

REGIONE DEL VENETO



ULSS7
PEDEMONTANA

Via dei Lotti, n. 40
36061 Bassano del Grappa (VI)
Codice fiscale e partita IVA 00913430245

N. 2036 DEL 28/10/2022

DELIBERAZIONE
del

DIRETTORE GENERALE

Nominato con D.P.G.R. n. 26 del 26/02/2021

Coadiuvato dai sigg.:

DIRETTORE AMMINISTRATIVO

dott.ssa MICHELA CONTE

DIRETTORE SANITARIO

dr. ANTONIO DI CAPRIO

DIRETTORE DEI SERVIZI SOCIO – SANITARI

dott.ssa ALESSANDRA CORO'

OGGETTO: AUTORIZZAZIONE ALL'ESECUZIONE DELLO STUDIO CLINICO NO-PROFIT "RISCHIO DI MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE DISIMMUNI DOPO SOMMINISTRAZIONE DI VACCINO PER SARS-COV2: STUDIO ITALIANO - SCOVANE" E APPROVAZIONE CONTRATTO

IL DIRETTORE GENERALE
DELL'AZIENDA ULSS 7 PEDEMONTANA
dott. Carlo Bramezza

Documento informatico firmato digitalmente ai sensi del D. Lgs n. 82/2005, del T.U. n. 445/2000 e norme collegate, il quale sostituisce il documento cartaceo e la firma autografa; il documento informatico è conservato digitalmente negli archivi informatici dell'Azienda.

Proponente: UOC AFFARI GENERALI
Anno Proposta: 2022 Numero Proposta: 2174/22

Il Dirigente, Direttore dell'UOC Affari Generali, nonché Responsabile del procedimento, attesta che la presente proposta di deliberazione è stata regolarmente istruita nel rispetto della vigente normativa nazionale, regionale e regolamentare: f.to Paola Dalla Zuanna

Il Direttore dell'U.O.C. Affari Generali relaziona quanto segue.

Premesso che:

- con deliberazione n. 1477 del 05.08.2022 è stato approvato il Regolamento aziendale sulla gestione delle sperimentazioni cliniche profit e no-profit, comprensivo anche della regolamentazione dei fondi per la gestione della ricerca con determinazione delle quote dei fondi stessi e fissazione dei criteri per l'attribuzione dei compensi;
- con deliberazione n. 1684 del 09.09.2022 sono stati aggiornati i componenti del Nucleo per la Ricerca Clinica Aziendale (N.R.C.) ai sensi della DGRV n. 2174 del 23.12.2016.

Rilevato che:

- in data 8.07.2022, ns. prot. n. 62575 del 12.07.2022, il Direttore dell'U.O.C. di Neurologia del P.O. Santorso – dr. Roberto Bombardi - ha inviato la documentazione relativa allo studio clinico dal titolo *“Rischio di manifestazioni neurologiche disimmuni dopo somministrazione di vaccino per SARS-CoV2: studio italiano SCOVANE”* il cui Promotore è l'IRCCS - Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, U.O. di Epidemiologia e Statistica;

Riportata di seguito la scheda dello studio clinico:

| | |
|---------------------------------|---|
| Titolo | Autorizzazione all'esecuzione dello studio clinico no-profit <i>“Rischio di manifestazioni neurologiche disimmuni dopo somministrazione di vaccino per SARS-CoV2: studio italiano”</i> – SCOVANE e approvazione accordo di collaborazione |
| Protocollo | SCOVANE |
| Strutture interessate | - U.O.C. Neurologia P.O. Santorso - U.O.C. Neurologia P.O. Bassano |
| Sperimentatori | - dr. Roberto Bombardi – Direttore dell'U.O.C. di Neurologia del P.O. Santorso - dr.ssa Patrizia Rossi – Dirigente medico dell'U.O.C. di Neurologia del P.O. Bassano |
| Centro Coordinatore e Promotore | IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna – Azienda ULS di Bologna |

Dato atto che:

- sono stati individuati, quali Responsabili della sperimentazione presso questa Azienda, il dr. Roberto Bombardi – Direttore dell'U.O.C. di Neurologia del P.O. Santorso e la dr.ssa Patrizia Rossi – Dirigente medico dell'U.O.C. di Neurologia del P.O. Bassano;
- in data 23.09.2022, nota ns. prot.n. 84230 del 27.09.2022, il dr. Roberto Bombardi e la dr.ssa Patrizia Rossi con nota ns. prot.n. 84252, hanno chiesto la valutazione e l'autorizzazione allo svolgimento dello studio suddetto.

Tenuto conto che:

- il N.R.C. Aziendale, considerata la regolarità della documentazione presentata dagli sperimentatori, ha verificato la fattibilità locale della ricerca sopra citata;
- il Comitato Etico per le sperimentazioni Cliniche della Provincia di Vicenza (CESC) in occasione della seduta del 27.09.2022, note ns. prot. 88609 e prot. n. 88613, dell'11.10.2022, ha espresso il proprio parere favorevole alla conduzione dello studio clinico sia presso l'U.O.C. di Neurologia del P.O. di Bassano che presso l'U.O.C. di Neurologia del P.O. di Santorso;
- tale ricerca si propone di fornire una stima del rischio di disordini neurologici rari a geni disimmune ed eventuali fattori di rischio ad essi correlati, tra i quali la vaccinazione per COVID-19. Nello specifico, i disturbi neurologici che vengono valutati con questo studio sono la sindrome di Guillain-Barré (GBS) (polineuropatia acuta degli assoni motori e sensoriali) e la mielite trasversa acuta (patologia infiammatoria focale del midollo spinale), in soggetti adulti di età > ai 18 anni;
- trattasi di uno studio no-profit, osservazionale, prospettico, retrospettivo e multicentrico con la partecipazione prevista di 8 regioni italiane;
- il monitoraggio attivo sulla sicurezza dei vaccini contro SARS-CoV-2 è essenziale per affrontare tempestivamente eventuali segnali di aumentato rischio che potrebbero verificarsi durante la pandemia;
- in particolare, per monitorare complicanze vaccinali rare, è importante disporre di una adeguata numerosità campionaria con una accurata definizione dei casi;
- saranno quindi inclusi tutti i casi incidenti consecutivi di GBS e di primo episodio di mielite trasversa acuta osservati nel periodo compreso tra il 1 giugno 2021 e il 31 maggio 2023 nei centri partecipanti. Il rischio di GBS e mielite trasversa associato alla vaccinazione COVID-19 sarà stimato attraverso il metodo Self Controlled Case Series;
- il Promotore – Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna – Azienda ULS di Bologna - ha inoltre inviato alla nostra Azienda un contratto redatto secondo la normativa vigente in materia, allegato alla presente proposta, per la regolamentazione dell'attività di ricerca.

Tutto ciò premesso, si propone di autorizzare lo studio multicentrico no-profit dal titolo: *“Rischio di manifestazioni neurologiche disimmuni dopo somministrazione di vaccino per SARS-CoV2: studio italiano” – SCOVANE*, che si svolgerà presso le UU.OO.CC. di Neurologia del P.O. di Santorso e Bassano sotto la Responsabilità del dr. Roberto Bombardi e della dott.ssa Patrizia Rossi, e di approvare il contratto con il Promotore – IRCSS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna - Azienda ULS di Bologna

IL DIRETTORE GENERALE

Vista la relazione e la proposta del Responsabile del procedimento;

Dato atto che il responsabile del Servizio competente ha attestato l'avvenuta regolare istruttoria della pratica, in ordine alla compatibilità con la vigente legislazione statale, regionale e regolamentare;

Visti:

- il decreto ministeriale 15/07/1997;
- la circolare del Ministero della Salute 02/09/2002 n. 6;
- il D.lgs 24/06/2003, n. 211;
- il decreto ministeriale 17/12/2004;
- la DGRV 28/12/2006, n. 4430;
- il decreto ministeriale 12/05/2006;

- il D.lgs 6/11/2007, n. 200;
- il decreto ministeriale 21/12/2007;
- la determinazione AIFA 20/03/2008;
- la DRGV 07/10/2008, n. 2855;
- la Legge 08/11/2012, n. 189 – Decreto Balduzzi;
- il decreto del Ministero della Salute 08/02/2013;
- la DRGV 28/06/2013 n. 1066;
- il D.M. 30/11/2021

Acquisito il parere favorevole del Direttore Amministrativo, Sanitario e dei Servizi Socio-Sanitari, per quanto di rispettiva competenza

DELIBERA

1. di prendere atto che il Comitato Etico per le Sperimentazioni Cliniche della Provincia di Vicenza (CESC) in occasione della seduta del 27.09.2022 ha espresso parere favorevole in ordine alla conduzione dello studio clinico no-profit *“Rischio di manifestazioni neurologiche disimmuni dopo somministrazione di vaccino per SARS-CoV2: studio italiano” – SCOVANE* come da documentazione agli atti del presente provvedimento;
2. di autorizzare, per quanto in premessa illustrato, lo svolgimento dello studio sotto la diretta responsabilità del dr. Roberto Bombardi, Direttore dell’U.O.C. di Neurologia del P.O. di Santorso e della dr.ssa Patrizia Rossi, Dirigente medico dell’U.O.C. di Neurologia del P.O. di Bassano;
3. di dare atto che per l’attività di ricerca, svolta fuori orario di servizio, non sono previsti compensi per il personale coinvolto;
4. di stabilire che lo studio clinico dovrà essere eseguito secondo quanto previsto dal protocollo di studio che allegato alla presente deliberazione ne costituisce parte integrante e sostanziale;
5. di approvare il contratto tra l’Azienda ULSS7 Pedemontana e l’Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna – Azienda ULS di Bologna - che allegato alla presente deliberazione ne costituisce parte integrante e sostanziale;
6. di dare atto che il presente provvedimento è soggetto a pubblicazione ai sensi dell’art. 23, lettera d) del D.L.vo 14 marzo 2013 n. 33;
7. di dare atto che la presente deliberazione viene pubblicata all’albo del sito istituzionale dell’Azienda per 10 gg. continuativi, inviata contestualmente al Collegio Sindacale e diventa esecutiva il giorno stesso della sua pubblicazione come da norma regolamentare approvata con deliberazione n. 1386 del 22/07/2022.

PROTOCOLLO

Rischio di manifestazioni neurologiche disimmuni dopo somministrazione di vaccino per SARS-CoV2: studio italiano.

Self controlled case series on post COvid Vaccination NEurological autoimmune disorders in Italy (SCOVANE).

Background e razionale

Il monitoraggio attivo sulla sicurezza dei vaccini rappresenta un aspetto cruciale delle campagne di vaccinazione di massa, il cui successo può essere condizionato sia dall'emergere di reazioni avverse al vaccino non evidenziate durante la conduzione degli studi registrativi, sia dalla comparsa di eventi avversi gravi che – anche qualora non legati causalmente alla vaccinazione - possono scatenare allarmismo nella popolazione e limitarne la disponibilità a sottoporsi al vaccino. Il controllo della pandemia di COVID-19 è in larga parte condizionato al successo del programma di copertura vaccinale su larga scala da poco iniziato nel nostro Paese. È quindi importante che siano tempestivamente avviati programmi di sorveglianza attiva sulla sicurezza dei vaccini, anche in considerazione della disponibilità di numerose molecole il cui profilo di sicurezza potrebbe essere variabile. Tali programmi sono tanto più efficaci quanto maggiormente rappresentativo è il campione di popolazione sul quale vengono eseguiti, soprattutto per quanto concerne eventi avversi rari che si possono manifestare anche indipendentemente dalla somministrazione del vaccino ma che, se si verificano durante una campagna vaccinale, possono determinarne un rallentamento per i motivi sopra citati.

La sicurezza – reale e percepita - della vaccinazione è un elemento cruciale che può determinare il successo o il fallimento del programma di controllo della pandemia di COVID 19 attraverso la campagna di vaccinazione di massa.

Pertanto, il monitoraggio attivo sulla sicurezza dei vaccini, oltre ad essere un aspetto importante della campagna di immunizzazione per sviluppare la giusta fiducia nei confronti delle autorità sanitarie, da parte sia della popolazione, sia degli operatori sanitari, è essenziale per affrontare tempestivamente eventuali segnali di aumentato rischio che potrebbero verificarsi durante la pandemia.

Complicanze neurologiche dei vaccini

Tra le complicanze rare dei vaccini che possono colpire il sistema nervoso si annoverano la poliradicoloneurite acuta, o sindrome di Guillain-Barré (GBS), e la mielite trasversa acuta, entrambe a genesi disimmune di non chiara origine.

La GBS è una polineuropatia acuta che include una poliradicoloneuropatia infiammatoria a carattere demielinizzante, una neuropatia acuta degli assoni motori (ANAM) ed una neuropatia acuta degli assoni motori e sensoriali (AMSAN) così come descritta dalla Brighton Collaboration (BC) [1]. Talvolta si manifesta con varianti cliniche, più frequentemente la sindrome di Miller-Fisher. La diagnosi di GBS è basata sulle seguenti caratteristiche cliniche: debolezza a carico degli arti progressiva, bilaterale e relativamente simmetrica e diminuzione dei riflessi tendinei, con o senza coinvolgimento dei muscoli respiratori o dei muscoli innervati dai nervi cranici. La sindrome di Miller-Fisher è caratterizzata da oftalmoparesi, atassia, ed ipo/areflessia senza necessariamente perdita di forza [2, 3].

I meccanismi eziopatogenetici della GBS non sono del tutto chiari. Tra le possibili eziologie, oltre ad episodi infettivi (circa due terzi dei casi), viene annoverata l'esposizione ad antigeni attraverso le vaccinazioni che potrebbe innescare una reazione auto-immune crociata verso antigeni della mielina o altre componenti del tessuto nervoso.

La prognosi della GBS, anche se trattata, è grave: la mortalità, pur in presenza di adeguata terapia intensiva, è del 3-7%; circa 5-10% dei pazienti presentano un decorso protratto con recupero molto ritardato e incompleto [4-6].

La Mielite trasversa acuta (ATM) è una patologia infiammatoria focale del midollo spinale, che determina disfunzioni motorie, sensitive e autonome. I criteri diagnostici includono: la presenza di una disfunzione sensitiva, motoria o autonoma imputabile al midollo spinale; presenza di alterazione di segnale (T2) alla risonanza magnetica spinale; assenza di lesione compressiva del midollo. Altri elementi sono la presenza di segni e/o sintomi bilaterali, livello sensitivo chiaramente definito, presenza di pleiocitosi nel liquor, con elevato indice di IgG; progressione dei sintomi tra 4 ore e 21 giorni [7, 8].

La GBS si presenta con una incidenza annua stimata tra 1 e 2 casi per 100.000 [9, 10], mentre l'incidenza di mieliti acute trasverse è di 1-4 casi/milione all'anno [11].

Complicanze neurologiche dei vaccini COVID-19

Nel monitoraggio delle complicanze vaccinali rare è importante disporre di una adeguata numerosità campionaria con una buona definizione della popolazione di riferimento e una accurata validazione dei casi.

Tra il 2010 e il 2011 fu eseguito uno studio caso-controllo sulla incidenza di GBS durante una campagna vaccinale contro l'influenza suina in sette regioni italiane coinvolgente circa 29,5 milioni di abitanti, che consentì la identificazione di 176 casi incidenti e di stimare una incidenza di 2-5 casi per milione di vaccinazioni [12]. Tale studio evidenziò un aumentato rischio di GBS associato alla vaccinazione anti-influenzale stagionale (Rischio Relativo 2.1, 95% CI 1.1-3.9).

La GBS è stata segnalata quale potenziale manifestazione neurologica associata a COVID-19 [13] e in due regioni italiane particolarmente colpite uno studio epidemiologico durante il picco epidemico di marzo-aprile 2020 ha rilevato un aumento della sua incidenza [14]. Non è stata invece riscontrata una associazione con COVID-19 in uno studio di coorte in UK [15].

In letteratura sono riportati prevalentemente case reports sporadici di mielite trasversa associata a COVID-19, privi di una contestualizzazione epidemiologica [16-19].

La frequenza di complicanze neurologiche post-vacciniche dei vaccini contro SARS-CoV-2 non è ancora nota.

I vaccini finora approvati e utilizzati non sembrano contenere sostanze additive con potenziale immunogeno associato a insorgenza di GBS o mielite trasversa [20]. Tuttavia, non può essere completamente esclusa una possibile associazione, vista la limitata disponibilità di dati sulla sicurezza.

Scopo

L'obiettivo primario di questo studio è fornire la stima del rischio relativo di GBS successivo alla vaccinazione per COVID-19 in soggetti adulti (≥ 18 anni).

Obiettivi secondari sono:

- 1) Stimare il rischio relativo di mielite trasversa successivo alla vaccinazione per COVID-19 in adulti
- 2) Stratificare il rischio in base al tipo di vaccino utilizzato
- 3) Confrontare la incidenza di GBS nel 2021 con quella degli anni precedenti (2018-2020) in considerazione di una verosimile riduzione di incidenza altre infezioni stagionali (come ad

esempio l'influenza), potenzialmente associate all'esordio di GBS, determinata dall'utilizzo di massa delle misure di protezione individuale adottate durante la pandemia COVID-19.

Disegno e modalità operative

Studio prospettico multicentrico con la partecipazione prevista di 9 regioni italiane.

Centro coordinatore

IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Unità Operativa di Epidemiologia e Statistica.

Setting

Lo studio prevede una organizzazione in rete dei neurologi ospedalieri operanti nelle regioni partecipanti in modo da coprire popolazioni e territori geograficamente ben definiti e da avere a disposizione denominatori precisi per la valutazione dell'incidenza degli eventi oggetto di studio. Tale rete sarà adattata alla diversa organizzazione delle neurologie delle regioni coinvolte. In ciascuna regione la rete di neurologie ospedaliere sarà coordinata da un **referente regionale**, e ciascun centro/ospedale partecipante indicherà un **referente locale**. Il referente regionale contatterà periodicamente i referenti locali per monitorare le eventuali segnalazioni di nuovi casi.

Allo studio partecipano le seguenti regioni (dati al 01/01/2020 abitanti ≥ 18 anni):

Lombardia (8,401,504 abitanti), Piemonte (3,671,695 abitanti), Valle D'Aosta (105,478 abitanti), Veneto (4,105,614 abitanti), Emilia Romagna (3,768,739 abitanti), Puglia (3,323,846 abitanti), Sicilia (4,060,763 abitanti), Sardegna (1,393,810 abitanti) e Lazio (4,842,550 abitanti).

Complessivamente la popolazione di riferimento sarà pari a 33,673,999, circa il 67% della popolazione italiana maggiorenne residente.

Rilevamento dei casi incidenti.

Il rilevamento dei casi incidenti sarà condotto in modo prospettico. Tenendo conto che i pazienti affetti GBS e sue varianti e mielite trasversa nella pratica clinica giungono nella quasi totalità dei casi

alla osservazione di un neurologo e che, tranne quelli con le forme più lievi, vengono abitualmente ricoverati, è verosimile che tramite i neurologi ospedalieri possano essere registrati la quasi totalità dei casi.

Tutti i casi incidenti consecutivi di GBS e di primo episodio di mielite trasversa acuta, senza considerare la loro precedente esposizione a potenziali fattori di rischio (inclusa la vaccinazione) verranno segnalati tra Giugno 2021 e Maggio 2023.

Il neurologo curante provvederà a segnalare entro 3 giorni dal ricovero al **referente locale** ciascun caso GBS incidente dopo aver raccolto dal paziente il consenso per l'inclusione nello studio, il trattamento dei dati e i contatti previsti dal follow-up. Il referente locale, entro 7 giorni dalla segnalazione, provvederà alla raccolta delle informazioni cliniche e laboratoristiche mediante accesso diretto alla documentazione clinica e ai registri vaccinali (aziendali o provinciali, a seconda delle modalità organizzative locali). Informazioni cliniche, data della eventuale vaccinazione/i, tipo di vaccino (somministrazione unica, prima o seconda somministrazione), identificativo del lotto del vaccino, verranno abbinate in una eCRF caricata su piattaforma web-based REDCap. Il referente locale provvederà ad anonimizzare tale eCRF prima della compilazione.

Il **referente regionale** assicurerà la tempestività della raccolta del dato e sarà responsabile della qualità dei dati raccolti.

Nel caso di mancanza di informazioni cliniche al momento del primo accesso sarà cura del **referente regionale** sollecitare il completamento della CRF da parte del **referente locale** mediante contatto con il neurologo curante o mediante accesso diretto alla documentazione clinica.

Il rischio di GBS e mielite trasversa associato alla vaccinazione COVID-19 sarà stimato attraverso un disegno Self Controlled Case Series (SCCS) innestato su uno studio prospettico di incidenza.

Il metodo SCCS [21] è stato ideato specificamente per studiare gli effetti acuti dei vaccini e offre il vantaggio di rendere necessari soltanto i casi, che fungono da controlli di se stessi per un periodo di osservazione pre-definito. Durante una campagna vaccinale sarebbe infatti difficoltoso identificare una popolazione di controllo, in quanto ci si attende che la maggioranza degli individui vengano vaccinati. Il SCCS consente di stimare una incidenza relativa che confronta il rischio di un evento (in questo caso l'insorgenza di GBS o mielite acuta) durante un periodo di esposizione transitoria (6 settimane successive alla vaccinazione) con il rischio dello stesso evento in periodi diversi che fungono da periodi di baseline.

L'incidenza di GBS verrà valutata e confrontata tra i differenti periodi di osservazione.

Periodo di osservazione

Lo studio verrà condotto nel periodo compreso tra il 1 Giugno 2021 ed il 31 Maggio 2023.

Sarà prevista una fase retrospettiva relativa al periodo compreso tra il 1 Gennaio 2021 e il 31 maggio 2021.

Criteri di inclusione.

Saranno inclusi nello studio tutti pazienti di età ≥ 18 anni con:

- GBS diagnosticata secondo dati clinici e i criteri diagnostici descritti dalla Brighton Collaboration GBS Working Group criteria [1]. La diagnosi viene classificata in categorie di certezza diagnostica.

Livello 1 dei criteri di Brighton indica il grado più alto di certezza diagnostica, supportata da studi di conduzione nervosa e dalla presenza della dissociazione albumino-citologica nel liquido cefalorachidiano (CSF). Una diagnosi di livello 2 è supportata dal riscontro di leucociti nel CSF (meno di 50 cellule/ μL , con o senza elevati livelli di proteine) o valutazioni di conduzione nervosa compatibili con quadri di poliradicoloneuropatia descritto nel GBS (se il CSF non è disponibile). Una diagnosi di livello 3 si basa su caratteristiche cliniche senza il supporto di valutazioni di conduzione nervosa o CSF.

- Primo episodio di mielite trasversa acuta in base alle caratteristiche, all'evoluzione del quadro clinico e ai criteri diagnostici proposti dal Transverse Myelitis Consortium Working Group [7, 22].

Per ogni caso confermato verrà utilizzata come data indice la data di insorgenza dei sintomi. In assenza di tale informazione verrà utilizzata la data della diagnosi.

La raccolta dei casi nel periodo retrospettivo (Gennaio-Maggio 2021) sarà basata unicamente sulla identificazione dei codici ICD-9-CM di dimissione corrispondenti ICD-9-CM 357.0 (GBS) e 341.2 (mielite trasversa) per tutti i pazienti dimessi dalle strutture di ciascuna regione di riferimento.

Criteri di esclusione

Saranno esclusi i casi che non abbiano fornito il consenso allo studio.

Esposizione

L'esposizione di interesse nel presente studio è rappresentata dalla vaccinazione COVID 19.

Saranno richieste le seguenti informazioni, che verranno raccolte dal **referente locale**: a) data di somministrazione, b) tipo di vaccino (nome commerciale e numero di lotto), c) dose.

Altri fattori

In fase di analisi saranno considerati altri fattori (es., possibili *effect modifiers*, fattori di confondimento) tra cui Influenza-like Illness, infezioni (in particolare gastrointestinali), interventi chirurgici, gravidanza nelle 6 settimane precedenti la data indice, altre vaccinazioni, ed esposizione a terapie farmacologiche. Queste informazioni saranno ricavate dalla cartella clinica e inserite nell'apposita e-CRF.

Analisi statistica

Nell'SCCS verrà calcolato il rischio relativo di GBS e ATM nel periodo successivo alla vaccinazione attraverso un modello di regressione condizionata di Poisson. Questa metodologia controlla efficacemente i fattori confondenti non tempo-dipendenti in quanto ogni caso serve da controllo di sè stesso. La finestra temporale di rischio è di 6 settimane dopo la vaccinazione [1]. Analisi di sensibilità verranno effettuate a differenti finestre temporali di 4 e 2 settimane dopo la vaccinazione. Per le tipologie di vaccinazioni che prevedono una doppia iniezione, le rispettive finestre di rischio saranno analizzate sia separatamente (come variabili indipendenti nel modello), sia in maniera cumulativa in un'unica finestra temporale (come variabile unica, considerando un periodo di sovrapposizione fra le due finestre di rischio). Verranno effettuate analisi di interazione fra l'esposizione alla vaccinazione e altri fattori di rischio tempo-dipendenti.

Per quanto riguarda il confronto del rischio di GBS dell'anno 2021 vs. gli anni precedenti (2018-2020) verranno identificate le schede di dimissione ospedaliera (SDO) relative ai periodi in studio che riportino come codice di dimissione ICD-9-CM 357.0, per tutti i pazienti dimessi dalle strutture di ciascuna Regione di riferimento. Verranno quindi calcolati Rate Ratios e relativi intervalli di confidenza al 95%.

Calcolo della dimensione del campione

In uno studio epidemiologico italiano effettuato su un campione di 19,846,068 abitanti sono stati rilevati 365 casi di GBS in 1 anno, corrispondente a una incidenza di 1,84 per 100.000 anni/persona [10].

In uno studio [12] con analogo disegno e popolazione, in 7 mesi e 15 giorni di osservazione sono stati identificati 176 pazienti con GBS con un'età media di 60 anni (DS = 17.5), rilevando un Rischio Relativo di GBS associata a vaccinazione anti-influenzale pari a 2.1 (95 % CI 1.1, 3.9).

Ipotizzando la stessa capacità di reclutamento, in 2 anni di osservazione si potrebbero reclutare circa 550 casi di GBS. Per ottenere il numero di casi di GBS vaccinati, assumendo nessun aumento del rischio, il numero atteso di GBS deve essere moltiplicato per il tasso di copertura vaccinale. La Tabella 1 mostra alcuni scenari del numero di casi di GBS ed il Rischio Relativo osservabile, assumendo 42 giorni di rischio post-vaccinazione, un periodo di osservazione di 2 anni e differenti percentuali di coperture vaccinali, con il 5% di significatività ed una potenza dell'80%.

Data management ed infrastruttura tecnologica

Le informazioni verranno raccolte attraverso il network di neurologi tramite una CRF elettronica su piattaforma REDCap (<https://www.project-redcap.org/>) installata sul server della Azienda USL di Bologna che permetterà l'invio delle informazioni anonimizzate al centro di coordinamento che effettuerà le analisi statistiche. L'invio elettronico non conterrà i dati identificativi del paziente ma solo il codice del paziente. I dati identificativi del paziente saranno conservati esclusivamente presso i centri reclutatori regionali, assieme alla documentazione clinica e al consenso informato firmato dal paziente.

Aspetti etici

Ai sensi del decreto legislativo 196 del 30 giugno 2003 i dati personali saranno raccolti e archiviati elettronicamente in un database eseguito appositamente e saranno utilizzati esclusivamente per scopi di ricerca scientifica e miglioramento della pratica assistenziale. I dati potranno essere diffusi solo per sole finalità scientifiche e rapporti intra-aziendali, ad esempio attraverso pubblicazioni scientifiche, statistiche e conferenze scientifiche, riunioni aziendali.

A tutti i soggetti inclusi in fase prospettica nello studio sarà richiesto il consenso per il trattamento dei dati personali secondo quanto stabilito dalla normativa vigente in materia di protezione dei dati.

Centro Coordinatore UOSI Epidemiologia e Statistica, IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Staff:

Flavia Baccari (Statistica); Elisa Baldin (neurologa, epidemiologa); Laura Belotti (statistica); Roberto D'Alessandro (neurologo, epidemiologo); Francesco Nonino (neurologo, epidemiologo); Luca Vignatelli (neurologo, epidemiologo); Corrado Zenesini (statistico, epidemiologo)

PI: Elisa Baldin

Lo studio multicentrico prevede la partecipazione delle seguenti regioni che hanno manifestato disponibilità:

Emilia-Romagna, Veneto, Lombardia, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Valle d'Aosta, Lazio

Bibliografia

1. Sejvar, J.J., et al., *Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data*. *Vaccine*, 2011. **29**(3): p. 599-612.
2. Beghi, E., et al., *Guillain-Barré syndrome. Clinicoepidemiologic features and effect of influenza vaccine*. *Arch Neurol*, 1985. **42**(11): p. 1053-7.
3. Leonhard, S.E., et al., *Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps*. *Nature Reviews Neurology*, 2019. **15**(11): p. 671-683.
4. JT, K., C. DR, and M. JR, *Guillain-Barre syndrome*. , in *Diagnosis and Management of Peripheral Nerve Disorders*, O.U. Press, Editor. 2001: New York
5. van den Berg, B., et al., *Mortality in Guillain-Barre syndrome*. *Neurology*, 2013. **80**(18): p. 1650-4.
6. Chiò, A., et al., *Guillain-Barré syndrome: a prospective, population-based incidence and outcome survey*. *Neurology*, 2003. **60**(7): p. 1146-50.
7. Group, T.M.C.W., *Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis*. *Neurology*, 2002. **59**(4): p. 499-505.
8. Greenberg, B.M., C. Krishnan, and L. Harder, *New onset transverse myelitis diagnostic accuracy and patient experiences*. *Mult Scler Relat Disord*, 2019. **30**: p. 42-44.
9. Sejvar, J.J., et al., *Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis*. *Neuroepidemiology*, 2011. **36**(2): p. 123-33.
10. Benedetti, M.D., et al., *A Multicentric Prospective Incidence Study of Guillain-Barré Syndrome in Italy. The ITANG Study*. *Neuroepidemiology*, 2015. **45**(2): p. 90-99.
11. Bhat, A., et al., *The epidemiology of transverse myelitis*. *Autoimmun Rev*, 2010. **9**(5): p. A395-9.
12. Galeotti, F., et al., *Risk of Guillain-Barré syndrome after 2010-2011 influenza vaccination*. *Eur J Epidemiol*, 2013. **28**(5): p. 433-44.
13. Fragieli, M., et al., *Incidence, clinical, risk factors and outcomes of Guillain-Barré in Covid-19*. *Ann Neurol*, 2021. **89**(3): p. 598-603.
14. Filosto, M., et al., *Guillain-Barré syndrome and COVID-19: an observational multicentre study from two Italian hotspot regions*. *Journal of Neurology, Neurosurgery Psychiatry*, 2020: p. jnnp-2020-324837.
15. Keddie, S., et al., *Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome*. *Brain*, 2020. **144**(2): p. 682-693.
16. Moreno-Escobar, M.C., et al., *Acute transverse myelitis with Dysautonomia following SARS-CoV-2 infection: A case report and review of literature*. *Journal of Neuroimmunology*, 2021. **353**: p. 577523.
17. Kilbertus, S., *Acute transverse myelitis attributed to SARS-CoV-2 infection presenting as impaired mobility: a case report*. *Cjem*, 2021: p. 1-2.
18. Shahali, H., et al., *Acute transverse myelitis after SARS-CoV-2 infection: a rare complicated case of rapid onset paraplegia*. *Journal of neurovirology*, 2021: p. 1-5.
19. Canavero, I., et al., *Acute myelopathies associated to SARS-CoV-2 infection: Viral or immune-mediated damage? Travel medicine and infectious disease*, 2021. **40**: p. 102000.
20. Lunn, M.P., et al., *COVID-19 vaccine and Guillain-Barré syndrome: let's not leap to associations*. *Brain*, 2021. **144**(2): p. 357-360.
21. Petersen, I., I. Douglas, and H. Whitaker, *Self controlled case series methods: an alternative to standard epidemiological study designs*. *BMJ*, 2016. **354**: p. i4515.
22. Beh, S.C., et al., *Transverse myelitis*. *Neurologic clinics*, 2013. **31**(1): p. 79-138.

Studio SCOVANE Versione 1.0 – PROTOCOLLO

Promotore: IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna. Azienda USL di Bologna.

Tabella 1. Numero di casi di GBS per Rischio Relativo nel SCCS e differenti coperture vaccinali (%), assumendo 42 giorni post-vaccinazione, un periodo di osservazione di 2 anni, con il 5% di significatività ed una potenza dell'80%.

(Farrington P., Whitaker H., and Ghebremichael-Weldeselassie Y. (2018). Self-controlled Case Series Studies: A modelling Guide with R. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC Press)

| Rischio Relativo | Coperture vaccinali | |
|------------------|---------------------|------|
| | 75% | 100% |
| 3 | 91 | 70 |
| 2 | 281 | 214 |
| 1.75 | 462 | 350 |
| 1.5 | 953 | 720 |

CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DI STUDIO OSSERVAZIONALE

“Rischio di manifestazioni neurologiche disimmuni dopo somministrazione di vaccino per SARS-CoV2: studio italiano”

Self-controlled case series on post COvid Vaccination NEurological autoimmune disorders in Italy (SCOVANE)

- **L’Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna – Azienda USL di Bologna**, con sede legale in via Castiglione 29, 40124 Bologna, Cod. Fiscale e P.IVA 02406911202 (d’ora innanzi denominato semplicemente **“Promotore”**) nella persona del Legale Rappresentante, Dott. Paolo Bordon, in qualità di Direttore Generale da una parte;

e

- **L’Azienda ULSS 7 Pedemontana**, con sede legale in via dei Lotti, 40 - **Bassano del Grappa** Cod. Fiscale e P. Iva: 00913430245 (d’ora innanzi denominata **“Centro partecipante”**), nella persona del Legale Rappresentante, Dott. Carlo Bramezza, in qualità di Direttore Generale

di seguito singolarmente/collettivamente anche “la parte”/“le parti”

PREMESSO CHE:

1. Il **Promotore** intende condurre lo studio osservazionale dal titolo: “Rischio di manifestazioni neurologiche disimmuni dopo somministrazione di vaccino per SARS-CoV2: studio italiano” Self-controlled case series on post COvid Vaccination NEurological autoimmune disorders in Italy (SCOVANE) (qui di seguito identificato come **“lo studio”**).
2. Lo **Sperimentatore coordinatore** è la Dott.ssa Elisa Baldin, dell’U.O. di

Epidemiologia e Statistica – dell'IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche-
Azienda USL di Bologna.

3. Il **Centro coordinatore** è l'IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di
Bologna- Azienda USL di Bologna.

4. Il **Centro partecipante**, con il proprio Responsabile Scientifico, ha dichiarato
la propria disponibilità a svolgere lo studio predetto in conformità alle norme
di buona pratica clinica e alle normative vigenti, accettando le procedure di
monitoraggio, audit ed ispezione previste dal protocollo e dalla normativa
vigente.

5. Il **Centro partecipante** possiede le competenze tecniche e scientifiche per
condurre lo studio.

6. Lo studio potrà iniziare successivamente all'emanazione del parere
favorevole del Comitato Etico dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive
Lazzaro Spallanzani I.R.C.C.S. nonché al rilascio delle relative autorizzazioni
ove previste e, in particolare, del nulla osta rilasciato dalla Direzione
Generale del Promotore e del Centro partecipante.

7. Lo studio sarà condotto in accordo alla normativa vigente in materia di studi
osservazionali.

8. Lo studio sarà, inoltre, condotto con quanto previsto nel Decreto Ministeriale
del 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 cliniche senza scopo di lucro a fini registrativi, ai sensi
dell'Art.1, comma 1, lettera c) del Decreto legislativo 14 maggio 2019 n.52*”.

Tutto ciò premesso, quale parte integrante e sostanziale, tra le parti

SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE:

Art. 1 - Premesse

Le premesse sono parte integrante del contratto.

Art. 2 - Oggetto

Il **Promotore** affida, all' U.O.C. di Neurologia del P.O. di Santorso e all'U.O.C. di Neurologia del P.O. di Bassano - **Centro partecipante** - l'esecuzione dello studio secondo quanto disposto dal protocollo approvato dal Comitato Etico dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani I.R.C.C.S.

Art. 3 - Responsabili

Il **Promotore** identifica nel dr. Roberto Bombardi - Direttore dell'U.O.C. di Neurologia del P.O. Santorso e nella dr.ssa Patrizia Rossi, Dirigente Medico dell' U.O.C. di Neurologia del P.O. di Bassano, gli sperimentatori responsabili dello studio presso il **Centro partecipante**.

Art. 4 - Durata

La partecipazione del **Centro partecipante** avrà inizio dalla data dell'ottenimento delle autorizzazioni necessarie e durerà fino alla fine dello studio, prevista per Maggio 2023, fatte salve eventuali proroghe approvate dal Comitato Etico competente.

Art. 5 - Fornitura materiale

Il **Promotore** fornisce attraverso le modalità specificate nel protocollo il materiale necessario per la raccolta dei dati previsti nello studio.

Art. 6 - Contributo scientifico

Il **Promotore** garantisce la citazione del contributo del **Centro partecipante** nelle sedi o nelle riviste scientifiche in cui i risultati saranno riportati o stampati, in maniera proporzionale al contributo fornito secondo quanto previsto nel protocollo di studio.

Art. 7 - Risultati

Il **Promotore** garantisce che a seguito del presente contratto non verrà fatto alcun uso dei risultati diverso da quanto previsto dai meccanismi propri della comunicazione di risultati scientifici alla comunità scientifica nazionale o internazionale.

Art. 8 - Consenso informato

Lo **Sperimentatore principale** si impegna ad ottenere, prima della conduzione dello studio, il consenso informato scritto da ciascun paziente arruolato nello studio e il consenso al trattamento dei dati personali, ai sensi del GDPR 679/2016 e del D.Lgs. 196/2003, come modificato dal D.Lgs. 101/2018.

A tal fine si impegna a fornire al soggetto tutte le informazioni relative allo studio in conformità alle norme di buona pratica clinica, alle normative applicabili e in conformità ai principi etici contenuti nella dichiarazione di Helsinki.

Tuttavia, lo studio non garantisce che sia sempre possibile raccogliere il consenso informato dei pazienti arruolabili, in quanto alcuni di essi potrebbero risultare non contattabili, ai sensi del Provvedimento del Garante per la protezione dei dati personali n. 146/2019. I dati dei pazienti non contattabili verranno conseguentemente trattati in conformità alle previsioni di cui all'art. 110 del D.Lgs. 196/2003, come modificato dal D.Lgs. 101/2018.

Rimane fermo l'obbligo di acquisire il consenso dei pazienti che risultino reperibili o che si rechino al centro di cura per effettuare esami o visite di controllo, dopo aver reso loro una adeguata informativa.

A tal fine si impegna a fornire al soggetto tutte le informazioni relative allo studio in conformità alle norme di buona pratica clinica, alle normative applicabili e in conformità ai principi etici contenuti nella dichiarazione di Helsinki.

Per la salvaguardia degli interessi della persona interessata saranno ad ogni modo

adottate misure appropriate e specifiche, come la pseudonimizzazione dei dati personali e la crittografia dei dati personali.

Art. 9 - Protezione dei dati personali dei pazienti

Con riferimento al trattamento dati personali e sensibili dei pazienti, le parti prendono atto dei contenuti delle "Linee Guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali" emanate dal Garante in data 24.07.2008 (pubblicate, in G.U. n. 190 del 14.08.2008).

Le parti garantiscono di essere pienamente a conoscenza di tutti gli obblighi derivanti da qualsiasi normativa applicabile relativa al segreto professionale in campo medico e alla protezione dei dati personali dei pazienti, inclusi a titolo esemplificativo il Regolamento Europeo n. 679/2016 sulla Protezione dei dati personali, il D. Lgs. n. 196 del 30 Giugno 2003 e s.m.i., in particolare il D.Lgs. 101/2018, i provvedimenti, le linee guida e le autorizzazioni generali del Garante per la Protezione dei Dati Personali, nella loro ultima revisione vigente.

Resta pertanto inteso che ciascuno per gli ambiti di propria competenza:

a) Titolare del trattamento dei suddetti sarà il **Centro partecipante**, che compirà ogni operazione di trattamento per il tramite dello Sperimentatore, nominato delegato al trattamento, in conformità alla Legislazione sulla Tutela dei Dati (art. 29 GDPR 679/2016);

b) parimenti, Titolare del trattamento sarà il **Promotore**, nell'ambito dei trattamenti che allo stesso competono, per il tramite dello Sperimentatore Principale, quale Referente Privacy Aziendale dello Studio, ai sensi dell'Art.29 GDPR nonché del Regolamento Aziendale interno e quale soggetto designato ai sensi dell'Art. 2 quaterdecies del D.lgs. 101/2018.

Entrambe le parti si impegnano a rispettare le finalità dello studio e ad osservare

quanto previsto dal GDPR 679/2016, dal D.Lgs. 196/2003 come modificato dal D.Lgs 101/2018, dalle su citate "Linee Guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali" emanate dal Garante in data 24/07/2008 e si danno reciprocamente atto di aver adottato le misure adeguate di sicurezza ai sensi della normativa suddetta.

Nel caso di esportazione di dati verso un Paese terzo privo di una legislazione adeguata, il Promotore si impegna ad adottare garanzie adeguate per la tutela dei dati personali dei pazienti conformemente agli artt. 44 e ss. del GDPR 679/2016.

Art. 10 – Protocollo ed emendamenti

Lo **Sperimentatore principale** garantisce l'osservanza del protocollo di studio approvato dal Comitato Etico dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani I.R.C.C.S.e, nel tempo, di eventuali emendamenti valutati ed approvati dal Comitato Etico medesimo.

Art. 11 – Obblighi dello Sperimentatore principale

Il **Centro partecipante** si impegna, per il tramite dello **Sperimentatore principale**:

- a compilare, per ogni soggetto che partecipa allo studio, le schede (in formato cartaceo o elettronico) appositamente realizzate dal Promotore e garantisce espressamente la completezza, l'accuratezza e la veridicità dei dati riportati;
- a tenere distinte ed aggiornate le schede cartacee e le cartelle cliniche ospedaliere (con i relativi documenti allegati) allo scopo di verificare l'attendibilità dei dati;
- a conservare e custodire tutta la documentazione relativa allo studio in un luogo sicuro per sette (7) anni dalla conclusione dello stesso.

Art. 12 - Monitoraggio

Il **Centro partecipante** garantisce l'accesso al personale del **Promotore** o di Organizzazione da esso delegata, per le verifiche di qualità dei dati secondo quanto previsto dalla normativa vigente.

Art. 13 - Ispezioni

Il **Centro partecipante** garantisce l'accesso a personale di Enti regolatori, a scopo ispettivo, secondo quanto previsto dalla normativa vigente.

Art. 14 - Disciplina anti corruzione

Il **Centro partecipante** e il **Promotore** si impegnano a rispettare la normativa anticorruzione applicabile in Italia.

Il **Centro partecipante** e le sue strutture cliniche ed amministrative si impegnano a collaborare in buona fede, nei limiti di quanto previsto dalla normativa italiana di cui sopra, con il personale ed il management del **Promotore** 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 dal **Promotore**.

Ai sensi e per gli effetti della L. n. 190 del 06 Novembre 2012 ("Legge Anticorruzione") e sue successive modificazioni, il **Centro partecipante** ed il Promotore dichiarano di avere adottato il Piano Triennale per la prevenzione della corruzione e della trasparenza (ai sensi dell'art. 1, comma 5, lett. a della Legge n.190 del 6/11/2012) nonché il Codice di Comportamento Aziendale di cui al D.P.R. n. 62/2013. Il **Centro partecipante** si impegna a non effettuare pagamenti diretti od indiretti di denaro od altre utilità (cumulativamente "Pagamenti") ad alcun Funzionario Pubblico (come in appresso definito), e a non ricevere Pagamenti da alcun Funzionario Pubblico, ove tali Pagamenti siano finalizzati ad influenzarne le decisioni o l'attività con riferimento all'oggetto del presente contratto od ogni altro aspetto dell'attività del Promotore. Per "Funzionario Pubblico" si intende qualsiasi persona

ricompresa nella definizione di “pubblico ufficiale” di cui all’art. 357 del Codice

Penale, incluse, a titolo esemplificativo e non limitativo, (i) persone che agiscano

quali funzionari, impiegati o dipendenti a qualsivoglia titolo di un Governo o di

un’organizzazione pubblica internazionale, o (ii) rappresentanti o funzionari di partiti

politici o candidati ad incarichi politici od amministrativi pubblici. Il **Centro**

partecipante s’impegna ad informare immediatamente il **Promotore** circa ogni

eventuale violazione del presente articolo di cui venga a conoscenza ed a rendere

disponibile al **Promotore** od ai suoi incaricati tutti i dati informativi e la

documentazione per ogni opportuna verifica.

La violazione di quanto previsto da questo articolo costituisce grave inadempimento

del presente contratto ai sensi e per gli effetti di cui all’art. 1456 c.c., risultando

pregiudicato il rapporto di fiducia tra le parti.

Art. 15 – Norma di rinvio

Lo **Sperimentatore** si impegna ad osservare, per tutto quanto non previsto dal

protocollo di studio, la normativa vigente in materia di studi osservazionali.

Art. 16 – Proprietà dei dati

Il **Promotore** ha la piena ed esclusiva proprietà dei dati e dei risultati derivanti dallo

studio.

Art. 17 – Garanzie di pubblicazione

Il **Promotore** ai sensi dell’art.5 comma 2 lettera c) del D.M. del Ministero della Salute

8 Febbraio 2013, garantisce la diffusione e la pubblicazione dei risultati dello studio

multicentrico, anche in caso di risultati negativi, secondo quanto previsto dal

protocollo, senza alcun vincolo e garantendo al **Centro partecipante** visibilità

proporzionale alla effettiva partecipazione. Il **Centro partecipante**, al fine di non

vanificare la pubblicazione dei dati dello studio multicentrico, potrà diffondere e

pubblicare i dati parziali relativi ai pazienti trattati presso di esso dopo la pubblicazione dei risultati globali dello studio multicentrico.

Art. 18 - Controversie

Il presente contratto è regolato dalla vigente legge italiana; nel caso di controversie derivanti dal contratto, qualora le stesse non vengano definite in via di composizione amichevole, il Foro competente è quello di Bologna.

Art. 19 - Risoluzione

Il **Promotore** si riserva il diritto di richiedere la risoluzione del presente contratto, e quindi l'interruzione immediata dello studio nel caso di violazione da parte del **Centro partecipante**, dei termini o degli obblighi assunti con il presente contratto, nonché di quelli contenuti nel protocollo. Nel caso in cui le suddette irregolarità nella conduzione dello studio siano suscettibili di rettifica, il **Promotore** potrà, a sua discrezione, assegnare un termine di trenta giorni (30) entro il quale il **Centro partecipante** dovrà provvedere alla loro rettifica. Qualora ciò non avvenga nel suddetto termine, il contratto dovrà considerarsi risolto.

Art. 20 - Recesso

Ciascuna delle parti ha il diritto di recedere dal presente contratto con un preavviso scritto di almeno trenta (30) giorni. In caso di recesso, qualsiasi sia la parte che lo decida, il **Promotore** manterrà la piena proprietà sui dati raccolti fino al momento del recesso e il **Centro partecipante** avrà l'obbligo di fornire al **Promotore** tutti i dati divenuti disponibili fino alla data del recesso.

Art. 21 - Oneri fiscali

Il presente contratto viene redatto in un unico originale in formato digitale e viene sottoscritto con firma digitale ai sensi dell'art. 24 del D.Lgs. 82/2005, giusta la previsione di cui all'art. 15, comma 2 bis della Legge 241/1990, come aggiunto

dall'art. 6, D.L. 18.10.2012, n. 179, convertito in Legge 17.12.2012, n. 221.

L'imposta di bollo è a carico del **Promotore** ed è assolta in modo virtuale dallo stesso con Autorizzazione Agenzia delle Entrate n. n. 11863 del 09/02/2004.

Il presente contratto è assoggettato a registrazione solo in caso d'uso. Le spese di registrazione sono a carico esclusivo della parte che la richiede.

Art.22 – Comunicazioni

Ogni comunicazione relativa o comunque connessa con l'esecuzione del presente contratto dovrà essere effettuata utilizzando i seguenti recapiti:

Per il **Promotore**:

Email: irccs.areagiuridica.ricerca@ausl.bologna.it

Indirizzo PEC: irccs@pec.ausl.bologna.it

Alla c.a.: Dott.ssa Elisa Baldin

Per il **Centro Partecipante**:

Email: roberto.bombardi@aulss7.veneto.it

Email: patrizia.rossi@aulss7.veneto.it

Indirizzo PEC: protocollo.aulss7@pecveneto.it

Alla c.a.: Dr. Roberto Bombardi e Dr.ssa Patrizia Rossi

Art.23 - Obbligo di pubblicità e trasparenza

La presente convenzione è soggetta alla pubblicazione ai sensi dell'art.23, c.1, lett. d) del D.lgs. 14/03/2013 n. 33 "Riordino della disciplina riguardante gli obblighi di pubblicità, trasparenza e diffusione delle informazioni da parte delle pubbliche amministrazioni".

Letto, confermato, sottoscritto digitalmente.

Per il Promotore

Il Direttore Generale - Azienda ULS di Bologna

Dott. Paolo Bordon

Per il Centro partecipante

Il Direttore Generale – Azienda Ulss 7 Pedemontana

Dott. Carlo Bramezza

Documento sottoscritto digitalmente ai sensi degli art. 24 del D.lgs. 82/2005