

REGIONE DEL VENETO



ULSS7
PEDEMONTANA

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

N. 215 DEL 03/02/2023

DELIBERAZIONE
del

DIRETTORE GENERALE

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

Assume le funzioni di Direttore Generale dell'Azienda Sanitaria U.L.S.S. n. 7 Pedemontana il Direttore Amministrativo dott.ssa Michela Conte, delegato dal Direttore Generale dott. Carlo Bramezza come da delibera n. 408 del 12/3/2021

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 "DATABASE NAZIONALE SULLA COLANGITE BILIARE PRIMITIVA - STUDIO MULTICENTRICO NAZIONALE, OSSERVAZIONALE, RETROSPETTIVO E PROSPETTICO, ASSOCIATO A SVILUPPO DI UN DATABASE CONTENENTE DATI CLINICI E RACCOLTA DI CAMPIONI BIOLOGICI" E APPROVAZIONE CONTRATTO.

per IL DIRETTORE GENERALE
DELL'AZIENDA ULSS 7 PEDEMONTANA
dott.ssa Michela Conte

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: 2023 Numero Proposta: 104/23

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 Cristiano Galizian

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

Premesso che:

- con deliberazione n. 316 del 31/03/2017 si è provveduto ad istituire, ai sensi della deliberazione della Giunta Regionale del Veneto n. 2174 del 23/12/2016, recante “Disposizioni in materia sanitaria connesse alla riforma del sistema sanitario regionale approvata con L.R. 25 ottobre 2016 n. 19”, il Nucleo per la Ricerca Clinica (N.R.C.) dell’Azienda ULSS7 Pedemontana;
- la citata DGRV n.. 2174/2016, Allegato L, richiama l’applicazione della disciplina regionale in materia di sperimentazione clinica (DGR n. 1066/2013 e DGR n. 925/2016), che prevede l’istituzione di un N.R.C. per ciascuna Azienda ULSS della Regione;
- la DGR n. 1066/2013 (Allegato B) prevede che il N.R.C. sia istituito preferibilmente “ presso il Servizio di Farmacia Ospedaliera ovvero Servizio Farmaceutico territoriale ovvero Servizio di Farmacologia delle istituzioni sanitarie, fermo restando i criteri di indipendenza e di assenza di conflitti di interesse” e sia composto “ da professionalità multidisciplinari appartenenti all’ambito sanitario, epidemiologico-statistico, etico-giuridico e organizzativo-gestionale”;
- con deliberazione n. 1477 del 05/08/2022 è stato approvato, in aggiornamento della disciplina aziendale regolata con la deliberazione n. 453 del 28/05/2014, 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:

- con nota del 18.11.2022, agli atti, che va ad integrare quanto già acquisito dall’Azienda ULSS 7, al prot. 93579 del 25.10.2022, l’Università di Milano Bicocca di Milano – Dipartimento di Medicina e Chirurgia, nella persona del prof. Pietro Invernizzi, in qualità di Promotore, ha richiesto al CESC di Vicenza la pertinente autorizzazione alla conduzione, presso ULSS 7 – U.O.S. Endoscopia Digestiva dell’Ospedale di Bassano, dello studio clinico dal titolo “*DATABASE NAZIONALE SULLA COLANGITE BILIARE PRIMITIVA - Studio multicentrico nazionale, osservazionale, retrospettivo e prospettico, associato a sviluppo di un database contenente dati clinici e raccolta di campioni biologici*”:

SCHEDA STUDIO CLINICO

Titolo	Autorizzazione all’esecuzione dello studio clinico no-profit “ <i>DATABASE NAZIONALE SULLA COLANGITE BILIARE PRIMITIVA - Studio multicentrico nazionale, osservazionale, retrospettivo e prospettico, associato a sviluppo di un database contenente dati clinici e raccolta di campioni biologici</i> ”
Protocollo	PBC 322
Strutture interessate	U.O.S. Endoscopia Digestiva dell’Ospedale di Bassano

Sperimentatori	dr.ssa Claudia Perini – Dirigente Medico U.O.C. Gastroenterologia P.O. Bassano
Co - sperimentatore	dr.ssa Anna Meneghetti – Dirigente Medico U.O.C. Gastroenterologia P.O. Bassano
Promotore	l'Università di Milano Bicocca di Milano – Dipartimento di Medicina e Chirurgia, nella persona del prof. Pietro Invernizzi

- è stata individuata quale Responsabile della sperimentazione presso questa Azienda, la dr.ssa Claudia Perini Dirigente Medico dell'U.O.C. Gastroenterologia dell'Ospedale di Bassano, cui afferisce l'U.O.S. Endoscopia Digestiva;
- in data 29.11.2022, con nota agli atti, la dr.ssa Claudia Perini ha chiesto la valutazione e l'autorizzazione allo svolgimento dello studio suddetto;

Tenuto conto che:

- il N.R.C. Aziendale, nella sua composizione, prevista dalla Deliberazione n. 1684 del 09.09.2022, considerata la regolarità della documentazione presentata dagli sperimentatori, ha verificato la fattibilità locale della ricerca sopra citata e, con nota prot. 106423 del 5.12.2022, ha trasmesso al Comitato Etico per le sperimentazioni Cliniche della Provincia di Vicenza (CESC) la documentazione necessaria per acquisirne il parere;
- il Comitato Etico per le sperimentazioni Cliniche della Provincia di Vicenza (CESC), in occasione della seduta del 13.12.2022, nota ns. prot. 113225 del 29.12.2022, ha espresso il proprio parere favorevole alla conduzione dello studio clinico presso l'U.O.S. Endoscopia Digestiva dell'Ospedale di Bassano *“a condizione che venga rispettato il contenuto della nota sottoriportata:*

Si evidenzia che alla luce del vigente quadro normativo in materia di privacy (disposizioni del G.D.P.R. Europeo 2016/679 e del D.lgs. 196/2003 come novellato dal D.Lgs. 101/2018 e come suffragate dai Pronunciamenti più recenti dell'Autorità Garante) è necessario ottenere uno specifico consenso informato scritto dal paziente sia per la fase prospettica che per la fase retrospettiva. Se tale consenso non è in alcun modo acquisibile, per poter inserire nello studio i pazienti rispetto ai quali manca il consenso, è necessario che il promotore ottenga l'autorizzazione preventiva del Garante Privacy tramite procedura di “Consultazione Preventiva” ai sensi dell'articolo 110 del Codice della Privacy e dell'articolo 36 del GDPR.”

- tale ricerca si propone di identificare i diversi fenotipi e sottofenotipi della Colangite Biliare Primitiva (GBP) ad elevato rischio di progressione di malattia. A tal fine è necessaria l'espansione del database italiano della CBP esistente associato alla raccolta di campioni biologici, per sviluppare una coorte di ricerca, su scala nazionale, da sottoporre a estensiva fenotipizzazione clinica e molecolare, e da osservare nel tempo. Questo rappresenta una risorsa preziosa per una ricerca traslazionale efficace nella CBP;
- trattasi di uno studio no-profit, osservazionale, prospettico, retrospettivo e multicentrico con la partecipazione prevista di 55 centri nazionali;
- il Promotore - l'Università di Milano Bicocca di Milano – Dipartimento di Medicina e Chirurgia - ha inoltre inviato alla nostra Azienda un contratto redatto secondo la normativa vigente in materia, allegato alla presente proposta di deliberazione, per la regolamentazione dell'attività di ricerca.

Per quanto sopra, il Direttore dell'U.O.C. Affari Generali, propone di autorizzare lo svolgimento dello studio multicentrico no-profit dal titolo: *“DATABASE NAZIONALE SULLA COLANGITE BILIARE PRIMITIVA - Studio multicentrico nazionale, osservazionale, retrospettivo e prospettico, associato a sviluppo di un database contenente dati clinici e raccolta di campioni biologici”*, presso l'U.O.S. Endoscopia Digestiva dell'Ospedale di Bassano sotto la Responsabilità della dr.ssa Claudia Perini,

secondo quanto previsto dal Protocollo di studio, allegato alla presente deliberazione di cui è parte integrante e sostanziale e di approvare il contratto con il Promotore - l'Università di Milano Bicocca di Milano – Dipartimento di Medicina e Chirurgia, anch'esso allegato alla presente proposta di deliberazione, di cui è parte integrante e sostanziale.

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 13.12.2022 (ns. prot. 113225 del 29.12.2022), ha espresso parere favorevole, come meglio precisato in premessa, in ordine alla conduzione dello studio clinico no-profit *“DATABASE NAZIONALE SULLA COLANGITE BILIARE PRIMITIVA - Studio multicentrico nazionale, osservazionale, retrospettivo e prospettico, associato a sviluppo di un database contenente dati clinici e raccolta di campioni biologici”*, come da documentazione agli atti;
2. di autorizzare, per quanto in premessa illustrato, lo svolgimento dello studio in oggetto, da svolgersi in orario di servizio, da parte della dr.ssa Claudia Perini e della dr.ssa Anna Meneghetti, entrambe Dirigenti Medici dell'U.O.C. Gastroenterologia dell'Ospedale di Bassano;
3. di dare atto che per l'attività di ricerca non sono previsti compensi per il personale coinvolto;
4. di stabilire che lo studio clinico, svolto sotto la diretta responsabilità della dr.ssa Claudia Perini, dovrà essere eseguito secondo quanto previsto dal Protocollo di studio, allegato alla presente deliberazione di cui è parte integrante e sostanziale, nonché secondo quanto previsto dalla

normativa vigente in ambito di sperimentazioni e dalle norme di buona pratica clinica (GCP);

5. di approvare il contratto tra l'Azienda ULSS 7 Pedemontana e l'Università di Milano Bicocca di Milano – Dipartimento di Medicina e Chirurgia, nel testo allegato alla presente deliberazione di cui è parte integrante e sostanziale;
6. di dare atto che ai sensi dell'art.8 del Regolamento aziendale sulla gestione delle sperimentazioni cliniche (deliberazione n. 1477/2022):
 - a) il Responsabile della Sperimentazione durante il corso dello studio è tenuto a comunicare al CESC, per il tramite del NRC, le informazioni necessarie a consentire il periodico aggiornamento sull'andamento della ricerca, ogni evento o reazione avversa, l'interruzione anticipata di uno studio, con l'indicazione dettagliata dei motivi e degli eventuali risultati parziali ottenuti
 - b) lo Sperimentatore si impegna a fornire annualmente al CESC un rapporto scritto sullo stato di avanzamento dello studio (monitoraggio periodico) e una relazione analitica alla conclusione dello studio e pubblicazione se previsto;
7. di incaricare l'U.O. proponente di pubblicare la presente deliberazione nella sezione Amministrazione Trasparente del sito istituzionale, ai sensi dell'art. 23 del D.Lgs. 33/2013;
8. 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.

Study Protocol

NATIONAL DATABASE ON PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS

Multicenter, nationwide, observational, retrospective and prospective study based on the development of a patients database linked to a biological sample storage

Study: PBC322

Principle Investigator: Prof. Pietro Invernizzi
Division of Gastroenterology
Centre for Autoimmune Liver Disease
University of Milan-Bicocca
Via Cadore 48
20900 Monza (MB)

Sponsor: University of Milan-Bicocca
Via Cadore 48
20900 Monza (MB)
Tel (mobile) +39 339 6820396
Tel (office) +39 039 233 2187

CRO: Phidealive S.r.l.
Via Ludovico di Breme, 9.
Milan-20156
Phone +39.02.450.53.541

Development phase: Prospective-Retrospective Observational Study

Version 2.1, date January 7th 2019

**NATIONAL DATABASE
ON PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS**

SYNOPSIS

Promoting Centre	Prof. Pietro Invernizzi Division of Gastroenterology Centre for Autoimmune Liver Disease University of Milan-Bicocca Via Cadore 48 20900 Monza (MB)
Coordinating Centre	Prof. Pietro Invernizzi Division of Gastroenterology Centre for Autoimmune Liver Disease ASST Monza Ospedale San Gerardo Via GB Pergolesi 33 20900 Monza (MB)
Scientific Board	Prof Pietro Invernizzi Prof Domenico Alvaro Dott Marco Carbone Prof Annarosa Floreani Prof Marco Marzioni Prof Luigi Muratori Dott Floriano Rosina Prof Massimo Zuin
Project design	Multicenter, nationwide, observational, retrospective and prospective study based on the development of a patient database linked to a biological sample storage.
Rationale	Primary biliary cholangitis is a rare, autoimmune, cholestatic liver disease. No data about the disease epidemiology exist in Italy
Objectives of the study	The primary objective of this project is to identify and define distinct phenotypes and sub-phenotypes of PBC patients at higher risk of disease progression. Secondary objectives are the: a. identification of factors associated with response to UDCA therapy; b. identification of factors influencing the progression of PBC and affecting mortality; d. assessment of safety and long-term efficacy of novel therapies
Inclusion criteria	Patients fulfilling the diagnostic criteria for PBC * and aged at least 18
Measurements and procedures	Clinical data are collected retrospectively i. at the time of diagnosis; ii. on yearly basis from diagnosis up to the most recent visit; iii. then prospectively on a yearly basis The collection of biological samples is facultative. Biological samples are collected at time of recruitment and on a yearly basis (for blood, urine and stools). The collection of bile and liver tissue depends on the specific procedures (ERCP and liver biopsy) that are performed based on

	clinical needs.
Number of participants expected	Expected number: 6000, corresponding to the estimated global PBC population residing in Italy, assuming a disease prevalence of approximately 10:100.000
Project Duration:	The project will start by 01.01.2019. Estimated duration for the main investigational plan is of 10 years.

* European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J Hepatol. 2009 Aug;51(2):237–67.

STUDY FLOW CHART

Time (year)	Recruitment						
	0	1	2	3	4	...	End of follow up
Informed Consent collection	x						
Demography	x						
Medical History	x						
Laboratory investigations from Diagnosis to Recruitment	x						
Laboratory investigations during the Study		x	x	x	x	x	x
Biological sample collection (optional)	x	x	x	x	x	x	x

1. BACKGROUND

1.1 Background and rationale of the project

Primary biliary cholangitis (PBC), previously known as primary biliary cirrhosis, is an immune-mediated liver disease characterized by chronic inflammation of the intrahepatic bile ducts, causing progressive ductopenia, cholestasis, and if not effectively treated, leading to fibrosis, cirrhosis and liver failure. Nowadays almost all patients with PBC are diagnosed at an early disease stage and receive treatment with ursodeoxycholic acid (UDCA) which is currently the only drug approved for the treatment of patients with PBC. However, approximately 20% to 30% (up to >50% in patients presenting under the age of 40 years) still does not have a benefit from UDCA and has a reduced prognosis as compared to healthy individuals. Major steps forwards in the field of PBC have been done in the last decade. Several genetic polymorphisms associated to disease susceptibility have been described; large, national and international, highly-phenotyped PBC cohorts have been developed providing more insight in the natural history of the disease and enabling to identify predictors of treatment response and survival; new drugs are being tested and seem to be effective in the preclinical stage. Despite these tangible advancements, there are still significant areas of unmet clinical need in PBC: the lack of knowledge on etiopathogenesis; a poor understanding of disease sub-phenotypes; the lack of biomarkers of disease progression that allow risk stratification needed in clinical management and trials design, among the others. In the current evolving research landscape with the availability of the –omics technologies generating libraries of genome-wide data, metabolomics and proteomics data, among the others, the prospects of discovering the gene and molecular underpinnings of PBC are more promising than ever. Scientists envision an era of “personalized medicine” when more and more people will obtain their own genetic and metabolic maps, enabling them to identify their status as carriers of specific risk profiles.

Previously, an Italian PBC database has been developed by Prof. Invernizzi and his group in 2010 for conducting epidemiological and genetic studies (see: *Liu, Invernizzi et al. Nature Genetics 2011*). Such studies have had a major impact on our knowledge of disease progression and on the development of novel drugs in PBC (see: *Hirschfield GM, et al. PURIFI Study Group. Hepatology. 2016*).

Based on the previous experience, the current project aims to build up a research, nation-wide infrastructure to study the biology of PBC and, in particular, to explore why a significant group of, typically young patients fail primary therapy with UDCA, placing them at risk of developing progressive disease and needing liver transplantation (LT).

We will recruit patients and organise the collection of important clinical information and laboratory investigation, together with biological samples (the latest is facultative). The clinical information will allow us to identify patients' clinical profiles. The biological samples (when available) will allow us to understand key aspects of people's make up, including their genes and the way their immune system works, and the differences in make up between people with different clinical phenotypes.

This research infrastructure would represent an invaluable resource for successful translational research in this field. Specifically, it would serve investigators conducting research; clinicians treating patients; epidemiologists gathering demographic data; and the drug and device industry seeking new markets. It also can represent a necessary infrastructure for the implementation of the European Reference Networks (ERN) for rare diseases, main pillars of the current EU policy framework on National Plans for research and development. The Italian PBC database would also be crucial for drug development, specifically to assess the feasibility of clinical trials, to facilitate the planning of appropriate clinical trials, to support the enrolment of patients and to assess the impact of new interventions.

1.2 Objectives

The primary objective of this project is to identify and define distinct phenotypes and sub-phenotypes of PBC patients at higher risk of disease progression.

Secondary objectives are the:

- a. identification of factors associated with response to UDCA therapy;
- b. identification of factors influencing the progression of PBC and affecting mortality;
- c. assessment of safety and long-term efficacy of novel therapies.

2. PROJECT DESIGN

2.1 Type of research project

This is a multicentre, nationwide, observational, retrospective and prospective study based on the development of a patients database linked to a biological sample storage.

2.2 Procedures

Data are collected in the form of electronic Case Report Forms (e-CRF) that are completed by clinicians at baseline and thereafter on an annual basis.

The collection of biological samples is facultative. Biological samples are collected at time of recruitment and on a yearly basis (for blood, urine and stools). The collection of bile and liver tissue depends on the specific procedures (endoscopic retrograde cholangio-pancreatography or ERCP and liver biopsy), which are performed based on clinical needs.

2.3 Participant's recruitment

Patients are enrolled at the study centers by the local Principal Investigator (PI), or one of the subinvestigators (sub-I). Patients data are coded by assigning to each patient a unique code. The list of codes is kept by each single participating centre. Participants are not given any payment or any sort of compensation for medical and other costs incurred during the time of participation to

the study. Patients undergo all routine examinations including outpatient and inpatient consultations, blood tests, ultrasound examination of the abdomen, liver biopsy, non-invasive assessments of liver fibrosis – as required by the usual diagnostic and therapeutic management of patients with PBC according to the state-of-the-art knowledge in the field: thus, the cost of these medical procedures are paid by the National Health Service.

3. PROJECT POPULATION

Based on population-based studies on PBC in other Western countries, the expected prevalence of PBC in Italy will be approximately 10 cases per 100'000 people, for a total number of approximately 6000 cases.

3.1 Inclusion criteria

All PBC patients living in Italy and aged at least 18 years can be included in the database.

According to well-established criteria, PBC is diagnosed in subjects who fulfill two of the three of following criteria:

- a. elevated alkaline phosphatase and /or GGT;
- b. positive anti-mitochondrial autoantibodies (titer \geq 1:40) or PBC-specific antinuclear antibodies (gp-210 and sp100);
- c. characteristic histological features of florid bile ducts lesions and granulomatous lesion.

3.2 Criteria for withdrawal of participants

Patients are withdrawn from the study in the following cases:

- a. The patient has stably emigrated to another country;
- b. The patient has explicitly declared his/her unwillingness to continue (opt-out).

3.3 Feasibility of cohort development

We anticipate that already 58 principal investigators (PIs) from secondary and tertiary hospital or university departments have agreed to participate to this project (**Appendix 1**). They will recruit to the study patients with PBC followed in their clinical practice. It is expected that the majority of patients will be recruited from secondary and tertiary tertiary centres. Considering the number expected to be recruited from the 58 centres we expect to recruit within the first five years of the project approximately 75% of the total expected PBC population estimated in Italy. As the study goes on we plan to extend the number of centres with the aim is to include all centres that follow patients with PBC.

4. DATA AND QUALITY MANAGEMENT

4.1 Data collection, handling and record keeping

The clinical data will be collected in the electronic data capture (EDC) system. The EDC system runs on a server maintained by a dedicated Clinical Research Organization (CRO). The specific tasks of the CRO are: 1. to set up regulatory activities of the research infrastructure, 2. development of e-CRF for data collection, 3. Remote training of the personnel for data collection, 4. first-level quality control of data collected, 5. to provide periodically reports of patient recruitment and data collection, 6. periodical update of the EDC system.

The EDC system allows research staff in collaborating centres to log into it from any SSN computer to view information about participants recruited from their own centres and to complete e-CRFs and upload the results of medical investigations directly into the database. The database will go live after the project gets the approval from Central Ethical Committee.

Data Security: All data collected in relation to the research project must be secured at all times to

ensure confidentiality of sensitive data. This is especially important during periods when the data or the media on which the data is stored is in transit. All data collection and storage devices must be password protected with a strong password. All data/research files must be encrypted. Access to identifiable data of a specific participant will be limited to personnel from the correspondent recruiting centre.

Handling personal information: Identifiers, data, and keys should be placed in separate, password protected/encrypted files and each file should be stored in a different secure location.

4.2 Data to capture

BASELINE

Biochemical and Serological Evaluation (date of test and reference range required)

1. AST – ALT – GGT – ALP
2. Bilirubin - Albumin serum levels – INR
3. Platelet count
4. Cholesterol tot/ HDL
5. AMA – ANA – SMA – anti-LKM
6. Immunoglobulins (IgG, IgA, IgM)

Disease Stage

1. Transient Elastography (kPa)
2. Liver biopsy (copy of the reported to send)
3. USS (splenomegaly YES/NO; ascites YES/NO)

Medications

1. UDCA NOT prescribed (report reason: intolerant, drug interaction, clinician unwilling, patient unwilling)
2. UDCA prescribed (date of start, dose and weight)
3. Other current medications: statin, fibrate, steroids, azathioprine, mycophenolate, cholestyramine, b-blockers (+ free writing).

Concomitant diseases

Sjögren's syndrome, autoimmune thyroid disease, SLE, systemic sclerosis, rheumatoid arthritis, fibromyalgia, vitiligo.

ONE YEAR (and then on an annual basis)

Evaluation of response to UDCA

1. AST – ALT – GGT – ALP
2. Bilirubin - Albumin–
3. INR Platelet count
4. Colesterol tot/ HDL
5. Immunoglobulins (IgG, IgA,

Disease Stage

- | |
|---|
| 1. Transient Elastography (kPa)
2. USS (splenomegaly YES/NO; ascites YES/NO) |
|---|

Hepatocellular carcinoma (HCC)

Yes/No

Other complications

Ascites (at USS) / (date of event)

Variceal bleeding (date of event)

Hepatic encephalopathy (requiring hospital admission and/or specific treatment) / (date of event)

END OF FOLLOW-UP - for those who reached an endpoint (death or LT)

OLT (date / cause: liver failure? HCC? Other?)
--

Death

- liver-related

- not liver-related (specific disease: IMA, STROKE, cancer; free writing)

4.3 Sample collection, shipment and storage

At clinical visits, after enrollment in the study, participants can consent to provide (facultative) biological samples (see informative sheet and content form “*Consenso informato alla raccolta, conservazione e utilizzo di materiale biologico associato ai dati clinici per finalità di ricerca scientifica*”).

Sample of blood will be collected in three sterile tubes (5 cc each) as additional aliquot of blood withdrawal performed based on clinical need, and labeled with the patient code. The donation of such aliquot will no require an additional blood withdrawal.

Sample of urine and stools will be collected during the clinic visits. For the collection of urine, the patient will receive a sterile urine container (100 cc) at the end of the visit, will collect the sample in the clinic toilette, and will hand back the sample which will be labeled with the patient code. For the collection of stools, the patient will receive at home a stool container by post few days before the clinic visit, will collect the sample at home and will hand back the sample at the clinic visit which will be labeled with the patient code.

Patients will also be asked if they consent to donate part of the bile e/or liver tissue in case they undergo specific procedures, respectively endoscopic retrograde colangio-pancreatography (ERCP) and liver biopsy. The withdrawn of such biological samples will not add any additional risk to the patient. After the ERCP the sample of bile will be collected in a sterile tube (10 cc), and labeled with the patient code. After the liver biopsy, part of the tissue (5 mm) will be frozen immediately, and labeled with the patient code.

Sample can be collected at the time of enrollment or thereafter. Each patient can donate more than

one biological sample (e.g. a patient can donate blood, urine and stools) and more than one time (e.g. a patient can donate blood sample at enrollment and after one year).

Samples collected in each hospital (collaborating centre) should be transported to the University or Hospital laboratory as soon as possible, being processed by technical personnel and frozen in refrigerators (-20 to -80) at each collaborating centre.

The process is different for each sample. Whole blood should be allowed to clot and then centrifuged at $1000 \times$ gravitational units (g) for 10 minutes to separate the serum. If there is no centrifuge, the blood can be kept in a refrigerator (4–8°C) until there is complete retraction of the clot from the serum (no longer than 24 hours).

Urine, stools, bile and liver tissue can be stored in refrigerators (-20 to -80) without being processed.

Sample collection, storage and all shipment activities from each of the collaborating centre will be under the responsibility and direction of the PI in coordination with each sub-PI. For the shipment, a logistic company for parcel delivery service (e.g. DHL Express) with the account of the PI will be used.

Protecting the samples from incidental breakage can be achieved by following “common sense”. All samples should be packed in a manner that will not allow them to freely move about in the cooler or shipping container. Each container should be cushioned with plastic bubble wrap styrofoam. Shipments can regard single samples or batches of samples, based on each centre need and/or patient’s volume.

Samples will be sent to the PI, Prof. Pietro Invernizzi (*Division of Gastroenterology, Centre for Autoimmune Liver Disease, University of Milan-Bicocca, Via Cadore 48, 20900 Monza, MB*). Here samples will be received by technical personnel and stored in refrigerator (-80) in the division of Gastroenterology, and subsequently used for the purposes of this project. The maximum storage time is 25 years.

The institutions (*University of Milan-Bicocca*) and the PI have a responsibility to protect personal data, ensure biological and environmental safety, and make collections accessible and available for reuse for research purposes under (the consented) defined conditions. Access requests should take into account the non-renewable nature of the specimens in setting priorities for scientific use, and the distribution of specimens for research should be governed by the use of clear and documented Material Transfer Agreements (MTAs).

The costs of the shipment (delivery service) and the storage will be supported by the Coordinating Centre which will make provision, in details, for infrastructure, maintenance of infrastructure, equipment, running costs, trained personnel, data management systems, quality management systems.

Human samples should not under any circumstances be commercialized. Regardless of the role of industry in core funding, the legal responsibility and custodianship of the sample collection and storage must remain within institution.

The establishment of a biorepository in this project has required a clear commitment by the host institution (*University of Milan-Bicocca*), which ensures that collections are developed within appropriate legal, ethical, clinical, scientific, and technical guidelines, to provide historical continuity in specimen management and recordkeeping.

The biorepository will be placed under the overall supervision of a biorepository manager with sufficient training, experience, and seniority to fulfil the scope of the activities of the

biorepository. The manager is responsible for operations, including compliance with appropriate regulations, and has a critical role in receiving, processing, and responding to requests for access to stored specimens. The manager can act as a technical advisor to the scientific committee during the review of research applications.

The access to the biorepository is restricted and subjected to approval – based on scientific merit and feasibility – by the scientific board.

5. STATISTICAL ANALYSIS PLAN

The final data will be checked for plausibility and validity by the biostatistician, before inclusion into the database. Descriptive statistics will be used to summarize the data using a combination of tabulated description (i.e., tables), graphical description (i.e., graphs and charts) and statistical commentary (i.e., a discussion of the results). The biostatistician will make the final determination whether a particular patient or centre dataset can be used in a particular analysis. All derived and transformed data will be computed via a syntax/program-file (file containing all commands of data handling and analysis). Only after this computation will the final statistical analysis, detailed in this plan, be performed.

Study Period: Start of study is defined as diagnosis of PBC. End of follow-up is last visit or date of LTx or date of death.

General Considerations for Data Analysis: All analysis will be performed in SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary NC) and R version 3.4 (R Core Team (2012)). All data handling and analysis must be saved in syntax/program files. Any analysis requiring significance testing will use a two-sided test at the 0.05 significance level. Two-sided 95% confidence intervals will be calculated.

Outcome Measures: Response to therapy (defined as ALP < 1 x upper limit of normal (ULN)); liver decompensation (defined as variceal bleeding, first evidence of ascites, hepatic encephalopathy requiring hospital admission); LT or death.

Definition of higher risk of disease progression: Patients at higher risk of disease progression will be defined as 1) those having a high predicted risk (>20%), of failing the treatment with UDCA after 12 months of therapy - considering that approximately 80% of patients respond to this therapy and the 20% who does not respond has higher chances to developing poor long-term events (see: *Carbone, Mells GF et al. Gastroenterology 2013*.); and 2) those having a high predicted risk (> 1% at 5 years) of developing liver-related death or need for LT.

In particular, the following scores will be used to estimate the above-mentioned risks:

a. the *UDCA response score* applied at the time of diagnosis to predict treatment failure to first-line therapy (see: *Carbone M, Nardi A et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018 Sep;3(9):626-634*).

b. the *UK-PBC risk score* applied after at least 12 months of optimized-dose of UDCA predicting liver-related death or need for LT (see: *Carbone et al. Hepatology 2016 and European Clinical Practice guidelines from European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 2017*).

We will also use a definition of ‘disease progression’ based on the time from diagnosis to occurrence of events such as liver decompensation (defined as variceal bleeding, first evidence of ascites, hepatic encephalopathy requiring hospital admission); LT or death. A disease course < 10 years from the diagnosis will identify patients at high-risk, considering that the median duration of survival in treated patients is > 10 years from diagnosis. The appropriate adjustment for the stage of disease (by using serum bilirubin, platelet count and albumin) at presentation is required in order to reduce an unavoidable lead-time bias.

The choice of preferring estimated risk rather than true progression of disease to define the ‘high risk’ patients in the analysis is related to the slowly progressive nature of this disease in treated patients

(median time of disease course is 10 to 30 years) which would allow us to widely assess the disease course of PBC only after many years (see: *Metcalf JV et al. Lancet. 1996*).

Identification of factors associated with response to UDCA therapy: Definition of response has already been defined above (ALP < 1 x ULN). We will fit a multivariate analysis using logistic regression using baseline variables. We will explore possible interactions following a clinically driven approach.

Identification of factors influencing the progression of PBC and affecting mortality: We will fit a multivariate analysis using Cox's proportional hazards regression model of diverse explanatory variables available at baseline. We will calculate the time from the diagnosis of PBC to an event. The date of diagnosis of PBC are defined as the date of the first positive test for AMA or, for seronegative patients, the date of the diagnostic liver biopsy. Events are defined to reflect end-stage liver disease requiring LT, as follows: (1) death from a liver-related cause, meaning liver failure, variceal hemorrhage, or HCC; (2) LT for PBC. Participants who will not reach an event within the end of a data-lock will be censored at the date of their most recent blood tests or the date of non-liver-related death, if applicable.

Assessment of safety and long-term efficacy of novel therapies: We will evaluate prospectively laboratory investigation and the treatment response to novel therapies that are entering the clinical practice, e.g. obeticholic acid, fibrates.

Patient selection bias: A referral bias, as a result of systematic selection of patients from tertiary-care centers, might enrich our cohort of more severe diseased patients. However, among the 58 centres who already agree to participate to the study < 20% are tertiary centres. In addition, the aim of our study is to recruit hopefully all patients with PBC in Italy.

Confounders: confounding is a bias that can be adjusted after data gathering. To control for confounding in the analyses, we will collect data on all known, previously identified confounders and measure them. Since we expect a large number of potential confounders multivariate analysis is the only solution (e.g. logistic regression and linear regression).

Loss to follow-up: Ongoing maintaining up to date participant details and clinic data rely on the patient keeping the consent to the study, their active clinical follow-up in the centres and the active engagement of PIs in each centres to submit the data.

Monthly e-newsletters are already in place to inform and update all PIs about the progress of the study. Investigators meetings will be kept twice yearly for update and face-to-face discussion over the challenges of the project. All PIs will figure as authors or collaborators of the publications coming out from the study.

Patients lost to follow-up will be contacted by telephone by the PI or the clinician looking after them in each centre for an update on their clinical status and as reminder to continue the clinical monitoring. Retention and follow-up of participants may be improved by using social media, e.g. participants will receive regular update on the progress of the project and news on the discoveries in the disease by email and could be invited to join a Facebook group and/or follow a Twitter feed. This will be performed through the patient association group *Associazione Malattie Autoimmuni del Fegato (AMAF)* recently created in Italy for patients with PBC and other autoimmune liver diseases.

These systems will certainly increase the motivation of PIs and patients and reduce the number of patients lost to follow-up, and may reach participants who have moved address and would otherwise be lost to follow-up.

A proportion of loss to follow-up is not avoidable however. Stratification-based techniques such as standard regression adjustment as well as methods such as inverse probability-of-censoring weighted estimation will be evaluated as a means to correct for selection bias due to loss to follow up (informative

censoring).

6. PUBLICATION AND DISSEMINATION POLICY

6.1 Publication of results

The results of studies carried out using data and laboratory investigations collected within the setting of the Italian PBC database will form the object of scientific publications (presentations at scientific conferences, manuscripts to be submitted to journals with or without editorial policy). The access to the resources is restricted and subjected to approval – based on scientific merit and feasibility – by the scientific board.

All manuscripts of a certain importance and based on a substantial contribution of the Italian PBC database – in terms of data – should list at least one member of each study site as coauthor. These papers should also list up to two collaborators who will be cited in the final manuscript as “collaborators”. Whenever the contribution of the Italian PBC database is limited, the Scientific Committee may propose up to three co-authors chosen based on their involvement in the project.

6.2 Data sharing

The project data can be accessed by interested third parties for replication or further analysis. Third parties in this project include academic institutions, research centres and non-profit associations (e.g. research consortia). Third parties in this project do not include profit associations (e.g. drug companies).

7. PROJECT GOVERNANCE

7.1 Coordination

The study is coordinated by Prof. Pietro Invernizzi, based at the *Azienda Socio Sanitaria Territoriale (ASST) di Monza, Ospedale San Gerardo*, Via G. B. Pergolesi, 33, 20900 Monza (MB). This study is a patient database and the coordinator has no other role than making sure that the appropriate support for the correct execution of the study is available at the study sites. The study design, the collection, management, analysis, and interpretation of data and the writing of the reports, including scientific manuscripts, presentations at scientific events and any other pertaining reports with any media support are responsibility of all PBC database investigators.

7.2 Principal Investigators

Each study site is led by a PI, who is in charge of all site-related medical decisions. PIs may delegate medical decisions to Sub-I working at the same or different departments of the same institution, or at neighboring institutions and affiliated at the main study center.

Principal Investigator’s list is reported in **Appendix a**.

7.3 Ethical Conduct of Study

The study is carried out in accordance to the protocol and with principles enunciated in the current version of the Declaration of Helsinki, the guidelines of Good Clinical Practice (GCP) issued by ICH, the Italian Law and Italian regulatory authority’s requirements.

7.4 Ethics Committee (EC)

Before the project will be conducted, the project plan, the participant information sheet and the consent form will be submitted to the Ethics Committee of the *ASST Monza* (Central Ethics Committee, CEC), which will be the lead EC. Subsequently, the project will be submitted to all others Italian EC.

7.5 Declaration of interest

There are no conflicts of interest (independence, intellectual, financial, proprietary) to be mentioned.

7.6 Participant Information and Informed Consent

The investigators will explain to each subject the nature of the study, its purpose, the procedures involved, the expected duration, the potential risks and benefits and any discomfort it may entail. Each subject will be informed that the participation in the study is voluntary and that he/she may withdraw from the study at any time and that withdrawal of consent will not affect his/her subsequent medical assistance and treatment. The subject will be informed that his/her medical records may be examined by authorised individuals other than their treating physician.

All subjects for the study will be provided participant information sheet and a consent form (one general and one specific for the biorepository) describing the study and providing sufficient information for participant to make an informed decision about their participation in the study. The formal consent of a participant will be obtained before the subject is submitted to any study procedure. The subject reads and considers the statement before signing and dating the informed consent form, and will be given a copy of the signed document. The consent form will also be signed and dated by the investigator (or his designee) and it will be retained as part of the study records. The participant information sheet and the consent form will be submitted to the local EC to be reviewed and approved. Only persons aged more than 18 years will be included.

Access to identified or potentially identifiable data for research without the consent of the people the data identifies or makes potentially identifiable may be justifiable when it is impossible in practice to obtain consent due to the deceased state of the subject, in consideration that in such observational study there would be no disadvantage to the participants or their relatives or to any collectivities involved.

7.7 Participant privacy and safety

Individual subject medical information obtained as a result of this study is considered confidential. Subject confidentiality is ensured by utilising subject identification code numbers when personal data are entered in the e-CRF. Anonymity of the participants is guaranteed when presenting the data at scientific meetings or publishing them in scientific journals.

7.8 Early termination of project

The project coordinator (and any competent authority) may terminate the project prematurely in case of insufficient participant recruitment (less than 100 patients in the first year), or in case of financial issues.

7.8 Amendments/Changes

Significant amendments to the project plan must be approved by each ECs.

The project coordinator shall submit to the EC any application, which are affected by the change.

At the same time, the project coordinator shall provide information on the reasons for the change. Substantial amendments are only implemented after approval of the EC.

7.10 Founding source

The study is supported by the University of Milan-Bicocca and Intercept Pharmaceuticals, Inc.

ACCORDO PER LA CONDUZIONE DI STUDIO OSSERVAZIONALE

"DATABASE NAZIONALE SULLA COLANGITE BILIARE PRIMITIVA - Studio multicentrico nazionale, osservazionale, retrospettivo e prospettico, associato a sviluppo di un database contenente dati clinici e raccolta di campioni biologici"

L'Università degli Studi di Milano-Bicocca – Dipartimento di Medicina e Chirurgia, con sede legale in Milano, Piazza dell'Ateneo Nuovo n. 1, Codice Fiscale e Partita IVA n. 12621570154 (d'ora innanzi denominata semplicemente "**Promotore**"); ai fini del presente Accordo rappresentata dal Direttore del Dipartimento, Prof. Pietro Invernizzi, giusta delega n. 7784/2021, Prot. 0117258/21 del 28/09/2021, vista la determina dirigenziale n. 576, protocollo n. 14987/20 del 27/02/2020
da una parte

e

A.ULSS 7 Pedemontana con sede legale in Via dei Lotti, 40 – 36061, Bassano del Grappa (VI), Cod. Fiscale e P. Iva: 00913430245 (d'ora innanzi denominato semplicemente come "**Centro Partecipante**") rappresentato dal Direttore Generale, Dott. Carlo Bramezza,

dall'altra parte

di seguito singolarmente/collettivamente anche la "Parte"/le "Parti".

PREMESSO CHE:

1. Il Promotore intende condurre lo studio osservazionale no-profit dal titolo:

DATABASE NAZIONALE SULLA COLANGITE BILIARE PRIMITIVA - Studio multicentrico nazionale, osservazionale, retrospettivo e prospettico, associato a sviluppo di un database contenente dati clinici e raccolta di campioni

biologici” (qui di seguito identificato come lo “**Studio**”);

2. Lo “**Sperimentatore Principale**” dello Studio è il Prof. Pietro Invernizzi, afferente al Dipartimento di Medicina e Chirurgia del Promotore;

3. La Dott.ssa Claudia Perini, afferente al Centro Partecipante, e il Centro Partecipante hanno 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 dello Studio e dalla normativa vigente;

4. Il Centro Partecipante possiede le competenze tecniche e scientifiche per condurre lo Studio in questione presso l’UO Endoscopia Digestiva – Ospedale San Bassiano;

5. Lo Studio è stato approvato dal Comitato del Promotore, Comitato Etico Brianza in data 24/01/2019;

6. Il Comitato Etico del Centro Partecipante, Comitato Etico per le Sperimentazioni Cliniche della Provincia di Vicenza, ha espresso il proprio parere favorevole alla effettuazione dello studio nella seduta del 13/12/2022;

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

Tutto ciò premesso tra le Parti

SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE

Art. 1 - Premesse

Le premesse sono parte integrante e sostanziale dell’Accordo e ne vincolano ad ogni effetto l’interpretazione e l’esecuzione.

Art. 2 - Oggetto

Il Promotore affida al Centro Partecipante l’esecuzione dello Studio secondo quanto

disposto dal Protocollo approvato dal Comitato Etico competente e da eventuali emendamenti successivamente approvati dal medesimo Comitato Etico.

La partecipazione del Centro Partecipante avrà inizio dalla data dell'ottenimento delle autorizzazioni necessarie e durerà fino al termine dello Studio, come previsto nel Protocollo.

Art. 3 - Responsabile

Il Centro Partecipante identifica nella Dott.ssa Claudia Perini, lo **Sperimentatore Responsabile Locale**.

Art. 4 - Fornitura materiale

Il Promotore fornisce, attraverso le modalità specificate nel protocollo dello Studio, apposite schede per la raccolta dei dati dei pazienti previsti nello Studio.

Il Promotore garantisce il trasporto dei campioni biologici dei pazienti arruolati nel Centro partecipante presso il centro di stoccaggio di campioni per finalità di ricerca presso la sede del Promotore (Università di Milano-Bicocca, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Via Cadore 48, 20900 Monza, MB) ove saranno conservati e successivamente utilizzati per le finalità dello Studio, sotto la responsabilità del Prof. Pietro Invernizzi.

Il centro di stoccaggio provvederà alla distruzione dei campioni biologici entro il tempo massimo di conservazione previsto dal Protocollo, sotto la responsabilità del Prof. Pietro Invernizzi.

Art. 5 - Dati personali

Il Promotore, il Centro Partecipante e lo Sperimentatore Responsabile Locale, per quanto di rispettiva competenza, nell'esecuzione dello Studio, anche per quanto attiene alla protezione dei dati personali dei pazienti, si atterrano alle disposizioni del GDPR - Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27

aprile 2016 relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (General Data Protection Regulation).

Il Centro Partecipante invierà i dati dei pazienti de-identificati tramite e-CRF fornita dal Promotore.

Nel caso di esportazione di dati dei pazienti verso un Paese terzo privo di una legislazione adeguata in materia di tutela dei dati personali, le Parti si impegnano ad adottare garanzie adeguate per la tutela dei dati personali e relativi alla salute dei pazienti.

Resta pertanto inteso che, ai fini dell'individuazione dei ruoli ai sensi della normativa nazionale e internazionale per il trattamento e la protezione dei dati, le Parti, quali il Promotore e il Centro partecipante, sono da considerarsi **Titolari Autonomi** per i dati di propria competenza, secondo lo schema qui di seguito riportato:

- il Promotore rispetto ai trattamenti relativi ai dati dei pazienti ricevuti per finalità di ricerca dal Centro;
- il Centro partecipante rispetto ai trattamenti relativi ai dati dei pazienti raccolti per finalità di cura.

Art. 6 - Protocollo ed emendamenti

Lo Sperimentatore Responsabile Locale garantisce l'osservanza del Protocollo dello Studio approvato dal Comitato Etico competente e, nel tempo, di eventuali emendamenti valutati ed approvati dal medesimo Comitato Etico.

Art. 7 - Obblighi del Centro Partecipante

Il Centro Partecipante, per il tramite dello Sperimentatore Responsabile Locale, si impegna a:

- compilare, per ogni soggetto che partecipa allo Studio, le schede (in formato

elettronico) appositamente realizzate dal Promotore, garantendo

espressamente la completezza, l'accuratezza e la veridicità dei dati riportati;

- tenere distinte ed aggiornate le schede cartacee e le cartelle cliniche ospedaliere (con i relativi documenti allegati), allo scopo di consentire la verifica dell'attendibilità dei dati;

- conservare e custodire tutta la documentazione relativa allo Studio in un luogo sicuro per 7 (sette) anni dalla conclusione dello stesso.

Art. 8 - Monitoraggio

Il Centro Partecipante garantisce l'accesso a personale del Promotore o di altra organizzazione individuata e delegata dal Promotore, per le verifiche di qualità dei dati dei pazienti, secondo quanto previsto dalla normativa vigente.

Art. 9 - Ispezioni

Il Centro Partecipante garantisce l'accesso al personale di enti regolatori, a scopo ispettivo, secondo quanto previsto dalla normativa vigente.

Art. 10 - Norma di rinvio

Il Centro Partecipante e lo Sperimentatore Responsabile Locale si impegnano ad osservare, per tutto quanto non previsto dal Protocollo di Studio, la normativa vigente in materia di studi osservazionali.

Art. 11 - Risultati

Ferma restando la titolarità dei dati dei pazienti dello studio secondo la vigente normativa, tutti i risultati totali o parziali dello Studio conseguiti con le attività svolte nell'ambito del presente Accordo e tutte le informazioni e i dati ad essi relativi (di seguito "Risultati") saranno pubblicati ai sensi della normativa e prassi vigente, anche in caso di risultati negativi. Resta inteso che il Promotore avrà la piena ed esclusiva proprietà intellettuale delle elaborazioni dei dati dei pazienti relativi allo Studio e dei

relativi risultati.

L'eventuale brevettazione o registrazione di Risultati conseguiti nell'ambito del presente Accordo, ovvero la gestione delle invenzioni e/o delle opere dell'ingegno conseguite nell'ambito del presente Accordo saranno di competenza esclusiva del Promotore.

È altresì fatta salva la titolarità esclusiva delle conoscenze conseguite autonomamente e con mezzi propri dal Promotore nell'ambito delle ulteriori attività dello Studio che esulano dal presente Accordo.

Art. 12 - Pubblicazione

Il Promotore garantisce la diffusione e la pubblicazione dei risultati dello Studio, secondo quanto previsto dal Protocollo, senza alcun vincolo e assicurando al Centro Partecipante visibilità proporzionale in merito alla partecipazione allo Studio.

Il Centro Partecipante, al fine di non vanificare la pubblicazione dei risultati complessivi dello Studio, potrà diffondere e pubblicare i risultati parziali relativi ai dati dei pazienti trattati presso di esso, in conformità alla vigente normativa, solo dopo la pubblicazione dei risultati complessivi dello Studio da parte del Promotore, e in ogni caso previa approvazione del Promotore a cui il testo dovrà essere sottoposto almeno 30 (trenta) giorni prima della sua pubblicazione.

Le pubblicazioni scientifiche dei Risultati realizzati nell'ambito del presente Accordo saranno preventivamente autorizzate dallo Sperimentatore Principale. Tali pubblicazioni dovranno comunque riportare gli autori in conformità alle leggi nazionali ed internazionali.

Se le pubblicazioni contengono Informazioni Confidenziali, le Parti devono chiedere preventiva autorizzazione per la pubblicazione alla Parte svelante e/o proprietaria delle suddette Informazioni Confidenziali. La pubblicazione dei Risultati potrà essere

temporaneamente differita al tempo necessario per la tutela giuridica di eventuali

Risultati inventivi da parte del Promotore.

Art. 13 - Confidenzialità

Ai fini del presente Accordo, le Parti considerano di carattere riservato e confidenziale, fino alla conclusione dello Studio e per un periodo ulteriore di 5 (cinque) anni, qualsiasi informazione che ogni Parte ritiene necessario fornire all'altra per la realizzazione dello Studio e fornita per mezzo di un documento o attraverso altro supporto tangibile ovvero verbalmente o a seguito di visita in azienda o laboratorio, durante incontri o riunioni e/o simili (di seguito, "Informazioni Confidenziali").

Per essere considerate riservate, le Informazioni Confidenziali devono essere rivelate per iscritto e contrassegnate come "CONFIDENZIALI". Se le Informazioni Confidenziali vengono rivelate verbalmente saranno trasformate in atto scritto entro 30 (trenta) giorni e chiaramente contrassegnate come "CONFIDENZIALI".

Le Parti si impegnano a:

- mantenere le Informazioni Confidenziali segrete e riservate e non rivelarle a terzi;
- limitare l'uso delle Informazioni Confidenziali alle attività oggetto del presente Accordo e connesse allo Studio e a non estenderne l'uso e/o l'impiego ad altro;
- assicurare la circolazione e la diffusione delle Informazioni Confidenziali all'interno della propria organizzazione soltanto alle persone direttamente coinvolte nelle attività oggetto del presente Accordo connesse allo sviluppo dello Studio;
- assicurare che tutte le persone alle quali siano rese disponibili le Informazioni

Confidenziali siano consapevoli della natura confidenziale delle stesse e si conformino ai termini e alle condizioni del presente Accordo riguardo la protezione, l'uso e la non-pubblicazione delle Informazioni Confidenziali.

Le Parti saranno responsabili per l'osservanza delle obbligazioni di cui al presente articolo da parte degli Sperimentatori Responsabili e dei loro collaboratori.

Art. 14 - Controversie

Il presente Accordo è regolato dalla vigente legge italiana. Nel caso di controversie derivanti dall'Accordo, qualora le stesse non vengano definite in via di composizione amichevole, il Foro competente è quello di Vicenza.

Art. 15 - 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** dichiara 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) (vd deliberazione ULSS 7 n. 778/2022) nonché il Codice di Comportamento Aziendale di cui al D.P.R. n. 62/2013 (vd deliberazione ULSS 7 2358/2022).

Il Promotore dichiara di aver adottato, secondo quanto prescritto dalla normativa ad esso applicabile, il Piano Integrato di Attività e Organizzazione (PIAO) in cui sono

previste misure di prevenzione della corruzione e di trasparenza. Il Centro Partecipante e le sue strutture cliniche e amministrative, si impegnano a collaborare in buona fede, nei limiti di quanto previsto dalla normativa italiana di cui sopra, con il personale e 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.

Il Promotore dichiara di aver adottato il proprio Codice di Comportamento e Codice Etico di cui è possibile prendere visione alla pagina web <https://www.unimib.it/ateneo/statuto-regolamenti-e-codici/codici>

Il **Centro partecipante** ed il **Promotore** si impegnano 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** e il **Promotore** s'impegnano reciprocamente ad informare immediatamente l'altra parte circa ogni eventuale violazione del presente articolo di cui venga a conoscenza ed a rendere disponibile 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. 16 - Durata dell'Accordo

Le Parti convengono che il presente Accordo avrà validità a decorrere dalla data di ultima sottoscrizione e resterà in vigore fino al termine dello Studio, secondo le previsioni del Protocollo di Studio, fermi restando gli impegni alla confidenzialità e la disciplina dei risultati e delle pubblicazioni come previsto dal presente Accordo, che resteranno vincolanti per le parti anche oltre la cessazione del presente Accordo.

Art. 17 - Risoluzione

Il Promotore si riserva il diritto di richiedere la risoluzione del presente Accordo – e, quindi, l'interruzione immediata dello Studio da parte del Centro Partecipante – nel caso di violazione, da parte del Centro Partecipante, dei termini o degli obblighi assunti con il presente Accordo, nonché di quelli contenuti nel Protocollo di Studio. 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 30 (trenta) giorni entro il quale il Centro Partecipante dovrà provvedere alla loro rettifica. Qualora ciò non avvenga nel suddetto termine, l'Accordo dovrà considerarsi risolto.

Art. 18 - Recesso

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

Art. 19 - Uso del nome e/o logo delle Parti

Ciascuna Parte si impegna a non utilizzare a scopo pubblicitario il nome e/o logo dell'altra parte, fatto salvo quanto espressamente previsto dal presente Accordo e fatti salvi specifici ulteriori accordi scritti fra le Parti.

Art. 20 - Oneri connessi all'attuazione dell'Accordo

Il presente Accordo non comporta flussi finanziari tra le Parti contraenti.

Art. 21 - Comunicazioni

Le comunicazioni inerenti il presente Accordo saranno trasmesse:

Per il Centro Partecipante a:

Dott.ssa Claudia Perini

AULSS 7 Pedemontana – UOC Gastroenterologia

Ospedale San Bassiano

Via Dei Lotti, 40 – 36061 Bassano del Grappa (VI)

E-mail: claudia.perini@aulss7.veneto.it

PEC: protocollo.aulss7@pecveneto.it

Per il Promotore a:

Università degli Studi di Milano-Bicocca

Via Cadore n. 48 – U8

20900 – Monza

E-mail: gaia.spilimbergo@unimib.it

PEC: ateneo.bicocca@pec.unimib.it (indicando **sempre** in c.c.

gaia.spilimbergo@unimib.it)

Art. 22 - Firma digitale, registrazione e spese

Il presente Accordo è firmato digitalmente, in unico originale, ex art. 24, commi 1 e 2 del C.A.D. - Codice dell'amministrazione digitale - Decreto Legislativo 7 marzo 2005, n. 82, e sarà registrato in caso d'uso e a taxa fissa ai sensi dell'art.6 del DPR n.

131/86. Le eventuali spese di registrazione saranno a carico della parte che ne farà

richiesta.

L'imposta di bollo [articolo 2 della Tariffa, allegato A, parte prima del D.P.R. 642 del

1972] è assolta in modo virtuale dal Promotore (aut. n. 95936 del 23.12.02) per un

importo complessivo di € 48,00.

Per il Promotore

Il Direttore del Dipartimento di Medicina e Chirurgia

Prof. Pietro Invernizzi

[f.to digitalmente ex art. 24, D.Lgs. 82/05]

Per il Centro partecipante A.ULSS 7 :

Il Direttore Generale

Dott. Carlo Bramezza

[f.to digitalmente ex art. 24, D.Lgs. 82/05]

Per presa visione:

Lo Sperimentatore Principale

Dott.ssa Claudia Perini

[f.to digitalmente ex art. 24, D.Lgs. 82/05]