

ACCORDO DI CONTRIBUTO E SUPPORTO PER STUDIO OSSERVAZIONALE NO PROFIT

TRA

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo (Codice Fiscale 05841790826), in persona della Direttrice Generale, Dott.ssa Maria Grazia Furnari, munito di idonei poteri di firma del presente atto, con sede legale in PALERMO Via del Vespro 129, (nel seguito denominato "**PROMOTORE**")

E

ITALFARMACO S.p.A. (Codice fiscale/P.IVA 00737420158), in persona del Legale Rappresentante Dr.ssa Sangiovanni Morena Maria, con sede legale in Milano, Viale Fulvio Testi, 330 (nel seguito denominata "**ITALFARMACO**")

ITALFARMACO e Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo e per essa il Dipartimento di Medicina Interna, qui di seguito denominate anche singolarmente "**Parte**" e collettivamente "**Parti**"

CONCERNENTE L'ESECUZIONE DELLO STUDIO OSSERVAZIONALE NO PROFIT: "Studio clinico osservazionale di tipo retrospettivo per valutare l'efficacia e la sicurezza di ferriprotinato in pazienti con carenza di ferro o anemia sideropenica"

PREMESSO CHE

- a) Il Promotore, in conformità alle proprie finalità ed interessi scientifici, ha progettato in maniera autonoma e indipendente uno studio clinico monocentrico dal titolo "Studio clinico osservazionale di tipo retrospettivo per valutare l'efficacia e la sicurezza di ferriprotinato in pazienti con carenza di ferro o anemia sideropenica" (nel seguito denominato "**Studio**") che verrà svolto presso il Promotore medesimo dal Prof. Antonino Tuttolomondo presso la UOC di Medicina Interna e Stroke Care;
- b) Il Promotore riceverà un'erogazione di fondi e servizi nel rispetto dell'autonomia scientifica e procedurale dello sperimentatore, come previsto dall'art. 2, commi 6 del Decreto del Ministero della Salute del 30 novembre 2021 (il "**D.M.**");
- c) il protocollo dello Studio (il "**Protocollo**") sarà sottoposto all'autorità competente per ottenere, le necessarie autorizzazioni/riconoscimenti per la conduzione dello Studio in base a quanto previsto dalla normativa vigente
- d) Il Promotore dichiara che lo Studio sarà eseguito secondo le indicazioni del Protocollo (allegato al presente accordo come Allegato 1) e s'impegna a notificare lo Studio all'autorità competente AIFA e richiedere il Parere al Comitato Etico competente;
- e) Il Promotore dichiara e garantisce che i ricercatori e sperimentatori coinvolti condurranno lo Studio nel rispetto del Protocollo, delle normative nazionali ed internazionali, dei principi etici e deontologici che ispirano l'attività medica e in particolare del D.M. e del presente accordo e (ii) non sono soci né hanno, né avranno, alcuna carica sociale nel Promotore per tutta la durata del presente accordo;
- f) Il Promotore si impegna ad attuare, in proprio o presso terzi, ma sotto la propria esclusiva responsabilità, le operazioni di attivazione, gestione, monitoraggio e analisi dei risultati prodotti dallo Studio;
- g) Il Promotore in conformità con le normative vigenti ha facoltà di disporre, nei confronti di terzi interessati, delle elaborazioni e dei risultati dello Studio;

- h) Il Promotore comunicherà all'autorità competente e/o al Comitato Etico competente i contributi che saranno forniti da ITALFARMACO ai sensi del presente accordo;
- i) ITALFARMACO, appartenente ad un gruppo che svolge attività di ricerca e, avendo valutato meritevole di interesse e approfondimento scientifico l'oggetto dello Studio, intende contribuire parzialmente alla sua realizzazione;
- j) Il Promotore e ITALFARMACO intendono impegnarsi ai termini e condizioni di seguito indicati,

Tutto ciò premesso, le Parti concordano quanto segue:

Articolo 1.

ITALFARMACO, ritenendo lo Studio di interesse, nonché di elevato valore scientifico e meritevole di supporto, intende contribuire alla realizzazione del medesimo tramite:

- a) ferma la premessa di cui alla lettera c), un contributo economico al Promotore pari ad Euro diecimila (10.000/00) suddiviso come segue:
 - I. quanto a Euro cinquemila (5.000/00), una volta ottenuta la approvazione da parte del Comitato Etico competente;
 - II. quanto a Euro cinquemila (5.000/00) alla conclusione dello Studio con l'invio del report finale, previsto indicativamente entro il 30/10/2026.

L'erogazione al Promotore verrà effettuata tramite bonifico bancario da intestare al Promotore.

COORDINATE BANCARIE ENTE:

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: BNLITRR

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

Articolo 2. OBBLIGHI DEL PROMOTORE

Il Promotore gestirà lo Studio nel rispetto dei criteri indicati nel Protocollo e in accordo alle disposizioni del D.M. e in generale delle disposizioni normative e linee guida AIFA applicabili.

Ogni attività inerente allo Studio – ivi compresi l'organizzazione delle riunioni degli sperimentatori (Investigators' Meeting), il monitoraggio, la gestione e l'elaborazione dei dati, nonché gli adempimenti in materia di polizze assicurative, in conformità ai requisiti della normativa vigente - sarà di esclusiva competenza del Promotore, senza alcuna partecipazione, informazione o responsabilità di ITALFARMACO.

Lo Studio sarà condotto nel più scrupoloso rispetto del Protocollo, in conformità a tutte le normative vigenti, nazionali e internazionali, che disciplinano la sperimentazione clinica e gli studi osservazionali.

ITALFARMACO, a seguito dell'erogazione del contributo di cui all'articolo 1 del presente Accordo, non assume il ruolo di "Promotore dello Studio" come definito dall'articolo 1 del D.M., né ne assume i relativi diritti ed obblighi. In particolare, ITALFARMACO non avrà nessuna responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare in altro modo lo Studio, né potrà interferire con esso.

Lo Studio avrà inizio dopo l'ottenimento dell'autorizzazione dell'autorità competente, ove necessario, e delle eventuali altre necessarie autorizzazioni ai sensi della normativa vigente e dei regolamenti interni.

Lo Studio sarà organizzato e condotto presso il Promotore medesimo in modo totalmente autonomo, secondo le norme di buona pratica clinica.

L'efficacia del presente accordo, e quindi della promessa di erogazione del contributo di cui all'articolo 1 è condizionata all'ottenimento dell'approvazione da parte del Comitato Etico.

Il Promotore si impegna a trasmettere tempestivamente ad ITALFARMACO copia della documentazione attestante l'ottenimento di tale autorizzazione.

Il Promotore, in particolare, sarà responsabile della fase di avviamento dello Studio, della conduzione dello Studio e dell'interpretazione dei risultati finali.

Tali attività saranno svolte indicativamente con la seguente tempistica:

- analisi statistica e report finale dello Studio: entro il 30/10/2026

Articolo 3. FARMACOVIGILANZA

Per la segnalazione di reazioni avverse a farmaci e situazioni speciali registrate nel corso di studi osservazionali (non interventistici) si applicano le stesse norme previste per la Farmacovigilanza "spontanea" (DM 30 aprile 2015). In particolare, gli Sperimentatori e/o il Promotore, in qualità di Promotore dello Studio, trasmetteranno al referente di farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza, tutte le sospette reazioni avverse e tutte le situazioni speciali (solo se correlate a reazione avversa) registrate nello studio, seguendo le indicazioni riportate nella procedura operativa di AIFA "Gestione delle segnalazioni nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza".

Il Promotore si impegna a inviare a Italfarmaco:

- Report finale dello studio
- Elenco delle reazioni avverse notificate ad AIFA

Articolo 4.

Il Promotore è proprietario esclusivo di tutte le informazioni derivanti dallo Studio.

Il Promotore si rende disponibile a fornire ad ITALFARMACO i risultati e i rapporti generati in relazione allo Studio, il tutto finalizzato esclusivamente alla verifica del rispetto degli accordi e delle condizioni del presente contratto.

Resta inteso in ogni caso che i risultati dello Studio, generati dalle analisi previste dal Protocollo, non saranno utilizzati dal Promotore a scopo commerciale ma ai soli scopi di pubblicazione scientifica così come previsto dal successivo art.5.

Articolo 5.

Il Promotore è tenuto a rendere pubblici i risultati dello Studio tramite l'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali (OsSC).

Il Promotore, prima della presentazione di pubblicazioni richiederà a ITALFARMACO un commento sui contenuti con un preavviso di almeno trenta (30) giorni, che terrà in debita considerazione. Il Promotore sarà comunque libero/libera di presentare il suo elaborato, indipendentemente dai commenti ricevuti.

Il Promotore garantisce, altresì, che tutte le pubblicazioni avverranno nel rispetto delle disposizioni in materia di tutela della proprietà intellettuale ed industriale relative a prodotti di proprietà di Italfarmaco.

Articolo 6.

Il Promotore potrà provvedere autonomamente, e senza necessità di previa comunicazione ad ITALFARMACO, ad apportare emendamenti al Protocollo che dovessero rendersi necessari ai fini della buona condotta dello Studio. Gli emendamenti sostanziali saranno preventivamente comunicati ai comitati etici e alle Autorità competenti per approvazione/autorizzazione.

Le eventuali modifiche del Protocollo non comporteranno necessariamente modificazioni del contributo di cui all'articolo 1.

Articolo 7.

Relativamente ai dati dei pazienti arruolati nell'ambito dello Studio, Il Promotore si obbliga ad osservare la normativa vigente in materia di protezione dei dati personali, con particolare riferimento al Regolamento Europeo 679/2016 (di seguito "GDPR") e al D. Lgs 196/2003 come modificato dal D. Lgs. 101/2018, e a tenere indenne ITALFARMACO per ogni danno (sanzioni ed eventuali risarcimenti inclusi) derivante dalla inosservanza della suddetta normativa. Le Parti garantiscono che nessun dato relativo ai pazienti arruolati nello Studio verrà comunicato a ITALFARMACO.

In conformità al GDPR, Il Promotore si qualifica come Titolare autonomo del trattamento dei dati delle pazienti arruolate nello Studio.

Articolo 8.

Ciascuna Parte s'impegna, per conto proprio e per conto dei propri dipendenti, a tenere segrete le informazioni di natura confidenziale ricevute dall'altra Parte nell'ambito del presente accordo. Ciascuna Parte garantisce altresì all'altra Parte che tali informazioni confidenziali verranno utilizzate unicamente ed esclusivamente ai fini dell'adempimento del presente accordo. Gli impegni di cui al presente articolo non si applicano alle informazioni che la Parte ricevente possa dimostrare che:

- a. risultavano già note alla data della loro rivelazione;
- b. dopo essere state rivelate sono state rese note tramite pubblicazione o in altro modo senza violazione dell'accordo da parte della Parte ricevente;
- c. erano già in suo possesso al momento della rivelazione da parte della Parte rivelante;
- d. le aveva ottenute da terzi aventi il diritto di divulgarle ed i quali non le avevano acquisite dalla Parte rivelante, direttamente o indirettamente, sotto accordo di segretezza.

Gli obblighi di cui al precedente paragrafo cesseranno di essere efficaci quando le informazioni diventeranno di pubblico dominio per fatti non imputabili alla Parte ricevente.

Articolo 9.

Il presente accordo avrà validità fra le Parti a partire dal momento in cui verrà apposta l'ultima firma delle Parti.

Il presente accordo potrà essere risolto con effetto immediato ed a seguito di comunicazione mediante lettera raccomandata A.R. o posta elettronica certificata, da ciascuna delle Parti qualora:

- a) non venga ottenuta l'autorizzazione allo svolgimento dello Studio da parte dell'autorità competente e/o del comitato Etico;
- b) per ragionevoli motivi le Parti ritengano che lo Studio debba cessare nell'interesse della salute, della sicurezza o del benessere dei pazienti;
- c) l'altra Parte commetta una violazione grave rispetto ai suoi obblighi ai sensi del presente accordo e non sia in grado di porvi rimedio entro trenta (30) giorni dal preavviso scritto della Parte non inadempiente;
- d) l'altra Parte si trovi in stato di liquidazione, amministrazione controllata o amministrazione straordinaria, o ammissione, per iscritto, da parte dell'altra Parte, dell'impossibilità di pagare i suoi debiti alla loro scadenza.

Articolo 10.

Nulla di questo accordo dovrà essere interpretato nel senso di garantire o trasmettere, né espressamente né implicitamente, diritti di nessuna sorta al Promotore riguardo ai prodotti di Italfarmaco, comprese le informazioni confidenziali, i brevetti relativi a prodotti di Italfarmaco o qualsiasi altro diritto di proprietà industriale appartenente o detenuto da Italfarmaco alla data di stipula del presente accordo o successivamente.

Articolo 11

Le Parti si impegnano a rispettare la normativa anticorruzione applicabile in Italia.

ITALFARMACO dichiara di aver adottato misure di vigilanza e controllo ai fini del rispetto e dell'attuazione delle previsioni del D. Lgs. 8 giugno 2001 n. 231. Il Promotore si impegna a collaborare in buona fede, nei limiti di quanto previsto dalla normativa italiana di cui sopra, con il personale e il management di ITALFARMACO al fine di facilitare la piena e corretta attuazione degli obblighi che ne derivano e l'attuazione delle procedure operative a tal fine messe a punto da ITALFARMACO.

ITALFARMACO dichiara altresì di aver adottato il proprio Codice Etico, di cui è possibile prendere visione sul sito internet www.italfarmaco.it.

Le Parti s'impegnano reciprocamente a informare immediatamente l'altra parte circa ogni eventuale violazione del presente articolo di cui vengano a conoscenza e a rendere disponibili tutti i dati informativi e la documentazione per ogni opportuna verifica.

La violazione di quanto previsto da questo articolo costituisce grave inadempimento del presente Accordo ai sensi e per gli effetti di cui all'art. 1456 Codice Civile, risultando pregiudicato il rapporto di fiducia tra le Parti.

Articolo 12.

La normativa applicabile al presente accordo è quella Italiana.

Per ogni eventuale controversia relativa all'interpretazione e/o all'esecuzione del presente accordo è competente, in via esclusiva, il Foro di Milano.

Articolo 13.

La sottoscrizione del presente atto, redatto in numero due originali, da parte di entrambe le Parti costituisce proposta ed accettazione dell'erogazione del contributo di cui all'articolo 1.

Le Premesse, il Protocollo e i documenti citati costituiscono parte integrante del presente accordo.

Eventuali modifiche al presente atto potranno essere effettuate, previo accordo fra le Parti, solo tramite stesura di apposite modifiche scritte, firmate dai rispettivi responsabili legali.

Articolo 14.

ITALFARMACO avrà il diritto di pubblicare sul website aziendale (www.italfarmaco.it) l'ammontare del corrispettivo di cui all'articolo 1 del presente accordo in ottemperanza a quanto disposto dal punto 5.6 del vigente Codice Deontologico Farmindustria.

LETTO, FIRMATO E SOTTOSCRITTO

ITALFARMACO S.p.A.

Dott.ssa Morena Maria Sangiovanni

Amministratore Delegato

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico

Paolo Giaccone di Palermo

Dott.ssa Maria Grazia Furnari

Direttrice Generale



ALLEGATO 1

Titolo	Studio clinico osservazionale di tipo retrospettivo per valutare l'efficacia e la sicurezza di ferriprotinato in pazienti con carenza di ferro o anemia sideropenica.
Acronimo	REFLEX Study
Promotore	Dipartimento di Medicina Interna dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo
Principal Investigator	Prof. Tuttolomondo Antonino
Disegno dello studio	Sperimentazione clinica osservazionale retrospettiva, post-market
Razionale	La carenza di ferro e l'anemia sideropenica rappresentano condizioni comuni nella pratica clinica e sono associate a sintomi rilevanti e a un impatto significativo sulla qualità di vita. La terapia orale con ferro costituisce il trattamento di prima scelta, ma i sali ferrosi tradizionali sono spesso limitati da scarsa tollerabilità gastrointestinale e da conseguente ridotta aderenza terapeutica. Il ferriprotinato, specialità medicinale in cui il ferro è legato alle proteine succinate del latte, ha un profilo di tollerabilità generalmente più favorevole rispetto ai preparati ferrosi e, sebbene evidenze precedenti ne abbiano suggerito l'efficacia, sono necessari ulteriori dati per confermarne l'utilità in popolazioni eterogenee e in contesti clinici contemporanei.
Introduzione	La carenza di ferro e l'anemia sideropenica rappresentano una delle condizioni cliniche e di sanità pubblica più rilevanti a livello globale, interessando quasi due miliardi di persone. Gli individui maggiormente esposti sono bambini, donne in età fertile e popolazioni svantaggiate dal punto di vista socioeconomico. La carenza di ferro può derivare da un inadeguato apporto alimentare o assorbimento, da perdite ematiche, da un aumentato fabbisogno, o da condizioni infiammatorie croniche, dove l'aumento dell'ormone epcidina limita la disponibilità del ferro per l'eritropoiesi. Le manifestazioni cliniche spesso sono aspecifiche, e comprendono affaticamento, ridotta tolleranza allo sforzo, pallore, tachicardia, cefalea, fragilità ungueale, perdita di capelli, glossite e, nei casi più gravi, alterazioni neurocognitive. Nei bambini la carenza di ferro può influire negativamente sullo sviluppo psicomotorio, mentre negli adulti può compromettere la qualità della vita e ridurre le prestazioni fisiche, e negli anziani si associa a declino cognitivo. Nonostante i progressi degli ultimi decenni, i dati epidemiologici indicano che il numero assoluto di persone con anemia continua a crescere, soprattutto a causa dell'invecchiamento e della crescita demografica. La diagnosi si basa su parametri ematologici e biochimici, tra cui emoglobina, ferritina e saturazione della transferrina. Il trattamento della carenza di ferro e/o anemia sideropenica comprende sia formulazioni orali che endovenose: la scelta di un composto a base di ferro e la via di somministrazione dipendono in larga misura dalla presenza e dal grado di anemia, dalla causa sottostante, dallo stato clinico (età, sintomi, insorgenza di lunga data o recente, comorbidità) e, in alcuni casi, dalle preferenze del paziente. Le formulazioni orali includono ferro ferroso che, sebbene sia maggiormente assorbito rispetto al ferro ferrico, irrita le superfici mucose e risulta meno tollerato. Tuttavia, le terapie orali costituite

	da trasportatori legati al ferro ferrico hanno proprietà di assorbimento migliori e minori effetti collaterali gastrointestinali. Negli ultimi decenni, sono state sviluppate diverse forme di ferro orale per superare i limiti dei sali di ferro tradizionali. Tra queste alternative troviamo il ferriprotinato, ossia un complesso altamente solubile di ferro legato alle proteine del latte succinilate. Una caratteristica notevole del ferriprotinato è che l'intero complesso precipita a $\text{pH} < 4$, consentendo al ferro di passare attraverso lo stomaco all'interno di un involucro proteico ed evitando quindi il contatto diretto con la mucosa gastrica. Una volta raggiunto il duodeno, il complesso si risolubilizza e viene idrolizzato dagli enzimi pancreatici, rilasciando così le molecole di ferro nel lume intestinale. Questa via di assorbimento riduce gli effetti avversi gastrointestinali tipicamente associati all'integrazione di ferro. Dalla sua prima commercializzazione nel 1988, diversi studi hanno indagato la tollerabilità e l'efficacia del ferriprotinato ad alti dosaggi. Tuttavia, le ultime linee guida della Società Europea di Ematologia riportano che dosi inferiori o regimi a giorni alterni hanno un assorbimento del ferro equivalente o addirittura migliore rispetto alla somministrazione giornaliera, con meno eventi avversi e una maggiore tollerabilità, confermato anche dalla Società Britannica di Gastroenterologia. Quindi, sono necessari ulteriori dati per confermare l'efficacia e la sicurezza di ferriprotinato a 40mg in popolazioni eterogenee e in contesti clinici contemporanei.
Obiettivi dello studio	Valutare l'efficacia e la sicurezza di ferriprotinato 40mg in pazienti con carenza di ferro o anemia sideropenica.
Analisi principali	Endpoint primario: - Parametri ematici: - Emocromo completo (Globuli rossi (RBC), Emoglobina (Hb), Ematocrito (HCT), Globuli Bianchi (WBC), Formula Leucocitaria, Piastrine (PLT)) - Ferro sierico - Ferritina - Transferrina Endpoint secondari: - Parametri clinici: sintomatologia associata alla carenza di ferro e/o anemia sideropenica misurata tramite questionario FACIT Fatigue Scale - Valutazione del grado di soddisfazione del paziente rispetto al trattamento, valutato attraverso scala Likert a 4 punti (dove 0 = non soddisfatto, 1 = poco soddisfatto, 2 = soddisfatto, 3 = molto soddisfatto); - Valutazione del grado di soddisfazione del medico rispetto al trattamento, valutato attraverso scala Likert a 4 punti (dove 0 = non soddisfatto, 1 = poco soddisfatto, 2 = soddisfatto, 3 = molto soddisfatto); - Tollerabilità e incidenza di eventi avversi
Criteri di inclusione	- Adulti con età ≥ 18 anni; - Pazienti che hanno afferto agli ambulatori del Dipartimento di Medicina Interna dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo - Pazienti con diagnosi di carenza di ferro e/o anemia sideropenica - Pazienti in grado di fornire il consenso informato.

Criteri di esclusione	• Pazienti che presentano allergia conclamata ai principi attivi.
Dimensione campionaria prevista	50
Considerazioni statistiche	
Durata dello studio	6 mesi
Programmazione dello studio (inserire tutte le date presunte anche se il CE non si è espresso)	Analisi retrospettiva su pazienti con carenza di ferro o anemia sideropenica trattati con ferriprotinato 40mg, per cui erano disponibili i dati relativi a: • Visita 1: T1, giorno 0 • Visita 2: T2, giorno 30 • Visita 3: T3, giorno 90
Firma e Timbro dello Sperimentatore Principale	

