



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PALERMO



**DIPARTIMENTO DI PROMOZIONE DELLA SALUTE, MATERNO-INFANTILE, DI
MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA DI ECCELLENZA “G. D’ALESSANDRO”**

Direttore: Prof. Antonio Carroccio

REF.
CONVENZIONE PER IL FINANZIAMENTO DI UNO STUDIO CLINICO SENZA SCOPO DI LUCRO

TRA

A. MENARINI INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.R.L., con sede in Firenze, Via Dei Sette Santi 1/3, CAP 50131, Cod. Fiscale, Partita IVA e numero di iscrizione nel Registro delle Imprese di Firenze n. 00395270481, in persona del Legale Rappresentante Dott. Maurizio Luongo (di seguito **“SOCIETA’”**)

E

Università degli Studi di Palermo - Dipartimento di Promozione della Salute Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza “G. D’Alessandro”, con sede legale in Palermo, Piazza delle Cliniche, 2 90127, Cod. Fiscale 80023730825, Partita IVA 00605880822, rappresentato dal Prof. Antonio Carroccio, in qualità di Direttore di Dipartimento (di seguito **“Promotore”**)

SOCIETA’ e Promotore di seguito denominati congiuntamente **“Parti”** e singolarmente **“Parte”**.

PREMESSO CHE

- il Promotore è un centro di eccellenza nel settore della medicina interna e della valutazione dei pazienti con malattia respiratoria cronica ad alta complessità clinica ed impiega alle proprie dipendenze il Prof. Domenico Di Raimondo (di seguito **“Sperimentatore”**), il quale è un esperto nel campo della Medicina Interna e gestione dei pazienti con BPCO ad alta complessità clinica;
- il Promotore ha progettato uno studio clinico interventistico denominato **“Assessment of myokines as biomarkers of impaired muscle-heart-lung cross-talk in highly complex COPD patients (MACH-Myokines Study)”** (di seguito **“Studio”**) che il Promotore ha intenzione di condurre in modo autonomo ed indipendente presso il/i **Centro/i di studio** (come di seguito definito), nel pieno ed assoluto rispetto di tutte le leggi e regolamenti applicabili in materia ed in particolare, ma non limitati a, quelli in materia di ricerca spontanea, nonché del Protocollo, accluso sub **Allegato A** alla presente Convenzione ;
- lo Studio è uno sotto-studio dello studio clinico denominato **“Multidimensional Approach for COPD and High complexity (MACH) Study”** (di seguito **“Studio MACH”**);
- in data 28 Aprile 2021 il competente Comitato Etico ha approvato lo Studio MACH, unitamente allo Studio, e ha riconosciuto il carattere non finalizzato allo sviluppo industriale del farmaco o comunque non a fini di lucro dello Studio MACH e dello Studio, entrambi promossi dal Promotore, ai sensi dell’allora vigente D.M. 17 dicembre 2004 **“Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all’esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell’assistenza sanitaria”** (D.M. 17.11.2004) abrogato dal D.M. 30 novembre 2021 **“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”** (D.M. 30.11.2021);



**DIPARTIMENTO DI PROMOZIONE DELLA SALUTE, MATERNO-INFANTILE, DI
MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA DI ECCELLENZA "G. D'ALESSANDRO"**

Direttore: Prof. Antonio Carroccio

- il Promotore assicura e garantisce che nè lo Studio MACH nè lo Studio sono soggetti ad alcuna autorizzazione o approvazione da parte dell'Autorità Regolatoria;
- con lettera del 13 Dicembre 2023 allegata sub **Allegato A** il Promotore ha richiesto alla SOCIETA' un contributo per la realizzazione dello Studio;
- lo Studio è finalizzato al miglioramento della pratica clinica in un'area terapeutica di interesse della SOCIETA';
- lo Studio non è finalizzato allo sviluppo industriale e/o commerciale di uno o più medicinali, o comunque a fini di sfruttamento economico dei medesimi e/o dei dati e risultati della sperimentazione stessa;
- il Promotore dichiara e garantisce che lo Studio presenta i requisiti delle sperimentazioni cliniche di cui al D.M. 30 novembre 2021 *"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 regolativi, ai sensi dell'art. 1, comma 1, lettera c), del decreto legislativo 14 maggio 2019, n. 52"* (di seguito **"D.M. 30.11.2021"**);
- il Promotore dichiara e garantisce che lo Studio sarà condotto secondo i principi di cui al D.Lgs. 200/2007 di attuazione della Direttiva 2005/28/CE (di seguito **"D.Lgs. 200/2007"**) e al D.M. del 15 luglio 1997 recante il *"Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di Buona Pratica Clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali"* (di seguito **"D.M. 15.7.1997"**);
- il Promotore agirà quale promotore dello Studio assumendosene ogni connessa e/o collegata responsabilità ai sensi di tutte le leggi e regolamenti applicabili in materia ed in particolare, ma non limitati a, quelli in materia di ricerca spontanea;
- non sussistono tra le Parti cointeressenze di tipo economico;
- in base al Protocollo proposto dal Promotore, la SOCIETA' si è resa disponibile a fornire un contributo per la realizzazione dello Studio secondo i termini e le condizioni indicati nella presente Convenzione, in virtù del potenziale valore scientifico dello Studio, senza alcun pregiudizio dell'autonomia scientifica, tecnica e procedurale del Promotore e dello Sperimentatore, e della complessiva gestione dello Studio da parte del Promotore e dello Sperimentatore;
- a mezzo sottoscrizione della presente Convenzione lo Sperimentatore ne prende piena conoscenza e si impegna alla sua integrale accettazione.

TUTTO CIO' PREMESSO LE PARTI CONVENGONO QUANTO SEGUE

ARTICOLO 1 DEFINIZIONI

Ai sensi della presente Convenzione e relativi Allegati, ai seguenti termini devono attribuirsi i significati previsti in questo Articolo 1:



**DIPARTIMENTO DI PROMOZIONE DELLA SALUTE, MATERNO-INFANTILE, DI
MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA DI ECCELLENZA "G. D'ALESSANDRO"**

Direttore: Prof. Antonio Carroccio

"Affiliata/e" significa, con riferimento ad una Parte, una società o altra entità giuridica che, direttamente o indirettamente, controlla, è controllata da, o è sotto il controllo comune di tale Parte. Il termine "controllo", così come i termini "controllato da" e "sotto il controllo comune di" significa che la relativa entità: (a) possiede, direttamente o indirettamente, almeno il cinquanta per cento (50%) dei titoli con diritto di voto o del capitale sociale dell'entità controllata, oppure possiede una partecipazione equivalente con riferimento a tale entità diversa da una società; oppure (b) altrimenti possiede, direttamente o indirettamente, il potere di indirizzare, o determinare la direzione del, la gestione e le politiche dell'entità controllata, sia tramite possesso o controllo dei diritti di voto, per contratto o altrimenti.

"Autorità Regolatoria/e" significa qualsiasi istituzione locale, nazionale o internazionale, ispettorato, ministero o qualsiasi funzionario o ente con giurisdizione sulla conduzione dello Studio presso il/i Centro/i di studio.

"Causa di Forza Maggiore" significa un evento al di fuori del ragionevole controllo di una delle Parti quale, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, caso fortuito, evento naturale, guerre, incendi, esplosioni, inondazioni, tumulti popolari, e comunque, un evento non imputabile a negligenza o trascuratezza di una delle Parti.

"Centro/i di studio" significa il/i luogo/i sotto il controllo e la responsabilità del Promotore in cui lo Studio è condotto nel rispetto delle Leggi Applicabili e del Protocollo.

"Comitato Etico" significa il comitato etico locale, regionale o nazionale, responsabile della revisione etica e della supervisione dello Studio.

"Convenzione" significa la presente convenzione, incluse le Premesse e gli Allegati come eventualmente modificati dalle Parti di volta in volta ai sensi dei termini e condizioni qui previsti.

"Data Effettiva" significa la data in cui entrerà in vigore la presente Convenzione ai sensi dell'Articolo 10.2.

"Informazioni Confidenziali" significa le Informazioni Confidenziali della SOCIETA' e le Informazioni Confidenziali del Promotore.

"Informazioni Confidenziali della SOCIETA'" significa tutte le informazioni riservate e/o confidenziali di qualunque natura, forma o supporto, fornite dalla SOCIETA' al Promotore e/o allo Sperimentatore, sia oralmente che per iscritto, alle quali il Promotore e/o lo Sperimentatore hanno accesso, o che vengono a conoscenza del Promotore e/o dello Sperimentatore, incluse ma non limitate a le seguenti:

- (i) qualunque domanda di brevetto, disegno o rivendicazione, segreto commerciale, invenzione, idea, campione, formula, dati di un test, know-how, di proprietà o detenuto dalla SOCIETA' e dalle sue Affiliate e/o da dall'ente da essa designato;
- (ii) qualunque informazione relativa alla SOCIETA', alle sue Affiliate, alle loro attività, in qualunque campo, ai loro sistemi, prodotti, clienti, dipendenti, attività, finanza o accordi commerciali, metodi commerciali, procedure operative, piani futuri, materiali di formazione, tecniche, metodologie e processi, così come alle loro strategie marketing ed aspetti tecnici;
- (iii) tutte le informazioni ed i documenti che la SOCIETA' divulgherà al Promotore e/o allo Sperimentatore per l'esecuzione della presente Convenzione, incluse ma non limitate a, ogni e qualsivoglia tecnica e relativa informazione per la realizzazione e l'analisi di prodotti e/o servizi; e



**DIPARTIMENTO DI PROMOZIONE DELLA SALUTE, MATERNO-INFANTILE, DI
MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA DI ECCELLENZA "G. D'ALESSANDRO"**

Direttore: Prof. Antonio Carroccio

- (iv) tutte le informazioni che, date le circostanze complessive, il Promotore e/o lo Sperimentatore hanno motivo di ritenere, da un punto di vista della concorrenza, sensibili, riservate e confidenziali per la SOCIETA', divulgate a e ricevute dal Promotore e/o dallo Sperimentatore in confidenzialità.

"Informazioni Confidenziali del Promotore" significa le informazioni riservate e/o confidenziali di qualunque natura, forma o supporto, fornite dal Promotore alla SOCIETA', sia oralmente che per iscritto, alle quali la SOCIETA' ha accesso, o che vengono a conoscenza della SOCIETA', incluse ma non limitate a le seguenti:

- (i) tutte le informazioni raccolte dallo Sperimentatore durante lo Studio presso il/i Centro/i di studio, o risultanti o derivanti direttamente dalla conduzione dello Studio;
- (ii) il Protocollo ed ogni e qualsivoglia informazione relativa al Protocollo;
- (iii) qualunque informazione, know-how, idea, concetto, tecnica, informazione operativa, processo tecnico o scientifico appartenente al Promotore o alle sue Affiliate;
- (iv) qualunque know-how, metodologia, processo, sequenza, struttura ed organizzazione dello Studio;
- (v) qualunque informazione riguardante le attività del Promotore o delle sue Affiliate; e
- (v) tutte le informazioni che, date le circostanze complessive, la SOCIETA' ha motivo di ritenere sensibili, riservate e confidenziali per il Promotore, divulgate a e ricevute dalla SOCIETA' in confidenzialità.

"Leggi Applicabili" significa tutte le leggi, regolamenti, normative e linee guida, applicabili alle Parti, alle loro attività, alla conduzione dello Studio nonché all'uso dei Risultati, inclusi ma non limitati a (i) le Linee Guida armonizzate in materia di buona pratica clinica (CPMP/ICH/135/95), (ii) i requisiti di cui al Reg. (UE) n. 536/2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la Direttiva 2001/20/CE, il , Reg. (UE) n. 2017/556 recante modalità dettagliate per le procedure di ispezione relative all'applicazione della buona pratica clinica a norma del Reg. (UE) n. 536/2014, le Direttive 2001/83/EC e 2017/1572/UE, (iii) ogni attuazione e/o implementazione nazionale, come il D.lgs. 211/2003, di attuazione della Direttiva 2001/20/EC, il D.Lgs. 200/2007 di attuazione della Direttiva 2005/28/EC, D.M. 17 dicembre 2004 *"Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria"* (D.M. 17.11.2004) abrogato dal D.M. 30 novembre 2021 *"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"* (D.M. 30.11.2021), il Decreto Ministeriale del 15 luglio 1997 recante il *"Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di Buona Pratica Clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali"* ed (iv) ogni linea guida adottata dalla Commissione Europea o ogni altra Autorità Regolatoria o Comitato Etico che si conforma a tali normative che regolino la ricerca clinica nonché l'uso dei Risultati, ed ogni emendamento dei suddetti.

"Personale Ricercatore" significa i dipendenti del Promotore con formazione adeguata, disponibili per la conduzione dello Studio.

"Proprietà Intellettuale" significa la Proprietà Intellettuale della SOCIETA' e la Proprietà Intellettuale del Promotore.

"Proprietà Intellettuale della SOCIETA'" significa qualunque diritto di proprietà industriale e intellettuale, inclusi ma non limitati a, brevetti, diritti di autore, futuri diritti di autore, accordi commerciali, nomi di società o dominio web, diritti relativi a layouts, circuiti, disegni depositati, marchi registrati e non, know-how, segreti commerciali, informazioni, tecniche, software e materiali, indipendentemente dalla forma o dal mezzo tramite cui sono divulgati o conservati, e qualunque altro diritto di proprietà intellettuale che potrebbe sussistere



DIPARTIMENTO DI PROMOZIONE DELLA SALUTE, MATERNO-INFANTILE, DI MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA DI ECCELLENZA "G. D'ALESSANDRO"

Direttore: Prof. Antonio Carroccio

ovunque nel mondo, e qualunque domanda di registrazione o diritto di chiedere la registrazione di uno qualunque di tali diritti, forniti o sviluppati dalla SOCIETA', dalle sue Affiliate o dall'ente da essa designato, per essere utilizzato nello Studio, sia prima che dopo l'entrata in vigore della presente Convenzione.

"Proprietà Intellettuale del Promotore" significa qualunque diritto di proprietà industriale e intellettuale, incluso ma non limitato a brevetti, diritti di autore, futuri diritti di autore, accordi commerciali, nomi di società o dominio web, diritti relativi a layouts, circuiti, disegni depositati, marchi registrati e non, know-how, segreti commerciali, informazioni, tecniche, software e materiali, indipendentemente dalla forma o dal mezzo tramite cui sono divulgati o conservati, e qualunque altro diritto di proprietà intellettuale che potrebbe sussistere ovunque nel mondo, e qualunque domanda di registrazione o diritto di chiedere la registrazione di uno qualunque di tali diritti forniti o sviluppati dal Promotore e/o dallo Sperimentatore per essere utilizzati ai fini dello Studio, sia prima che dopo l'entrata in vigore della presente Convenzione.

"Protocollo" significa il documento predisposto dal Promotore, approvato dal Comitato Etico con parere favorevole circa il carattere non a fini industriali e non a fini di lucro dello Studio e accluso sub Allegato A alla presente Convenzione, il quale descrive gli obiettivi, il progetto, la metodologia, le considerazioni statistiche e l'organizzazione dello Studio, così come emendato di volta in volta, ai sensi dell'articolo 4.1.6 della presente Convenzione.

"Pubblicazione (o Pubblicare)" significa qualunque pubblicazione a mezzo di giornale, articolo, manoscritto, relazione, manifesto, divulgazione a mezzo internet, presentazione in slide, estratto, bozza, video, materiale didattico o qualunque altro mezzo di divulgazione dei Risultati, in forma elettronica, stampati, oralmente o in qualunque altra forma.

"Reazione/i Avversa/e" ha il significato attribuitogli dalle Linee Guida armonizzate in materia di buona pratica clinica (CPMP/ICH/135/95).

"Reazione/i Avversa/e Seria/e" ha il significato attribuitogli dalle Linee Guida armonizzate in materia di buona pratica clinica (CPMP/ICH/135/95).

"Risultati" significa tutti i materiali e le informazioni creati per, e derivanti dallo Studio, inclusi tutti i dati, i risultati, le informazioni, conclusioni, scoperte, invenzioni, know-how e simili, di qualunque forma, brevettabili o no, in relazione allo Studio, scoperti o sviluppati quale risultato dello Studio.

"Soggetto/i" significa una persona selezionata, in accordo ai termini del Protocollo, per partecipare allo Studio.

"Studio" significa la sperimentazione indicata nelle Premesse condotta dallo Sperimentatore e dal Personale Ricercatore presso il/i Centro/i di studio in accordo ai termini del Protocollo e alle condizioni della presente Convenzione sotto la responsabilità del Promotore.

"Terzi" significa qualunque persona fisica e/o giuridica diversa dalla SOCIETA', dal Promotore, dalle rispettive Affiliate e dallo Sperimentatore.

ARTICOLO 2 OGGETTO

2.1 La SOCIETA', ai sensi e per gli effetti del D.M. 30.11.2021, si impegna a contribuire allo Studio mediante il finanziamento secondo i termini e le condizioni meglio precisate al successivo Articolo 3,



DIPARTIMENTO DI PROMOZIONE DELLA SALUTE, MATERNO-INFANTILE, DI MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA DI ECCELLENZA "G. D'ALESSANDRO"

Direttore: Prof. Antonio Carroccio

rimanendo inteso tra le Parti che, in nessun caso, la SOCIETA' assumerà alcun ruolo nell'ideazione dello Studio, nell'esecuzione dello Studio o qualunque altra responsabilità in qualità di promotore di uno studio clinico.

- 2.2 Il Promotore riconosce e concorda che il contributo finanziario da parte della SOCIETA' non rappresentano un incentivo a fornire, prescrivere, amministrare o raccomandare l'utilizzo di qualsiasi prodotto della SOCIETA', né costituiscono un qualunque rapporto d'affari, preesistente o futuro, tra le Parti.

ARTICOLO 3 OBBLIGHI DELLA SOCIETA'

La SOCIETA' si impegna a fornire un contributo per la realizzazione dello Studio da parte dello Sperimentatore secondo i termini stabiliti nella presente Convenzione.

La SOCIETA', a seguito dell'erogazione di cui al presente Articolo 3 non assume alcun obbligo e/o responsabilità per lo Studio sia nei confronti del Promotore che dello Sperimentatore che dei Soggetti o di Terzi ed in particolare non assume il ruolo di promotore della sperimentazione come definito dalle Leggi Applicabili, né ne assume i relativi diritti ed obblighi.

La SOCIETA' non si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare lo Studio.

3.1 Contributo Finanziario

- 3.1.1 La SOCIETA' fornirà al Promotore un contributo finanziario per la conduzione dello Studio. I termini e le modalità di erogazione di tale contributo sono dettagliati sub Allegato B alla presente Convenzione.
- 3.1.2 La SOCIETA' non garantisce che il supporto finanziario, così come descritto nell'Allegato B, sarà sufficiente ai fini del completamento dello Studio. In conseguenza, SOCIETA' non sarà obbligata a pagare alcun importo addizionale rispetto a quello previsto nell'Allegato B.

ARTICOLO 4 OBBLIGHI DEL PROMOTORE

4.1 Garanzie e Dichiarazioni del Promotore

- 4.1.1 Il Promotore si assume tutte le responsabilità in relazione alla conduzione dello Studio in conformità con le Leggi Applicabili e si impegna a rispettare tutte le leggi e i regolamenti locali applicabili relativamente alla conduzione dello Studio. In conseguenza, il Promotore è responsabile della presentazione dei dati di sicurezza alle autorità competenti e al Comitato Etico, della segnalazione tempestiva dei casi individuali di eventi avversi così come dei rapporti cumulativi. Il Promotore dichiara e garantisce che lo Studio verrà condotto in conformità con tutte le Leggi Applicabili e con il Protocollo.
- 4.1.2 Il Promotore assicura e garantisce che (i) né lo Studio MACH né lo Studio sono soggetti ad alcuna autorizzazione o approvazione da parte dell'Autorità Regolatoria ma sono soggetti unicamente ad approvazione da parte del competente Comitato Etico (ii) in data 28 Aprile 2021 il competente Comitato Etico ha approvato lo Studio MACH, unitamente allo Studio, e ha riconosciuto il carattere non finalizzato allo sviluppo industriale del farmaco o comunque non a fini di lucro dello Studio



**DIPARTIMENTO DI PROMOZIONE DELLA SALUTE, MATERNO-INFANTILE, DI
MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA DI ECCELLENZA "G. D'ALESSANDRO"**

Direttore: Prof. Antonio Carroccio

MACH e dello Studio. Dalla Data Effettiva, il Promotore dovrà fornire alla SOCIETA' la seguente documentazione in relazione allo Studio:

- (i) copia del parere del Comitato Etico con cui sia riconosciuto il carattere non finalizzato allo sviluppo industriale del farmaco o comunque non a fini di lucro dello Studio;
- (ii) una copia della versione finale del Protocollo e sue modifiche da inserire sub Allegato A alla presente Convenzione;
- (iii) una copia del curriculum vitae dello Sperimentatore; e
- (iv) una copia del Fascicolo FI, ove possibile

4.1.3 Il Promotore e lo Sperimentatore si impegnano a condurre lo Studio e ad eseguirne gli obblighi di post-completamento di cui sotto, e garantiscono che il Personale Ricercatore farà lo stesso, con adeguata cura e competenza ed in conformità con:

- (i) il Protocollo;
- (ii) i requisiti di qualsiasi AIC, autorizzazione per uno studio clinico o certificato di esenzione e parere del Comitato Etico (o equivalente), ove applicabile;
- (iii) le Leggi Applicabili;
- (iv) qualsiasi standard professionale rilevante;
- (v) la Dichiarazione di Helsinki del 1996 della World Medical Association intitolata "Principi Etici per la Ricerca Medica in materia di Soggetti Umani"; e
- (vi) i termini della presente Convenzione
- (vii) la Normativa Anticorruzione, come definita all'Articolo 22 seguente.

4.1.4 Il Promotore dovrà assicurare che:

- (i) possiede tutte le attrezzature e altre risorse necessarie per condurre lo Studio conformemente alle Leggi Applicabili, al Protocollo, ai rilevanti standard professionali e ai termini della presente Convenzione;
- (ii) lo Sperimentatore e il Personale Ricercatore sono impiegati in qualità di lavoratori dipendenti del Promotore, o sono personale autorizzato dal Promotore, e disponibili a condurre lo Studio; e
- (iii) lo Sperimentatore e il Personale Ricercatore sono competenti e hanno qualifiche professionali adeguate, formazione ed esperienza ai fini dello svolgimento dello Studio.

4.1.5 Lo Sperimentatore sarà l'unico responsabile per le domande e presentazioni dello Studio al Comitato Etico e/o all'Autorità Regolatoria e per il contenuto di tali domande e presentazioni. Il Promotore si impegna a comunicare alla SOCIETA' l'avvenuto deposito delle domande e presentazioni al Comitato Etico e/o all'Autorità Regolatoria nonché i provvedimenti adottati dal Comitato Etico e/o dall'Autorità Regolatoria

4.1.6 Lo Sperimentatore e il Promotore non potranno scostarsi da, o modificare il Protocollo senza il previo consenso scritto del Comitato Etico e dell'Autorità Regolatoria competente, ove applicabile. Ogni modifica sarà comunicata per iscritto alla SOCIETA' e ritenuta parte integrante del Protocollo, come accluso sub Allegato A della presente Convenzione. Tuttavia, nel caso si tratti di modifiche sostanziali del Protocollo, la SOCIETA' avrà il diritto di risolvere la presente Convenzione secondo i termini dell'Articolo 11.

4.1.7 Il Promotore e lo Sperimentatore dichiarano e garantiscono che né lo Sperimentatore, né il Promotore, né il Personale Ricercatore o i Soggetti, sono sotto inchiesta da parte di un'Autorità Regolatoria per qualsiasi interdizione, o sono attualmente interdetti. Il Promotore si impegna ad avvertire



**DIPARTIMENTO DI PROMOZIONE DELLA SALUTE, MATERNO-INFANTILE, DI
MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA DI ECCELLENZA "G. D'ALESSANDRO"**

Direttore: Prof. Antonio Carroccio

tempestivamente la SOCIETA' di qualunque indagine riguardante l'interdizione di una qualunque di tali persone, o dell'inizio di un qualunque processo relativo ad uno qualsiasi di tali soggetti.

4.2 Soggetti – Tutela dei dati personali e conformità al Reg. (UE) 2016/679 ("GDPR")

4.2.1 Il Promotore e lo Sperimentatore avranno il diritto di esercitare il loro giudizio medico indipendente nell'arruolare i Soggetti e dovranno:

- (i) ottenere da ogni Soggetto un modulo di consenso informato firmato, approvato dal Comitato Etico ed in conformità con il Protocollo e le Leggi Applicabili;
- (ii) rivedere le relazioni sul caso di ciascun Soggetto per garantirne accuratezza e completezza;
- (iii) notificare tempestivamente la SOCIETA' e il Comitato Etico di ogni eventuale mancato rispetto del Protocollo; e
- (iv) mantenere un archivio sull'identificazione del Soggetto, le osservazioni cliniche, i test di laboratorio e il ricevimento, la conservazione e la restituzione dei farmaci, come specificato nel Protocollo ed in conformità con le Leggi Applicabili e qualsiasi regolamento pertinente, ed in accordo agli standard scientifici.

4.2.2 Ai fini del presente Articolo 4.2, il Promotore e lo Sperimentatore si impegnano a trattare tutti i dati personali raccolti con riferimento allo Studio (di seguito i "**Dati personali**"), come segue:

- (i) tutti i Dati Personali dovranno essere raccolti, elaborati e trasferiti in modo lecito secondo tutte le leggi e normative applicabili in materia di protezione dei dati sensibili con riferimento allo Studio, incluse, ma non limitate al GDPR e i provvedimenti applicabili del Garante per la Protezione dei Dati (es., Provvedimento sul trattamento dei dati personali nel contesto degli studi clinici del 24 luglio 2008) - di seguito congiuntamente "**Leggi Privacy**";
- (ii) un'informazione adeguata in materia di protezione dei dati personali dovrà essere fornita ai Soggetti;
- (iii) i Soggetti dovranno fornire il proprio consenso libero, informato e specifico per i Dati Personali trattati ai fini dello svolgimento dello Studio, ivi inclusa la relativa comunicazione in maniera aggregata e anonima; e
- (iv) il Promotore dovrà ottenere tutte le autorizzazioni necessarie dalle autorità competenti per elaborare i dati personali correlati allo stato di salute in conformità con le leggi rilevanti in materia di protezione dei dati, ove applicabili.

4.2.3 Le Parti si danno atto che ai fini della presente Convenzione non saranno comunicati Dati Personali alla SOCIETA'.

4.2.4 Le Parti riconoscono e convengono che il pieno rispetto dei termini del presente Articolo 4.2 da parte del Promotore, dello Sperimentatore nonché da parte del Personale Rucercatore è essenziale ai fini della presente Convenzione.

4.3 Reporting

4.3.1 Il Promotore dovrà fornire alla SOCIETA' la seguente documentazione in relazione allo Studio:

- (i) i rapporti sull'avanzamento dello Studio, inclusi ma non limitati all'arruolamento effettivo e previsto dei Soggetti, e su richiesta della SOCIETA' eventuali informazioni di sicurezza relative ai farmaci del Gruppo Menarini assunti dai Soggetti nella normale pratica clinica durante il periodo di osservazione;



**DIPARTIMENTO DI PROMOZIONE DELLA SALUTE, MATERNO-INFANTILE, DI
MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA DI ECCELLENZA "G. D'ALESSANDRO"**

Direttore: Prof. Antonio Carroccio

- (ii) una copia di tutte le Pubblicazioni o presentazioni relative allo Studio, ai sensi dell'Articolo 6 della presente Convenzione;
- (iii) una copia dei Risultati al completamento dello Studio, senza i Dati Personali relativi ai Soggetti;
- (iv) una copia del riepilogo finale dello Studio eventualmente sottoposto al vaglio dell'Autorità Regolatoria competente, in conformità con le Leggi Applicabili, entro sei (6) mesi dal completamento dello Studio per scopi di ricerca, formazione e farmacovigilanza.

4.3.2 Il Promotore dovrà procurare un rapporto finale dello Studio, al completamento dello Studio, dettagliando la metodologia, i dati e i Risultati, e contenente un'analisi dei Risultati con relative conclusioni (di seguito il **"Rapporto finale"**).

4.4 Safety Reports

4.4.1 Il Promotore sarà l'unico responsabile, in conformità con le Leggi Applicabili, delle notifiche all'Autorità Regolatoria competente, al Comitato Etico e alla SOCIETA' di qualsiasi informazione utile per valutare il rapporto beneficio-rischio derivante dallo Studio, incluse le eventuali Reazioni Avverse ai farmaci del Gruppo Menarini (eventualmente assunti dai Soggetti nel corso della normale pratica clinica durante il periodo di osservazione) e l'eventuale esposizione ai farmaci del Gruppo Menarini durante lo stato di Gravidanza (della donna o del suo partner in prossimità del concepimento).

4.4.2 Al fine di garantire che la SOCIETA' sia pienamente informata su qualsiasi problematica di "sicurezza" relativa ai farmaci del Gruppo Menarini eventualmente assunti dai Soggetti durante il periodo di osservazione, il Promotore e/o lo Sperimentatore dovranno fornire, entro un (1) giorno lavorativo dalla data della scoperta, tutte le informazioni richieste sulle suddette eventuali problematiche di "sicurezza", incluse eventuali Reazioni Avverse Serie e Non Serie e situazioni speciali (come a titolo esemplificativo, ma non esaustivo, esposizione in gravidanza o allattamento, interazione tra farmaci, overdose, abuso, uso improprio, impiego al di fuori delle condizioni autorizzate, errore terapeutico, esposizione professionale, mancanza di efficacia), correlate all'uso dei farmaci del Gruppo Menarini. Su richiesta della SOCIETA', il Promotore e/o lo Sperimentatore avranno l'obbligo di fornire alla SOCIETA' copie della documentazione relativa a quanto sopra, in maniera anonima rispetto all'identità dei Soggetti. Inoltre il Promotore e/o lo Sperimentatore avranno l'obbligo di fornire alla SOCIETA' mensilmente prova dell'avvenuta notifica delle eventuali Reazioni Avverse Serie e Non Serie all'Autorità Regolatoria.

4.4.3 Il Promotore e/o lo Sperimentatore dovrà trasmettere alla SOCIETA' tutte le informazioni di "sicurezza" menzionate al 4.4.2. inviandole al seguente indirizzo di posta elettronica: farmacovigilanza@menarini.it.

ARTICOLO 5 PROPRIETÀ INTELLETTUALE

5.1 Ciascuna delle Parti rimane proprietaria dei propri diritti di Proprietà Intellettuale. Resta bene inteso che (i) il Protocollo è e resterà di proprietà del Promotore; e (ii) né il Promotore né lo Sperimentatore acquisiranno diritti di proprietà di alcuna sorta rispetto alla Proprietà Intellettuale della SOCIETA' in relazione all'esecuzione dello Studio.

5.2 I Risultati saranno di esclusiva proprietà del Promotore che si impegna ad utilizzarli nel pieno rispetto delle Leggi Applicabili e a non utilizzarli – o permettere a Terzi l'uso - a fini di lucro o a fini di sviluppo commerciale o di sviluppo industriale di uno o più medicinali.



**DIPARTIMENTO DI PROMOZIONE DELLA SALUTE, MATERNO-INFANTILE, DI
MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA DI ECCELLENZA "G. D'ALESSANDRO"**

Direttore: Prof. Antonio Carroccio

- 5.3 Il Promotore concede alla SOCIETA', nei limiti consentiti dalle Leggi Applicabili, il diritto non esclusivo, a tempo indeterminato e gratuito di utilizzare i Risultati direttamente o tramite le proprie Affiliate o Terzi.
- 5.4 I Risultati potranno essere utilizzati dalla SOCIETA' per attività non-commerciali, cliniche, accademiche e di ricerca, escluso, qualsiasi utilizzo a fini di lucro o di sviluppo commerciale o di sviluppo industriale di uno o più medicinali. Qualsiasi altro uso dei Risultati, incluso un possibile uso per fini registrativi, sarà consentito esclusivamente nei limiti ed alle condizioni previste dalle Leggi Applicabili e previa sottoscrizione tra le Parti di un separato accordo che disciplini tale uso.

ARTICOLO 6 PUBBLICAZIONI

- 6.1 Il Promotore e lo Sperimentatore sono liberi di Pubblicare e presentare i Risultati dello Studio, nel rispetto delle Leggi Applicabili, degli obblighi previsti dalla presente Convenzione e conformemente ad ogni e qualsivoglia standard scientifico.
- 6.2 In ogni caso, il Promotore non dovrà in alcun modo divulgare le Informazioni Confidenziali della SOCIETA' in tali Pubblicazioni e presentazioni e si impegna a rimuovere da tali Pubblicazioni o presentazioni ogni riferimento a qualunque informazione che la SOCIETA' ritenga possa ragionevolmente compromettere la Proprietà Intellettuale della SOCIETA' e tutti i diritti di proprietà ivi correlati, nonché qualsiasi scoperta, invenzione e sviluppo concepiti e/o realizzati dalla SOCIETA'. Esclusivamente a tal fine e senza limitare in alcun modo il diritto del Promotore e dello Sperimentatore di Pubblicare i Risultati, il Promotore e lo Sperimentatore si impegnano a fornire una copia della proposta Pubblicazione alla SOCIETA' per sua revisione 30 (trenta) giorni prima di tale Pubblicazione. Qualora le Parti abbiano deciso di avvalersi della possibilità concessa dalle Leggi Applicabili di stipulare un contratto per il trasferimento dei Risultati dal Promotore alla SOCIETA', il Promotore si impegna ad adottare tutte le azioni necessarie per proteggere o consentire alla SOCIETA' di proteggere gli attuali o futuri diritti di proprietà intellettuale prima della pubblicazione o altra divulgazione al pubblico (e.g. ritardare la Pubblicazione per un periodo di tempo non superiore a 60 (sessanta) giorni al fine di presentare domande di brevetto). Il Promotore e lo Sperimentatore si impegnano altresì ad assistere la SOCIETA' nell'ottenimento delle ristampe delle Pubblicazioni o presentazioni relative allo Studio.
- 6.3 Il Promotore conviene che, al momento della presentazione di qualunque articolo relativo allo Studio ad una rivista specializzata, esso debba essere conforme alle Leggi Applicabili e a qualunque norma riconosciuta in materia di pubblicazione e di diritto di autore. In conformità con ogni e qualsivoglia linea guida, regolamenti e standard scientifici applicabili, il Promotore darà atto nelle pubblicazioni che lo Studio è stato condotto con il supporto non condizionante fornito dalla SOCIETA'
- 6.4 In conformità con le Leggi Applicabili, ogni e qualsivoglia linea guida, regolamenti e standard scientifici applicabili, la SOCIETA', le sue Affiliate potranno Pubblicare o presentare i Risultati dopo che questi siano stati pubblicati dal Promotore.
- 6.5 La SOCIETA' e le sue Affiliate, potranno utilizzare, consultare e diffondere le ristampe pubblicate di articoli scientifici, medici e di altra natura riguardanti lo Studio, che rivelano il nome del Promotore e/o dello Sperimentatore, conformemente alle leggi sui diritti di autore. Il Promotore e lo



**DIPARTIMENTO DI PROMOZIONE DELLA SALUTE, MATERNO-INFANTILE, DI
MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA DI ECCELLENZA "G. D'ALESSANDRO"**

Direttore: Prof. Antonio Carroccio

Sperimentatore non dovranno divulgare pubblicamente l'esistenza della presente Convenzione, nella misura in cui non venga richiesto da leggi o altro.

ARTICOLO 7 CONFIDENZIALITA'

- 7.1 Per l'intera durata della presente Convenzione e per un successivo periodo di 10 (dieci) anni dalla scadenza o risoluzione anticipata della stessa, ciascuna Parte si impegna a mantenere nel più stretto riserbo le Informazioni Confidenziali dell'altra Parte. Le Informazioni Confidenziali non potranno essere divulgate a Terzi o utilizzate per finalità diverse dallo svolgimento dello Studio senza il preventivo consenso scritto dell'altra Parte.
- 7.2 Nessuna delle Parti potrà Pubblicare o presentare lavori che, in tutto o in parte, contengano le Informazioni Confidenziali dell'altra Parte senza il previo consenso scritto di tale Parte.
- 7.3 Il Promotore e lo Sperimentatore dovranno limitare l'accesso alle Informazioni Confidenziali della SOCIETA' solo al Personale Ricercatore che necessita di tali Informazioni Confidenziali per condurre lo Studio in accordo ai termini della presente Convenzione, fermo restando, tuttavia, che il Promotore e lo Sperimentatore, prima di divulgare le Informazioni Confidenziali della SOCIETA', si impegnano ad informare il Personale Ricercatore, che ha sottoscritto obblighi di riservatezza non meno stringenti di quelli contenuti nella presente Convenzione, del carattere riservato e confidenziale delle stesse, e garantiscono il rispetto di tali Informazioni Confidenziali da parte del Personale Ricercatore. Il Promotore si impegna a manlevare e tenere indenne la SOCIETA' da e contro qualsiasi danno e responsabilità derivanti dalla violazione di tali obblighi di riservatezza da parte del Personale Ricercatore.
- 7.4 Ciascuna delle Parti avrà il diritto di usare o divulgare le Informazioni Confidenziali che ciascuna Parte provi per iscritto:
- (i) siano o diventino di pubblico dominio non per colpa dell'altra Parte o dei suoi direttori, funzionari e dipendenti o qualsiasi dei direttori, funzionari e dipendenti delle sue Affiliate;
 - (ii) di essere state sviluppate dalla stessa senza l'utilizzo delle Informazioni Confidenziali divulgate dall'altra Parte;
 - (iii) siano già in possesso della stessa al momento della loro comunicazione da parte dell'altra Parte;
 - (iv) siano pervenute legittimamente ad una delle Parti da Terzi che abbiano diritto di divulgare tale Informazioni e che tale divulgazione non avvenga in violazione delle obbligazioni di alcuna Parte; e
 - (v) siano necessariamente divulgate per legge o su richiesta dell'Autorità Regolatoria, ma solo nella misura in cui tale divulgazione sia stata così ordinata o richiesta, fermo restando, tuttavia, che ciascuna Parte abbia notificato sufficientemente in anticipo l'altra Parte circa tale divulgazione, al fine di consentire all'altra Parte di prendere misure adeguate per proteggere la riservatezza delle proprie Informazioni Confidenziali.
- 7.5 Se una delle Parti viene a conoscenza di un qualsiasi effettivo o potenziale utilizzo non autorizzato, o divulgazione delle Informazioni Confidenziali dell'altra Parte, o di qualsiasi parte delle stesse, ciascuna delle Parti dovrà prontamente notificare l'altra Parte al fine di minimizzare i danni potenziali o effettivi, o le perdite derivanti all'altra Parte da un tale uso o divulgazione non autorizzati.



**DIPARTIMENTO DI PROMOZIONE DELLA SALUTE, MATERNO-INFANTILE, DI
MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA DI ECCELLENZA "G. D'ALESSANDRO"**

Direttore: Prof. Antonio Carroccio

ARTICOLO 8 RESPONSABILITÀ ED ASSICURAZIONE

- 8.1 Il Promotore e lo Sperimentatore riconoscono che lo Studio sarà condotto in maniera indipendente rispetto alla SOCIETÀ' e che la SOCIETÀ' non è il promotore dello Studio. Lo Sperimentatore non dovrà in alcun modo indicare a Terzi, ivi inclusi, ma non limitato a, i Soggetti, l'Autorità Regolatoria, strutture sanitarie ed ospedaliere, Comitati Etici, che la SOCIETÀ' è responsabile e/o i. promotore dello Studio.
- 8.2 Il Promotore e lo Sperimentatore riconoscono ed accettano che la SOCIETÀ' non sarà in alcun modo responsabile, né a titolo di indennità o per altro motivo, nei confronti del Promotore, dello Sperimentatore, del Personale Ricercatore o di qualunque Autorità Regolatoria, struttura ospedaliera o sanitaria, e dei Soggetti relativamente alla conduzione dello Studio. In conseguenza, la SOCIETÀ' declina espressamente qualsivoglia responsabilità correlata al Protocollo e al cominciamento, svolgimento, gestione e conduzione dello Studio da parte del Promotore e dello Sperimentatore.
- 8.3 Il Promotore si impegna a difendere, mantenere indenne e manlevata la SOCIETÀ', i suoi direttori, funzionari e dipendenti e i direttori, funzionari e dipendenti delle sue Affiliate, da e contro ogni perdita, spesa, costo (incluse ragionevoli spese legali), responsabilità, danni, reclami o azioni di Terzi derivanti (i) dal progetto del Protocollo o dalla conduzione dello Studio; (ii) dalla violazione da parte del Promotore e/o dello Sperimentatore dei termini, condizioni o garanzie della presente Convenzione; (iii) dalla violazione delle Leggi Applicabili da parte del Promotore, dello Sperimentatore e/o del Personale Ricercatore, (iv) dal dolo o colpa del Promotore, dello Sperimentatore e/o del Personale Ricercatore.
- 8.4 In nessun caso una Parte sarà ritenuta responsabile nei confronti dell'altra Parte in base a contratto, garanzia, responsabilità, disposizione o altro, per qualsiasi speciale, indiretta o consequenziale perdita o danno indiretto di qualunque natura, subiti o sostenuti da una Parte in connessione, direttamente o indirettamente, con i termini della presente Convenzione.
- 8.5 Nessuna previsione qui contenuta è intesa a escludere o limitare in alcun caso la responsabilità di una Parte in caso di: (i) morte o lesione personale, (ii) colpa grave o dolo, (iii) pretese di Terzi che devono essere indennizzate ai sensi dell'Articolo 8.3 (iv) violazione dell'Articolo 7 ("Confidenzialità") e (v) violazione delle Leggi Privacy, delle Leggi Anticorruzione e/o delle Leggi sulle transazioni (come di seguito definite) .
- 8.6 Senza limitare i propri obblighi derivanti dalla presente Convenzione o dalla legge, prima della sottomissione dello Studio al Comitato Etico, il Promotore sottoscriverà e manterrà, a proprie spese, polizze stand alone per la sperimentazione clinica con compagnie assicurative affidabili, che copriranno tutte le responsabilità delle parti coinvolte nello Studio (compresa, a titolo semplificativo, la responsabilità civile da prodotto), con limiti e garanzie pienamente conformi alle leggi, ai regolamenti e agli usi locali del paese in cui lo Studio sarà condotto.
Su richiesta, il Promotore fornirà alla Società copie delle polizze assicurative o altre evidenze delle stesse.

ARTICOLO 9 ISPEZIONI



**DIPARTIMENTO DI PROMOZIONE DELLA SALUTE, MATERNO-INFANTILE, DI
MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA DI ECCELLENZA "G. D'ALESSANDRO"**

Direttore: Prof. Antonio Carroccio

- 9.1. Il Promotore dovrà notificare la SOCIETA' al più presto via telefono o via fax qualora l'Autorità Regulatoria richieda permesso o proceda ad un'ispezione del/i Centro/i di studio o degli archivi dello Studio durante la durata della presente Convenzione, e il Promotore, nei limiti consentiti dalle leggi, dovrà fornire alla SOCIETA' copie della documentazione relativa ai motivi dell'ispezione e di ogni rilievo, nonché la relazione finale dell'ispezione e/o ogni altra documentazione rilevante relativa a tale ispezione.
- 9.2. La SOCIETA' dovrà notificare via telefono o via fax il Promotore al più presto qualora ritenga necessario svolgere un controllo sulla conformità dello Studio al Protocollo e sul rispetto dei termini e condizioni della presente Convenzione.

ARTICOLO 10 DURATA

- 10.1 La presente Convenzione produrrà i propri effetti a decorrere dalla data di ultima sottoscrizione ("**Data Effettiva**") fino a conclusione definitiva dello Studio, fatta salva la risoluzione anticipata ai sensi dell'Articolo 11 della presente Convenzione.

ARTICOLO 11 RISOLUZIONE E/O RECESSO

- 11.1 Ciascuna Parte potrà risolvere la presente Convenzione con effetto immediato, in qualsiasi momento, dando un preavviso scritto all'altra Parte, se tale Parte:
- (i) agisca in violazione degli obblighi di cui alla presente Convenzione e non abbia provveduto a sanare la propria inadempienza, laddove un rimedio sia possibile, entro trenta (30) giorni dalla relativa notifica ricevuta dalla Parte non inadempiente;
 - (ii) divenga oggetto di dichiarazione di insolvenza, di fallimento o vada incontro ad altra procedura concorsuale;
 - (iii) ragionevolmente creda che lo Studio debba cessare nell'interesse della salute dei Soggetti.
- 11.2 Fatto salvo ogni altro diritto o azione, la SOCIETA' potrà risolvere unilateralmente la presente Convenzione con effetto immediato, in qualsiasi momento, qualora il Promotore usi il contributo fornito dalla SOCIETA' parzialmente o totalmente, per una finalità diversa dalla conduzione dello Studio ed avrà diritto di ottenere dal Promotore il rimborso degli importi già pagati ai sensi della presente Convenzione nonché di tutti i costi e le spese sostenute dalla SOCIETA' in relazione alla presente Convenzione.
- 11.3 La SOCIETA' potrà risolvere unilateralmente la presente Convenzione con effetto immediato, in qualsiasi momento, dando un preavviso scritto al Promotore nei seguenti casi:
- (i) qualora l'Autorità Regulatoria e/o il Comitato Etico competente ritirino l'approvazione dello Studio;
 - (ii) se lo Studio non è cominciato entro sei (6) mesi dalla Data Effettiva, o è altrimenti ritardato o sospeso, o non può essere condotto secondo i termini e i tempi descritti nel Protocollo;
 - (iii) qualora il Promotore e/o lo Sperimentatore non siano in grado di adempiere agli obblighi previsti nel Protocollo e dettati dalle Leggi Applicabili, o se un qualunque certificato, autorizzazione o esenzione relativi allo Studio sia stato revocato o sospeso o scada senza possibilità di rinnovo;



**DIPARTIMENTO DI PROMOZIONE DELLA SALUTE, MATERNO-INFANTILE, DI
MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA DI ECCELLENZA "G. D'ALESSANDRO"**

Direttore: Prof. Antonio Carroccio

- (iv) se lo Sperimentatore non riesce ad arruolare i Soggetti entro sei (6) mesi dalla data prevista per l'arruolamento dell'ultimo paziente ("Last Patient In"), ove applicabile, o qualora l'arruolamento dei Soggetti venga sospeso per una qualunque ragione, o se lo Sperimentatore non sia più in grado di agire in qualità di sperimentatore; e
- (v) qualora sia apportata una modifica sostanziale del Protocollo che possa significativamente influire su (a) gli obiettivi e i meriti scientifici dello Studio, (b) la rilevanza statistica della popolazione dei Soggetti, o (c) i rischi per la sicurezza dei Soggetti.

ARTICOLO 12 EFFETTI DELLA RISOLUZIONE

- 12.1 Al termine dello Studio il Promotore dovrà:
- (i) tempestivamente consegnare alla SOCIETA' tutte le Informazioni Confidenziali della SOCIETA', ivi incluse ogni riproduzione e copia, e qualunque altro materiale inutilizzato, che la SOCIETA' ha procurato al Promotore ai fini della presente Convenzione;
 - (ii) assicurare l'archiviazione e la conservazione di tutte le copie della documentazione dello Studio, ivi inclusi i codici di identificazione dei Soggetti, i file e dati di origine, purché necessario a soddisfare i requisiti delle Leggi Applicabili;
 - (iii) notificare il Comitato Etico della fine dello Studio; e
 - (iv) consegnare alla SOCIETA' copia del Rapporto Finale.
- 12.2 Una volta che il Promotore abbia restituito l'Informazione Confidenziale della SOCIETA', conformemente ai termini dell'Articolo 12.1 (i) di cui sopra, il Promotore dovrà eliminarne tutti i riferimenti memorizzati elettronicamente, salvo diversamente disposto dalle Legge Applicabili.
- 12.3 Alla risoluzione della presente Convenzione, per qualsiasi motivo, il Promotore dovrà:
- (i) presentare un accurato rendiconto dell'utilizzo del contributo finanziario della SOCIETA', descritto sub Allegato B alla presente Convenzione;
 - (ii) fermo quanto previsto all'Articolo 11.2, rimborsare la SOCIETA' di qualsiasi porzione inutilizzata del supporto finanziario erogato dalla SOCIETA' ai fini dello Studio;
 - (iii) consegnare alla SOCIETA' un rapporto dello Studio condotto fino al momento della risoluzione.
- 12.4 La risoluzione o scadenza della presente Convenzione non pregiudica il sopravvivere e il perdurare della validità degli Articoli 5, 7, 8 e 22, né di qualsiasi altra disposizione espressamente o implicitamente destinata a perdurare dopo il termine della presente Convenzione, senza pregiudizio ai diritti maturati e alle responsabilità incombenti sulle Parti ai sensi della presente Convenzione.

ARTICOLO 13 FORZA MAGGIORE

Qualora una Parte sia impossibilitata ad adempiere ad una delle proprie obbligazioni ai sensi della presente Convenzione per una Causa di Forza Maggiore, tale Parte dovrà tempestivamente informare per iscritto l'altra Parte nel caso in cui la Causa di Forza Maggiore determini un ritardo o carenza nell'adempimento delle obbligazioni ai sensi della presente Convenzione, descrivendo le circostanze della Causa di Forza Maggiore, inclusa la natura dell'accadimento e la presunta durata. In conseguenza di ciò, le obbligazioni di tale Parte ai sensi della presente Convenzione dovranno essere sospese per un periodo corrispondente alla durata della Causa di Forza Maggiore purché, tuttavia



**DIPARTIMENTO DI PROMOZIONE DELLA SALUTE, MATERNO-INFANTILE, DI
MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA DI ECCELLENZA "G. D'ALESSANDRO"**

Direttore: Prof. Antonio Carroccio

- (i) la sospensione delle obbligazioni di tale Parte non abbia una durata maggiore di quella richiesta dalla Causa di Forza Maggiore;
- (ii) tale Parte continui a fornire all'altra Parte periodici rapporti con riferimento a e per la durata della Causa di Forza Maggiore;
- (iii) tale Parte utilizzi ogni ragionevole sforzo per rimediare alla propria impossibilità di adempiere alle proprie obbligazioni ai sensi della presente Convenzione ed al fine di mitigare gli effetti delle circostanze della Causa di Forza Maggiore; e
- (iv) appena possibile al termine della Causa di Forza Maggiore, le Parti discuteranno in buona fede come proseguire al meglio il rapporto in aderenza ai termini della presente Convenzione.

ARTICOLO 14 COMUNICAZIONI

Tutte le comunicazioni, richieste e altre informazioni relative alla presente Convenzione dovranno essere inviate a mezzo lettera o simile, ai seguenti indirizzi:

SOCIETÀ'	Promotore	Sperimentatore
A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite S.r.l. Via Dei Sette Santi 1/3 50131, Firenze Attenzione: Anna Maria Pizzigallo Medical Affairs Director Pec menarini@legalmail.it Con copia Email: apizzigallo@menarini.it vbrilli@menarini.it	Università degli Studi di Palermo - Dipartimento di Promozione della Salute di Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro" Attenzione: Prof. Antonio Carroccio Pec: dipartimento.promise@cert.unipa.it Con copia Email: dipartimento.promise@unipa.it	Prof Domenico Di Raimondo Piazza delle cliniche, 2 90127 Palermo Pec domenico.diraimondo@legalmail.it Con copia Email: domenico.diraimondo@unipa.it

Tutte le comunicazioni, richieste, domande e altre informazioni che (i) siano necessarie per risolvere anticipatamente la presente Convenzione, e (ii) sono volte a modificare la presente Convenzione, dovranno essere formulate per scritto ed inviate a mezzo A/R o a mezzo posta elettronica certificata agli indirizzi sopra indicati.

ARTICOLO 15 NESSUNA RINUNCIA



**DIPARTIMENTO DI PROMOZIONE DELLA SALUTE, MATERNO-INFANTILE, DI
MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA DI ECCELLENZA "G. D'ALESSANDRO"**

Direttore: Prof. Antonio Carroccio

- 15.1. Il mancato esercizio, ad opera di una delle Parti, di una qualsiasi previsione o di un qualsiasi diritto fondato sulla presente Convenzione non verrà ritenuto rinuncia a tale previsione o diritto. Tale mancato esercizio non determinerà decadenza od impedimento per le Parti a far valere o esercitare tali previsioni o diritti in un momento successivo ai sensi della presente Convenzione.
- 15.2. Qualsiasi rinuncia espressa, da qualsiasi delle Parti, del diritto di intraprendere azione in caso di violazione ad opera dell'altra Parte di una qualsiasi delle presenti obbligazioni, non sarà considerata come una rinuncia a tale obbligazione con riferimento alla violazione di tale obbligazione o di altre obbligazioni previste dalla presente Convenzione.

ARTICOLO 16 INVALIDITA' DI CLAUSOLE

Nel caso in cui una qualsiasi disposizione contenuta nella presente Convenzione sia o diventi invalida, illegittima o non eseguibile, le altre disposizioni della presente Convenzione non saranno inficiate e le Parti si adopereranno al meglio al fine di emendare o sostituire tale disposizione invalida, illegittima o non eseguibile al fine di renderla valida, legale ed eseguibile ai sensi della presente Convenzione.

ARTICOLO 17 INDIPENDENZA DELLE PARTI

- 17.1. Durante l'esecuzione delle rispettive obbligazioni ai sensi della presente Convenzione, le Parti sono e dovranno rimanere contraenti indipendenti. Salvo diversa previsione, la presente Convenzione non sarà considerata come idonea a (a) dare a qualsiasi Parte il diritto o il potere di indirizzare o controllare l'altra Parte; (b) inquadrare le Parti come committente o agente o rappresentante, datore di lavoro e dipendente, partners, joint venture, comproprietari o altrimenti prendenti parte ad una comune obbligazione; o (c) autorizzare qualsiasi Parte a vincolare l'altra Parte con, o assumere per conto dell'altra Parte un vincolo a, un contratto o altra obbligazione.
- 17.2. Il Promotore svolgerà tutti i suoi obblighi in qualità di Promotore per l'esecuzione dello Studio secondo i termini della presente Convenzione, in maniera indipendente e a sua discrezione.

ARTICOLO 18 DIVIETO DI SUB-CONTRATTARE

Nessuna Parte potrà sub-contrattare diritti ed obbligazioni derivanti dalla presente Convenzione ad un Terzo, se non con il previo consenso scritto dell'altra Parte. In ogni caso, la Parte che subcontratta sarà considerata unicamente e pienamente responsabile nei confronti dell'altra Parte al riguardo dell'esecuzione da parte di un Terzo e/o delle Affiliate degli obblighi derivanti dalla presente Convenzione.

ARTICOLO 19 CESSIONE

Nessuna Parte potrà cedere, trasferire, o in altra maniera assegnare ad un la presente Convenzione se non con il previo consenso scritto dell'altra Parte. Resta tuttavia inteso che la SOCIETA' potrà cedere tutti o parte dei propri diritti ed obbligazioni derivanti dalla presente Convenzione alle proprie Affiliate.



**DIPARTIMENTO DI PROMOZIONE DELLA SALUTE, MATERNO-INFANTILE, DI
MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA DI ECCELLENZA "G. D'ALESSANDRO"**

Direttore: Prof. Antonio Carroccio

ARTICOLO 20 INTERO ACCORDO

La presente Convenzione, costituisce l'intero accordo e sostituisce ogni precedente accordo scritto o verbale coevo tra le Parti relativamente all'oggetto della Convenzione ed ogni scambio relativo. Nessuna integrazione o modifica della presente Convenzione sarà valida se non per atto scritto e firmato da entrambe le Parti.

ARTICOLO 21 CONTROVERSIE E LEGGE APPLICABILE

- 21.1 La presente Convenzione sarà disciplinata da, ed ogni controversia derivante o relativa alla presente Convenzione dovrà essere interpretata e/o risolta in conformità con le leggi italiane, in espressa deroga ai criteri di scelta della legge applicabile.
- 21.2 Ogni e qualsiasi controversia derivante o relativa alla validità, interpretazione, esecuzione o risoluzione della presente Convenzione dovrà essere rimessa alle corti di Firenze quale foro esclusivo competente.

ARTICOLO 22 RISPETTO DELLA NORMATIVA ANTICORRUZIONE E DEI PRINCIPI ETICI

- 22.1 Il Promotore e lo Sperimentatore garantiscono che tutte le attività direttamente o indirettamente effettuate in esecuzione della presente Convenzione saranno svolte in conformità ai principi di riferimento del D.Lgs. 231/2001 e delle normative internazionali anti-corruzione quali la Convenzione OCSE sulla lotta alla corruzione di pubblici ufficiali stranieri nelle operazioni economiche internazionali, il UK Bribery Act e il US Foreign Corrupt Practices Act (di seguito "**Leggi Anticorruzione**").
- 22.2 Il Promotore dichiara, altresì, di aver adottato ed efficacemente attuato un codice etico ai sensi o della L. 190/2012 (di seguito "**Compliance Program**") e/o procedure comunque idonee ad assicurare la conformità alle normative internazionali anti-corruzione sopra citate.
- 22.3 Il Promotore garantisce lo svolgimento periodico di specifici controlli diretti a monitorare l'implementazione e l'effettività del Codice Etico e del Compliance Program di cui al precedente comma.
- 22.4 Il Promotore si impegna a comunicare tempestivamente alla SOCIETÀ eventuali anomalie o violazioni delle Leggi Anticorruzione, del Codice Etico o del del Compliance Program.
- 22.5 In ogni caso, il Promotore e lo Sperimentatore dichiarano di non aver - direttamente o indirettamente - offerto, corrisposto, ricevuto, ovvero autorizzato l'offerta, corresponsione o accettazione a/da alcuno di denaro, beni o qualsiasi utilità - e si impegna ad astenersi dall'offrire, corrispondere, ricevere, ovvero autorizzare l'offerta, corresponsione o accettazione a/da alcuno di denaro, beni o qualsiasi utilità, ovvero dal compiere qualsiasi altra attività - con l'obiettivo di influenzare impropriamente o indebitamente l'attività di un pubblico ufficiale o di un qualunque altro soggetto.



**DIPARTIMENTO DI PROMOZIONE DELLA SALUTE, MATERNO-INFANTILE, DI
MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA DI ECCELLENZA "G. D'ALESSANDRO"**

Direttore: Prof. Antonio Carroccio

- 22.6 Il Promotore assume l'obbligo di riconoscere ed accettare che la SOCIETA' possa esercitare le verifiche ritenute più opportune al fine monitorare la conformità alle disposizioni di cui alla presente clausola, anche mediante l'effettuazione di audit.
- 22.7 Le Parti convengono che, qualora siano accertate violazioni delle Leggi Anticorruzione, del Codice Etico o del Compliance Program da parte del Promotore o dello Sperimentatore o comunque tengano comportamenti in contrasto con le disposizioni di cui alla presente clausola, anche aggirandone il disposto, e/o abbia reso false, incomplete o inesatte dichiarazioni con riferimento ai punti che precedono, la SOCIETA' potrà:
- a) diffidare il Promotore o lo Sperimentatore al puntuale rispetto delle Leggi Anticorruzione, del Codice Etico e del Compliance Program. Tale diffida potrà estrinsecarsi in una delle seguenti modalità:
 - i. diffida al puntuale rispetto delle Leggi Anticorruzione, del Codice Etico e del Compliance Program, pena l'applicazione di una penale, convenzionalmente prevista nella misura del 10% (dieci per cento) del valore totale del contributo previsto a favore del Promotore, salva la risarcibilità del danno ulteriore, ovvero, a seconda della gravità della violazione, la risoluzione del rapporto negoziale intercorrente con SOCIETA';
 - ii. ove le circostanze di fatto lo consentano e lo raccomandino, diffida al puntuale rispetto delle Leggi Anticorruzione, del Codice Etico e del Compliance Program, con la previsione dell'applicazione, a totale carico del Promotore, di tutte le misure idonee a gestire e risolvere le violazioni riscontrate (cd. "**Remediation Plan**"), pena l'applicazione di una penale convenzionalmente prevista nella misura del 10% (dieci per cento) del valore totale del contributo previsto a favore di Promotore, salva la risarcibilità del danno ulteriore, ovvero, a seconda della gravità della violazione, la risoluzione del rapporto negoziale intercorrente con SOCIETA';
 - b) per le violazioni più gravi, risolvere immediatamente la presente Convenzione.
- 22.8 Fermo restando quanto previsto ai commi che precedono, resta sin d'ora inteso che il Promotore terrà, in ogni caso, integralmente manlevata ed indenne la SOCIETA' da eventuali obblighi, conseguenze o implicazioni pregiudizievoli che dovessero scaturire a carico di quest'ultima a seguito di comportamenti in violazione delle disposizioni di cui al presente Articolo.

ARTICOLO 23 TRASPARENZA DEI TRASFERIMENTI DI VALORE

Il Promotore prende atto che la SOCIETA', in ottemperanza alle disposizioni del Codice Deontologico di Farmindustria e alla L. 62/2022 in materia di obblighi di trasparenza sui trasferimenti di valore a favore di operatori sanitari e di organizzazioni sanitarie, potrà provvedere alla pubblicazione (i) dell'ammontare dei trasferimenti di valore effettuati ai sensi della presente Convenzione dalla SOCIETA' al Promotore, e/o dell'ammontare dei trasferimenti di valore effettuati ai sensi della presente Convenzione tramite il Promotore a favore di operatori sanitari e di organizzazioni sanitarie. Il Promotore presta il relativo consenso a detta pubblicazione e si impegna a fornire alla SOCIETA' tutti e documenti e le informazioni necessarie ad adempiere ai relativi obblighi e, più in generale, ad agire in conformità con dette normative e regolamentazioni.

ARTICOLO 24 RISPETTO DELLA NORMATIVA IN MATERIA DI TRANSAZIONI

Il Promotore dichiara e garantisce che qualsiasi attività svolta, direttamente e indirettamente, ai sensi della presente Convenzione sarà condotta in conformità con tutte le leggi e i regolamenti applicabili in materia di transazioni, sia nazionali che internazionali, compresi quelli che regolano le importazioni e le (ri)esportazioni

**DIPARTIMENTO DI PROMOZIONE DELLA SALUTE, MATERNO-INFANTILE, DI
MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA DI ECCELLENZA “G. D’ALESSANDRO”**

Direttore: Prof. Antonio Carroccio

o che riguardano le sanzioni commerciali e gli embarghi, quali le risoluzioni delle Nazioni Unite, i regolamenti dell'Unione Europea, le leggi del Regno Unito e le leggi degli Stati Uniti d'America (congiuntamente “Leggi sulle transazioni”).

ARTICOLO 25

Allegato A – Protocollo

Allegato B – Contributo

IN FEDE DI CIO, le Parti hanno sottoscritto la presente Convenzione nella data di seguito indicata.

A. MENARINI INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.R.L. _____ Maurizio Luongo Legale Rappresentante Firenze,	Università degli Studi di Palermo Dipartimento di Promozione della Salute Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza “G. D’Alessandro” _____ Prof. Antonio Carroccio Direttore del Dipartimento Palermo,
	Per presa visione e accettazione dello Sperimentatore: _____ Prof. Domenico Di Raimondo Palermo,

Ai sensi e per gli effetti degli Articoli 1341 e 1342 Cod Civ, le Parti si danno atto di aver negoziato la presente Convenzione clausola per clausola e di approvare espressamente ogni e ciascuna disposizione della presente Convenzione, in particolare: Articolo 3 (nessun obbligo e/o responsabilità della SOCIETA' con riferimento allo Studio –); Articolo 4 (emendamenti al Protocollo; risoluzione unilaterale della SOCIETA'); Articolo 5 (uso dei Risultati e limitazioni); Articolo 8 (limitazioni ed esclusioni della responsbailità della SOCIETA); Articolo 11 (risoluzione unilaterale da parte della SOCIETA'); Articolo 12 (effetti della risoluzione), Articolo 18 (subcontratto, eccezioni), Articolo 19 (cessione, eccezioni), Articolo 21 (legge applicabile e foro), Articolo 22 (penali per violazione delle Leggi o del Codice Etico o del del Compliance Program.

A. MENARINI INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.R.L.	Università degli Studi di Palermo Dipartimento di Promozione della Salute Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza “G. D’Alessandro”
_____ Maurizio Luongo Legale Rappresentante	_____ Prof. Antonio Carroccio Direttore del Dipartimento



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PALERMO



**DIPARTIMENTO DI PROMOZIONE DELLA SALUTE, MATERNO-INFANTILE, DI
MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA DI ECCELLENZA “G. D’ALESSANDRO”**

Direttore: Prof. Antonio Carroccio

Firenze,	Palermo,
	Per presa visione e accettazione dello Sperimentatore: _____ Prof. Domenico Di Raimondo Palermo,



**DIPARTIMENTO DI PROMOZIONE DELLA SALUTE, MATERNO-INFANTILE, DI
MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA DI ECCELLENZA "G. D'ALESSANDRO"**

Direttore: Prof. Antonio Carroccio

ALLEGATO A

RICHIESTA

DOMENICO DI RAIMONDO <domenico.diraimondo@unipa.it>
A: "lit_menarini@menarini.it" <lit_menarini@menarini.it>

13 dicembre 2023 alle ore 10:10

Please find attached the synopsis of our study entitled "*Assessment of myokines as biomarkers of impaired muscle-heart-lung cross-talk in highly complex COPD patients (MACH-Myokines Study)*" for your consideration.

I remain at your disposal for any further information you may require and thank you in advance for your attention to our original research project.

Best regards,
Prof Domenico Di Raimondo

Domenico Di Raimondo, MD PhD
Professore Associato di Medicina Interna
Coordinatore Corso di Laurea in Dietistica - UNIPA
Vice-Coordinatore Dottorato di Ricerca "Medicina Molecolare e Clinica" - UNIPA
Resp UOS "Monitoraggio non invasivo cardiovascolare" (26.01.4)
Dipartimento di Promozione della Salute, Materno Infantile, Medicina
Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro" (PROMISE)
Università degli Studi di Palermo - Palermo - Italy

Domenico Di Raimondo, MD PhD
Associate Professor of Internal Medicine
University of Palermo, Italy

Da: DOMENICO DI RAIMONDO
Inviato: sabato 10 giugno 2023 14:07
A: lit_menarini@menarini.it <lit_menarini@menarini.it>
Oggetto: Richiesta di supporto non condizionante ad un Investigator Initiated Trial (IIT).

[Testo tra virgolette nascosto]

 MACH-Myokines Synopsis.pdf
204K



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PALERMO



**DIPARTIMENTO DI PROMOZIONE DELLA SALUTE, MATERNO-INFANTILE, DI
MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA DI ECCELLENZA “G. D’ALESSANDRO”**

Direttore: Prof. Antonio Carroccio

SINOSI



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PALERMO



**DIPARTIMENTO DI PROMOZIONE DELLA SALUTE, MATERNO-INFANTILE, DI
MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA DI ECCELLENZA “G. D’ALESSANDRO”**

Direttore: Prof. Antonio Carroccio

**Assessment of myokines as biomarkers of impaired
muscle-heart-lung cross-talk in highly complex
COPD patients (MACH-Myokines Study)**

a sub-study of the

**Multidimensional Approach for COPD and High
complexity (MACH) Study
(NCT04986332)**

SYNOPSIS

Research site

Division of Internal Medicine and Stroke Care
Department of Promoting Health, Maternal-Infant. Excellence and Internal and Specialized
Medicine (Promise) “G. D'Alessandro”, University of Palermo;
Piazza delle Cliniche, 2 – 90127 Palermo, Italy

Main investigator:

Prof. Domenico Di Raimondo

Division of Internal Medicine and Stroke Care

Department of Promoting Health, Maternal-Infant. Excellence and Internal and Specialized Medicine (Promise) “G. D'Alessandro”,
University of Palermo; Piazza delle Cliniche, 2 – 90127 Palermo, Italy

Tel. +39 0916552180

e-mail: domenico.diraimondo@unipa.it



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PALERMO



**DIPARTIMENTO DI PROMOZIONE DELLA SALUTE, MATERNO-INFANTILE, DI
MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA DI ECCELLENZA “G. D’ALESSANDRO”**

Direttore: Prof. Antonio Carroccio



DIPARTIMENTO DI PROMOZIONE DELLA SALUTE, MATERNO-INFANTILE, DI MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA DI ECCELLENZA "G. D'ALESSANDRO"

Direttore: Prof. Antonio Carroccio

Background

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major global public health problem. Although it is preventable, once diagnosed it cannot be cured, but effective self-management strategies can reduce the burden of disease and improve quality of life. According to the WHO, COPD will be the third leading cause of death worldwide in 2019, causing 3.23 million deaths.

COPD is considered a systemic disease and is more common in people with a history of tobacco smoking, but a wide range of risk factors are associated with the disease, including genetics, infections, malnutrition, ageing, occupational exposures, and indoor and outdoor air pollutants.

The management of people with multiple chronic diseases (multimorbidity) is an ambitious challenge for current health services, which are designed for single diseases. From this perspective, COPD or Heart Failure (HF) are paradigmatic examples of conditions that should often be managed in the context of multimorbidity (a patient with COPD and other comorbidities) rather than in a specialist context (COPD in a patient with other comorbidities).

Both COPD and HF as well as major chronic diseases (e.g. atherosclerosis, type 2 diabetes, cancer, etc.) are characterized by a chronic systemic low-grade inflammatory background, which may alter the immunological and cytokine profile of the patient and may represent an additional and independent risk factor. Inflammatory markers can be considered as pathogenetic features, disease biomarkers and pathophysiological links between different chronic diseases. From this point of view, muscle function and health seem to play an important role. In recent decades, more and more is known about the ability of muscle to produce cytokines, called myokines, the biological and clinical significance of which is still under debate. It is well known that muscle contraction is associated with an increase in circulating levels of pro-inflammatory cytokines (e.g. interleukin-6 (IL-6), IL-8, IL-10, IL-1 receptor antagonist (IL-1ra), soluble receptor of tumor necrosis factor (sTNFr) and IL-15). This release kinetics is very similar to what occurs during infectious processes such as sepsis, except that the production of TNF- α is absent in this case. Hundreds of myokines have been identified in recent decades, several of which have been shown to have endocrine activity, affecting the function of various tissues. An extensive amount of information has been collected on the muscle-bone cross-talk, cardiovascular and metabolic roles of several myokines, but very little is known about the release of myokines in COPD patients and how their serum levels change with therapy and disease progression. Nevertheless, this issue may be of great importance for the COPD patient, in fact sarcopenia in COPD is very prevalent, affecting approximately 21.6% of patients, and can affect both respiratory and non-respiratory muscles. Studies have shown that many factors, including systemic inflammation and oxidative stress, hypoxia and hypercapnia, protein synthesis, catabolic imbalances, dietary changes, smoking, endocrine dysfunction, aging, and some drugs (e.g., steroids), affect muscle function and have a systematic effect on all muscle groups. Individually or in combination, these factors can lead to a reduction in muscle mass and cross-sectional area, a deterioration in muscle bioenergetic metabolism (factors closely related to the ratio of fiber types, mitochondrial activity or the availability of endogenous blood flow), deficiencies in muscle repair and regeneration mechanisms, and anatomical and/or functional pathological changes, such as apoptosis, resulting in a reduction in muscle work capacity. Given this, it may be of great significance to collect information on skeletal muscle endocrine function in this category of subjects.

Main objectives

The MACH study will enrol patients with COPD of high clinical complexity and its main objective is to improve knowledge of the natural history of these patients and to assess the impact of multidimensional optimisation of pharmacological and non-pharmacological therapy in combination with individualisation of follow-up over a 36-month period.

The main outcomes of this sub-study are the following:



**DIPARTIMENTO DI PROMOZIONE DELLA SALUTE, MATERNO-INFANTILE, DI
MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA DI ECCELLENZA "G. D'ALESSANDRO"**

Direttore: Prof. Antonio Carroccio

- Changes over time in some traditional and novel systemic mediators of inflammation; assessment of their variation, particularly in relation to comorbidity indices, inhaled drug therapy and regular exercise.
- Assessment of the degree of qualitative muscle impairment of the enrolled patients by variation in plasma levels of specific myokines that have been shown to be of particular biological importance, responsible for muscle-heart-lung cross-talk; assessment of their variation, particularly in relation to comorbidity indices, inhaled drug therapy and regular exercise.

Study Design

The MACH study is designed as a monocentric interventional trial with three parallel, non-randomised groups:

- 100 participants (Group A), 50 men and 50 women with COPD and at least three other chronic diseases;
- 100 participants (group B), 50 men and 50 women with COPD, HF and at least two other chronic diseases;
- 100 participants (group C or 'control group'), 50 men and 50 women without COPD, HF or any chronic diseases.

After enrolment, each participant will undergo a 36-month follow-up with regular (approximately every three months) control visits with comprehensive clinical re-evaluation and both pharmacological therapy and lifestyle optimization based on a patient-centred approach.

Financial Statement

No payment is foreseen for the enrolled patients.

The cost of the study is estimated at approximately 70,000 Euro per year for 3 years to purchase the diagnostic kits needed to perform the planned laboratory analyses (CRP, IL-6, IL-10, IL-1ra, TNF- α , IL-1 β , sTNF- α II (75Kd), Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF), Vascular Endothelial Growth factor (VEGF), Irisin, Myostatin, Follistatin, HIF-1 α), to support the laboratory activities, to implement and manage the equipment used for the instrumental studies, to cover the costs of consumables and publication fees.

Taking into account a dropout/mortality rate between 30 and 50% and considering 150 subjects as an adequate sample size for the present analysis, the expected budget for the completion of this substudy is 115,000 euros.

Study duration

Enrolment: 24 months

Follow-up: 36 months

Expected results

- The cross-talk between muscle, heart and lung, assessed by myokine assay, may not only be an element explaining the close association between respiratory and cardiovascular disease and muscle function, but also a possible biomarker and therapeutic target.

- Systemic inflammation is a fundamental pathophysiological element of both COPD and associated pathologies, the systemic inflammatory burden of these subjects is the result of the close interrelationship between lung disease, comorbidities and muscle function and can be effectively modulated by an integrated and multidimensional intervention.



**DIPARTIMENTO DI PROMOZIONE DELLA SALUTE, MATERNO-INFANTILE, DI
MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA DI ECCELLENZA "G. D'ALESSANDRO"**

Direttore: Prof. Antonio Carroccio

ALLEGATO B
CONTRIBUTO FINANZIARIO

***Allegato alla CONVENZIONE PER IL FINANZIAMENTO DI UNO STUDIO CLINICO SENZA
SCOPO DI LUCRO***

***Studio: "Assessment of myokines as biomarkers of impaired muscle-heart-lung cross-talk in highly
complex COPD patients (MACH-Myokines Study)"***

La SOCIETA' corrisponderà al Promotore un contributo finanziario per la realizzazione dello Studio, per un importo totale di centotrentamilaquattrocento/00 Euro (123.400,00 EUR). Il contributo è fuori campo IVA ai sensi dell'art. 2 comma 3 lettera a) del DPR n. 633/72 e verrà erogato secondo i seguenti termini e scadenze:

- 30% del contributo entro 30 giorni dalla sottoscrizione della presente Convenzione;
- 25% del contributo all'esecuzione delle analisi dello Studio sui primi 50 pazienti;
- 25% del contributo all'esecuzione delle analisi dello Studio sui restanti 100 pazienti;
- 20% del contributo alla data di consegna del Rapporto Finale alla SOCIETA' da parte del Promotore.

La SOCIETA' si impegna ad effettuare i pagamenti di cui sopra nei quaranta cinque (45) giorni dalla data di ricevimento di idoneo documento di pagamento, corredato degli eventuali giustificativi previsti, ed emesso in conformità ai termini sopra indicati, in assenza del quale la SOCIETA' avrà il diritto di sospendere i relativi pagamenti fino al momento del ricevimento di detta documentazione.

La documentazione del Promotore verrà indirizzata al seguente indirizzo:

A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite S.r.l.

Firenze, Via Dei Sette Santi 1/3

Partita IVA n. 00395270481

Tutti i contributi della SOCIETA' verranno corrisposti a mezzo di versamento sul conto del Promotore, come segue:

BANCA: CREDIT AGRICOLE

IBAN: IT50R0623004609000015632748

SWIFT: CRPPIT2PXXX