 – 20148 Milano, codice fiscale/p IVA 00748210150, in persona in persona di Benoit Slavicek, VP Southern Europe SPC Region (di seguito denominato, l’**“Erogatore”** ovvero **“Recordati”**)

E

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico **“Paolo Giaccone”** di Palermo (d’ora innanzi denominato/a **“Ente”**), con sede legale in Palermo Via del Vespro 129 C.F. e P. IVA n. 05841790826, in persona della Direttrice Generale, Dott.ssa Maria Grazia Furnari, munita di idonei poteri di firma del presente atto

(Recordati e l’Ente, singolarmente anche indicati come la **“Parte”** e, collettivamente, come le **“Parti”**)

PREMESSO CHE

- a) il Promotore risponde ai requisiti fissati dall’art.1, comma 2 lettera a) del D.M. 30/11/2021 sulle **“Misure volte a facilitare e sostenere la realizzazione degli studi clinici di medicinali senza scopo di lucro e degli studi osservazionali e a disciplinare la cessione di dati e risultati di sperimentazioni senza scopo di lucro a fini registrativi, ai sensi dell’art. 1, comma 1, lettera c), del decreto legislativo 14 maggio 2019, n. 52.”**, (il **“DM”**);
- b) il Promotore ha progettato in maniera autonoma e indipendente uno studio clinico **“proof of concept”** denominato **“Influence of Lercanidipine on renal, metabolic and cardiovascular (CV) parameters of subjects attending an ambulatory of Nephrocardiology.”**, (**“Influenza della lercanidipina sui parametri renali, metabolici e cardiovascolari in soggetti affetti da sindrome cardiorenale di tipo 2 e 4 afferente all’ambulatorio di nefrocardiologia”**) allo scopo di valutare l’impatto di Lercanidipina su parametri renali, metabolici e cardiovascolari di pazienti in trattamento presso un ambulatorio di Nefrocardiologia (lo **“Studio”**). La bozza del protocollo dello Studio nella sua stesura più avanzata disponibile è riportata in allegato A al presente Contratto;
- c) lo Studio avrà avvio indicativamente a maggio 2026 e sarà condotto presso l’UOSD di Nefrologia e Dialisi sotto la responsabilità ed il coordinamento della Prof.ssa Caterina Carollo in qualità di Responsabile Scientifico;
- d) il Promotore, che è tenuto a presentare idonea dichiarazione relativa al conflitto di interesse presso il comitato etico competente (**“Comitato Etico”**), ha manifestato il proprio interesse a ricevere un’erogazione di fondi nel rispetto dell’autonomia scientifica e procedurale del Responsabile Scientifico, come previsto dall’art. 2, commi 6 e 7 del DM;
- e) il Promotore altresì dichiara di aver eseguito le attività opportune per ottenere ogni autorizzazione in vista del supporto finanziario di Recordati ed in particolare l’approvazione del Comitato Etico Locale Palermo 1 del 17/02/2026 per la conduzione dello Studio
- f) lo Studio sarà svolto nel pieno rispetto delle leggi e regolamenti applicabili, inclusi, ad esempio, il **“Trattato di Helsinki”** e successivi eventuali emendamenti, dalle norme di **“Good Clinical Practice”** (GCP) emanate dall’International Council for

Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use - ICH, in attuazione di quanto prevede inoltre la Convenzione del Consiglio d'Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano nell'applicazione della biologia e della medicina fatta ad Oviedo il 4 aprile del 1997, le disposizioni in tema di trattamento dei dati personali vigenti e, infine, i contenuti dei codici italiani di deontologia medica delle professioni sanitarie e dei regolamenti vigenti in materia (incluso il decreto legislativo, 24 giugno 2003, n. 211) (il "Trattato di Helsinki", le disposizioni di legge e regolamentari nazionali e sovranazionali incluso il Regolamento UE 536/2014 e quelle sopra citate, nonché gli standard di settore tutti questi, congiuntamente, la "**Legge Applicabile**");

- g) alla luce delle precedenti premesse ed in linea con l'attività di ricerca e di sviluppo scientifico di particolare interesse di Recordati, quest'ultima intende contribuire allo Studio mediante un supporto finanziario massimo di euro 24.225,00 a parziale copertura delle spese della sperimentazione.
- h) lo Studio è finalizzato al miglioramento della pratica clinica quale parte integrante dell'assistenza sanitaria e non a fini industriali;
- i) il Promotore ed Responsabile Scientifico, che dichiarano, ciascuno per se stesso, di possedere le specifiche competenze tecniche e scientifiche al fine della conduzione e completamento dello Studio, e l'Erogatore per quanto di sua competenza intendono quindi impegnarsi, ognuno per sé stesso, ai termini e condizioni di seguito indicati.

Tutto ciò premesso, che, insieme agli allegati al presente contratto ("Contratto"), formano parte integrante e sostanziale del medesimo Contratto,

SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE:

Art 1. Contributo dell'Erogatore allo Studio

- 1.1 Il Promotore ed il Responsabile Scientifico si impegnano a svolgere lo Studio. Ai fini della conduzione dello Studio, l'Erogatore verserà al Promotore un contributo economico complessivo di Euro 24.225,00 (ventiquattromiladuecentoventicinque/00) (il "**Contributo**") in tre versamenti secondo le seguenti modalità:
 - a) Euro 7.268,00 (settemiladuecentosessanta/00) alla firma del presente Contratto, previo ottenimento dell'approvazione della conduzione dello Studio con specifico riferimento al protocollo dal contenuto sostanzialmente non dissimile dalla bozza allegata al presente contratto (il "**Protocollo**") da parte del Comitato Etico.
 - b) Euro 9.689,00 (novemilaseicentoottantanove/00) entro tre mesi dall'inizio dello Studio, a condizione che il Responsabile Scientifico abbia informato l'Erogatore circa la regolare conduzione dello Studio in conformità al Protocollo e che sia conclusa positivamente la relativa fase di arruolamento dei 450 pazienti;
 - c) Euro 7.268,00 (settemiladuecentosessantotto/00) entro il 31 Dicembre 2026, a condizione che il Responsabile Scientifico abbia inviato all'Erogatore una relazione finale relativa alla conclusione dello Studio in conformità al Protocollo, incluso il rispetto delle relative tempistiche;
- 1.2 Ciascun versamento del Contributo – risultando la carenza corrispettiva di cui all'art. 3 del D.P.R. 633/1972 non sarà imponibile Iva – sarà versata dall'Erogatore dietro presentazione di nota ai fini giustificativi del relativo ammontare da parte del Promotore (coordinate bancarie utili per il versamento):

BANCA NAZIONALE DEL LAVORO S.P.A. SEDE VIA ROMA N. 297 C/C 218030
AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO "PAOLO GIACCONE"
COORDINATE NAZIONALI:

CIN: P

CAB:04600

ABI: 01005

COORDINATE INTERNAZIONALI:

IBAN: IT86P0100504600000000218030 SIC

SWIFT: BNLIITRR

Per ogni informazione relativa alla fatturazione degli studi clinici si prega contattare la Dott.ssa Rosaria Mosca al seguente numero telefonico 091 6555535 –e-mail: rosaria.mosca@policlinico.pa.it

Art. 2. Gestione dello Studio

- 2.1 Ogni attività inerente lo Studio – ivi compresi la messa a disposizione di apparecchiature, personale e strutture idonee, l'approvvigionamento del farmaco in sperimentazione, il monitoraggio e la gestione dei dati, nonché gli adempimenti in materia di polizze assicurative, in conformità ai requisiti minimi del DM 14 luglio 2009 – sarà di esclusiva competenza dello Responsabile Scientifico e del Promotore, senza alcuna interferenza o responsabilità di Recordati.
- 2.2 Ogni attività dello Studio, ed in particolare il reclutamento dei pazienti, dovrà essere condotta nel più scrupoloso rispetto del Protocollo, nel pieno rispetto della Legge Applicabile e dei principi etici e standard di comportamento propri della professione medica. Il Promotore si impegna a procedere ad ogni opportuna comunicazione al Comitato Etico ovvero altra autorità competente, anche interna all'Ente, che dovesse essere richiesta ai sensi della Legge Applicabile, fornendone tempestivamente copia a Recordati.
- 2.3 Il Promotore si impegna a comunicare trimestralmente per iscritto a Recordati l'avanzamento delle attività e/o gli aggiornamenti dello Studio. Se, per qualsiasi motivo, lo Studio non fosse completato, il Promotore sarà comunque tenuto a comunicare i risultati raggiunti a Recordati, oltre alla cessazione anticipata delle attività dello Studio.
- 2.4 Se lo Studio non dovesse, per qualsiasi motivo, essere completato il Promotore avrà l'obbligo di restituire la porzione di Contributo non utilizzato. Qualora lo Studio non venisse completato per negligenza o colpa del Promotore e/o del Responsabile Scientifico o del personale da questi coinvolto nello Studio, l'Ente sarà tenuto a restituire integralmente all'Erogatore l'importo ricevuto a titolo di Contributo.
- 2.5 Le parti si danno atto che ai sensi del Regolamento UE n. 536/2014 è previsto che le informazioni sulle sperimentazioni cliniche debbano essere rese disponibili al pubblico dal Promotore tramite la piattaforma predisposta, salvo che ricorrano ragioni di riservatezza (protezione dei dati personali; protezione di informazioni commerciali di carattere riservato; protezione delle comunicazioni riservate tra gli Stati membri nella preparazione della loro valutazione; protezione della supervisione della sperimentazione clinica da parte degli Stati membri). A tal fine l'Ente, con riferimento alle informazioni ricevute dall'Erogatore ed alle informazioni circa il prodotto utilizzato nell'ambito dello Studio potenzialmente qualificabili come informazioni commerciali confidenziali, si impegna a consultare l'Erogatore per valutare se e quali informazioni possano essere pubblicate e quali debbano essere omesse nel rispetto della Legge Applicabile.

Art. 3. Gestione dei dati dello Studio

- 3.1 Il Promotore è e resterà proprietario esclusivo di tutti i dati derivanti dallo Studio, inclusi diritti di proprietà industriale che possano sorgere in relazione allo svolgimento di attività nell'ambito dello Studio (insieme, i “**Dati**”).
- 3.2 Resta inteso in ogni caso che i Dati generati dalle analisi previste dal Protocollo non saranno utilizzati dal Responsabile Scientifico né dal Promotore a scopo commerciale, ma ai soli scopi di pubblicazione scientifica così come previsto dal successivo art. 4.
- 3.3 Qualora il Promotore, sia nel corso dello Studio sia a Studio concluso, intenda concedere a terzi qualsiasi diritto (anche parziale) sui Dati (inclusi diritti di proprietà industriale), dovrà informare tempestivamente per iscritto (la “**Comunicazione**”) Recordati, alla quale il Promotore si impegna a riconoscere un diritto di prelazione a titolo gratuito. Recordati potrà esercitare tale diritto entro 60 giorni dal ricevimento della Comunicazione, impegnandosi a sostenere e rimborsare le spese necessarie per l'eventuale riqualificazione dello Studio come attività con scopo di lucro e procedendo all'acquisto dei Dati secondo le modalità definite all'articolo 3 del D.M. 30/11/2021.

Art. 4. Pubblicazione dei risultati dello Studio

- 4.1 Prima della data prevista per ogni presentazione di pubblicazioni in merito allo Studio, il Responsabile Scientifico dovrà, con un preavviso di almeno 30 (trenta) giorni, informare l'Erogatore che potrà commentare i contenuti della pubblicazione.
Resta comunque inteso che (i) il Responsabile Scientifico potrà anche non prendere in considerazione i commenti forniti dall'Erogatore, salvo quando tali richieste e modifiche siano necessarie, ad esempio, ai fini della validità scientifica delle informazioni relative al farmaco oggetto di Studio e della suo corretto uso in conformità al Protocollo, della tutela della confidenzialità delle Informazioni (come di seguito definite), della protezione dei dati personali e della tutela della proprietà intellettuale.
- 4.2 Il Responsabile Scientifico garantisce altresì, che tutte le pubblicazioni avverranno nel rispetto delle disposizioni in materia di tutela della proprietà intellettuale ed industriale, oltre che nel rispetto della confidenzialità di qualunque eventuale informazione confidenziale dell'Erogatore, inclusi i termini del presente contratto ed informazioni segrete in merito ai prodotti od attività dell'Erogatore, nell'ambito del presente Contratto (“**Informazione**”).
- 4.3 L'Ente e il Responsabile Scientifico sono solidalmente responsabili della tenuta e conservazione della documentazione inerente allo Studio (fascicolo permanente “trial master file”) per il periodo di tempo e secondo le specifiche indicate dalle Leggi Applicabili (o per un periodo più lungo, qualora ciò sia richiesto da altre norme applicabili o da un accordo tra Ente e Recordati). Dopo lo spirare del termine suddetto, le parti potranno concordare le condizioni di un ulteriore periodo di conservazione.

Art. 5. Modifiche al Protocollo

- 5.1 In aggiunta all'impegno del Promotore affinché ogni modifica del Protocollo sia comunicata e/o approvata dagli organi competenti, in caso di modifiche sostanziali del Protocollo, che possano modificare l'obiettivo primario dello Studio, il Promotore informerà prontamente e per iscritto l'Erogatore il quale potrà a quel punto dichiarare di non avere interesse alla sovvenzione delle ulteriori o diverse attività ed ottenere quindi il rimborso delle somme versate a titolo di Contributo e non ancora utilizzate dall'Ente .

Art. 6. Informazioni confidenziali

- 6.1 Il Promotore ed il Responsabile Scientifico manterranno la più stretta confidenzialità sulle Informazioni ed useranno le stesse esclusivamente per finalità relative allo svolgimento delle attività riguardanti lo Studio. Fermo quanto previsto al precedente Art. 4, il Promotore, il Responsabile Scientifico ciascuno anche per conto dei suoi rispettivi dipendenti e collaboratori, si impegnano al rispetto degli obblighi di cui sopra fino a quando la relativa Informazione non diventi pubblica.

Art. 7. Durata

- 7.1 Il presente Contratto decorre dalla data della sua ultima sottoscrizione e rimarrà in vigore fino al completamento delle attività dello Studio, previsto per il 31 12 2026 restando inteso che gli obblighi di cui agli Artt. 4, 6, 7, 8 e 9 (nonché qualsiasi altra previsione del Contratto la cui validità si estende per natura oltre la validità del medesimo Contratto) sopravvivranno alla cessazione per qualsivoglia ragione del Contratto.
- 7.2 Il Promotore, qualora abbia motivo di ritenere che la prosecuzione dello Studio possa rappresentare un rischio non accettabile per la sicurezza e la salute dei pazienti, informerà senza ritardo l'Erogatore potendo interrompere le attività, salva la restituzione delle somme versate a titolo di Contributo e non ancora utilizzate dall'Ente.
- 7.3 In ogni caso, Recordati potrà risolvere il presente Contratto con effetto immediato, manifestando tale volontà mediante lettera raccomandata a.r. o PEC, qualora si verifichi una delle seguenti circostanze:
- i) lo Studio non abbia ottenuto l'approvazione da parte del Comitato Etico;
 - ii) lo Studio non sia stato avviato entro 12 mesi dalla sottoscrizione del presente Contratto;
 - iii) lo Studio sia interrotto anticipatamente per qualsiasi ragione, a condizione che tale circostanza sia attribuibile al Promotore;
 - iv) il Contributo o parte di esso sia utilizzato per scopi diversi rispetto a quelli previsti nel presente Contratto
- 7.4 E' inteso comunque che Recordati potrà risolvere il presente Contratto mediante comunicazione scritta con effetto immediato nel caso in cui il Promotore violi le Leggi Applicabili.

Art. 8. Trattamento dei dati personali delle parti contraenti

- 8.1 Le Parti dichiarano e garantiscono che tratteranno i dati personali necessari all'esecuzione del presente Contratto nel rispetto del Regolamento UE 679/2016 ("GDPR") e del D. Lgs. 196/2003 s.m.i. ("Normativa Privacy"). Il Promotore riconosce e prende atto di agire in qualità di titolare del trattamento dei dati personali dei pazienti reclutati nell'ambito dello Studio e di operare nel pieno rispetto della Normativa Privacy e, assumendosi la piena responsabilità di quanto qui dichiarato, si impegna a tenere Recordati indenne e manlevata da ogni pretesa e/o richiesta (spese legali incluse) che dovesse essere avanzata verso Recordati che dipenda o sia comunque connessa alla violazione o al mancato rispetto da parte del Promotore della normativa vigente sul trattamento dei dati personali in sede di conduzione dello Studio e delle attività ad esso correlate.

- 8.2 Ciascuna Parte, in qualità di autonomo titolare del trattamento, tratta i dati identificativi e di contatto dell'altra Parte (inclusi i dati di rappresentanti legali, direttori, collaboratori e/o di dipendenti della Parte coinvolti nel Contratto) per finalità di gestione ed esecuzione del presente Contratto. Il trattamento si fonda sulla necessità di adempiere ad un contratto o a misure precontrattuali adottate su richiesta delle Parti. I dati sono inoltre trattati adempiere ad eventuali obblighi di legge, ad esempio in materia amministrativa o fiscale, come previsto dalla normativa applicabile. I dati saranno trattati per l'intera durata del Contratto e successivamente per il termine ordinario di prescrizione dei diritti. Ciascuna Parte può esercitare i diritti riconosciuti dal GDPR (quali il diritto di accesso ai dati, di rettifica, cancellazione, opposizione, limitazione al trattamento, portabilità) contattando l'altra Parte ai recapiti indicati sopra e, per Recordati, anche all'indirizzo email: groupDPO@recordati.com. Ciascuna Parte può inoltre presentare un reclamo alla competente autorità di controllo (il Garante per la Protezione dei Dati Personali) o contattare l'autorità qualora l'esercizio dei diritti sia soggetto a ritardo, limitazione o esclusione dall'altra Parte.

Art. 9. Compliance

- 9.1 Le Parti si impegnano al rispetto della normativa anticorruzione.
- 9.2 Il Promotore dichiara di aver preso visione del Modello Organizzativo e del Codice Etico di Recordati, reperibile all'indirizzo http://www.recordati.it/rec_it/cg/compliance_programs/ e di non porre in essere azioni in contrasto con i principi in esso contenuti. Tale Codice, ancorché non materialmente allegato al presente Contratto, ne costituisce parte integrante e sostanziale. La violazione di quanto previsto nel D.Lgs. n. 231/2001 o di quanto disposto nel Modello Organizzativo o nel Codice Etico determinerà la risoluzione del presente Contratto ai sensi dell'art. 1456 c.c., nonché il risarcimento dei danni eventualmente subiti da Recordati.
- 9.3 Ai sensi e per gli effetti della L. n. 190 del 06 novembre 2012 ("Legge Anticorruzione") e sue successive modificazioni, il Promotore dichiara di avere adottato il Piano Triennale per la prevenzione della corruzione.
- 9.4 Il Promotore prende inoltre atto che Recordati provvederà alla pubblicazione sul proprio sito web di alcuni dati ed informazioni riguardanti i corrispettivi erogati all'Ente per l'esecuzione del Contratto in oggetto al fine di adempiere alle disposizioni del Codice Deontologico Farmindustria riguardanti trasferimenti di valore agli operatori e organizzazioni sanitarie.

Art. 10. Responsabilità – Farmacovigilanza - Assicurazione

- 10.1 E' inteso che l'Erogatore non avrà alcun rapporto con i pazienti arruolati nello Studio ed in caso di rivendicazioni od azioni da parte di questi, il Promotore sarà tenuto al risarcimento dei danni subiti dai pazienti e riconducibili alla partecipazione alla sperimentazione, indennizzando Recordati per ogni conseguenza pregiudizievole.
- 10.2 Il Promotore e lo Sperimentatore principale, avendo l'obbligo di tutelare la salute dei pazienti, quando ricorrano le circostanze, potranno adottare urgenti e adeguate misure a tutela della sicurezza dei pazienti, quali la sospensione temporanea dello Studio (interruzione del trattamento per i pazienti già coinvolti nella sperimentazione, ovvero interruzione dell'inclusione di nuovi soggetti), con le modalità previste dall'art. 38 del Regolamento UE n. 536/2014, fermo restando l'obbligo per il Promotore di informare immediatamente il Comitato Etico e l'Autorità Competente in merito ai nuovi eventi, alle

- 10.3 misure intraprese e al programma di provvedimenti da adottare, completando tempestivamente le procedure previste dalla Legge Applicabile.
- 10.3 Le Parti si impegnano comunque affinché le attività di farmacovigilanza relative al farmaco oggetto dello Studio siano svolte secondo la normativa europea di farmacovigilanza e secondo le Good Pharmacovigilance Practices.
- 10.4 In caso di informazioni sulla sicurezza dei farmaci, come la segnalazione di un evento/reazione avverso (“Adverse Drug Reaction”) e/o di una situazione speciale, l’Ente si impegna a informare Recordati, entro e non oltre un giorno lavorativo dalla data di report iniziale (“Date of Initial Report”) inoltrando per email un report dettagliato con le informazioni raccolte, la descrizione dell’evento e le richieste di informazione con le relative risposte all’indirizzo email icsr-recordatihq@recordati.it. Il suddetto termine si applica sia ai casi seri che a quelli non seri. Recordati darà conferma di avvenuta ricezione del report entro e non oltre un giorno lavorativo. In caso di mancata risposta da Recordati, l’Ente si impegna a verificare l’invio e ad effettuarlo nuovamente.
- In caso di richieste di informazioni che riguardano la sicurezza dei farmaci relativamente a "Product Quality Complaint", queste dovranno essere inviate all’indirizzo email: pqcomplaints@recordati.it. Per richieste di informazioni mediche, si prega di utilizzare l’indirizzo: med-info@recordati.it
- 10.5 Il Promotore
- (i) si occuperà del monitoraggio della sicurezza dello Studio e riferirà tutte le segnalazioni di casi, sia validi che non validi, inclusi gli eventi avversi gravi e non gravi correlati allo Studio, alle autorità regolatorie ed etiche competenti, nel pieno rispetto delle Leggi Applicabili e del Protocollo;
- (ii) comunicherà tempestivamente qualsiasi evento avverso correlato allo Studio a Recordati e rispetterà integralmente gli impegni previsti nel Drug Safety Management Plan (DSMP) / Piano di Gestione della Sicurezza del Farmaco, il cui modello è allegato come Allegato C.
- Tale piano include, tra l’altro, l’impegno dello Sperimentatore Principale a notificare alle autorità regolatorie ed etiche competenti qualsiasi evento avverso, sempre nel pieno rispetto delle Leggi Applicabili.
- 10.6 In quanto previsto dalle Leggi Applicabili, il Promotore è tenuto a stipulare un’adeguata polizza assicurativa per la responsabilità civile verso terzi, a copertura del rischio di eventuali danni derivanti ai pazienti dalla partecipazione allo Studio, secondo quanto previsto dal D.M. 14 luglio 2009. La polizza assicurativa dovrà essere ritenuta dal Comitato Etico rispettosa in ogni momento dei termini delle Leggi Applicabili e adeguatamente tutelante i pazienti arruolati nello Studio.

Art. 11. Legge applicabile e Foro Competente

- 11.1 Il presente Contratto è disciplinato dalla legge italiana e qualsiasi controversia derivante dalla sua interpretazione, esecuzione e risoluzione, qualora la stessa non venga definita in via di composizione amichevole, sarà devoluta alla competenza esclusiva del Tribunale di Milano.

Art. 12. Spese registrazione

- 12.1 Il presente Contratto viene sottoscritto con firma digitale ai sensi dell’art. 24 del D. Lgs. 82/2005, giusta la previsione di cui all’art. 15, comma 2bis della Legge n. 241/1990, come aggiunto dall’art. 6, D.L. 18/10/2012, n. 179, convertito in Legge 17/12/2012 n. 22.
- 12.2 Il presente Contratto, stipulato sotto forma di scrittura privata non autenticata, è soggetto alla registrazione gratuita ai sensi dell’art. 3 ed art. 55 del Decreto legislativo 346/1990 e rientra comunque nella disciplina di cui all’art. 1, comma 353 della Legge 266/2005.

Art. 13. Norme Generali

- 13.1 Il Contratto può essere modificato solo con il consenso scritto di Recordati e del Promotore e, per gli aspetti di sua competenza, con il consenso del Responsabile Scientifico. Restano a carico del Promotore eventuali relativi oneri di comunicazione e/o approvazione nei confronti degli organi competenti.
- 13.2 Tutte le comunicazioni relative al presente Contratto dovranno essere inviate per iscritto tramite lettera raccomandata o PEC agli indirizzi di seguito indicati:
- a) RECORDATI:
Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.
Via Matteo Civitali 1, 20148 Milano (MI)
All'attenzione di Daniela Curzio; curzio.d@recordati.it
PEC: recordati@pec.recordati.it
- b) PROMOTORE:
Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone Via Del Vespro 129
convenzioni.sperimentazioni@policlinico.pa.it
- 13.3 Il Promotore si impegna a non cedere il Contratto né i diritti da esso derivanti senza il preventivo consenso scritto di Recordati.

Allegati:

Allegato A	Il Protocollo
Allegato B	Documentazione relativa alle necessarie autorizzazioni che il Promotore ha ottenuto dagli organi competenti
Allegato C	Drug Safety Management Plan (DSMP) / Piano di Gestione della Sicurezza del Farmaco

Letto, confermato, sottoscritto

Recordati S.p.A.

Dr. Benoit Slavicek

SVP Southern Europe SpC Region

Data:

Firma: _____

**Azienda Ospedaliera Universitaria
Policlinico Paolo Giaccone**

Direttrice Generale

Dott.ssa Maria Grazia Furnari

Data:

Firma: _____

Per diretta assunzione degli obblighi di cui sopra:

Responsabile Scientifico

Prof.ssa Caterina Carollo

Data:

Firma: _____

Allegato A
STUDY PROTOCOL

Study Details	
Study Title:	Influence of Lercanidipine on renal, metabolic and cardiovascular (CV) parameters of subjects attending an ambulatory of Nephrocardiology.
Study Phase:	Not applicable
Objective:	To assess the impact of Lercanidipine on renal, metabolic and CV parameters of subjects attending an ambulatory of Nephrocardiology.
Design:	Observational retrospective study
Patient Population:	Subjects attending an ambulatory of Nephrocardiology meeting the diagnostic criteria for cardiorenal syndrome type 2 and 4
Sample Size:	450 (200 based of power analysis to determine the sample size required for an 80% power at a 5% significance level). Patients will be divided into 2 groups according to pharmacological treatment.
Methodology:	<p>Methodology</p> <p>The aim is to demonstrate that Lercanidipine can slow the progression of cardiorenal syndrome (CRS) type 2 and 4 by acting on hemodynamic dysfunction and organ damage. A reduction in renal function decline (e.g., proteinuria) and an improvement in cardiac function (e.g., left ventricular ejection fraction – LVEF) are expected outcomes</p> <p>Primary Endpoint: The primary endpoint of the study is the change in renal and/or cardiac function in response to treatment with Lercanidipine, assessed through standardized clinical and laboratory parameters over time.</p> <p>Secondary Endpoints: Reduction in hospitalizations and improvement in quality of life (measured through validated questionnaires).</p> <p>A comparison between a group treated with Lercanidipine and a control group receiving standard antihypertensive therapy (chosen according to best clinical practice) is planned.</p> <p>Key parameters to be evaluated include:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estimated glomerular filtration rate (eGFR) • Proteinuria/microalbuminuria • Left ventricular ejection fraction (LVEF) via echocardiography • BNP/NT-proBNP levels • Mean arterial pressure (MAP) • Markers of endothelial damage or inflammation <p>The following procedures were carried out for the study:</p>

1. Patient Enrollment

- Patients were referred by their general practitioners to the Nephrocardiology outpatient clinic of the University of Palermo between May 2023 and May 2025.
- Eligible patients met the diagnostic criteria for cardiorenal syndrome type 2 and 4. Exclusion criteria were:
 - presence of bradycardia or significant arrhythmias;
 - concurrent therapy with strong inhibitors of cytochrome P450 3A4;
 - severe liver dysfunction and/or severe gastrointestinal disorders;
 - active malignancies.

Patients were clinically evaluated 6,12,18,24 months after enrollment. No drug-related adverse events have been observed so far; however, should any occur during future follow-ups, our hospital has a dedicated office responsible for their management.

2. Clinical History and Physical Examination

- Detailed clinical and pharmacological history was collected.
- Comprehensive physical examinations were conducted for all patients.

3. Anthropometric Measurements

- **Body Weight:** Measured using a calibrated scale.
- **Height:** Measured using a stadiometer.
- **Waist Circumference:** Measured at the midpoint between the lower rib and iliac crest.
- **Hip Circumference:** Measured at the widest part of the hips.
- **Body Mass Index (BMI) and Waist-to-Hip Ratio (WHR)** were calculated from the respective measurements.

4. Blood Pressure Measurement

- **Office-based Blood Pressure (BP):** The average of three consecutive BP measurements, taken at two-minute intervals using an electronic oscillometric sphygmomanometer, following a five-minute seated rest period.

5. Electrocardiogram (ECG)

- A standard 12-lead electrocardiogram (ECG) was performed on all participants.

6. Cognitive Function Assessment

- The **Mini-Mental State Examination (MMSE)** was administered as an initial evaluation of cognitive function.

7. Funduscopy Examination

- A funduscopy examination was performed by an ophthalmologist using a digital ophthalmoscope to assess retinal microcirculation and, indirectly, systemic microcirculation.

8. Biochemical Analyses

- Routine biochemical tests were conducted, including:
 - **Lipid Profile** (cholesterol levels: total, HDL, LDL, and triglycerides).
 - **Serum Creatinine:** To assess kidney function.
 - **Urine Examination:** General urinalysis to evaluate kidney health.

9. Proteinuria Assessment

- In a subset of the study population, a **24-hour urine sample** was collected to evaluate proteinuria levels.

	<p>10. Informed Consent</p> <ul style="list-style-type: none"> Written informed consent was obtained from all participants after explaining the nature and objectives of the study. <p>11. Ethical Approval</p> <ul style="list-style-type: none"> The study protocol adhered to the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee.
Rationale:	<p>Cardiorenal syndrome (CRS) represents a complex interplay between cardiac and renal dysfunction, where impairment in one organ system can precipitate or exacerbate dysfunction in the other. In particular, CRS type 2—characterized by chronic heart failure leading to progressive renal impairment—and CRS type 4—where chronic kidney disease contributes to cardiovascular dysfunction—pose significant clinical challenges, with high morbidity and mortality rates. Current therapeutic approaches often fail to address the bidirectional nature of these disorders, underscoring the need for interventions that can simultaneously improve cardiovascular and renal outcomes.</p> <p>Lercanidipine, a third-generation dihydropyridine calcium channel blocker, has been shown to exert not only potent antihypertensive effects but also potential organ-protective properties. Emerging evidence suggests that Lercanidipine may favorably influence microvascular function and modulate metabolic parameters, thereby offering benefits beyond mere blood pressure control. However, robust data evaluating its impact on renal function, metabolic status, and cardiovascular parameters—specifically in patients with CRS type 2 and type 4—remain limited.</p> <p>This study protocol aims to comprehensively assess the influence of Lercanidipine in a well-defined patient population meeting diagnostic criteria for CRS types 2 and 4. By integrating detailed clinical assessments, biochemical analyses, and advanced imaging techniques, the study seeks to elucidate the potential mechanisms by which Lercanidipine may modify disease progression in this high-risk group. Disease progression will be evaluated by the reduction or stabilization of renal function decline (e.g., proteinuria) and improvement or stabilization of cardiac function (e.g., left ventricular ejection fraction – LVEF). Ultimately, the findings could contribute to the optimization of treatment strategies, offering a more integrated approach to managing the intertwined pathophysiology of cardiac and renal dysfunction.</p>
Treatment Plan:	Lercanidipine vs other agents prescribed according best practice.
Statistics Plan:	<p>1) Power Analysis and Sample Size Calculation</p> <ul style="list-style-type: none"> A power analysis was performed prior to the study to determine the sample size required for an 80% power at a 5% significance level. The estimated sample size is 150–200 patients, accounting for potential dropouts and data variability. <p>2) Assumption Testing</p> <ul style="list-style-type: none"> Normality Testing: Shapiro-Wilk or Kolmogorov-Smirnov test. Homogeneity of Variance: Levene’s test to assess variance homogeneity across groups.

3) Descriptive Analysis

- **Continuous Variables:** Mean, standard deviation, median, interquartile range (IQR), and range.
- **Categorical Variables:** Absolute and relative frequencies (percentages).
- **Graphical Representation:** Boxplots, histograms, and contingency tables.

4) Comparative Analysis

- **For Continuous Variables:**
 - *Student's t-test:* Used if data are normally distributed and variances are homogeneous.
 - *Mann-Whitney U test:* Applied when data are not normally distributed.
- **For Categorical Variables:**
 - *Chi-square test (χ^2):* To compare frequency distributions between groups.
 - *Fisher's exact test:* Used when expected frequencies are small.

5) Longitudinal Analysis and Mixed-Effects Models

- **Mixed-effects models:**
 - Used for longitudinal and repeated measures data (e.g., blood pressure, serum creatinine, and BMI changes over time).

6) Regression Analysis

- **Multiple Linear Regression:**
- **Multiple Logistic Regression:**
- **Survival Analysis (Cox Proportional Hazards Model)**
-

7) Principal Component Analysis (PCA)

- Used to reduce data dimensionality and identify key patterns explaining most variance in multivariate datasets (e.g., metabolic variables); Identifying principal components that contribute to differences between treatment groups (e.g., Lercanidipine vs. other treatments).

8) Correction for Multiple Comparisons

- **Bonferroni correction** or **Holm-Bonferroni method:** Applied to adjust p-values in multiple comparisons.
- **False Discovery Rate (FDR):** Used to control for type I errors

mine

Clinical Study Subject Enrolment	
Number of Subjects:	450
Date First Enrolment:	23/05/2023
Date Last Enrolment:	31/05/2025
Duration of Study:	24 months
Number of Study Visits:	400
Number of Study Sites:	1
Countries:	1 (Italy)



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Comitato Etico Locale Palermo 1

Verbale N° 4

Seduta del 17/02/2026

Il giorno 17 Febbraio 2026, si è riunito il Comitato Etico Locale Palermo 1 dell'A.O.U.P. di Palermo, istituito con deliberazione n. 1017 del 19.07.2023 dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" di Palermo

Sono presenti:

Prof. M. Mezzatesta – in qualità di clinico – Presidente

Prof.ssa Carla Cannizzaro – in qualità di farmacologo – Vice Presidente

Prof. G. Badalamenti - in qualità di clinico – componente

Prof. E. Grassedonio - esperto clinico nel settore delle procedure tecniche, diagnostiche e terapeutiche, invasive e semi invasive – componente

Prof. M. Barbagallo - in qualità di clinico – componente

Dott. Pietro Giovanni Cimino – Esperto in Ortobiologia e Medicina Rigenerativa

Dott. L. Galvano in qualità di medico di medicina generale territoriale – componente

Ing. A. D'Aquila – in qualità di esperto in dispositivi medici – componente

Dott.ssa Grazia Seidita - esperta in Privacy- componente

Dott. F. La Placa - in qualità di rappresentante delle associazioni di pazienti o di cittadini impegnati sui temi della salute – componente

Dott. M. Noto - in qualità di rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alla sperimentazione – componente

Dott. G. Montalbano – in qualità di pediatra componente esterno – componente

Assenti giustificati:

Dott. Antonio Lupo - in qualità di clinico – componente

Prof. C. Costantino – in qualità di biostatistico – componente

Dott. A. Pasquale – in qualità di farmacista ospedaliero – componente
terapeutiche, invasive e semi invasive – componente

Dott. L. Sesta – in qualità di esperto di bioetica

Prof.ssa A. Argo – in qualità di medico legale - componente

Membri a chiamata

Dott. P. Russo – esperto in nutrizione

Ing. M. P. Scozzaro – in qualità di ingegnere clinico - componente

Prof. G. Stassi – esperto in genetica - componente

Segreteria Tecnica Scientifica: Responsabile STS Grazia Scalici – Collaboratori: Anna Maria Leto - Gaetana Saletta –

I componenti del Comitato dichiarano di astenersi dal pronunciarsi in merito a quelle sperimentazioni per le quali possa sussistere un conflitto di interessi di tipo diretto o indiretto.



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Comitato Etico Locale Palermo 1

Verbale N° 4

Seduta del 17/02/2026

OMISSIS
PRESA D'ATTO

1. INFLUENZA DELLA LERCANIDIPINA SUI PARAMETRI RENALI, METABOLICI E CARDIOVASCOLARI IN SOGGETTI AFFETTI DA SINDROME CARDIORENALE DI TIPO 2 E 4 AFFERENTE ALL'AMBULATORIO DI NEFROCARDIOLOGIA

Sperimentatore: Prof.ssa Caterina Carollo
Centro: U.O.S.D. di Nefrologia e Dialisi

Il CEL Palermo 1 esamina e prende atto dei contenuti della nota trasmessa con mail del 17/02/2026 che si allega alla presente.

Il Presidente del Comitato Etico Locale Palermo 1
Prof. M. Mezzatesta

Allegato C

Drug Safety Management Plan (DSMP) / Piano di Gestione della Sicurezza del Farmaco