

REGIONE DEL VENETO



ULSS7
PEDEMONTANA

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

N. 238 DEL 10/02/2023

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 ALLA CONDUZIONE DELLO STUDIO CLINICO FOR-
PROFIT " PRODUCT SURVEILLANCE REGISTRY (PSR) - RENAL CARE SOLUTIONS (RCS)"
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: 2023 Numero Proposta: 243/23

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:

- in data 30/08/2022, ns. prot. n. 76561 del 31/08/2022 la società Medtronic Bakken Research Center B.V. ha richiesto al Comitato Etico di Vicenza la pertinente autorizzazione ad effettuare lo studio for-profit dal titolo “*Product Surveillance Registry (PSR) – Renal Care Solutions (RCS)*”:

SCHEDA STUDIO CLINICO

Titolo	Autorizzazione alla conduzione dello studio clinico for-profit “ <i>Product Surveillance Registry (PSR) – Renal Care Solutions (RCS)</i> ” e approvazione contratto
Strutture interessate	U.O.C Nefrologia P.O. Bassano e U.O.S. Nefrologia P.O. Santorso
Sperimentatore Principale	dr. Paolo Luca Lentini – Direttore dell’U.O.C. Nefrologia P.O. Bassano e dell’U.O.S. Nefrologia P.O. Santorso
Co sperimentatori	dr.ssa Claudia Benedetti - U.O.C. Nefrologia P.O. Bassano dr. Antonino Previti - U.O.S. Nefrologia P.O. Santorso
Promotore	Medtronic Bakken Research Center B.V.

- è stato individuato, quale Responsabile dello studio presso questa Azienda, il dr. Paolo Luca Lentini – Direttore dell’ U.O.C. di Nefrologia del P.O. Bassano e dell’U.O.S. Nefrologia P.O. Santorso;
- in data 09/08/2022, ns. prot.n.77189 del 02/09/2022, il dr. Paolo Luca Lentini ha chiesto la valutazione e l’autorizzazione allo svolgimento dello studio.

Tenuto conto che:

- il Coordinatore del N.R.C. Aziendale in data 01/09/2022 ha verificato - considerata la regolarità della documentazione presentata dallo sperimentatore - 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, ns. prot. 88638 dell’11/10/2022, e del 13/12/2022 ns. prot. 113205 del 29/12/2022, ha rilasciato parere sospensivo chiedendo di ricevere modifiche ed integrazioni alla documentazione prodotta e, una volta ottenute, in occasione della seduta del 10/01/2023, ns prot. 10071 del 03/02/2023, ha sciolto ogni riserva ed ha espresso il parere favorevole alla conduzione dello studio che si svolgerà presso l’U.O.C di Nefrologia del P.O. Bassano e l’U.O.S. di Nefrologia del P.O. Santorso;
- trattasi di uno studio for-profit, osservazionale e post market con dispositivo medico;
- il **Product Surveillance Registry** è disegnato per poter monitorare prospetticamente le prestazioni a lungo termine dei dispositivi medici di Medtronic: con le seguenti finalità
 - ottenere informazioni attendibili sulla prestazione dei prodotti nel mondo reale
 - identificare i percorsi di utilizzo nella pratica clinica e raccogliere dati sugli outcome clinici
 - condurre attività di sorveglianza post-immissione in commercio e studi post-approvazione per adempiere alle richieste delle autorità governative e o regolatorie;
- nell’ambito del Protocollo generale **“Product Surveillance Registry”** è prevista la raccolta dati per varie aree terapeutiche mediante l’utilizzo di una piattaforma comune;
- il Protocollo generale **“Product Surveillance Registry”**, a sua volta, contiene più Appendici applicabili a diverse terapie: per la presente raccolta è stata richiesta l’approvazione **“dell’Appendice Renal Care Solutions (RCS)”** per il trattamento dell’emodialisi acuta e cronica, dell’afèresi e dell’infusione;
- in aggiunta al Protocollo generale e all’Appendice RCS, il Promotore ha inserito un Addendum **“Devices Flexya™ Haemodialysis System & Compatible Belco”** che ha lo scopo di valutare la sicurezza e le prestazioni del sistema per emodialisi Flexya (Flexya, AUTOMATICA BL500, BiFlexy, H2Oclean e Dialyclean) utilizzata per eseguire:
 - l’emodialisi ed emodiafiltrazione con Emodializzatori compatibili e soluzioni acide
 - l’emodiafiltrazione con reinfusione endogena con captive Dual Chamber dializzatori, cartuccia adsorbente e soluzioni acide;
- il Promotore sottolinea inoltre la natura osservazionale del **“Product Surveillance Registry”** perciò non è prevista una copertura assicurativa:
 - i dispositivi sono prescritti secondo le indicazioni d’uso e autorizzazioni all’immissione in commercio in Italia
 - la prescrizione dei dispositivi in esame è parte della normale pratica clinica
 - la decisione di prescrivere i dispositivi al singolo paziente è del tutto indipendente da quella di includere il paziente stesso nello studio
 - le procedure diagnostiche e gli esami previsti corrispondono alla pratica clinica corrente
- la raccolta dati si focalizzerà sulle visite di routine dei pazienti e includerà dati clinici degli stessi

oltre ai dati tecnici dei dispositivi. I pazienti continueranno ad essere seguiti secondo la normale pratica clinica del centro, non vi saranno pertanto procedure o costi aggiuntivi;

- la durata prevista dello studio è di 12 mesi per un totale di circa 25 pazienti per Centro;
- l'introito totale per paziente eleggibile, valutabile e completato secondo il Protocollo e per il quale sia stata compilata validamente la relativa CRF/eCRF, corrisponde ad € 1.774,00 (IVA non applicabile ai sensi dell'art.7 ter del DPR n. 633/1972) per un totale di circa 25 pazienti, per ulteriori dettagli si rinvia al contratto allegato alla presente proposta;
- il Contratto, per la gestione degli aspetti economici inerenti la sperimentazione clinica, è redatto secondo la normativa vigente in materia;
- l'attività inerente lo studio in argomento sarà svolta, ai sensi dell'art.15 del Regolamento per lo svolgimento delle sperimentazioni (deliberazione del Direttore Generale n. 1477/2022), dal dr. Paolo Luca Lentini (P.I.) e dai Co sperimentatori dr.ssa Claudia Benedetti e dr. Antonino Previti in orario aggiuntivo oltre a quello istituzionalmente dovuto. La stessa verrà remunerata con i proventi derivanti dalla sperimentazione secondo le indicazioni contenute nella deliberazione sopra citata che regola anche la gestione dei fondi per l'attribuzione dei compensi;

Per quanto sopra, il Direttore dell'U.O.C. Affari Generali, propone di autorizzare lo studio for-profit "*Product Surveillance Registry (PSR) – Renal Care Solutions (RCS)*" presso l'U.O.C Nefrologia del P.O. Bassano e l'U.O.S. Nefrologia del P.O. Santorso il cui sperimentatore Responsabile è il dr. Paolo Luca Lentini e di approvare il contratto con la Società Medtronic, Promotore dello studio in questione.

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 10/01/2023 ha espresso parere favorevole in ordine alla conduzione dello studio clinico for-profit “*Product Surveillance Registry (PSR) – Renal Care Solutions (RCS)*” come da documentazione agli atti del presente provvedimento;
2. di autorizzare, per quanto in premessa illustrato, lo svolgimento del predetto studio for-profit sotto la diretta responsabilità del dr. Paolo Luca Lentini, Direttore dell’U.O.C. Nefrologia del P.O. Bassano e dell’U.O.S. Nefrologia del P.O. Santorso, in collaborazione con il dr. Antonio Previti dell’U.O.S. Nefrologia del P.O. Santorso e della dr.ssa Claudia Benedetti dell’U.O.C. Nefrologia del P.O. Bassano;
3. di dare atto che l’attività inerente lo studio in argomento sarà svolta, ai sensi dell’art. 15 del Regolamento per lo svolgimento delle sperimentazioni (deliberazione del Direttore Generale n. 1477/2022), dal dr. Paolo Luca Lentini, dalla dr.ssa Claudia Benedetti e dal dr. Antonino Previti in orario aggiuntivo oltre a quello istituzionalmente dovuto, e remunerata con i proventi derivanti dalla sperimentazione secondo la disciplina della gestione dei fondi per l’attribuzione dei compensi agli sperimentatori (art.12 Regolamento su citato);
4. di dare atto che lo studio clinico dovrà essere eseguito secondo quanto previsto dal protocollo di studio, dalla normativa vigente in ambito di sperimentazioni e dalle norme di buona pratica clinica GCP che allegato alla presente deliberazione ne costituisce parte integrante e sostanziale;
5. di approvare l’addendum (contenente le indicazioni per la sicurezza delle prestazioni del sistema per emodialisi Flexya) che allegato alla presente deliberazione ne costituisce parte integrante e sostanziale;
6. di approvare il contratto, per la gestione dei rapporti economici, tra l’Azienda ULSS7 Pedemontana e la società Medtronic che allegato alla presente deliberazione ne costituisce parte integrante e sostanziale;
7. di stabilire che l’introito totale per paziente arruolato, completato e valutabile è pari ad € 1.774,00,00 (I.V.A non applicabile ai sensi dell’art. 7 ter del DPR n. 633/1972), ovvero € 44.350,00 per un totale di circa 25 pazienti;
8. 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 prevista;
9. di dare atto che dall’esecuzione del predetto studio non deriverà nessun onere aggiuntivo di spesa in capo all’Azienda ULSS7 Pedemontana;
10. 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;
11. 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.

Renal Care Solutions

Product Surveillance Registry Platform Base Clinical Investigation Plan

Version 2 01 Mar 2021

Page 1 of 44



Medtronic

Medtronic

Clinical Investigation Plan

Clinical Investigation Plan (CIP)	Renal Care Solutions PRODUCT SURVEILLANCE REGISTRY (PSR) PLATFORM BASE
Sponsor/Local Sponsor	Medtronic, Inc. Operational Headquarters 710 Medtronic Parkway Fridley, MN 55432 Note: Other geographies and/or locations are included under a separate cover.
Document Version	Version 2, 01 Mar 2021 Comprised of: PSR Core Version 9, 19 May 2020 Renal Care Solutions Appendix Version 2, 01 Mar 2021 Note: A record of CIP approvers is maintained under a separate cover and can be requested if required per local regulations.
Confidentiality Statement The information contained in this document is confidential and the proprietary property of Medtronic Inc., and its subsidiary and affiliated entities. Any distribution, copying, or disclosure without the prior written authorization of Medtronic is strictly prohibited. Persons to whom the information is disclosed must know that it is confidential and that it may not be further disclosed by them.	

Medtronic Business Restricted

1. Investigator Statement

Clinical Investigation Plan (CIP)	Renal Care Solutions PRODUCT SURVEILLANCE REGISTRY (PSR) PLATFORM BASE
Document Version	Version 2, 01 Mar 2021
<p>I have read the protocol, including all appendices, and I agree that it contains all necessary details for me and my staff to conduct this registry as described. I will conduct this registry as outlined herein. I agree to comply with Federal Regulations (21 CFR Part 11, 50 and 56), the International Standard (ISO) 14155, and applicable regional/local regulations. I agree to ensure that the confidential information contained in this document will not be used for any purpose other than the evaluation and conduct of the registry without the prior written consent of Medtronic.</p> <p>I will provide all registry personnel under my supervision copies of the protocol and access to all information provided by Medtronic. I will discuss this material with them to ensure that they are fully informed about the registry.</p>	
Investigator's Signature:	
Investigator's Name:	
Institution:	
Date:	

Table of Contents

1. Investigator Statement.....	2
Table of Contents	3
2. Glossary.....	6
3. Synopsis	8
4. Introduction	10
4.1. Background	10
4.2. Purpose.....	10
4.3. Eligible Products.....	11
5. Objectives	11
5.1. Objectives	11
6. Design	12
6.1. General	12
6.2. Analysis Requirements.....	13
6.3. Steps Taken to Minimize Bias	14
6.4. Duration.....	15
6.5. Rationale.....	15
7. Product Description.....	15
7.1. General	15
8. Selection of Subjects.....	15
8.1. Registry Population	15
8.2. Subject Enrollment.....	15
8.3. Inclusion Criteria	16
8.4. Exclusion Criteria.....	16
9. Site Selection and Readiness	16
9.1. Site Selection.....	16
9.2. Site Readiness	17
9.3. Training	17
10. Registry Procedures	18

10.1 Clinical Data Collection and Procedure Descriptions 18

10.2 Schedule of Events 18

10.3 Informed Consent 19

10.4 Baseline 21

10.5 Procedures 21

10.6 Follow-up 21

10.6.1 Frequency of Follow-up 21

10.6.2 Modes of Data Collection 21

10.6.3 Follow-up Duration 22

10.6.4 Lost to Follow-up 22

10.7 System Modification/Retreatment 22

10.8 Patient Death 22

10.9 Assessment of Safety 23

10.10 Recording Data 23

10.11 Deviation Handling 23

10.12 Subject Exit, Withdrawal or Discontinuation 24

11. Risks and Benefits 24

12. Adverse Events and Device Deficiencies 25

12.1. Definitions/Classifications 25

12.2. Reporting of Adverse Events & Device Deficiencies 27

13. Data Review Committees 28

14. Statistical Design and Methods 28

15. Ethics 29

15.1. Statement(s) of Compliance 29

16. Study Administration 29

16.1. Monitoring 29

16.2. Data Management 30

16.3. Direct Access to Source Data/Documents 31

16.4. Confidentiality 31

16.5. Liability 31

16.6. CIP Amendments 31

16.7. Record Retention 32

16.7.1	Site Records	32
16.7.2	Medtronic Records	32
16.8.	Reporting Requirements.....	33
16.8.1.	Site Reports	33
16.8.2.	Medtronic Reports.....	34
16.9.	Publication and Use of Information.....	34
16.9.1.	Publication Committees	34
16.9.2.	Criteria for Determining Authorship	35
16.9.3.	Publication Requests	36
16.9.4.	Publication of Results.....	36
16.10.	Suspension or Early Termination	36
16.10.1.	Criteria for Suspension or Early Termination	36
17.	References	37
18.	Appendices.....	37
19.	Version History.....	37

Table of Figures

Figure 1:	PSR Platform Base CIP Modular Design	13
Figure 2:	Decision tree for use of AP or AD in the PSR	14

Table of Tables

Table 1:	Example of Data Collection Requirements	18
Table 2:	Adverse Event and Device Deficiency Definitions.....	25
Table 3:	Site Reports.....	33
Table 4:	Medtronic Reports.....	34

2. Glossary

Acronym	Term
AD	Addendum
ADE	Adverse Device Effect
AE	Adverse Event
AP	Analysis Plan
CEC	Clinical Event Committee
CFR	Code of Federal Regulations
CIP	Clinical Investigation Plan
CRF	Case Report Form
CTA	Clinical Trial Agreement
DD	Device Deficiency
DRF	Data Release Form
EC	Ethics Committee
eCRF	Electronic Case Report Form
FD	Financial Disclosure
FDA	Food and Drug Administration
GCP	Good Clinical Practice
HREC	Human Research Ethics Committee
IC	Informed Consent
ICF	Informed Consent Form
IFU	Instructions for Use
IRB	Institutional Review Board
ISO	International Organization for Standardization

Medtronic Business Restricted

Acronym	Term
LAR	Legally Authorized Representative
MEC	Medical Ethics Committee
PI	Principal Investigator
PSR	Product Surveillance Registry
RA	Regulatory Authority
SADE	Serious Adverse Device Effect
REB	Research Ethics Board
SAE	Serious Adverse Event
US	United States of America
USADE	Unanticipated Serious Adverse Device Effect

3. Synopsis

Clinical Study Type	Post-Market Registry
Product Status	Medtronic market released products Instructions for Use (IFU) and/or product labelling provided in their respective manuals
Sponsor	Medtronic, Inc. Operational Headquarters 710 Medtronic Parkway Fridley, MN U.S.A. 55432 1-800-633-8766 Note: Medtronic, Inc. is the funding source for the Product Surveillance Registry
Local Sponsor	All Medtronic geographies and/or locations are listed under a separate cover
External Organizations	External organizations involved in the clinical investigation, if applicable, will be listed under a separate cover
Purpose/Overview	<ul style="list-style-type: none"> • Provide continuing evaluation and periodic reporting of safety and effectiveness of Medtronic market-released products for their intended use • Obtain real-world performance and safety information from a global network of hospitals, clinics, and clinicians intended to represent the range of clinical environments in which Medtronic products are used • Support post-market surveillance activities and post-approval studies that are initiated by Medtronic, regulated by local governments, or are conducted to fulfill government and/or regulatory authority requests • Obtain clinical evidence to guide the development and improvement of medical devices, therapies, device guidelines, and patient services/solutions • Provide clinical data to support health economics and clinical outcomes research
Objectives	<p>Serve as an ongoing source of product performance, patient safety and clinical outcomes information associated with the use of market-released products. Objectives include:</p> <ul style="list-style-type: none"> • To identify device failures, adverse events or adverse event trends • To characterize patient outcomes

Medtronic Business Restricted

	<ul style="list-style-type: none"> • To characterize patterns of product use • To characterize predictors of performance and effectiveness • To identify potential signals for emerging performance issues
Study Design	<p>Patient-centric, active post-market registry with an extensible design allowing products to be added following market release. Patients are enrolled and followed in accordance with the routine care practices of their care provider.</p>
Eligibility Criteria	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient or legally authorized representative (LAR) provides authorization and/or consent per institution and geographical requirements • Patient has or is intended to receive or be treated with an eligible Medtronic product • Patient is consented within the enrollment window of the therapy received, as applicable <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient who is, or is expected to be, inaccessible for follow-up • Participation is excluded by local law • Patient is currently enrolled or plans to enroll in concurrent drug/device study that may confound the PSR results <p>Note: Additional criteria may be required, refer to Condition/Therapy Appendix for further guidance.</p>
Study Procedures and Assessments	<p>Medtronic products are used to monitor, diagnose and/or treat many medical conditions. The PSR is an observational registry intended to collect data consistent with routine clinical care practices. In general, data collection includes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demographics • Medical History • Procedure Information • Patient Status • Adverse Events • Outcome Measures • Device Deficiencies <p>In-person follow-up frequency is intended to align with routine clinical care practices consistent with real-world data collection.</p>

However, in real-world clinical settings, routine care practices may vary for several reasons including but not limited to: physician preference, a patient's condition and/or personal circumstances; therefore, to mitigate potential bias and ensure a robust data set, sites are required to report patient status at regular intervals regardless of whether the patients are seen in-person.

Events are reported upon a site's first awareness throughout a patient's participation. Reportable events include:

- Device-Related Events
- Procedure-Related Events
- Therapy-Relevant Events¹

Note¹: Additional therapy-specific details may be provided in the Condition/Therapy Appendix.

4. Introduction

4.1. Background

Medtronic's commitment to quality is exemplified in our mission, "To strive without reserve for the greatest possible reliability and quality in our products; to be the unsurpassed standard of comparison and to be recognized as a company of dedication, honesty, integrity, and service." Consistent with this commitment, Medtronic has continually worked to develop systems and processes to more effectively monitor product performance following market release. Medtronic launched the global Product Surveillance Registry (PSR) in 2011, which was built on more than 25 years of post-market clinical surveillance experience to create a comprehensive product registry.

The PSR is sponsored by Medtronic and is comprised of a global network of hospitals, clinics and clinicians from which reliable real-world product safety and patient clinical outcome information is generated. It leverages a common infrastructure designed for the collection, analysis and dissemination of surveillance information for multiple Medtronic device technologies.

4.2. Purpose

The purpose of the PSR is to provide continuing evaluation and periodic reporting of safety and effectiveness of market-released products for their intended use. PSR data will support post-market surveillance activities and post-approval studies that are initiated by Medtronic, regulated by local governments, or are conducted to fulfill government and/or regulatory authority requests. The PSR will also obtain clinical evidence to guide the development and improvement of medical devices, therapies, device guidelines, patient services/solutions and provide clinical data to support health economics and

clinical outcomes research. Conducting product surveillance in populations over time provides an effective means of assessing product performance, patient safety and clinical outcomes. Product surveillance is the systematic collection, analysis, and interpretation of performance data, as well as its dissemination and application.

The PSR is designed to provide a repository of data for conducting signal detection activities for identification of emerging patient safety or performance issues. It is designed to obtain real-world performance and safety information from a global network of hospitals, clinics, and clinicians intended to represent the range of clinical environments in which Medtronic products are used. It provides a mechanism for gaining an increased understanding of the relationship between a product's performance and clinical outcomes, as well as improving patient safety by identifying potential performance trends.

The PSR data are intended to benefit and support interests of patients, hospitals, clinicians, regulatory bodies, payers, and industry by streamlining the clinical surveillance process and facilitating leading edge performance assessment via the least burdensome approach.

4.3. Eligible Products

Eligible products include market-released products. Approved indications of use for each market-released product are defined in the Instructions for Use (IFU) and/or product labelling. Not all Medtronic market-released products are eligible for enrollment. Product eligibility is based on the determination that there is an interest or requirement for obtaining additional information to further characterize product performance following market release. Medtronic may limit enrollment using an Enrollment Guide typically when the number enrolled is adequate to effectively assess product performance or product availability is restricted.

5. Objectives

5.1. Objectives

Conducting active post-market surveillance is dynamic. Therefore, the PSR is designed to adapt as technology, information, and/or requirements change with the capability of aggregating multiple surveillance data sources, providing increased value and utility in terms of product performance assessment. The objective of the PSR is to serve as an ongoing source of product performance, patient safety and clinical outcomes information associated with the use of market-released products.

Objectives include:

- To identify device failures, adverse events or adverse event trends
- To characterize patient outcomes

Medtronic Business Restricted

- To characterize patterns of product use
- To characterize predictors of performance and effectiveness
- To identify potential signals for emerging performance issues

6. Design

6.1. General

The PSR is designed to conduct active post-market surveillance. The PSR has an extensible design allowing products to be easily added following market release. Only patients treated with an eligible product can be enrolled, refer to Section 4.3. Data collection is intended to align with routine clinical care practice.

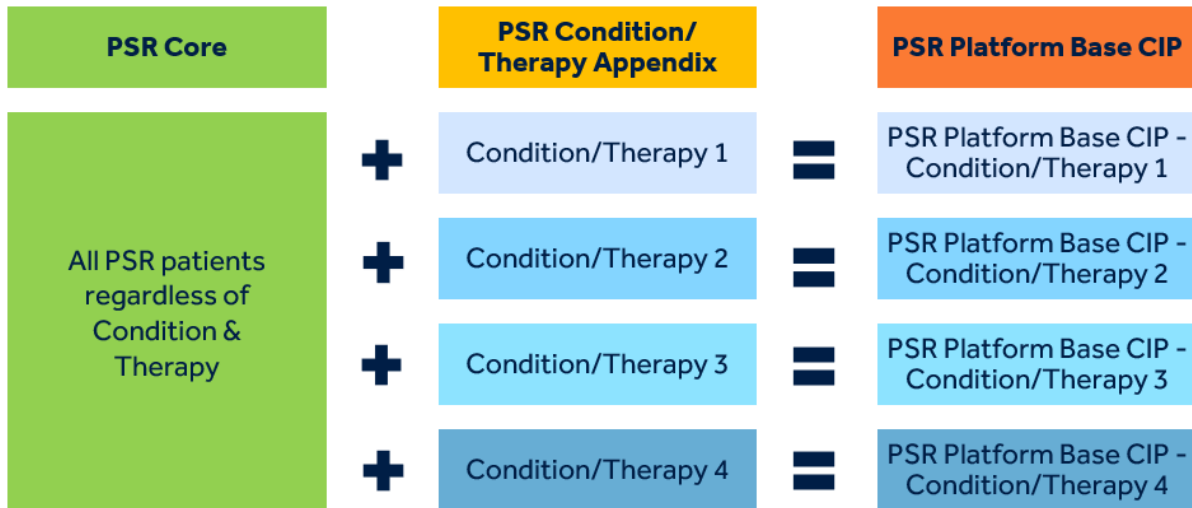
The PSR is patient-centric, following patients receiving one or more therapies over their continuum of clinical care. Sites may participate and contribute to the surveillance of multiple therapies. Sites are not required to participate in all PSR-supported conditions and/or therapies.

The PSR Platform Base CIP format has a modular design which provides a framework for the collection of surveillance data to support Medtronic's product portfolio. The PSR Platform Base CIP for a given Condition/Therapy is comprised of the following:

- PSR Core: defines elements applicable to all PSR patients, products, conditions, or therapies
- PSR Condition/Therapy Appendix: expands on the content of the PSR Core to further define specific procedure and data collection requirements for a given Condition/Therapy and is intended to align with routine care practices

The PSR Platform Base CIP is referred to as "CIP" throughout this document. The CIP for a given Condition/Therapy defines all minimum patient and site participation requirements (Refer to Figure 1).

Figure 1: PSR Platform Base CIP Modular Design



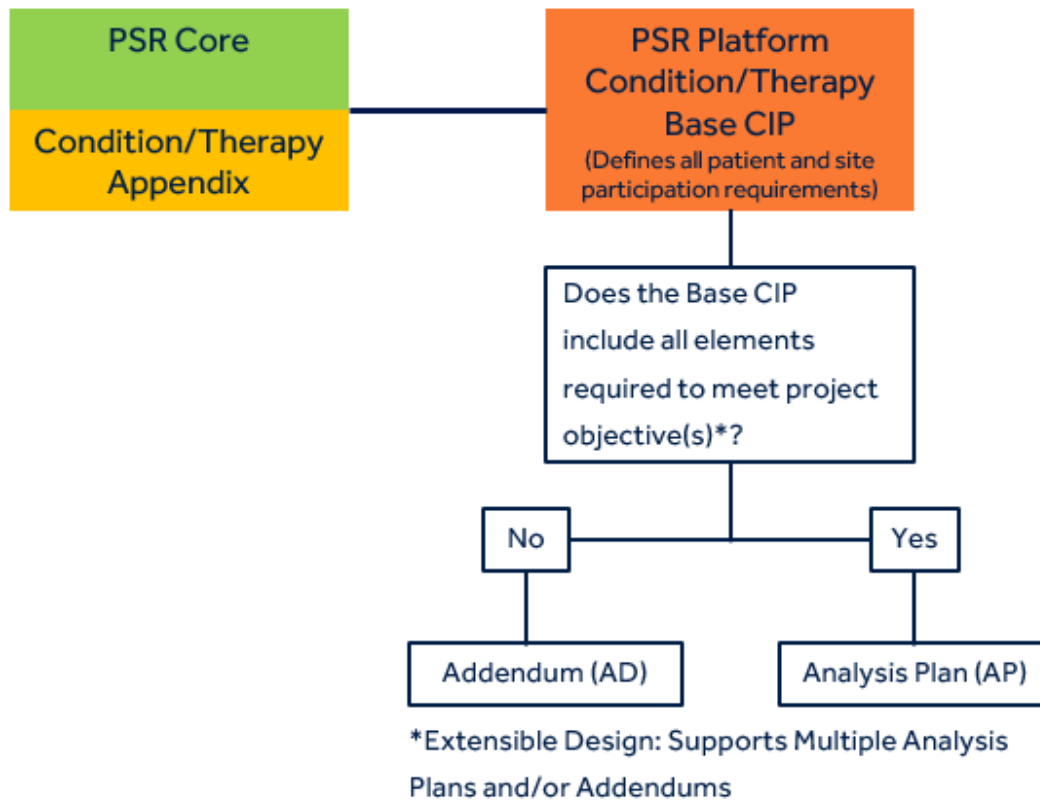
6.2. Analysis Requirements

Specific analysis requirements are documented, as applicable, and are integrated with the CIP in one of two ways, either via an associated Analysis Plan (AP) or Addendum (AD). Refer to the decision process provided in (Figure 2).

An AP, at a minimum, specifies the intended sample size estimates, analysis time points, reporting, etc. for a sub-population (and their data) from the overall PSR cohort of a given Condition/Therapy. The AP document can be specific to a patient population, therapy, product or product group and defines how the data will be analyzed. It does not contain any procedures or data collection requirements that differ from the CIP; therefore, an AP has no impact on the patient or how the site conducts PSR activities.

An AD can be specific to a patient population, therapy, product or product group, but unlike the AP, it does contain procedure and/or data collection elements that differ from the CIP. The AD describes the specific procedures that differ from the CIP (e.g., regulatory directed requirement), therefore an AD may impact the patient and/or how the site conducts PSR activities. An AD may have IRB/ Ethics Board, consent and potentially regulatory implications; therefore, additional site readiness activities may be needed, refer to Section 9.2. An AD includes, but is not limited to, unique procedure requirements, objectives/endpoints, statistical methodology, analysis cohort, and reporting timelines.

Figure 2: Decision tree for use of AP or AD



6.3. Steps Taken to Minimize Bias

Sites must meet pre-defined criteria to be selected to participate in the registry. The following methods may be incorporated to further minimize potential bias:

- Sites will consider enrollment of all eligible patients
- Enrollment may be limited at a site level by product and/or by therapy
- Events may be adjudicated by an independent review committee, as determined by therapy or regulatory requirements
- Diverse geographical site representation
- Sites represent various types of practice settings including university, community, public and private
- Data may be assessed by an independent reviewer (e.g., Core lab) as determined by therapy
- Procedures and data collection requirements are standardized

In addition, confounding variables and factors will be taken into consideration during data analysis, as applicable. Confounding variables and factors may include, but are not limited to:

- Medical history (e.g., comorbidities, surgical history)
- Patient-related factors (e.g., age, sex)
- Concomitant therapies

6.4. Duration

The duration of the registry may vary per Condition/Therapy and has no anticipated overall end date.

6.5. Rationale

The PSR is designed to conduct active post-market surveillance in populations over time providing an effective means of assessing product performance, patient safety and clinical outcomes. The PSR has an extensible design allowing products to be added on an on-going basis.

7. Product Description

7.1. General

Eligible products include Medtronic market-released products. Not all Medtronic market-released products are enrolled into the PSR. Product eligibility is based on the determination that there is an interest or requirement for obtaining additional information to further characterize product performance following market release.

8. Selection of Subjects

8.1. Registry Population

Patients are treated with an eligible Medtronic market-released product. The PSR supports active post market surveillance of multiple products used in the clinical care of numerous patient conditions for which Medtronic offers treatment.

8.2. Subject Enrollment

Enrollment of a patient is complete once the Informed Consent Form (ICF) or the Data Release Form (DRF) and an Authorization, if applicable, have been obtained. The following data will be collected at Enrollment:

- Consent (DRF or ICF) signature and date

If consent is waived, or is not required by local regulations, refer to the Condition/Therapy Appendix for patient enrollment information.

Patients are to be enrolled within an enrollment window defined by the therapy received. Refer to the Condition/Therapy Appendix for specific enrollment criteria. It is the site's responsibility to maintain a log of all patients enrolled in the registry. A consent/enrollment tracking tool may be provided to sites to assist in tracking the attempts to enroll eligible patients.

Retrospective patient enrollment may be allowed in certain instances. Refer to the Condition/Therapy Appendix for more enrollment details, if applicable.

8.3. Inclusion Criteria

- Patient or legally authorized representative (LAR) provides authorization and/or consent per institution and geographical requirements
- Patient has, or is intended to receive or be treated with, an eligible Medtronic product (Section 4.3)
- Patient is consented within the enrollment window of the therapy received, as applicable

Additional criteria may be required, refer to Condition/Therapy Appendix for further guidance.

8.4. Exclusion Criteria

- Patient who is, or is expected to be, inaccessible for follow-up
- Patient is excluded by local law
- Patient is currently enrolled in, or plans to enroll in, any concurrent drug/device study that may confound the PSR results (i.e. no required intervention that could affect interpretation of all-around product safety and/or effectiveness)

Additional criteria may be required, refer to Condition/Therapy Appendix for further guidance.

9. Site Selection and Readiness

9.1. Site Selection

Sites participating in the PSR are located globally. At a minimum, the following criteria will be met before sites are selected for participation:

- Site clinicians are or will be users of Medtronic products
- Site has strong interest in active post-market surveillance
- Site has adequate resources, facilities, equipment and support staff

Medtronic Business Restricted

- Site can comply with registry requirements, local laws or regulations, and Medtronic requirements
- Sites are responsible for ensuring practicing clinicians are appropriately licensed/qualified
- Sites are responsible to ensure practicing clinicians are not debarred, disqualified, or working under sanctions in applicable regions
- PI qualifications confirmed

The role of the principal investigator (PI) is to implement and manage the day-to-day conduct of the registry as well as ensure data integrity and the rights, safety and well-being of the patients involved in the registry. The PI shall be qualified by education, training and experience to assume responsibility for the proper conduct of the clinical registry in accordance with the CIP and applicable local regulations.

9.2. Site Readiness

Prior to enrolling any patients into the PSR, sites must fulfill all local law, regulatory and sponsor requirements. The term Ethics Board will be used to define Institutional Review Board (IRB), Medical Ethics Committee (MEC), Research Ethics Board (REB), or Human Research Ethics committee (HREC). Participation readiness includes but is not limited to:

- Ethics Board approval or a written statement by the Ethics Board Chairperson or PI stating that approval is not required or documentation that approval is not required per local law
- Documented Ethics Board and sponsor approval of the ICF or DRF (if required), CIP and associated Addendums (as applicable)
- A legally executed Clinical Trial Agreement (CTA)
- Insurance certificates (as required per geography)
- Regulatory authority notification/approval, if required
- Documented training

Sites are authorized to enroll patients in accordance with the CIP. A list of sites, including PI and institutions, participating in the registry is available under a separate cover.

Medtronic will provide PSR participating sites with applicable registry materials (e.g., site binder). Note: If an AD (Refer to Section 6.2) is required, additional site readiness activities specific to the AD may be required.

9.3. Training

Training includes an overview of, but not limited to, registry objectives, purpose, consent process, design, data collection, reporting and applicable regulations.

Any registry personnel assisting with execution of PSR-related tasks will require CIP training on the activities pertinent to their involvement. Training will be documented. Additional meetings or conference calls may be scheduled to address ongoing site training. Following appropriate training, delegation of tasks will be documented.

10. Registry Procedures

10.1 Clinical Data Collection and Procedure Descriptions

Medtronic products may be used to monitor, diagnose and/or treat many medical conditions, therefore the following sections provide a general summary of the type of information gathered and procedures applicable for all PSR enrolled patients regardless of their condition, procedure, and therapy received (Refer to Table 1 for an example).

The PSR is an observational registry intended to collect data consistent with routine clinical care practices. Real-world clinical practice routines are not consistent across sites (i.e., physician preference, patient’s condition and/or personal circumstances); therefore, to mitigate potential bias and ensure a robust data set, patient status is required to be reported at regular intervals regardless of whether the patients are seen in-person. Refer to the Condition/Therapy Appendix for more detailed data collection and procedure requirements for a particular patient condition and therapy.

Data collection is intended to reflect routine clinical care procedures and may include prospective and retrospective data. Data collection details and CRFs (where required) are provided under separate cover.

10.2 Schedule of Events

Table 1: Example of Data Collection Requirements

	Enrollment	Baseline	Procedure (*)	Follow-up	Exit
ICF or DRF Signed and Dated	X				
Demographics		X			
Outcome measures (if applicable)		X		X	X
Medical History		X			
Device/System Information (if applicable)			X	X	

	Enrollment	Baseline	Procedure (*)	Follow-up	Exit
Procedure Details (*)			X		
Patient Status/Treatments		X	X	X	X
System Modification/Retreatment	Upon Site's First Awareness				
Adverse Events	Upon Site's First Awareness				
Device Deficiencies	Upon Site's First Awareness				
Deaths	Upon Site's First Awareness				
CIP Deviations	Upon Site's First Awareness				

(*): Treatment initiation for those products which do not have a procedure

10.3 Informed Consent

Informed consent is defined as legally effective, documented confirmation of a patient's (or their LAR, legal representative, or guardian) voluntary agreement to participate in the PSR. Data Release Forms may also be utilized for the PSR since the PSR is focused on collecting real-world data available through medical records.

Patient consent will be obtained in accordance with local law and regulations. The ICF or DRF is signed only after all relevant information regarding participation has been provided to the patient. Consent must be obtained by PI or authorized designee. The ICF or DRF is applicable to all PSR patients as required. The ICF or DRF must include all information relevant to the patient's decision to participate. The ICF or DRF, and any applicable authorizations, must be approved by the sponsor and the site's Ethics Board unless an Ethics Board waiver for consent is obtained. The ICF or DRF documents must be maintained in such a way as to assure control of the document (i.e. version and/or date) such that the version(s) approved by the Ethics Board are clear with a documented change history for all revisions.

The process for obtaining informed consent shall:

- Avoid any coercion of, or undue/improper influence of patients to participate
- Not waive or appear to waive patient's legal rights
- Provide documents to the patient in a language she/he can read and understand
- Use language that is non-technical and understandable to the patient or legal representative

- Provide ample time for the patient to read and understand the ICF/DRF in order to consider participation
- Include a dated signature by the patient or legal representative acknowledging that their participation in the PSR is voluntary
- Include a dated signature by the responsible PI or authorized designee (if required by local law).

If the patient can't read or write, or is not able to fully understand all aspects of the registry, a witnessed and supervised (impartial third party) oral patient information consent is allowed as long as detailed documentation of the process is recorded in the patient's case history and the witness signs and dates the patient ICF or DRF on behalf of the patient. The ICF/DRF and any other information should be read aloud and explained within his/her ability to understand. Whenever possible, the patient/LAR shall sign ("make his mark", sign or otherwise physically mark the document to indicated consent) on the ICF/DRF. The impartial witness shall sign and personally date the ICF/DRF and Authorization (as determined by local law) to attest that the information was accurately explained, and consent was freely given.

Vulnerable patients are individuals who are unable to fully understand all aspects of the registry that are relevant to the decision to participate, or who could be manipulated or unduly influenced as a result of a compromised position, expectation of benefits or fear of retaliatory response. Examples of vulnerable patients may include a(n) infant, child and juvenile, seriously ill or unconscious patients, or patients with a mental or intellectual disability. Special consideration is required for vulnerable patients when considered for PSR participation. Patients who are considered "vulnerable" are to be consented according to the relevant local laws and regulations of the country in which they are located, as well as any other institutional requirements that apply, including those specified by the Ethics Board.

Unless waived by the Ethics Board, the signed ICF or DRF and the authorization (as determined by local law) must be filed at the site. A signed and dated copy of the ICF or DRF and any other authorizations, must be provided to the patient. The original signed ICF or DRF and the authorization (if required) or other privacy language where required by law, must be retained and made available for review by sponsor site monitors, auditors, or regulatory inspectors.

The consent process should be documented at each site, at minimum, with a progress note in the patient's case history. The consent process should ensure important new information is provided to patients throughout the registry, which may relate to the patient's willingness to continue participation in the registry. The consent process should follow local laws and regulations as applicable.

The ICF and DRF templates are not updated with each CIP revision unless the revision impacts the elements of the ICF or DRF template. The ICF and DRF can be revised independently of the CIP. Medtronic must approve any adaptation of the templates. For all sites requiring an ICF or DRF, the Ethics Board, Medtronic and regulatory authorities, if applicable, must approve the final ICF or DRF.

10.4 Baseline

The enrollment and baseline visit can occur at the same time. A general summary of the type of patient information collected at baseline includes but is not limited to:

- Confirmation of eligibility
- Demographics
- Medical history
- Baseline outcome measures for specific therapies and/or patients

10.5 Procedures

A general summary of the type of information collected at procedure or start of treatment includes but is not limited to:

- Device information (e.g., model, serial number)
- General relevant procedure information (e.g., placement methods & location, technique, and device measurements, as applicable by therapy)

10.6 Follow-up

Patient follow-up collection requirements are intended to generally align with the routine clinical care practices of the patient care providers consistent with real-world data collection. Refer to the applicable Condition/Therapy Appendix for follow-up frequency and data submission requirements specific to a given patient condition, procedure and/or therapy.

10.6.1 Frequency of Follow-up

At least one status update is to be reported annually for all PSR enrolled patients or until follow-up is complete, patient exit or death, or surveillance of the product is no longer active.

Refer to the applicable Condition/Therapy Appendix for the follow-up/data submission requirements for a given patient condition, procedure and/or therapy, which may be more frequent than annually.

The minimum follow up/data submission frequency is intended to facilitate regular updates regarding patient/device status and assess site reporting compliance.

10.6.2 Modes of Data Collection

The PSR may employ multiple modes of data collection as applicable to a given patient population and/or condition to ensure the most robust and reliable surveillance dataset is available for the wide range of therapies and products supported within the PSR. Modes of collection may include such methods as:

- In-office patient clinic visit
- Remote technology device transmissions/uploads
- Direct to patient telephone, telehealth, email, or mail contact

- Web or application-based patient completed surveys

If, in the cases of direct to patient data collection, there is any indication that the patient has experienced or is possibly experiencing a reportable adverse event, the PSR participating site and Medtronic will be notified for appropriate follow-up.

Refer to the applicable Condition/Therapy Appendix for modes of data collection employed for a given patient condition, procedure and/or therapy.

10.6.3 Follow-up Duration

Duration of follow-up is determined by the condition, procedure, and therapy received (Refer to the Condition/Therapy Appendix).

10.6.4 Lost to Follow-up

A patient may be considered lost to follow-up when a patient's status is unknown. Confirmation that a patient is lost to follow-up will be obtained and documented prior to patient exit. When patients are lost to follow-up, registry personnel will make efforts to confirm the vital status of the patient.

Specific processes for determining Lost to Follow up status will be outlined in the Condition/Therapy Appendix.

10.7 System Modification/Retreatment

A system modification is any occurrence that changes either the status or the functionality (e.g., active to inactive) of a product. A system modification will be reported if the system or product is modified (e.g., electrically abandoned, explant, repositions, replacements, revisions) and can occur at any time. In the event of a system modification that results in the patient no longer being treated with a PSR eligible product (e.g., all eligible products are explanted), the patient must be exited.

A retreatment is a treatment performed a second or subsequent time.

Note: System Modification/Retreatment is not applicable to all Condition/Therapies; refer to the Condition/Therapy Appendix.

10.8 Patient Death

All deaths must be reported to Medtronic as soon as possible after the clinician/registry personnel first learns of the death. The PI will be required to review and acknowledge patient deaths.

Death Classification

Cause of death will be reported along with the clinician's assessment of product relatedness.

Death Data Collection

For adjudicated deaths, sufficient supporting documentation may be requested to properly adjudicate and classify a patient's death, if required. Provide as much of the following information as possible:

- Death certificate (if allowed by state/local law)
- Death summary/hospital records (if allowed by state/local law)
- Autopsy report (if allowed by state/local law)
- Device or image data, if applicable and available

Further supporting evidence that is not originally provided by the site may be requested by Medtronic to aid in the adjudication of the death.

10.9 Assessment of Safety

Event trends will be analyzed by Medtronic at regular intervals. In the event of an unanticipated occurrence rate or trend, Medtronic will review the specific details behind those observations and determine what, if any, action is appropriate. Examples of the review could include determining the root cause of the trend, review design, manufacturing data and other collected clinical data for correlation.

10.10 Recording Data

Data collection will be completed using printed or electronic case report forms (CRFs or eCRFs) designed to collect PSR reportable information. Registry personnel reporting the data are responsible for ensuring the accuracy and completeness of the recorded data. Visual and/or automated data checks will be performed by Medtronic. Procedures used for data review and issuing/resolving data discrepancies will be documented in a Data Management Plan. Registry personnel will be responsible for resolving all identified data discrepancies.

10.11 Deviation Handling

A deviation is defined as an event that did not occur according to requirements specific to regulations, CIP and/or associated AD. Examples include but are not limited to improper or incomplete ICF or DRF, patient did not meet eligibility criteria, etc.

Deviations will be reported and submitted to Medtronic each time a deviation occurs. The description of the deviation and justification must be documented and submitted to Medtronic.

Once a deviation has been identified it should be reported to Medtronic via CRF as soon as possible. Deviations may be identified through numerous sources, including but not limited to telephone conversations, site monitoring, patient record, or data review.

It is the site's responsibility to report deviations in compliance with their Ethics Board policies and/or local laws. For reporting requirements, refer to Table 3.

Medtronic is responsible for reviewing deviations and identifying any necessary corrective and/or preventive actions. Medtronic will determine whether any subsequent action is needed (e.g., amending the CIP or training). Repetitive or serious compliance issues may represent a need to initiate a corrective action plan and, in some cases, may necessitate suspending a site's ability to enroll until the problem is resolved.

Every attempt must be made to avoid registry deviations. If the PI and/or registry personnel anticipates, contemplates, or makes a conscious decision to deviate from PSR requirements, agreements or regulations, prior approval by Medtronic's registry team is required. In addition, prior approval is not necessary in situations where unforeseen circumstances are beyond the clinician's control.

10.12 Subject Exit, Withdrawal or Discontinuation

The rationale for patient exit should be documented in the patient's case history. Patients may be exited from the PSR under the following circumstances:

- Patient chooses to withdraw (e.g., consent withdrawal)
- PI deems withdrawal necessary (e.g., medically justified, failure of patient to maintain adequate registry compliance)
- Patient enrolled (signed ICF or DRF) prior to procedure or anticipated product use but procedure and/or product used not eligible for PSR enrollment
- All enrolled eligible products are inactive (e.g., electrical abandonment, product explant)
- Patient death
- Patient is no longer available for follow-up (i.e., lost to follow-up, refer to 10.6.4)

NOTE: If the patient is determined to be lost to follow up, documentation will be obtained, and the patient may be exited from the PSR. In addition, requirements set-forth by the Ethics Board must be followed by sites.

- Site closure
- Patient has completed PSR follow-up requirements

11. Risks and Benefits

There are no expected additional benefits or risks relative to participation in the PSR as data is being collected on routine medical care and all products are market-released. Products eligible for enrollment are market-released and should be used in accordance with approved labeling.

12. Adverse Events and Device Deficiencies

12.1. Definitions/Classifications

All products enrolled in the PSR are approved with demonstrated evidence of safety and effectiveness for their intended use. Event definitions align with the International Organization for Standardization standard 14155 (ISO 14155); however, products followed in the PSR are approved, not investigational, and the purpose of the PSR is not to demonstrate product safety and effectiveness for the purpose of obtaining product approval, new material or design change for medical device already on the market.

Table 2: Adverse Event and Device Deficiency Definitions

<u>Adverse Event (AE) (ISO 14155):</u>	<p>Any untoward medical occurrence, unintended disease or injury, or untoward clinical signs (including abnormal laboratory findings) in subjects, users or other person, whether or not related to the investigational medical device and whether anticipated or unanticipated.</p> <p>Note 1: This definition includes events related to the investigational medical device or the comparator.</p> <p>Note 2: This definition includes events related to the procedure involved.</p> <p>Note 3: For users or other persons, this definition is restricted to the investigational medical device.</p>
<u>Adverse Device Effect (ADE) (ISO 14155):</u>	<p>Adverse event related to the use of an investigational medical device.</p> <p>Note 1: This definition includes any adverse event resulting from insufficient or inadequate instructions for use or the deployment, implantation, installation, or operation, or any malfunction of the medical device.</p> <p>Note 2: This definition includes any event resulting from user error or from intentional misuse of the medical device.</p>
<u>Serious Adverse Event (SAE) (ISO 14155):</u>	<p>Adverse event that:</p> <p>a) led to a death</p>

	<p>b) serious deterioration in the health of the subject, users or other persons as defined by one or more of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • a life-threatening illness or injury • a permanent impairment of a body structure or a body function including chronic disease • in-patient or prolonged hospitalization • medical or surgical intervention to prevent permanent impairment to body structure or a body function <p>c) led to foetal distress, foetal death or a congenital abnormality or birth defect including physical or mental impairment.</p> <p>Note: Planned hospitalization for a pre-existing condition or a procedure required by the CIP, without serious deterioration in health, is not considered a serious adverse event.</p>
<p><u>Serious Adverse Device Effect (SADE) (ISO 14155):</u></p>	<p>Adverse device effect that has resulted in any of the consequences characteristic of a serious adverse event.</p>
<p><u>Serious Health Threat (ISO 14155):</u></p>	<p>Signal from any adverse event or device deficiency that indicates an imminent risk of death or a serious deterioration in the health in subjects’ users or other persons, and that requires prompt remedial action for other subjects, users or other persons.</p> <p>Note: This would include events that are of significant and unexpected nature such that they become alarming as a potential serious health hazard or possibility of multiple deaths occurring at short intervals.</p>
<p><u>Procedure-Related Adverse Event:</u></p>	<p>Adverse event that is related to the procedure of a device/system of interest.</p>
<p><u>Unanticipated Serious Adverse Device Effect (USADE) (ISO 14155):</u></p>	<p>Serious adverse device effect which by its nature, incidence, severity or outcome has not been identified in the current risk assessment.</p>
<p><u>Device Deficiency (DD) (ISO 14155):</u></p>	<p>Inadequacy of a medical device with respect to its identity, durability, reliability, usability, safety or performance.</p> <p>Note: Device deficiencies include malfunctions, use errors, and inadequacy in the information supplied by</p>

	the manufacturer including labelling. This definition includes device deficiencies related to the investigational medical device of the comparator.
--	---

12.2. Reporting of Adverse Events & Device Deficiencies

Timely, accurate, and complete reporting and analysis of safety information for surveillance is crucial for the protection of patients, clinicians, and the sponsor. Reporting and analysis of safety data are mandated by regulatory authorities worldwide. Medtronic has established Standard Operating Procedures (SOPs) to ensure compliance with global regulatory safety reporting requirements. PSR activities are conducted in accordance with these SOPs. Since the safety reporting requirements and classification systems vary for each regulatory agency, requirements from the geographies are taken into account.

Only a subset of AEs will be reported. Events reportable to Medtronic as applicable for a given patient population include:

- Device-Related
- Procedure-Related
- Therapy-Relevant

Adverse events associated with users, or other persons than the patient, will not be captured in the registry, but should be reported through standard global complaint handling processes.

Only reportable events as defined in the Condition/Therapy Appendix are required to be submitted to Medtronic and all must be reported upon the site's first awareness of the occurrence. Refer to the Therapy/Condition Appendix for additional details, anticipated events, and a list of non-reportable events, if applicable.

The site will report any updates to an event for any changes in status of a previously reported event (i.e., change in action, change in outcome, and change in relatedness).

Any supporting evidence that could assist in the assessment and classification of the event may be requested (e.g., device data). Further supporting evidence that is not originally provided by the site may be requested by Medtronic to aid in the adjudication of an event.

All events will be followed until the event has resolved, is ongoing with no further actions to be taken, patient exit or registry closure, whichever occurs first.

The reporting PI and/or registry personnel is required to follow any reporting requirements of their Ethics Board and local or national law.

The site will report the clinician's assessment of the event relative to relatedness (e.g., device or procedure) and seriousness. Upon receipt of the events at Medtronic, a Medtronic representative will review for completeness and when necessary will request clarification and/or additional information from the site.

Regulatory reporting of Adverse Events will be completed according to local and national law and regulatory requirements. Refer to Table 3 and Table 4 for a list of required site and Medtronic reporting requirements. It is the responsibility of the site to comply with the Adverse Event reporting requirements of their Ethics Board.

All sites are required to follow their local regulatory reporting requirements for market-released products.

Device deficiencies information will be collected throughout the registry and be reported to Medtronic upon site's first awareness. Specific event reporting requirements may be outlined for a given condition, procedure and/or therapy in the Condition/Therapy Appendix.

13. Data Review Committees

A Clinical Event Committee (CEC) may conduct a review of reported events and deaths at regular time intervals, if applicable. The need for CEC review will be determined by Condition/Therapy and the end use of the data (e.g., regulatory reporting, publications, etc.). Use of a CEC will be documented in the associated AP or AD. The CEC is a committee comprised of independent experts with applicable technical and clinical backgrounds.

The committee will be provided with the reporting clinician's assessment of the event and actions taken. The committee is responsible for reviewing the clinician's assessment and adjudicating the event as applicable. If the CEC disagrees with the clinician's assessment, the rationale will be provided to the clinician. Both determinations are retained. The CEC determination will be used for analysis purposes.

14. Statistical Design and Methods

The purpose of the PSR is to better characterize the safety and/or performance of market-released products, therefore sample size calculations serve to ensure sufficient precision for characterization of performance. The exact definition of sufficient precision will vary based on the intended end use of the data and product type. The general concept is that sample sizes should be large enough to generate meaningfully narrow confidence intervals for population parameters of interest. Specific analysis requirements, statistical methods including required effective sample size determinations are defined in the PSR associated AP or AD; refer to Section 6.2.

Medtronic reserves the right to limit or close enrollment to minimize potential bias. Fifteen percent (15%) of an estimated total projected enrollment may be used as a guideline for determining if a product should be closed to enrollment at a particular site. Site specific enrollment closure for a product will be communicated in writing to the individual impacted site.

15. Ethics

15.1. Statement(s) of Compliance

All products will be followed per the CIP, associated addendums (if applicable), ethical principles that have their origin in the Declaration of Helsinki and in accordance with Good Clinical Practices (GCP), which includes, but not limited to, Federal Regulations (21 CFR Part 11, 50 and 56), ISO 14155 and applicable regional/local regulations.

The Declaration of Helsinki principles have been implemented in the PSR, by means of the patient data release or informed consent process, Ethics Board approval or a written statement by the Ethics Board Chairperson or PI stating that approval is not required or documentation that approval is not required per local law, training, public clinical trial registration (e.g., clinicaltrials.gov, etc.), risk benefit assessment, publication policy, etc.

PSR activities shall not begin until all required approvals and documents from the Ethics Board and regulatory authorities, if needed, have been received. Any additional requirements imposed by the Ethics Board or regulatory authority shall be followed, as appropriate.

Medtronic contracts with participating institutions/investigators through a CTA that defines the scope and responsibilities and associated compensation related to carrying out the obligations under a clinical registry sponsored by Medtronic.

The registry has been intentionally designed to collect data on routine clinical care practice with market released products for the purpose of product surveillance. Due to the registry design, there are some exceptions that apply to the above regulations. A list of exceptions is maintained under a separate cover.

16. Study Administration

16.1. Monitoring

Medtronic uses a risk-based approach to monitor the regulatory and reporting compliance of the PSR to ensure the overall integrity and quality of the data through the following combination of the actions:

- Automated data logic checks

Medtronic Business Restricted

- Statistical analysis to identify data trends or anomalies
- Statistical analysis to identify sites that are outliers relative to other participants
- Source verification using available in-house data (e.g., data transmission)
- Regulatory and reporting compliance trends
- Interim clinical monitoring visits
- Site Audits

The aggregate of activities will provide a measurable level of confidence in the dataset. The respective PSR Monitoring Plan will define, in greater detail, the risk-based approach for PSR monitoring.

Trained sponsor representatives or delegates appointed by Medtronic may perform registry monitoring in order to ensure that the registry is conducted in accordance with the CIP, the CTA, and applicable regulatory and local requirements. Medtronic, or delegates, must therefore be allowed access to the patient's case histories (clinic and hospital records, and other source data/ documentation) upon request as per the CTA and Informed Consent (ICF) or Data Release Form (DRF), as applicable.

During monitoring visits, the monitor will perform monitoring activities by review of original patient documents. The monitor must have direct access to original source documentation, certified copies of the original source, or supervised access in situations where direct access is not possible.

16.2.Data Management

Data will be collected using an electronic data management system or data transmissions, and manually via paper CRF if required. Data reporting by the site will be completed and submitted by persons with applicable documented training (i.e. authorized persons). All data will be stored in a secure, password-protected database. Access to all reported data will be controlled by Medtronic.

The accuracy and completeness of site reported data will be confirmed with an approval by the PI or authorized designee.

Medtronic will review site reported data to monitor data quality, data discrepancies will be created as required and forwarded to the site for resolution. Registry personnel are responsible for the timely submission of data and the resolution of discrepancies.

The PI should create and maintain documentation of the type and location of source documents. All reported data elements should be supported in the patient's case history (i.e., source documentation). Any time the database reported data are the only record, it should be appropriately documented with rationale. In these cases, an alternate method of source documentation is highly recommended.

For products capable of transmitting data, device data uploads/transmissions will be collected for Medtronic products only. These data will be obtained directly from the submitted device file (e.g., transmission, etc.) therefore, additional source verification will not be required. Upon receipt, device data will be maintained and retrieved for analysis and reporting.

16.3. Direct Access to Source Data/Documents

The site shall provide direct access to source data for monitoring, audits, EC review, adjudication of events and regulatory authority inspections, per local regulatory requirements. As required, permission for direct access to source documents from the patient, hospital administration and national regulatory authorities shall be obtained.

16.4. Confidentiality

Confidentiality of data shall be observed by all parties (e.g., Medtronic, regulatory bodies, etc.) and all data shall be secured against unauthorized access. The privacy of each patient and confidentiality of his/her information shall be preserved in reports and when publishing any data, in accordance with local laws and regulations.

16.5. Liability

Warranty information is provided in the product packaging for the market released products. Package requirements may vary by geography.

Medtronic maintains appropriate clinical liability insurance coverage as required under applicable laws and regulations and will comply with applicable local law and custom concerning specific insurance coverage. If required, a clinical insurance statement/certificate will be provided to the Ethics Board.

16.6. CIP Amendments

A CIP Amendment will be prepared when there are significant changes, corrections, or modifications that impact patient safety, ethical conduct, data integrity, or design. All revisions will be documented in the version history and require Ethics Board and Medtronic approval, and Regulatory Authority approval, if applicable.

16.7. Record Retention

16.7.1 Site Records

The site is responsible for the preparation and maintenance of records cited below. Records are subject to inspection by Medtronic for compliance and should be retained for 2-years from the last patient follow-up or longer, if required by local law or site policy.

- All essential correspondence and approvals that pertains to the PSR, including that with the Ethics Board, Medtronic or regulatory body
- Fully executed original CTA between site and Medtronic
- CIP, ICF or DRF form (all approved versions)
- PSR Associated Addendums, if applicable
- Registry personnel training documentation
- Any other records required by a regulatory authority or applicable standard (e.g., delegation log, financial disclosure (FD)/conflict of interest statement)
- Patient's case history records, per applicable standards, including:
 - All patient completed DRF or ICF forms
 - All patient authorizations, (applicable geographies)
- Reportable Events and Deaths
- Device Deficiencies

The PI is responsible for ensuring practicing clinicians are appropriately licensed/qualified. Medtronic will not inspect these records to assess compliance to institutional policy, regulations, or local law. Medtronic representatives or regulatory authorities may perform auditing activities if deemed necessary to evaluate the conduct of PSR activities.

16.7.2 Medtronic Records

Medtronic will maintain the following records for each site:

- All related essential correspondence that pertains to the site
- Fully executed CTA
- All Ethics Board approval or determination (Ethics Board waiver) documentation
- All approved CIP versions
- All approved DRF, ICF and Authorization forms (authorization forms in applicable geographies)
- All reported data including CRFs, images, device data obtained via remote transmission or device uploads for applicable products, medical information received to support adjudication of adverse events and deaths.

Medtronic Business Restricted

- Training, compensation, monitoring records

Other records required per local regulations will be maintained.

16.8. Reporting Requirements

16.8.1. Site Reports

The site is responsible for the preparation and submission of the reports to Medtronic and/or the Ethics Board cited in Table 3. In addition, if an Ethics Board takes any action with respect to PSR pertinent documentation it must be forwarded to Medtronic. Sites are responsible to submit reports per applicable regulations to all required parties.

Table 3: Site Reports

Report	Submit To	Description
Withdrawal of Ethics Board approval	Medtronic	Notification within five working days
Other actions by Ethics Board	Medtronic	Any actions taken by the Ethics Board that affects any aspect of the PSR conduct must be submitted to Medtronic as soon as possible.
Deaths	Medtronic Ethics Board (as required)	The site must submit notification of all deaths to Medtronic and licensing authority, if applicable per local law, upon site's first awareness. The site must also report to their Ethics Board per their requirements/local law.
Adverse Events	Medtronic Ethics Board (as required)	The site must submit all Adverse Events (device, procedure-related and therapy-relevant) to Medtronic and licensing authority, if applicable per local law, upon site's first awareness. The site must also report to their Ethics Board per their requirements/local law.
Deviation	Medtronic Ethics Board (as required)	Deviations should be reported to Medtronic and to Ethics Boards, competent authorities or other regulatory bodies per their requirements and/or local law.

16.8.2. Medtronic Reports

Medtronic will complete reports per product-specific requirements, as shown in Table 4. Medtronic will comply to any local reporting requirements, if applicable. Medtronic may also provide participating sites with periodic reports that will present both site PSR status and aggregate information. In addition, participating sites will have access to their own registry data for ad hoc reporting.

Table 4: Medtronic Reports

Report	Submit to	Description
Progress Report	Regulatory Authority	Progress reports will be submitted to regulatory authority as required, and to PI & Ethics Boards as requested.
Adverse Events	Regulatory Authority Ethics Board	Summary of reportable Events will be provided to Regulatory Authorities per their requirements, (any negative trends will be reported to participating clinicians as appropriate). Summary of reportable Events may be provided to other applicable parties as required per local regulations.
Withdrawal of Ethics Board approval	Participating Sites Regulatory Authority	Notification within five working days after the sponsor first learns of the withdrawal of approval. To be reported to Regulatory Authorities as required.
Withdrawal of regulatory approval, if applicable	Participating Sites Ethics Board	Notification within five working days after sponsor first learns of the withdrawal of approval. To be reported to Regulatory Authorities as required.

16.9. Publication and Use of Information

Sites may publish the results of and information from their PSR collected data provided the publication is made in accordance with the terms and conditions of the agreement between the site and Medtronic. Publications utilizing PSR data will be processed in accordance with Medtronic Standard Operating Procedures and Policies. A publication strategy designed to provide direction and support in the development of clinical publications may be utilized. The strategy will outline the number of committees, membership criteria, authorship criteria, criteria for developing manuscripts, abstracts and public presentations, publication approval and publication timelines.

16.9.1. Publication Committees

The PSR may have multiple Publication Committees to align with numerous therapies or products supported by the PSR. Medtronic will assess recommendations put forth by the committees and will

Medtronic Business Restricted

review and comment on publications. Committees may be at a therapy or product level as warranted by the intended use of the data. Members may include, but are not limited to, participating clinicians, team members, and Medtronic representatives including research scientists, statisticians, and others as applicable.

The Publication Committees are responsible for the following:

- Overseeing the development of manuscripts and abstracts
- Reviewing, approving and prioritizing publications
- Providing input on the scientific merit and clinical relevance of publications
- Applying and enforcing the authorship guidelines set forth in the publication strategy

Publication Committee membership does not automatically qualify a member for authorship.

16.9.2. Criteria for Determining Authorship

Authorship for manuscripts will follow the *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*, ICMJE guidelines (www.icmje.org) and be based on the following criteria:

- Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis or interpretation of data for the work; AND
- Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND
- Final approval of the version to be published; AND
- Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

In addition, the following should be implemented:

- First author and all subsequent authorship will be determined by contribution to each of the above criteria. All authors must sign the manuscript that will be submitted.
- A minimum of verbal approval prior to submission is the minimum required for an abstract.
- All clinicians not listed as co-authors will be acknowledged and will be individually listed in an appendix as permitted by the scientific journal.
- Medical writer support must be disclosed either by inclusion of the medical writer as an author or in the Acknowledgements, depending on the contribution.

16.9.3. Publication Requests

Publication requests will be evaluated for scientific validity and the ability of Medtronic to provide resources. They will be approved by the responsible Publication Committee which will need to ensure that requests do not present conflicts with other geographical regions. If multiple geographies contribute data, co-authorship will be determined using the guidelines for authorship selection described above.

16.9.4. Publication of Results

A description of the clinical registry shall be registered in a publicly accessible database. Results will be made publicly available.

16.10. Suspension or Early Termination

Suspension is a temporary postponement of PSR activities relating to enrollment at a site or at a registry level. Termination is the termination of site PSR activities at a site or at a registry level.

16.10.1. Criteria for Suspension or Early Termination

Reasons for suspension or termination of a site may include but is not limited to:

- Ethics Board approval expiration
- Consistent non-compliance to the CIP (e.g., failure to follow patients, etc.)
- Lack of enrollment
- Non-compliance to regulations and the terms of the CTA with Medtronic
- Ethics Board suspension of the site

Considerations related to PSR suspension and termination include but is not limited to:

- If Medtronic suspends or terminates the PSR, Medtronic will promptly inform the site of the suspension/termination along with the reason and inform regulatory authorities, where required.
- If Medtronic suspends or terminates the PSR, the site must inform the patients, where required.
- In the case of PSR suspension or termination, for reasons other than a temporary Ethics Board approval lapse, the site will promptly inform the Ethics Board, if applicable

If the site suspends or terminates participation without prior agreement of Medtronic:

- The site must promptly inform Medtronic and provide a detailed written explanation of the termination or suspension

Medtronic Business Restricted

- The site must promptly inform the institution (where required per regulatory requirements)
- The site must promptly inform the Ethics Board, if applicable
- The site must inform the patients, where required.

If the Ethics Board suspends or terminates its approval:

- The site must promptly inform Medtronic and provide a detailed written explanation of the termination or suspension within five business days
- Patient enrollment must stop until the Ethics Board suspension is lifted
- Patients already enrolled should continue to be followed in accordance with the Ethics Board policy or its determination that an overriding safety concern or ethical issue is involved
- The site must inform his/her institution (where required per local requirements)
- The site must promptly inform the patients, where required.

17. References

Brown, L., Bright, R., Tavros, D., Medical Device Epidemiology and Surveillance, Wiley Publishing 2007

Recommendations from the Heart Rhythm Society Task Force on Device Performance Policies and Guidelines, Heart Rhythm, Volume 3, No. 10, October 2006

Gliklich RE, Dreyer NA: Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. 2nd Edition. AHRQ publication No. 13-EHC111. April 2014

18. Appendices

Renal Care Solutions Condition/Therapy Appendix

19. Version History

Version history is maintained within a separate document.

Condition/Therapy Appendix: Renal Care Solutions

A. Renal Care Background

Renal Care Solutions (RCS) provides treatment options intended for acute and chronic hemodialysis, apheresis, and infusion. RCS includes the renal access portfolio and renal replacement therapies. In addition, RCS products are being used to address comorbidities — such as obesity, high blood pressure, and diabetes — in patients with acute and end stage renal disease (ESRD). Treatment options are divided into chronic (by chronic renal disease, including both peritoneal dialysis and hemodialysis therapies), acute (blood purification options for patients affected by acute kidney injury, sepsis, and other critical conditions) and renal access (advanced chronic and acute dialysis catheters and cannulation technologies for renal access) therapies.

The PSR supports surveillance of all Medtronic RCS products, both within and beyond applications related to hemodialysis. For approved indications, refer to the Instructions for Use or product labeling for a specific geography. There are no known/foreseeable factors that will compromise the registry.

B. Procedures and Data Collection Requirements

B.1 Enrollment

All PSR patients being treated with eligible Medtronic RCS products or therapies will be included for the time they are being treated, or up to 12 months (depending on the applicable follow-up schedule), whichever comes first. Patients eligible for enrollment are described in the enrollment guide when applicable.

The site will make every attempt to approach all eligible patients for enrollment and perform a thorough review of the patient's medical record to ensure requested baseline and medical history information is complete. Patients may be enrolled prior to the device utilization (start of the therapy), or up to 30 days after (i.e. Section B.5 Reporting Frequency & Data Collection). In cases where the patient is not able to provide consent, a legally authorized representative can provide consent in accordance with local regulations. Devices under assessment may be allowed in vulnerable populations (e.g. pediatric, pregnant, breast feeding and elderly patients). All patients will be treated as per routine clinical care in accordance with local requirements.

Patients at sites where the Ethics Board has not granted a full waiver of consent are considered enrolled once consent has been obtained and the Enrollment CRF is complete. Patients at sites where the Ethics Board has granted a full waiver of consent are considered enrolled once the Enrollment CRF is complete.

If the patient is consented into the registry prior to the device utilization but eventually is not treated with an eligible product, the patient is exited from the registry.

Relevant enrollment data collected for PSR eligible patients includes but is not limited to:

- Eligibility verification (i.e. Section 7.3 Inclusion Criteria and Section 7.4 Exclusion Criteria)

B.2 Baseline

The following types of data will be collected at baseline for all enrolled patients:

- Demographics
- Medical History (e.g., co-morbidities, renal history, vascular access history, physical assessment)

B.3 Procedure

The following types of data will be collected at insertion for all enrolled patients, if applicable:

- General insertion information (e.g. procedure duration, technique, infection containment steps)
- Procedure and/or device related adverse events, device deficiencies and protocol deviations

B.4 Device Utilization

The following types of data will be collected for all enrolled patients as applicable, but not limited to:

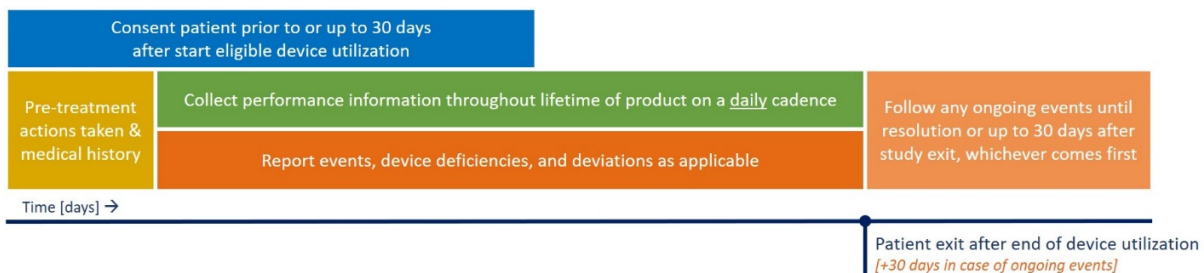
- Device information and settings (e.g. model and serial number, machine setup, etc.)
- Procedure and/or device related adverse events, device deficiencies and protocol deviations

B.5 Reporting Frequency & Data Collection

Patients will be followed in accordance with the routine practices of their respective care provider. However, in ‘real world’ clinical practice, the frequency of in-person visits may vary for many reasons (e.g. patient’s personal circumstances, condition, physician preference, etc.) resulting in more or fewer in-person visits.

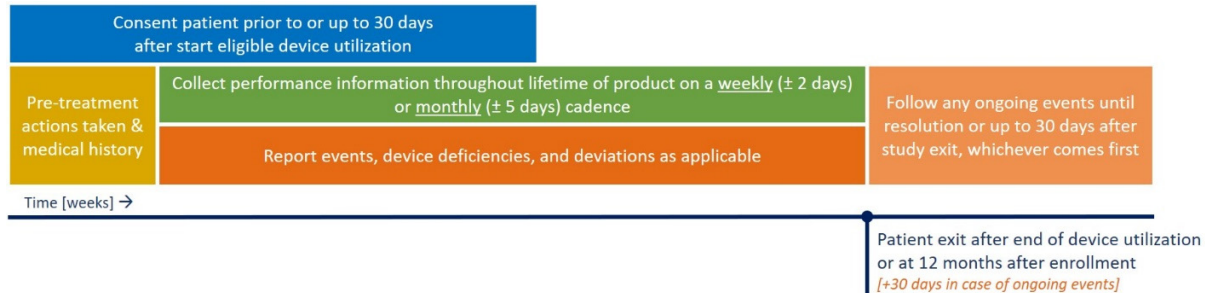
As a result, the PSR is based on an active surveillance model which requires sites to complete a patient status assessment post-procedure, regardless if the patient is seen in-person per the physician’s routine care practices. This approach ensures a robust dataset while increasing the continual awareness of patient status throughout their registry participation.

Figure B1: Short-term Schedule



Medtronic Business Restricted

Figure B2: Long-term Schedule



Depending on their expected duration of use (e.g. acute vs. chronic), RCS products will be assigned to a short-term or long-term schedule. For the short-term schedule (Figure B1), daily patient assessments and device performance data will be captured throughout the lifetime of the product, after which subjects will be exited. For the long-term schedule (Figure B2), similar data will be captured throughout the lifetime of the product or up to 12 months after enrollment (whichever comes first), after which subjects will be exited. The frequency of data collection within this schedule will be weekly (± 2 days) or monthly (± 5 days), depending on the type of product.

Data collected during assessments may include, but is not limited to:

- Patient assessment at regular intervals per routine care (e.g. patient status, vital signs)
- Dialysis session sampling/information (e.g. lab results, flow rates, device patency)

Patients with adverse events that have not resolved at the time of final registry timepoint will be followed until resolution or up to 30 days after the final registry timepoint. Data are collected via medical record review within the expected reporting period or in the case of home use (i.e., peritoneal dialysis catheters), by telephone, email or other virtual contact with the patient. Reportable adverse events, device deficiencies, and protocol deviations identified between start of device utilization and exit, are to be reported upon site's first awareness. Sites are instructed to notify the sponsor of all patient deaths, and those determined to be related to the device or insertion procedure will then be reported as adverse event or device deficiency as required. Under certain circumstances, if the site is unable to determine the final status of an ongoing adverse event from the medical records alone, a call to the patient may be needed to adequately report the outcome, according to the standard routine the hospital.

A subject is considered to be lost to follow-up if at least two attempts to contact the subject are unsuccessful with at least one method in writing. The method of attempt (e.g., one letter and one phone record, or two letters) must be documented in the subject's medical record. In addition, regulation set forth by the governing EC/IRB must be followed.

B.6 System Modification

System modifications will be collected for all enrolled patients. A system modification is any change to a device or system (e.g. repositions, revisions/repair), and can occur at any time during the study.

B.7 Potential Adverse Events

The purpose of the PSR is to collect real-world data on eligible Medtronic market-released products for their intended use. Therefore, events that are not related to the device, target therapy or procedure are not part of the PSR objectives and consequently, are not collected. All other events should be reported in the same manner as any other market-released product outside of the PSR.

Device and procedure related events are to be reported to Medtronic on the event form upon site's first awareness. Further supporting evidence not originally provided by the site may be requested by Medtronic to aid in the assessment and review of the event. Supporting evidence should be sent only after the information has been deidentified.

Examples of events that are not considered reportable include:

- Temporary symptoms that may result from anesthesia (e.g., nausea, vomiting)
- Postoperative pain and/or procedural-related issues that occur within the first 48-hours after the device insertion procedure that are listed in the product labeling, and are expected events following the procedure. This definition includes consistency with the expected severity and duration of the event.

Table B1 provides a listing of potential events and is not intended to be a comprehensive listing of all reportable events. This listing is provided to facilitate more complete and consistent event reporting.

For additional information on possible adverse device effects and foreseeable adverse events including mitigation, likely incidence and interactions, refer to the product labeling, which may include, but is not limited to, the information for prescribers, instructions for use, clinical summaries and the product manuals.

Table B1: Potential Adverse Events and Device Deficiencies

Air Embolus	Deep Vein Thrombosis of lower extremity	Lower extremity ischemia
Allergic reaction to catheter	Dialysate leak (<i>Peritoneal Dialysis only</i>)	Mediastinal widening
Atrial perforation/arterial puncture	Exit site infection	Omental occlusion (<i>Peritoneal Dialysis only</i>)
Bacterial endocarditis	Exit site necrosis	Omental evisceration/herniation (<i>Peritoneal Dialysis only</i>)
Bleeding from catheter exit site	Exit site oozing	Organ erosion (<i>Peritoneal Dialysis only</i>)
Blood leaking out of catheter	Extravasation	Pain associated with catheter
Bloody effluent (hemoperitoneum) (<i>Peritoneal Dialysis only</i>)	Femoral artery damage or dissection	Pain associated with fluid (<i>Peritoneal Dialysis only</i>)
Bowel perforation (<i>Peritoneal Dialysis only</i>)	Femoral vein occlusion	Perforation of vessels or viscus
Brachial plexus injury	Femoral nerve damage	Peritonitis
Cardiac arrhythmia	Fibrin Sheath formation	Pneumothorax
Cardiac tamponade	Genital edema (<i>Peritoneal Dialysis only</i>)	Poor flow rates/decreased flow rates, unknown cause
Carotid puncture	Hernia (<i>Peritoneal Dialysis only</i>)	Positional occlusion of catheter
Catheter adherence	Hematoma	Pulmonary Embolism
Catheter or cuff extrusion / erosion through skin	Hemolysis	Retroperitoneal bleed
Catheter embolism	Hemorrhage	Sepsis
Catheter occlusion	Hemothorax	Spontaneous catheter tip malposition or retraction
Catheter kinked	Hydrothorax	Trauma to major vessel
Catheter pinched	Hypotension	Trauma to right atrium
Catheter displacement / migration	Ileus (<i>Peritoneal Dialysis only</i>)	Tunnel Infection
Catheter-Related Blood Stream Infection (CRBSI)	Improper tip placement complication resulting in poor flow	Venous stenosis
Catheter thrombosis	Inflow/outflow issues (<i>Peritoneal Dialysis only</i>)	Thrombosis (in/around catheter)
Catheter leakage	Itching associated with insertion site	Ventricular thrombosis
Chyloperitoneum (<i>Peritoneal Dialysis only</i>)	Laryngeal nerve palsy	Vessel erosion
Coagulopathy	Laceration of vessels or viscus	

Medtronic Business Restricted

B.8 Schedule of Data Collection

Table B2: Data Collection Schedule

	Enrollment and Baseline	Procedure	Modification	Treatment
Informed Consent	x (if applicable)			
Demographics and Medical History	x			
Patient Status				x
Device Utilization		x	x	x
Insertion Details		x	x	
Dialysis Information				x (if applicable)
Procedure/Device Related Adverse Events	Reported upon site's first awareness			
Device Deficiencies	Reported upon site's first awareness			
Death	Reported upon site's first awareness			
Deviations	Reported upon site's first awareness			

C.1 Data Collection Details

Data collection details are provided under separate cover.

D.1 References

Daugirdas JT, Depner TA, Inrig J, Mehrotra R, Rocco MV, Suri RS, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 Update. American Journal of Kidney Diseases. 2015;66(5):884-930.

Medtronic

Flexya™ Haemodialysis System & Compatible Bellco Devices

Addendum

Version 2 – 29NOV2021

Medtronic, plc

Medtronic, Inc. Operational Headquarters 710 Medtronic Parkway Fridley, MN 55432 USA	Bellco Società unipersonale a r.l. (a wholly owned subsidiary of Medtronic) Via Camurana 1 41037 Mirandola (MO) Italy
---	--

Confidential

Table of Contents

<u>A. Introduction.....</u>	<u>3</u>
A.1 Purpose.....	3
A.2 Device Description and Intended Use	3
A.2.1 Flexya Haemodialysis System	3
A.2.2 Hemodialyzers	6
A.2.3 Dialyzers and Adsorbent cartridges	7
A.2.3 Acid solutions.....	10
A.3 Enrollment and Duration	10
<u>B. Methodology.....</u>	<u>10</u>
B.1 Procedures	10
B.2 Minimizing Bias	11
<u>C. Statistical Methods</u>	<u>11</u>
C.1 Primary Objective	11
C.2 Secondary Objectives	11
C.3 Potential Adverse Events	11
C.4 Sample Size Justification.....	12
C.5 Analysis Methods.....	12
<u>D. Report and Analysis Schedule</u>	<u>14</u>
D.1 Report and Analysis Schedule and Milestones	14
D.2 Report Content	14
<u>Version History.....</u>	<u>15</u>

A. Introduction

A.1 Purpose

The purpose of the presented addendum is to document the methods and processes for confirming the safety and performance of the Flexya Hemodialysis System, which includes Flexya, AUTOMATICA BL 500, BiFlexy, H2Oclean and Dialyclean, used to perform:

- Hemodialysis and Hemodiafiltration with compatible Hemodialyzers (Phylther, Phylther UP and Clearum HS) and acid solutions
- Hemodiafiltration with endogenous reinfusion with captive Dual chamber dialyzers, adsorbent cartridge, and acid solutions

For details regarding the treatment configuration refer to Table 2. These products will hereafter be called target devices.

Data will be collected through Medtronic's Post Market Surveillance platform, the Product Surveillance Registry (PSR). The PSR platform is designed to conduct prospective, multi-center post-market surveillance and provides continuing evaluation and periodic reporting of the reliability, safety, and performance of Medtronic market released products.

Data collected supports post-market surveillance activities initiated by Medtronic, as well as post-approval studies (PAS) and post market clinical follow-up (PMCF) directed by a government or regulatory authorities.

A.2 Device Description and Intended Use

A.2.1 Flexya Haemodialysis System

Flexya

The Flexya Haemodialysis System is an active medical device for extracorporeal Renal Replacement Therapy. Basically, it consists of two main parts: the hydraulic circuit and the extracorporeal blood circuit.

The hydraulic circuit has the function of preparing (and delivering) the dialysis fluid, starting from Biflexy powder bicarbonate bag and acid concentrate with (Acidflex) or without acetate (Lympha) or in combination with bicarbonate and acid concentrates centralized distribution systems.

Incoming water is filtered through an H2Oclean ultrafilter, then it is mixed with bicarbonate and acid concentrates in the right proportions to form the dialysis fluid (composition is controlled downstream by conductivity probes). To further minimize the content of endotoxins, the dialysis fluid is then purified by two Dialyclean™ ultrafilters in series, so it can be also used as ultrapure solution for priming, bolus administration and rinseback.

The hydraulic circuit is single pass in any operating phase and fluid removal from patient's blood across the dialyzer is managed by a differential mass Coriolis flowmeter. Specific programs for thermal and chemical disinfection are also available to reduce bacterial growth in the hydraulic circuit.

The extracorporeal blood circuit consists mainly of three peristaltic pumps (which are used to transport the blood to and from the dialyzer through the cassette-based Automatica BL 500 bloodlines), pressure transducers, electroclamps and air detector; two syringe pumps are also available to administer heparin into the bloodlines.

To improve patient real-time monitoring capabilities during the treatment, sensors are also built into the machine:

- Sphygmo, for blood pressure monitoring;
- Hemox measures arterial blood hematocrit, temperature and oxygen saturation;
- Natrium measures the ultrafiltrate conductivity (during HFR therapies).

A touchscreen monitor allows the user to interact with the machine and monitor progress during the whole dialysis session. A back-up battery is available to keep the machine running in case of temporary power fail.

The three-pump design allows performing the following dialysis treatments:

- Double needle haemodialysis (DN)
- Single needle single pump haemodialysis (SNsp)
- Single needle double pump haemodialysis (SNdp)
- Sequential DN, SNsp and SNdp haemodialysis by means of manual activation of isolated ultrafiltration
- Double needle online haemodiafiltration in pre-dilution (HDF PRE)
- Double needle online haemodiafiltration in post-dilution (HDF POST)
- Double needle online haemodiafiltration in pre- and post-dilution (HDF PRE+POST)
- Double needle online haemodiafiltration with mid-dilution (Mid-dilution HDF)
- Double needle online haemodiafiltration in pre/post/pre+post dilution or mid-dilution with isolated ultrafiltration (technically, haemofiltration is performed in the various infusion methods)
- Haemodiafiltration with endogenous reinfusion (HFR and SUPRA HFR therapies).

BiFlexy

The BiFlexy device is a single use non-sterile bag containing sodium bicarbonate powder for extemporaneous and continuous production of concentrated sodium bicarbonate solution

for extracorporeal Renal Replacement Therapy (RRT). The BiFlexy device is available in different configurations: 750g, 900g and 1300g.

AUTOMATICA BL500

The AUTOMATICA BL 500 was designed for extracorporeal blood circulation on Flexya machine. Currently, there are two different layouts of the bloodlines.

The device tubing system is connected to a central plastic organizer called a "cassette".

Bloodlines are classified as arterial (tube that receives the blood from the patient), venous (tube that returns blood to the patient after the purification step performed using a dialyzer or a hemofilter), infusional (by which, depending on the medical prescription, it is possible to convey other substances to the patient) and a specific line for the infusion of heparin (anticoagulation agent).

The complete blood path from artery back to vein of the patient is managed by the "cassette", core element of the entire system.

Design of the cassette allows for the management of inflows and outflows through separate chambers.

The cassette is also connected to active or measurement tools of the equipment such as pressure sensors.

This entire structure is assembled in order to be used as a single device completely captive with the Flexya equipment.

H2Oclean

The Flexya Hemodialysis System prepares and delivers the dialysis fluid used to perform a hemodialysis treatment. The preparation also includes three stages of ultrafiltration to ensure the required level of purity of the dialysis fluid.

H2Oclean is an ultrafilter sterilized by means of ethylene oxide, consisting of a bundle of polyethersulfone (polyphenylene) hollow fibers enclosed within a cylindrical polycarbonate housing and secured to the ends by means of polyurethane resin. Incoming water enters the fibers of the device from below and passes through the membrane for the first stage of ultrafiltration. Pore size and chemical-physical properties of the membrane ensure bacteria and endotoxins retention.

Dialyclean

The Flexya Hemodialysis System prepares and delivers the dialysis fluid used to perform a hemodialysis treatment. The preparation also includes three stages of ultrafiltration to ensure the required level of purity of the dialysis fluid.

Ultrafiltered water, bicarbonate and acid concentrates are mixed in the right proportions to prepare the dialysis fluid, then it is ultrafiltered twice by two Dialyclean in series. Dialyclean is an ultrafilter sterilized by means of ethylene oxide, consisting of a bundle of polyethersulfone (polyphenylene) hollow fibers enclosed within a cylindrical polycarbonate housing and secured to the ends by means of polyurethane resin. The dialysis fluid enters the fibers of the device from below and passes through the membrane for the second and the third stage of ultrafiltration. Pore size and chemical-physical properties of the membrane ensure bacteria and endotoxins retention, resulting in an ultrapure solution that can be used as both dialysis fluid and infusion fluid in on-line treatments.

The device is equipped with a round RFID tag on the side wall of the housing, containing the identification code of each single device for automatic recognition by the Flexya Haemodialysis System.

A.2.2 Hemodialyzers

Phylther HF/LF & Phylther UP HF/LF

The devices included in the PHYLTER product families consist of an outer cylindrical polycarbonate or polypropylene (PHYLTER UP) body containing a bundle of microporous, low or high-permeability polyphenylene hollow fibers. The hollow-fiber bundle is secured at its ends with hot melt polyurethane resin. An example of a hollow-fiber dialyzer is shown in figure 1 below.

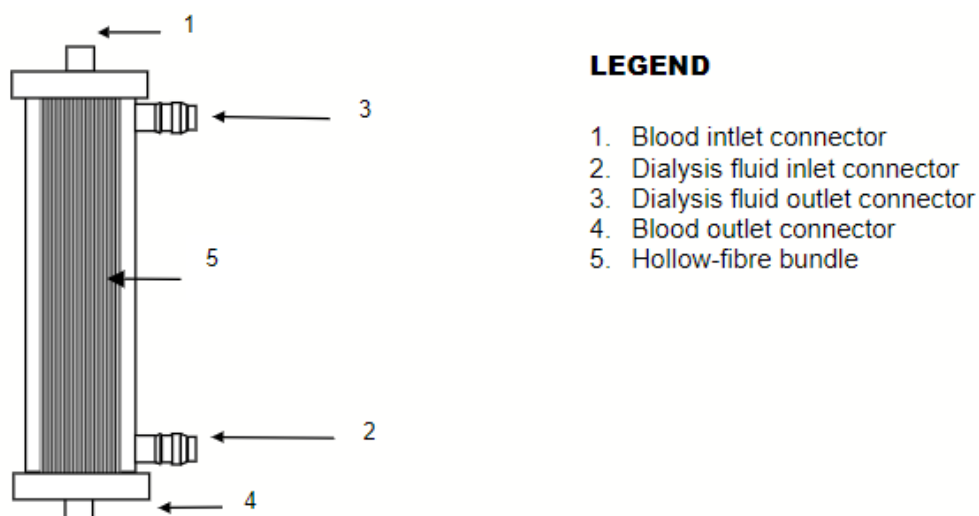


Figure 1. Hollow-Fiber Dialyzer.

During dialysis treatment, the blood aspirated from the patient and present in the extracorporeal circuit is run through the hollow-fiber bundle to remove uremic toxins, re-establish electrolyte balance and remove part of the excess plasma water. Dialysis fluid is circulated in countercurrent on the outside of the fiber bundle through the dialysate inlet and outlet connectors. The blood is sent to the upper part of the dialyzer (blood side) and enters the membrane. It flows from the inlet to the outlet of the blood compartment through the semipermeable membrane where depending on the particular properties of the membrane (porosity, fiber diameter, chemical structure) an exchange with the dialysis fluid takes place. Toxic substances present in high concentrations in the blood but not in the dialysis fluid, flow through the hollow-fiber membrane into the dialysis fluid and are eliminated. The dialysis fluid also contains some substances in precise concentration, that flow back across the hollow-fiber membrane and rebalance the blood.

Clearum HS

The Clearum™ HS dialyzer family consists of a polypropylene housing with a high-flux hollow-fiber membrane (PES / PVP). The fiber surface area ranges from 1.3 m² to 2.2 m² and it has standard connectors in accordance with ISO 8637-1. The device is steam sterilized, delivered sterile, non-pyrogenic and labeled for single use.

A.2.3 Dialyzers and Adsorbent cartridges

Supra HFR Dual Chamber Dialyzer

The Supra HFR dual-chamber hollow-fiber dialyzers are single-use devices indicated for extracorporeal dialysis treatments.

With a cylindrical polycarbonate body containing a bundle of hollow fibers in microporous polyethersulfone, the devices have a high-permeability blood filter and a low-permeability

dialyzer. These components are secured with hot-melt polyurethane resin and connected to each other with a polycarbonate connector through which the replacement solution flows.

The function of the hemofilter is convection for clearance purposes typical of hemofiltration, while the dialyzer provides low-flux diffusion. An intermediate dilution between the two filtering components is provided to restore the mass of liquid removed in the first stage.

Blood flows from the inlet to the outlet of the blood compartment and into the hollow-fiber. In both HFR and SUPRA dialyzers, the first filter performs the ultrafiltration function and the second hemodialyzer performs the dialyzing function.

The ultrafiltrate obtained from the dialyzer's convective section is reinfused to the patient after passing through an adsorbent cartridge (see description of SUPRASORB Adsorbent cartridges). In the second filter, the dialysis fluid circulates in a countercurrent on the outside of the fiber bundle through the dialysate inlet and outlet connectors.

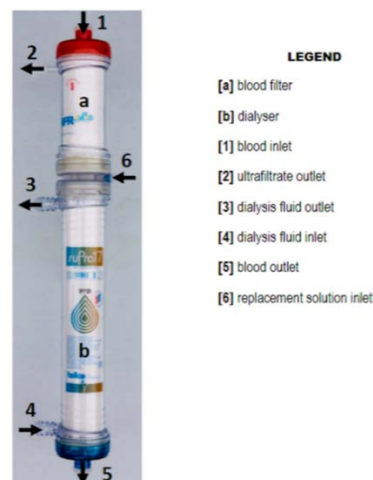


Figure 1. SUPRA Dual Chamber Dialyzers.

During hemodialysis treatment, the blood aspirated from the patient and present in the extracorporeal circuit is introduced at the device inlet (1). Part of the plasma water in the blood flowing into the system is ultrafiltered (2) through the convective section (a) (as occurs in hemofiltration) by means of a dedicated ultrafiltration pump.

The ultrafiltrate obtained passes through an adsorbent device that holds back various substances and the "regenerated" fluid is reinfused (6) by means of the same ultrafiltrate pump into the blood circuit through a connector joint positioned between the two dialyzer stages (hemofilter and dialyzer). The reconstituted blood flow passes to the diffusive section (b) where the blood and dialysis solution exchanges and balances typical of a low-flux hemodialysis occur (3, 4).

SUPRA H Dual Chamber Dialyzer

The SUPRA H dual chamber dialyzer is similar in design to the HFR and SUPRA dual chamber dialyzers. The only difference that sets SUPRA H apart from the HFR and other SUPRA dual chamber dialyzers is the high-flux membrane in the dialyzer compartment of the filter.

SUPRASORB Adsorbent Cartridges

The Suprasorb adsorbent cartridge are intended for ultrafiltrate regeneration in HDF treatments with endogenous reinfusion.

The Suprasorb adsorbent cartridge are composed of an outer cylindrical body in polycarbonate containing an adsorbent resin with a macroporous structure in the form of insoluble white beads. The internal volume not occupied by the resin is saturated with a filling liquid consisting of physiological saline solution (0.9% NaCl).



Figure 3. SUPRASORB Cartridges.

During SUPRA HFR treatments, performed using SUPRA dual chamber dialyzers, the ultrafiltrate coming from the hemofilter (convective section of the dialyzer) is pumped into the SUPRASORB adsorbent cartridge through the infusion line connected to its inlet connector (1). At this point, the ultrafiltrate passes through the column containing adsorbent resin (3), is purified of uremic toxins with a wide range of molecular weights and is then used as reinfusion fluid in the dialyzer just before the blood passes through the dialyzer (second dialyzer chamber).

A.2.3 Acid solutions

ACIDFLEX Solution and LYMPHA Acetate-free Solution

ACIDFLEX solution and LYMPHA Acetate-free solutions for hemodialysis are non-sterile concentrated solutions used in association with a dilute solution of sodium bicarbonate after dilution with dialysis quality water. ACIDFLEX solutions for hemodialysis are acetate-containing acid formulas, while LYMPHA Acetate-free solutions for hemodialysis are acid formulas without acetate (containing hydrochloric acid).

ACIDFLEX and LYMPHA do not incorporate a medicinal substance. Hemodialysis solution is separated from the circulating blood in the extracorporeal circuit by a membrane, thus hemodialysis solution is considered a medical device, not a medicinal substance.

A.3 Enrollment and Duration

To ensure enough sample size for the primary objective analysis a minimum of 60 patients will be enrolled in the registry.

The data will be collected at sites located in Europe where the target devices are market-released. Enrollment distribution will be reflective of real-world product utilization and is expected to be completed within 24 months.

B. Methodology

Evaluation of the safety and performance of the target devices will be assessed within the Product Surveillance Registry (PSR); a non-randomized, patient centric, prospective post-market registry.

B.1 Procedures

Data collection is consistent with the Renal Care Solutions Product Surveillance Registry Platform – Base Clinical Investigation Plan (PSR RCS Base CIP), and will follow the long-term schedule with weekly collection of performance information.

In addition, the following modifications to the schedule will be made for products in scope of this addendum:

- Patients can be enrolled at any time after start utilization of an eligible treatment configuration
- The maximum follow-up duration will be 14 weeks instead of 12 months

B.2 Minimizing Bias

The elements of this addendum are not expected to introduce any bias. Through flexible eligibility criteria, the PSR is an “all-comers” platform designed to generate data on a wide population when the devices are used within the normal course of medical practice. To further mitigate potential bias, a study protocol and addendum are created prior to accessing, retrieving and analyzing data.

C. Statistical Methods

C.1 Primary Objective

The primary objective is to confirm the safety and performance by determination and quantification of product related complications. This includes assessing the occurrence of product related complications and identification of any new device-related complications that were documented in the Clinical Evaluation Reports, IFUs or risk management reports.

Primary endpoint: Occurrence and rates of device-related Adverse Events and Device Deficiencies related to the target devices.

C.2 Secondary Objectives

The secondary objective is intended to gain additional information about the performance of the target devices, to allow for data stratification and subgroup analysis.

The following variables/outcomes will be summarized to gain additional information about the safety and performance of the target devices:

- Hemodialysis adequacy, measured through:
 - Machine-derived measures including Kt/V
 - Blood samples of targeted molecules (as available)
- Blood pressure monitoring

C.3 Potential Adverse Events

In line with the PSR RCS Base CIP, device and procedure related events are to be reported to Medtronic on the event form upon site’s first awareness. In this case the procedure is referencing the insertion procedure of renal access catheters, which may not be applicable to patients primarily enrolled for the Flexya™ Haemodialysis System and Compatible Bellco Devices.

Treatment-related adverse events or known hemodialysis side effects¹ are not considered reportable, unless assessed as device related.

Table 1 provides a listing of potential reportable events specifically for the Flexya™ Haemodialysis System and Compatible Bellco Devices. This listing is for illustration purposes only and is not intended to be a comprehensive listing of all reportable events.

Table 1. Potential Adverse Events and Device Deficiencies.

Hemorrhage (blood loss)	Electrolyte imbalance
Air embolism	Filter breakage
Allergic reaction	Intra-dialytic hypotension
Arrythmia	Metabolic acidosis
Bloodline clotting	Pulmonary edema
Edema	Thromboembolism

C.4 Sample Size Justification

The registry plans to enroll at least 60 patients for the initial analysis of safety signal and performance of the target devices. Each of the patients will be followed for up to 14 weeks with weekly collection of performance information, adding up to a total of 840 dialysis session data points. As defined in Table 2, the sample size will be distributed across three different treatment configurations, with 20 patients (280 datapoints) each. This sample size will allow to observe one or more event with 90% probability when the event rate is 1.0%.

C.5 Analysis Methods

Demographics and baseline characteristics will be summarized using descriptive statistics: mean, standard deviation, ranges for continuous variables, and frequency and percentage for categorical variables. Complication rates will be calculated as a percentage of sessions with a qualifying complication. The 95% confidence intervals for safety event rates will be calculated.

¹ Refer to the applicable Instructions For Use or User Manual.

Table 2. **Sample Size Distribution.**

Treatment configuration	System	Dialyzers and Adsorbent cartridges	Treatment Type	Minimum Sample Size	Estimated Enrollment Duration (months)
1	Flexya Haemodialysis System *	Phylther HF/LF and Phylther UP HF/LF	Hemodialysis	20	24
2	Flexya Haemodialysis System *	Clearum™ HS dialyzer family	Hemodialysis and Hemodiafiltration	20	24
3	Flexya Haemodialysis System *	SUPRA HFR / SUPRA H and Suprasorb	Hemodiafiltration with endogenous reinfusion	20	24

(*) Flexya Haemodialysis System includes Flexya, AUTOMATICA BL 500, BiFlexy, H2Oclean and Dialyclean. For all the three treatment configurations ACIDFLEX solution and LYMPHA Acetate-free solutions can be used according to the medical prescription and are the recommended options.

D. Report and Analysis Schedule

D.1 Report and Analysis Schedule and Milestones

Reports will be generated on an as needed basis driven by the need to provide interim safety and performance data for the ongoing clinical evaluation of the devices. Findings from the reports will be evaluated to adjust the focus of enrollment to particular devices as needed.

D.2 Report Content

The effectiveness of post-market surveillance is dependent on the quality and timeliness of information collected as well as its timely dissemination. A final report will be issued within 3-months of follow-up completion. Report content is consistent with minimum Registry requirements.

Version History

Version	Effective Date	Summary of Changes	Change Author
1.0	13SEP2021	Initial Release	Ruben Larue
2.0	29NOV2021	<p>Update from Analysis Plan to Addendum.</p> <p>Section B.1 Procedures updated to clarify the data collection schedule for patients in scope of this addendum:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients can be enrolled at any time after start utilization of an eligible treatment configuration • Maximum follow-up duration is 14 weeks instead of 12 months 	Ruben Larue

CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLO STUDIO OSSERVAZIONE SU DISPOSITIVO MEDICO

"Product Surveillance Registry - Renal Care Solutions"

L'**Azienda U.L.SS. n. 7 Pedemontana** (d'ora innanzi denominata "Azienda"), con sede legale in 36061 Bassano del Grappa (VI), via dei Lotti n. 40, Partita IVA n. 00913430245, in persona del Legale Rappresentante dott. Carlo Bramezza, quale Direttore Generale dell'Azienda, domiciliato per la carica presso la sede

E

Medtronic Bakken Research Center B.V., con sede legale in Endepolsdomein 5, 6229 GW Maastricht, Paesi Bassi, P. IVA n. NL0088.63.155.B01, in persona del Legale Rappresentante Leo Kretzers, M.Sc., Vice President and General Manager (d'ora innanzi denominato/a "Promotore")

di seguito per brevità denominati/e singolarmente/collettivamente "la Parte/le Parti"

PREMESSO CHE:

- è interesse del Promotore effettuare lo studio dal titolo: "*Product Surveillance Registry - Renal Care Solutions*" (di seguito lo "Studio"), avente ad oggetto il Protocollo "*Renal Care Solutions Product Surveillance Registry (PSR) Platform Base Clinical Investigation Plan*", Versione 2, 1 marzo 2021, comprensivo di
 - PSR Core Versione 9, 19 maggio 2020
 - Renal Care Solutions Appendix Versione 2, 1 marzo 2021e suoi successivi emendamenti debitamente approvati, così come qualsiasi successiva modifica, addendum o piano di analisi (di seguito "Protocollo"), presso l'Azienda, sotto la responsabilità del Dott. Paolo Luca Lentini, in qualità di Responsabile scientifico dello Studio oggetto del presente Contratto (di seguito "Responsabile dello Studio"), presso la UOC di Nefrologia dell'Ospedale San Bassiano – Bassano del Grappa, e presso la UO Semplice dell'Ospedale Alto Vicentino – Santorso (di seguito "Centro di sperimentazione" o "Centro sperimentale");
- il Promotore individua quale proprio referente scientifico per la parte di propria competenza il Dott. Pascal Smeets. Il Promotore può modificare il referente scientifico per la parte di propria competenza con notifica scritta all'Azienda;

- il Centro Sperimentale possiede le competenze tecniche e scientifiche per lo Studio ed è struttura adeguata alla conduzione dello Studio nel rispetto della normativa vigente;
- il Responsabile dello Studio e i collaboratori che svolgono qualsiasi parte dello Studio sotto la supervisione del Responsabile dello Studio (di seguito "Co-sperimentatori") sono idonei alla conduzione dello Studio in conformità alla normativa applicabile, conoscono il Protocollo e le norme di buona pratica clinica e possiedono i requisiti normativi e regolamentari necessari, compreso il rispetto della normativa vigente riguardante il conflitto di interessi;
- salvo quanto eventualmente, successivamente, diversamente concordato per iscritto dalle Parti, l'Azienda dovrà condurre lo Studio esclusivamente presso le proprie strutture;
- l'Azienda è dotata di apparecchiature idonee, necessarie all'esecuzione dello Studio secondo quanto indicato nel Protocollo;
- in data 10 gennaio 2023, il Comitato Etico competente per lo studio ha espresso parere favorevole all'effettuazione dello Studio presso l'Azienda;
- Trattandosi di Studio Osservazionale, non si ravvisa la possibilità di rischi aggiuntivi per i pazienti che verranno arruolati, ai quali sono offerte le migliori condizioni di assistenza clinica, prescrivendo il Dispositivo Medico secondo le indicazioni d'uso autorizzate all'immissione in commercio in Italia, nell'ambito della normale pratica clinica e in modo indipendente dalla decisione di arruolare i pazienti nello Studio, nonché utilizzando procedure diagnostiche e valutative in aderenza alla pratica clinica corrente.

Tutto ciò premesso, tra le Parti si conviene e si stipula quanto segue:

Art. 1 - Premesse

1.1 Le premesse, il Protocollo, anche se non materialmente accluso, e tutti gli allegati, incluso il budget (Allegato A) il glossario relativo alla protezione dati personali (Allegato B), fanno parte integrante e sostanziale del presente Contratto.

Art. 2 - Oggetto

2.1 Il Promotore affida all'Azienda l'esecuzione dello Studio alle condizioni indicate nel presente Contratto, in accordo col Protocollo, con gli eventuali successivi emendamenti, nonché con le modifiche al presente Contratto/budget da questi derivanti e formalizzate mediante i necessari atti di modifica tempestivamente sottoscritti.

2.2 Lo Studio deve essere condotto nel più scrupoloso rispetto del Protocollo, nella versione vigente, accettata dal Responsabile dello Studio e approvata dal Comitato Etico, in conformità alla vigente normativa in materia di sperimentazioni cliniche su dispositivi medici (decreti legislativi n. 507 del 1992, n. 46 del 1997 e successive modifiche), del 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, che abroga la direttiva 95/46/CE (UE regolamento generale sulla protezione dei dati) e di qualsiasi altra normativa o linea guida applicabile, al

Regolamento (UE) 2017/745 del 5 aprile 2017 e ai principi etici e deontologici che ispirano l'attività medica dei professionisti a vario titolo coinvolti.

2.3 Lo Studio deve essere altresì condotto in conformità ai principi contenuti nella Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la Biomedicina, nella Dichiarazione di Helsinki nella versione aggiornata, nelle vigenti regole della Buona Pratica Clinica, e in conformità delle leggi applicabili in tema di trasparenza e prevenzione della corruzione, nonché di protezione dei dati personali secondo la normativa vigente.

2.4 Con la sottoscrizione del presente Contratto, le Parti dichiarano di conoscere e accettare il contenuto di quanto sopra richiamato.

2.5 Il Promotore e il Responsabile dello Studio, avendo l'obbligo di tutelare la salute dei pazienti, quando ricorrano le circostanze, possono adottare urgenti e adeguate misure a tutela della sicurezza dei pazienti, quali la sospensione temporanea dello studio (interruzione del trattamento per i pazienti già coinvolti nello Studio, ovvero interruzione dell'inclusione di nuovi soggetti), secondo le modalità previste dall'articolo 77 del Regolamento (UE) 2017/745 (d'ora innanzi "il Regolamento), fermo restando l'obbligo per il Promotore di informare immediatamente il Comitato Etico, oltre che i partecipanti allo studio in merito ai nuovi eventi, alle misure intraprese e al programma di provvedimenti da adottare, completando tempestivamente le procedure previste dalla vigente normativa. Lo Sponsor, avuta comunicazione dallo sperimentatore di un evento avverso grave per il quale esiste un rapporto di causalità anche solo ragionevolmente possibile con il dispositivo oggetto di indagine, il prodotto di raffronto o la procedura di indagine, un incidente ne dà tempestiva segnalazione al Ministero della salute e ai Comitati etici competenti, secondo quanto previsto dall'art. 80, paragrafi 5 e 6 del Regolamento.

2.6 Poiché lo Studio prevede l'arruolamento competitivo dei pazienti ed è prevista da parte dell'Azienda l'inclusione di un massimo di 25 soggetti, nel rispetto dei termini previsti dal Promotore. Il periodo previsto di inclusione è suscettibile di modifiche in funzione del suo andamento anche a livello internazionale. Al raggiungimento del numero totale dei pazienti previsti per l'intero Studio, l'inclusione di ulteriori pazienti verrà automaticamente chiusa, indipendentemente dal numero di pazienti inclusi presso l'Azienda, a eccezione dei pazienti che hanno già fornito il loro consenso a partecipare allo Studio, a meno che essi stessi non ritirino il consenso. Il Promotore provvederà a inviare all'Azienda adeguata e tempestiva comunicazione.

2.7 L'Azienda e il Promotore conserveranno la documentazione inerente lo Studio (fascicolo permanente "*trial master file*") per il periodo di tempo secondo le specifiche indicate dalla vigente legislazione (o per un periodo più lungo, qualora ciò sia richiesto da altre norme applicabili o da un accordo economico tra Azienda e Promotore). Il Promotore ha l'obbligo di comunicare al Centro Sperimentale l'avvenuta scadenza del termine dell'obbligo di conservazione. A richiesta del Promotore, dopo lo spirare del termine suddetto, le Parti potranno concordare le condizioni di un ulteriore periodo di conservazione, rendendo previamente anonimi i dati.

2.8 L'Azienda e il Promotore, ciascuno per gli ambiti di propria competenza, si obbligano inoltre a conservare la citata documentazione adottando delle forme di digitalizzazione (o dematerializzazione) documentale. Indipendentemente dal fatto che l'archiviazione della documentazione inerente lo Studio riguardi o meno dati personali (di natura particolare o meno), secondo le definizioni del Regolamento (UE) n. 679/2016, l'Azienda e il Promotore dovranno adottare tutte le misure fisiche e tecniche di cui all'art. 32 del citato Regolamento (UE) n. 679/2016 (di seguito, "GDPR"), ed effettuare gli eventuali

controlli di sicurezza previsti dalla normativa vigente, a protezione di dati, informazioni e documenti (sia cartacei che elettronici). Il sistema di archiviazione adottato dovrà garantire non solo l'integrità dei dati, delle informazioni e dei documenti cartacei ed elettronici, ma altresì la loro futura leggibilità per tutto il periodo previsto dall'obbligo di conservazione. Per l'espletamento di tale obbligazione, sia il Promotore che l'Azienda potranno avvalersi di soggetti esterni che gestiscano tale obbligo di archiviazione.

2.9 Il Promotore, l'Azienda e il Responsabile dello Studio devono rispettare le direttive, le indicazioni, le istruzioni e le raccomandazioni impartite dal Comitato Etico.

Art. 3 - Responsabile dello Studio e Co-sperimentatori

3.1 Il Responsabile dello Studio sarà coadiuvato nell'esecuzione dello Studio da collaboratori diretti, qualificati in base al Protocollo ad intervenire con poteri discrezionali nell'esecuzione di esso (di seguito "Co-sperimentatori"), nonché dal personale, sanitario e non sanitario, incaricato dall'Azienda stesso, designati dallo stesso e operanti sotto la sua responsabilità per gli aspetti relativi alla presente Sperimentazione, che sia qualificato per la conduzione dello Studio, che abbia ricevuto preventivamente adeguata formazione prevista dalla normativa vigente dal Promotore e che abbia manifestato la propria disponibilità a partecipare allo Studio (di seguito Co-sperimentatori). Fermo quanto precede, non rientra nella definizione di 'Sperimentatori' il personale medico e non medico che nell'ambito dello Studio svolga attività istituzionale propria.

3.2 Le Parti prendono atto che il Responsabile dello Studio è tenuto a ogni responsabilità e obbligo imposti a tale figura dalla normativa vigente in materia di sperimentazioni cliniche sui dispositivi medici.

3.3 Il presente rapporto intercorre tra Promotore e l'Azienda. Il Promotore è estraneo a rapporti esistenti tra l'Azienda, il Responsabile dello Studio e Co-sperimentatori, restando quindi sollevato da qualsiasi pretesa che il personale dell'Azienda coinvolto nello studio dovesse avanzare in relazione allo Studio.

3.4 In relazione alla sperimentazione oggetto del presente Contratto, le Parti si danno atto di aver adempiuto a quanto previsto dall'art. 6, comma 4 del D. Lgs. 14 maggio 2019, n. 52, come modificato dall'art. 11-bis della L. 17 luglio 2020, n. 77, di conversione del D.L. 19 maggio 2020, n. 34 ("Decreto Rilancio").

3.5 Qualora il rapporto tra il Responsabile dello Studio e l'Azienda dovesse per qualsiasi ragione concludersi, l'Azienda deve informarne tempestivamente per iscritto il Promotore, indicando il nominativo di un sostituto. L'indicazione del sostituto deve essere oggetto di approvazione da parte del Promotore e del Comitato Etico competente. L'Azienda garantisce che il nuovo Responsabile dello Studio abbia i requisiti idonei a proseguirla, accetti i termini e le condizioni del presente Contratto e assuma l'impegno di rispettare il Protocollo nell'esecuzione dello Studio.

Nelle more dell'approvazione dell'emendamento sostanziale di cambio del Responsabile dello Studio, lo sperimentatore indicato dal Promotore garantisce la necessaria attività sperimentale. Nel caso in cui il Promotore non intenda accettare il nominativo del sostituto proposto dall'Azienda oppure questi non proponga un sostituto, il Promotore potrà recedere dal presente Contratto in accordo a quanto previsto dall'art. 7.

3.6 Il Responsabile dello Studio prima di iniziare lo Studio, deve acquisire il consenso informato del paziente o del suo rappresentante legale, secondo quanto previsto dalla vigente normativa in materia di sperimentazioni cliniche, oltre che ai sensi e per gli effetti del Regolamento (UE) 2016/679 e relativa

normativa italiana di adeguamento (D. Lgs. n.196 del 30 giugno 2003, così come modificato dal D. Lgs. n. 101 del 10 agosto 2018).

Deve essere prestato anche il consenso al trattamento dei dati personali ai sensi e per gli effetti della vigente normativa nazionale e comunitaria in materia di protezione dei dati personali e sue successive modificazioni, come successivamente declinato all'art. 11.

3.7 Il Responsabile dello Studio ha l'obbligo di registrare e documentare le registrazioni dettagliate di tutti gli eventi avversi ed eventi avversi gravi e di darne comunicazione allo Sponsor nei termini previsti dalla vigente normativa. Inoltre il Responsabile dello Studio deve fornire ogni altra informazione clinica di rilievo per la conduzione dello studio indicata nel Protocollo (ad esempio gravidanza) direttamente o indirettamente correlabili all'esecuzione dello Studio, secondo quanto previsto dal Protocollo dello Studio, dalle norme di Buona Pratica Clinica e dalla normativa applicabile in materia di dispositivo di vigilanza e indagini cliniche di dispositivi medici e, qualora applicabili, in materia di farmacovigilanza.

3.8 L'Azienda garantirà che il Responsabile dello Studio si impegni altresì a garantire lo svolgimento dello Studio secondo i più elevati standard di diligenza.

3.8.1 Il Responsabile dello Studio deve consegnare tutte le Schede Raccolta Dati (Case Report Forms-CRF) correttamente compilate, secondo termini e modalità previsti dal Protocollo dello Studio e dalla normativa applicabile, in formato cartaceo o elettronico, e comunque con tempestività come da GCP, entro i termini previsti dal Protocollo dello Studio.

3.8.2 Il Responsabile dello Studio si impegna altresì a risolvere le richieste di chiarimento (*queries*) generate dal Promotore entro i termini previsti dal Protocollo dello Studio.

3.8.3 Per verificare la corrispondenza tra i dati registrati nelle Schede Raccolta Dati e quelli contenuti nei documenti originali (per es. cartella clinica), l'Azienda e il Responsabile dello Studio consentono l'accesso diretto ai dati originali durante le visite di monitoraggio e nel corso di eventuali *audit* promossi da Promotore e ispezioni da parte delle Autorità Competenti, incluse le modalità da remoto, purché non vengano violate le norme in materia di riservatezza e di protezione dei dati personali dei pazienti.

3.8.4 L'Azienda e il Responsabile dello Studio, informati con congruo preavviso, devono consentire il corretto svolgimento dell'attività di monitoraggio e di auditing, anche da remoto, presso il Centro di Sperimentazione da parte del personale del Promotore e da parte dell'Autorità Competente, attività effettuate per garantire la regolare esecuzione dello Studio.

3.8.5 Il Responsabile dello Studio si impegna a partecipare alle riunioni dei ricercatori che potranno essere organizzate di volta in volta dallo Sponsor, o, in caso di indisponibilità del Responsabile dello Studio, delegare a partecipare a dette riunioni un'altra persona qualificata che prende parte allo Studio.

3.9 L'Azienda avviserà tempestivamente il Promotore qualora un'Autorità Competente comunichi all'Azienda un avviso di ispezione/*audit* relativo allo Studio e, se non negato espressamente dall'Autorità Competente, l'Azienda autorizzerà il Promotore a parteciparvi, inviando nel contempo al Promotore ogni comunicazione scritta ricevuta e/o trasmessa ai fini o in risultanza dell'ispezione/*audit*.

3.10 Tali attività non devono però pregiudicare in alcun modo lo svolgimento dell'ordinaria attività istituzionale dell'Azienda.

Art. 4 - Dispositivi medici per lo Studio e Materiali

4.1 I costi relativi all'utilizzo dei dispositivi nell'ambito dello Studio non sono a carico del Promotore ai sensi del Decreto Legislativo n. 37 del 25 gennaio 2010, in quanto già acquisiti dal centro sperimentale nel rispetto delle ordinarie procedure di fornitura dei beni (art. 1, comma 1, lett. L del d.lgs cit., che modifica l'art. 7 del d.lgs. 14 dicembre 1992, n. 507).

4.2 Il Promotore si impegna a fornire gratuitamente all'Azienda, per tutta la durata dello Studio esclusivamente il seguente materiale necessario all'inserimento dei dati relativi allo Studio: Case Report Form (di seguito "Materiali").

Art. 5 - Comodato d'uso

(Non applicabile)

Art. 6 – Aspetti economici e Corrispettivo

6.1. Il Promotore ha provveduto a versare all'Azienda la somma di euro 4.000 (di cui il 70% (€ 2.800,00 + €2,00 di bollo) all'Azienda ULSS 8 Berica sede del CESC e il 30% (€ 1.200,00 + €2,00 di bollo) a NRC Azienda ULSS 7 Pedemontana) per la valutazione della ricerca.

6.2. Il Promotore si impegna a versare la quota per il *monitoraggio clinico ed amministrativo dell'ULSS*, prevista dalla vigente normativa della Regione Veneto (Deliberazione della Giunta Regionale Veneta n. 1066 del 28.06.2013, Allegato "B"), pari ad Euro 1.500 (millecinquecento) (IVA non applicabile ai sensi dell'art. 7 ter. D.P.R. n. 633/72) come corrispettivo per la verifica dell'andamento dello studio, da versare entro 30 giorni dalla firma della convenzione secondo le modalità concordate con l'Azienda. Nel caso di sperimentazioni cliniche rese per conto di committenti che non hanno sede nel territorio italiano l'operazione esula dal campo di applicazione dell'IVA ex art. 7-ter del D.P.R. n. 633/1972;

6.3 Il corrispettivo pattuito per paziente eleggibile, valutabile e completato secondo il Protocollo e per il quale è stata compilata validamente la relativa CRF/eCRF, comprensivo di tutte le spese sostenute dall'Azienda per l'esecuzione del presente Studio e dei costi a compensazione di tutte le attività ad essa collegate, è stimato pari ad € 1.774,00 (IVA non applicabile ai sensi dell'art. 7 ter. D.P.R. n. 633/72) per paziente, come meglio dettagliato nel Budget qui allegato (Allegato "A" parte 1).

6.4 Il Promotore si impegna a corrispondere quanto dovuto ai sensi del presente articolo sulla base di quanto risulta da adeguato prospetto/rendiconto giustificativo, concordato tra le Parti. Il pagamento del compenso di cui sopra verrà effettuato con la cadenza indicata nel Budget (Allegato A) sulla base del numero dei pazienti coinvolti nel relativo periodo, dei trattamenti da loro effettuati secondo Protocollo e in presenza delle relative CRF/eCRF debitamente compilate e ritenute valide dal Promotore in base alle attività svolte.

6.5 L'Azienda non riceverà alcun compenso per pazienti non valutabili a causa di inosservanza del Protocollo, di violazione delle norme di Buona Pratica Clinica o di mancato rispetto della normativa vigente in materia di indagini cliniche su dispositivi medici. L'Azienda non avrà diritto ad alcun compenso anche per pazienti coinvolti successivamente alla comunicazione di interruzione e/o conclusione dello

Studio da parte del Promotore od oltre il numero massimo di soggetti da includere ai sensi del presente Contratto, ove non concordati con il Promotore.

6.6 Se nel corso dello svolgimento dello Studio si rendesse necessario aumentare il supporto economico a favore dell'Azienda, il Promotore potrà integrare, con un addendum/emendamento, il presente Contratto, prevedendo l'adeguato aumento del Budget qui allegato.

6.7 In ottemperanza alla Legge di Bilancio 2018 (comma 909) che prevede l'obbligo della fatturazione elettronica per le cessioni di beni e per la prestazione di servizi anche tra privati, l'Azienda emetterà fatture emesse in formato XML (Extensible Markup Language) e trasmesse in formato PDF all'indirizzo email sotto indicato. Lo Sponsor comunica i dati necessari per l'emissione della fattura elettronica, che dovrà quindi essere così intestata:

INTESTAZIONE FATTURE:	SPEDIZIONE FATTURE:
<i>MEDTRONIC BAKKEN RESEARCH CENTER B.V.</i> Endepolsdomein 5, 6229 GW Maastricht, The Netherlands VAT number: NL0088.63.155.B01 <i>Reference: PSR RCS study</i>	MC2 Payments Department rs.mcopayments@medtronic.com

6.8 I pagamenti effettuati per i servizi svolti dall'Azienda (i) rappresentano il corretto valore di mercato di detti servizi, poiché adeguati rispetto al tariffario applicabile presso l'Azienda, (ii) sono stati negoziati a condizioni commerciali normali e (iii) non sono stati definiti sulla base del volume o valore di prescrizioni o comunque in riferimento a tali prescrizioni o altre attività economiche che si generino fra le Parti. A fronte delle attività svolte o delle spese sostenute includendo i Pazienti nello Studio, al cui pagamento il Promotore sia tenuto, né l'Azienda né il Responsabile dello Studio chiederanno altri rimborsi o corrispettivi ad altri soggetti.

Tutti i costi relativi a voci non specificate nell'Allegato A non verranno rimborsati.

6.9 il Promotore potrà fornire all'Azienda un contributo economico per la partecipazione a Congressi organizzati da terze parti, da parte di un membro dello Staff dello Studio selezionato dall'Azienda, ai fini della divulgazione dei risultati dello Studio attraverso la presentazione di Abstract e/ o Poster in linea con la normativa vigente e al Codice Etico applicabile al settore biomedicale.

Art. 7 - Durata, Recesso e Risoluzione

7.1 Il presente Contratto produrrà effetti a partire dalla data di ultima sottoscrizione ("Data di decorrenza") e rimarrà in vigore sino all'effettiva conclusione dello Studio presso l'Azienda (prevista indicativamente per il mese di maggio 2032), così come previsto nel Protocollo di studio, salvo eventuali modifiche concordate tra le Parti.

7.2 L'Azienda si riserva il diritto di recedere dal presente Contratto mediante comunicazione scritta e con preavviso di 30 giorni da inoltrare al Promotore con raccomandata A.R. o PEC. nei casi di:

- insolvenza del Promotore, proposizione di concordati anche stragiudiziali con i creditori del Promotore o avvio di procedure esecutive nei confronti del Promotore;
- cessione di tutti o di parte dei beni del Promotore ai creditori o definizione con gli stessi di un accordo per la moratoria dei debiti.

Il preavviso avrà effetto dal momento del ricevimento da parte del Promotore della comunicazione di cui sopra.

7.3 Il Promotore, ai sensi dell'art. 1373, comma secondo, Codice Civile, si riserva il diritto di recedere dal presente Contratto in qualunque momento per giustificati motivi mediante comunicazione scritta inviata a mezzo raccomandata A.R. o PEC, con preavviso di 30 giorni. Tale preavviso avrà effetto dal momento del ricevimento da parte dell'Azienda di detta comunicazione. In caso di recesso del Promotore sono comunque fatti salvi gli obblighi assunti e le spese effettuate dall'Azienda alla data della comunicazione di recesso. In particolare, il Promotore corrisponderà all'Azienda tutte le spese documentate e non revocabili che questo abbia sostenuto al fine di garantire la corretta ed efficace esecuzione dello Studio, nonché i compensi sino a quel momento maturati.

In caso di recesso anticipato, il Promotore ha diritto di ricevere, quale proprietario a titolo originario, tutti i dati e risultati, anche parziali, ottenuti dall'Azienda nel corso dello Studio e anche successivamente, se derivanti da o correlati a essa.

7.4 L'interruzione dell'Indagine potrà avvenire ai sensi dell'art. 76 (paragrafo 1, lettere b) e c), paragrafo 2 e 3) e dell'art. 77 del Regolamento in qualunque momento con effetto immediato, rispettando quanto previsto dal comma 5 dell'art. 2, qualora abbia motivo, valido e documentabile, di ritenere che la prosecuzione dello Studio possa rappresentare un rischio non accettabile per la sicurezza e la salute dei pazienti. In caso di interruzione dello Studio, il Promotore corrisponderà all'Azienda i rimborsi delle spese e i compensi effettivamente maturati e documentati fino a quel momento.

7.5 Resta peraltro inteso che lo scioglimento anticipato del Contratto non comporterà alcun diritto di una Parte di avanzare nei confronti dell'altra pretese risarcitorie o richieste di pagamento ulteriori rispetto a quanto convenuto.

7.6 Gli effetti del presente Contratto cesseranno automaticamente ai sensi dell'art. 1454 del Codice Civile italiano nel caso in cui una delle Parti non abbia adempiuto a uno dei principali obblighi previsti dal presente Contratto entro 30 giorni dalla richiesta scritta di adempimento presentata dall'altra parte. Resta in ogni caso salva l'applicabilità dell'art. 1218 e seguenti del Codice Civile.

7.7 In caso di risoluzione del presente Contratto, non derivante da violazioni da parte dell'Azienda, questa avrà diritto al rimborso delle spese effettivamente sostenute per lo Studio prima del ricevimento della notifica di risoluzione e a un compenso per i servizi resi in conformità al protocollo e al presente contratto, in proporzione all'attività svolta sino al momento della risoluzione. L'Azienda si impegna a restituire al Promotore eventuali importi già liquidati e relativi ad attività non svolte.

7.8 In tutti i casi di interruzione o di risoluzione del presente Contratto, sarà attuata ogni precauzione per garantire la massima tutela dei pazienti già coinvolti, in accordo con quanto previsto dal Protocollo approvato dal Comitato Etico, garantendo, laddove ritenuta clinicamente necessaria, la continuità terapeutica.

Art. 8 - Copertura assicurativa

Ai sensi della normativa vigente (in particolare Determina AIFA del 20.03.2008, All.to 1. art. 6), data la natura osservazionale dello Studio non è richiesta la stipula di polizze assicurative aggiuntive, rispetto a quelle già previste per la normale pratica clinica.

Art. 9 - Relazione finale, titolarità e utilizzazione dei risultati

9.1 Il Promotore si impegna a divulgare tutti i risultati dello studio anche qualora negativi.

9.2 Il Promotore assume la responsabilità della preparazione del rapporto clinico finale e dell'invio entro i termini previsti dalla normativa al Responsabile dello Studio e al Comitato Etico del riassunto dei risultati dello Studio stessa.

9.3 Tutti i dati, i risultati, le informazioni, i materiali, le scoperte e le invenzioni derivanti dall'esecuzione dello Studio e nel perseguimento degli obiettivi della stessa, sono di proprietà esclusiva del Promotore salvo il diritto degli Sperimentatori, ricorrendone i presupposti, di esserne riconosciuti autori.

A fronte di una procedura attivata dal Promotore per il deposito di una domanda di brevetto avente a oggetto invenzioni ricavate nel corso dello Studio, l'Azienda e il Responsabile dello Studio si impegnano a fornire al Promotore, con spese a carico dello stesso Promotore, tutto il supporto, anche documentale, utile a tal fine.

9.4 L'Azienda potrà utilizzare i dati e i risultati dell'indagine clinica, del cui trattamento è autonomo titolare ai sensi di legge, unicamente per propri scopi interni, scientifici e di ricerca, che non abbiano carattere commerciale. Tale utilizzo non deve in alcun caso pregiudicare la segretezza degli stessi e la tutela brevettuale dei relativi diritti di proprietà intellettuale spettanti allo Sponsor. Le Parti riconoscono reciprocamente che resteranno titolari dei diritti di proprietà industriale e intellettuale relativi alle proprie pregresse conoscenze (*background knowledge*) e alle proprie conoscenze sviluppate o ottenute nel corso dello Studio, ma a prescindere e indipendentemente dalla sua conduzione e dai suoi obiettivi (*sideground knowledge*).

9.5 Le disposizioni del presente articolo resteranno valide ed efficaci anche dopo la risoluzione o la cessazione degli effetti del presente Contratto.

Art. 10 Segretezza e Diffusione dei dati

10.1 Con la sottoscrizione del presente Contratto, l'Azienda si impegna a mantenere riservate e confidenziali tutte le informazioni di natura tecnica e commerciale, contenute nella documentazione e nel materiale sperimentale messo a disposizione dal Promotore e/o sviluppato nel corso dello Studio e nel perseguimento degli obiettivi della stessa, classificabili come "Segreti Commerciali" ai sensi degli art. 98 e 99 del Codice della Proprietà Industriale (D. Lgs. n. 30/2005, come modificato dal D. Lgs. n. 63/2018 in recepimento della Direttiva UE 2016/943), adottando ogni misura (di carattere contrattuale, tecnologico o fisico) idonea per la loro protezione, anche nei confronti di propri dipendenti, collaboratori, sub-appaltatori, danti o aventi causa.

Il Promotore inoltre dichiara e garantisce quanto segue:

(i) i Segreti Commerciali del Promotore sono stati acquisiti, utilizzati e rivelati lecitamente e non vi sono – per quanto al Promotore noto – azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.

(ii) Pertanto, terrà indenne e manleverà l’Azienda da azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.

A sua volta, con la sottoscrizione del Contratto, il Promotore si impegna a mantenere riservate e confidenziali tutte le informazioni di natura tecnica e commerciale, contenute nella documentazione e nel materiale sperimentale messo a disposizione dall’Azienda, classificabili come “Segreti Commerciali” ai sensi degli art. 98 e 99 del Codice della Proprietà Industriale, adottando ogni misura (di carattere contrattuale, tecnologico o fisico) idonea per la loro protezione, anche nei confronti di propri dipendenti, collaboratori, appaltatori, ulteriori sub-appaltatori, danti o aventi causa.

L’Azienda inoltre dichiara e garantisce quanto segue:

(iii) i Segreti Commerciali dell’Azienda sono stati acquisiti, utilizzati e rivelati lecitamente e non vi sono - per quanto all’Azienda noto - azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.

(iv) Pertanto, l’Azienda terrà indenne e manleverà il Promotore da azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti."

10.2 Le Parti sono obbligate all'adeguata e corretta diffusione e pubblicazione dei risultati dello Studio e all'adeguata comunicazione dei risultati dello Studio ai pazienti partecipanti e ai rappresentanti dei pazienti. Il Promotore, ai sensi della vigente normativa, è tenuto a rendere pubblici tempestivamente, non appena disponibili da parte di tutti i Centri partecipanti e comunque non oltre 12 mesi dalla conclusione dello Studio, i risultati, anche eventualmente negativi, ottenuti a conclusione dello Studio. Ai sensi dell'art. 5, comma secondo, lett. c) del D.M. 8 febbraio 2013, il Responsabile dello Studio ha diritto di diffondere e pubblicare, senza limitazione alcuna, i risultati dello Studio ottenuti presso l’Azienda, nel rispetto delle disposizioni vigenti in materia di riservatezza dei dati sensibili, di protezione dei dati personali e di tutela della proprietà intellettuale, nonché nel rispetto dei termini e delle condizioni di cui al presente Contratto.

10.3 Per garantire la correttezza della raccolta e la veridicità dell'elaborazione dei dati, il Responsabile dello Studio dovrà trasmettere al Promotore copia del documento oggetto di presentazione o di pubblicazione almeno 60 giorni prima della sua presentazione o pubblicazione. Il Promotore avrà 60 giorni, dal ricevimento del manoscritto, per poter suggerire modifiche al Responsabile dello Studio. Nel caso in cui dovessero sorgere questioni relative all'integrità scientifica del documento e/o questioni afferenti agli aspetti regolatori, brevettuali o di tutela della proprietà intellettuale, il Promotore provvederà al riesame del documento unitamente al Responsabile dello Studio. Il Responsabile dello Studio accetterà di effettuare le modifiche suggerite dal Promotore o tenere conto dei suggerimenti del Promotore nella pubblicazione o presentazione, solo se necessarie ai fini della tutela della riservatezza delle informazioni e dei dati personali e della tutela della proprietà intellettuale, purché non in contrasto con l'attendibilità dei dati, con i diritti, la sicurezza e il benessere dei pazienti.

10.4 Il Promotore riconosce di non aver diritto di chiedere l'eliminazione delle informazioni contenute nel documento e non dovrà modificarne il contenuto, salvo quando tali richieste e modifiche siano necessarie ai fini della validità scientifica, della tutela della riservatezza dei dati, della protezione dei dati personali e della tutela della proprietà intellettuale.

10.5 Il Promotore, allo scopo di presentare una richiesta di brevetto e qualora risulti necessario, potrà chiedere al Responsabile dello Studio di differire di ulteriori 90 giorni la pubblicazione o presentazione del documento.

Il Responsabile dello Studio non potrà pubblicare i dati del proprio Centro sino a che tutti i risultati dello Studio siano stati integralmente pubblicati ovvero per almeno 12 mesi dalla conclusione dello Studio, dalla sua interruzione o chiusura anticipata.

Laddove la pubblicazione recante i risultati di uno Studio multicentrico ad opera del Promotore, o del terzo da questi designato, non venga effettuata entro dodici mesi dalla fine dello Studio multicentrico, lo Sperimentatore potrà pubblicare i risultati ottenuti presso l'Azienda, nel rispetto di quanto contenuto nel presente articolo.

Art. 11 - Protezione dei dati personali

11.1 Le Parti nell'esecuzione delle attività previste dal presente Contratto si impegnano a trattare i dati personali, di cui vengano per qualsiasi motivo a conoscenza durante lo Studio clinica, nel rispetto degli obiettivi di cui ai precedenti articoli e in conformità a quanto disposto dal Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016, nonché dalle correlate disposizioni legislative e amministrative nazionali vigenti, con le loro eventuali successive modifiche e/o integrazioni (di seguito, collettivamente, "Leggi in materia di Protezione dei dati").

11.2 I termini utilizzati nel presente articolo, nel Contratto, nella documentazione di informativa e consenso e in ogni altro documento utilizzato per le finalità dello Studio clinica devono essere intesi e utilizzati secondo il significato a essi attribuito nell'Allegato B.

11.3 L'Azienda e il Promotore si qualificano come autonomi titolari del trattamento ai sensi dell'art. 4 paragrafo 17) del RGPD.

11.4 Per le finalità dello Studio saranno trattati dati personali riferiti alle seguenti categorie di interessati: soggetti partecipanti allo Studio; persone che operano per le Parti. Tali interessati sono informati sul trattamento che li riguarda a mezzo di idonea informativa. Per le finalità dello Studio saranno trattati le seguenti tipologie di dati personali: dati di cui all'art. 4 n. 1 del RGPD; dati rientranti nelle categorie "particolari" di dati personali - e in particolare dati relativi alla salute e alla vita sessuale, dati genetici - di cui all'art. 9 del RGPD. Tali dati saranno trattati nel rispetto dei principi di liceità, correttezza, trasparenza, adeguatezza, pertinenza e necessità di cui all'art.5, paragrafo 1 del RGPD.

11.5 Il Promotore potrà trasmettere i dati ad affiliate del gruppo del Promotore e a terzi operanti per suo conto, anche all'estero, in paesi al di fuori dell'Unione Europea che non offrono lo stesso livello di tutela della privacy garantito in Europa. In questo caso il Promotore si responsabilizza circa l'adozione di tutte le misure necessarie a garantire una adeguata protezione dei dati personali.

11.6 Le Parti garantiscono che le persone da esse autorizzate a trattare dati personali per le finalità dello Studio rispettino i principi posti a tutela del diritto alla protezione dei dati personali e del diritto alla

riservatezza, e che le persone che hanno accesso ai dati personali siano obbligati a trattarli in conformità alle istruzioni dettate, in coerenza con il presente articolo, dal titolare di riferimento.

11.7 Il Responsabile dello Studio è individuato dall'Azienda quale persona autorizzata al trattamento dei dati ai sensi dell'art. 29 del RGPD e quale soggetto designato ai sensi dell'art. 2 *quaterdecies* del Codice.

11.8 Il Responsabile dello Studio deve informare in modo chiaro e completo, prima che abbia inizio lo Studio (incluse le relative fasi prodromiche e di screening) ogni paziente circa natura, finalità, risultati, conseguenze, rischi e modalità del trattamento dei dati personali; in particolare il paziente deve inoltre essere informato che Autorità nazionali e straniere, nonché il Comitato Etico, potranno accedere, nell'ambito di attività di monitoraggio, verifica e controllo sulla ricerca, alla documentazione relativa allo Studio così come anche alla documentazione sanitaria originale del paziente, e che ad esse potranno anche eccedere in visione, nell'ambito delle rispettive competenze, Monitor e Auditor.

11.9 Il Responsabile dello Studio deve acquisire dal paziente debitamente informato il documento di consenso oltre che alla partecipazione allo Studio, anche al trattamento dei dati. L'Azienda è responsabile della conservazione di tale documento.

11.10 Qualora una parte accerti una violazione dei dati personali, si impegna a comunicarlo all'altra entro 48 ore dall'accertamento della violazione, ferma restando l'autonomia della stessa nella valutazione della sussistenza delle condizioni e nell'adempimento degli obblighi previsti dagli artt. 33 e 34 del RGPD.

Art. 12 - Modifiche

12.1 Il presente Contratto e i relativi allegati/addendum, unitamente al Protocollo quale parte integrante, costituisce l'intero accordo tra le Parti.

12.2 Il Contratto può essere modificato/integrato solo con il consenso scritto di entrambe le Parti. Le eventuali modifiche saranno oggetto di addendum al presente Contratto e decorreranno dalla data della loro sottoscrizione, salvo diverso accordo tra le Parti.

Art. 13 - Disciplina anti-corrruzione

13.1 L'Azienda e il Promotore si impegnano a rispettare la normativa anticorrruzione applicabile in Italia.

13.2 Il Promotore dichiara di aver attuato un programma di compliance e di aver sviluppato specifiche procedure volte a prevenire i reati previsti in Italia dal D.Lgs. 231/2001, nonché, in quanto applicabili e non in contrasto con la normativa vigente in Italia, i principi del *Foreign Corrupt Practices Act* degli Stati Uniti, e loro successive modifiche e integrazioni. L'Azienda 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.

13.3 Ai sensi e per gli effetti della L. n. 190 del 06 novembre 2012 ("Legge Anticorrruzione") e sue successive modificazioni, l'Azienda dichiara di avere adottato il Piano Triennale per la prevenzione della corruzione, approvato con deliberazione n. 778 del 29.04.2022, di cui è possibile prendere visione alla pagina web istituzionale, sezione Amministrazione Trasparente dell'Azienda ULSS7 Pedemontana, e il

codice di comportamento approvato con deliberazione n. 2358 del 16.12.2022 pure pubblicato sul sito web istituzionale.

13.4 L'Azienda e il Promotore s'impegnano reciprocamente a informare immediatamente l'altra parte circa ogni eventuale violazione del presente articolo di cui venga a conoscenza e a rendere disponibili tutti i dati informativi e la documentazione per ogni opportuna verifica.

13.5 Il Promotore può divulgare per qualsiasi scopo legittimo, nei limiti della normativa sul trattamento dei dati, i termini del presente Contratto o di qualsiasi suo emendamento.

13.6 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 Codice Civile, risultando pregiudicato il rapporto di fiducia tra le Parti.

Art. 14 - Trasferimento diritti, cessione del Contratto e sub-appalto

14.1 Il presente Contratto ha carattere fiduciario e, pertanto, le Parti non possono cedere o trasferire o subappaltare lo stesso a terzi, senza il preventivo consenso scritto dell'altra Parte. Ogni Parte acconsente a che l'altra Parte possa cedere e/o trasferire in tutto o in parte i diritti e gli obblighi a lui pervenuti direttamente o indirettamente dalla firma del presente Contratto a un suo successore o ad una società collegata o a soggetti terzi, previa accettazione del cessionario di tutte le condizioni e i termini del presente Contratto. Qualsiasi trasferimento di diritti in assenza delle suddette condizioni sarà considerato nullo e mai avvenuto.

14.2 In caso di cambio di denominazione dell'Azienda non si renderà necessario l'emendamento alla presente convenzione. L'Azienda sarà comunque tenuto a notificare tempestivamente al Promotore tale cambio di denominazione.

Art. 15 - Oneri fiscali

15.1 Il presente Contratto viene sottoscritto con firma autografa. Il presente atto è soggetto a registrazione solo in caso di uso. Le spese di bollo sono a carico del Promotore e verranno assolte tramite bonifico bancario sul conto corrente dell'Agenzia delle Entrate, in linea con quanto previsto per il pagamento delle imposte dall'estero.

15.2 Ai sensi dell'art. 7 ter del DPR n. 633/1972 e successive modifiche, le prestazioni contrattuali saranno fatturate fuori campo IVA, per mancanza del presupposto della territorialità.

Art. 16 Legge regolatrice e Foro competente

16.1 La normativa applicabile al presente Contratto è quella dello Stato italiano.

16.2 Per tutte le eventuali controversie che dovessero sorgere in relazione all'interpretazione, applicazione ed esecuzione del presente Contratto, sarà competente, in via esclusiva, il Foro del luogo di esecuzione del Contratto, salvo l'impegno delle Parti ad esperire un preventivo tentativo di conciliazione in sede stragiudiziale.

Art. 17 Lingua adottata per il contratto

17.1 Il contratto è redatto in lingua italiana e soggiace al diritto dello Stato Italiano.

Per il Promotore

Medtronic Bakken Research Center B.V.

In assenza di Leo Kretzers M.Sc.

Vice President and General Manager

Charelle Ploum

Sr Finance Manager

Firma _____ Data _____

Per l'Azienda

Azienda ULSS 7 Pedemontana

Il Direttore Generale

Dott. Carlo Bramezza

Firma _____ Data _____

Per il Responsabile dello Studio

(Per presa visione ed accettazione degli obblighi)

Dr. Paolo Luca Lentini

Firma _____ Data 06/02/2023

Regione del Veneto - Azienda ULSS n.7
Presidio Ospedaliero Spoke Bassano
U.O.C. Nefrologia
Direttore dr. Paolo Luca Maria Lentini
cod. VI 6502 CH

Le Parti si danno reciprocamente atto che il presente Contratto è stato accettato in ogni sua parte e che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui agli artt. 1341 Codice Civile

Per il Promotore

Medtronic Bakken Research Center B.V.

In assenza di Leo Kretzers M.Sc.

Vice President and General Manager

Charelle Ploum

Sr Finance Manager

Firma _____ Data _____

Per l'Azienda,

Azienda ULSS7 Pedemontana

Il Direttore Generale

Dott. Carlo Bramezza

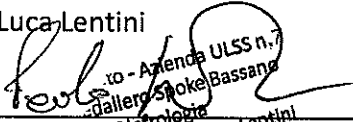
Firma _____ Data _____

Per presa visione ed accettazione

IL Responsabile dello Studio (P.I.)

Dr. Paolo Luca Lentini

Firma _____


P.O. - Azienda ULSS n. 7
P.O. - Ospedale di Bassano
U.O.C. Nefrologia
Dr. Paolo Luca Maria Lentini
cod. VI 6502 CH

Data _____

06/02/2023

ALLEGATO A – BUDGET ALLEGATO ALLA CONVENZIONE ECONOMICA

Si riportano di seguito indicazioni schematiche sulle informazioni da includere nel Budget allegato alla convenzione economica.

A1. Estremi di riferimento dello Studio

- Titolo Protocollo, Versione e data: Renal Care Solutions Product Surveillance Registry (PSR) Platform Base Clinical Investigation Plan, Version 2, 1MAR2021, comprensivo di:
 - o PSR Core Version 9, 19MAY2020
 - o Renal Care Solutions Appendix Version 2, 1MAR2021
- Promotore: Medtronic Bakken Research Center B.V., con sede in Endepolsdomein 5, 6229 GW Maastricht, Paesi Bassi
- Sperimentatore Principale: Dott. Paolo Luca Lentini
- E' previsto un limite massimo di 25 pazienti per il Centro. *L'arruolamento è di tipo competitivo*
- Durata dello studio: maggio 2032 (soggetto a modifiche dovute a modifiche del protocollo).

A2. Oneri e compensi

Parte 1 - Oneri fissi e Compenso per paziente incluso nello studio

Il corrispettivo pattuito per paziente eleggibile, valutabile e completato secondo il Protocollo e per il quale è stata compilata validamente la relativa CRF/eCRF, comprensivo di tutte le spese sostenute dall'Azienda per l'esecuzione del presente Studio e dei costi a compensazione di tutte le attività a essa collegate, è stimato pari a € 1.774,00 per paziente (IVA non applicabile ai sensi dell'art. 7 ter. D.P.R. n. 633/72)

Form Title /CRF	Amount
Enrollment	€ 135
Baseline	€ 85
Procedure	€ 70
Catheter Treatment	€ 45
System Modification	€ 55
Hemodialysis Machine Treatment	€ 60
Laboratory Results	€ 30

Adverse Event (Non-Serious)	€ 80
Adverse Event (Serious)	€ 145
Device Deficiency	€ 65
Exit	€ 90

Prima del pagamento del compenso il Promotore dovrà ricevere le schede di raccolta dati (CRF) completate, a significare quanto segue:

- a) Tutti i dati richiesti siano forniti;
- b) Le CRF siano sottoscritte dal Responsabile dello Studio o da un componente autorizzato dell'Azienda;
- c) Le CRF siano conformi al Protocollo di Studio (ad es., i pazienti soddisfano i criteri di inclusione/esclusione, gli arruolamenti sono stati effettuati entro le finestre di arruolamento, etc.);
- d) I Pazienti siano arruolati entro la finestra temporale concordata per l'arruolamento.

A 3. Copertura assicurativa:

- Le Parti riconoscono che, trattandosi di studio osservazionale, non è necessario stipulare specifica polizza assicurativa per la responsabilità civile verso i pazienti, la cui copertura ricade nel programma di gestione del rischio nell'ambito della normale pratica clinica.

A4. Liquidazione e fatture

- Il compenso deve essere liquidato entro 30 giorni dalla ricezione della fattura.
- La fattura deve essere emessa con cadenza prevista *trimestrale* secondo quanto maturato nel periodo di riferimento, sulla base di apposita richiesta di emissione fattura da parte del Promotore.
- Dettagli del conto dell'Azienda:

Titolare del conto: AZIENDA ULSS N.7 PEDEMONTANA

numero di conto /IBAN: IT44J0200860165000040458253

Banca: Unicredit S.p.a., via Parolini 93, Bassano del Grappa (VI)

Codice Orientamento / swift: UNCRITM1M62

ALLEGATO B – GLOSSARIO RELATIVO ALLA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI

- **Dato personale** - qualsiasi informazione riguardante una persona fisica identificata o identificabile (“interessato”); si considera identificabile la persona fisica che può essere identificata, direttamente o indirettamente, con particolare riferimento a un identificativo come il nome, un numero di identificazione, dati relativi all'ubicazione, un identificativo online o a uno o più elementi caratteristici della sua identità fisica, fisiologica, genetica, psichica, economica, culturale o sociale;
- **Trattamento** - qualsiasi operazione o insieme di operazioni, compiute con o senza l'ausilio di processi automatizzati e applicate a dati personali o insiemi di dati personali, come la raccolta, la registrazione, l'organizzazione, la strutturazione, la conservazione, l'adattamento o la modifica, l'estrazione, la consultazione, l'uso, la comunicazione mediante trasmissione, diffusione o qualsiasi altra forma di messa a disposizione, il raffronto o l'interconnessione, la limitazione, la cancellazione o la distruzione;
- **Pseudonimizzazione** - il trattamento dei dati personali tale che i dati non possano più essere attribuiti a un interessato specifico senza l'utilizzo di informazioni aggiuntive, a condizione che tali informazioni aggiuntive siano conservate separatamente e soggette a misure tecniche e organizzative intese a garantire che tali dati personali non siano attribuiti a una persona fisica identificata o identificabile;
- **Titolare del trattamento** - la persona fisica o giuridica, l'autorità pubblica, il servizio o altro organismo che, singolarmente o insieme ad altri, determina le finalità e i mezzi del trattamento di dati personali; quando le finalità e i mezzi di tale trattamento sono determinati dal diritto dell'Unione o degli Stati membri, il titolare del trattamento o i criteri specifici applicabili alla sua designazione possono essere stabiliti dal diritto dell'Unione o degli Stati membri;
- **Responsabile del trattamento** - la persona fisica o giuridica, l'autorità pubblica, il servizio o altro organismo che tratta dati personali per conto del titolare del trattamento;
- **Consenso dell'interessato** - qualsiasi manifestazione di volontà libera, specifica, informata e inequivocabile dell'interessato, con la quale lo stesso manifesta il proprio assenso, mediante dichiarazione o azione positiva inequivocabile, che i dati personali che lo riguardano siano oggetto di trattamento;
- **Violazione dei dati personali** - la violazione di sicurezza che comporta accidentalmente o in modo illecito la distruzione, la perdita, la modifica, la divulgazione non autorizzata o l'accesso ai dati personali trasmessi, conservati o comunque trattati;
- **Dati relativi alla salute** - i dati personali attinenti alla salute fisica o mentale di una persona fisica, compresa la prestazione di servizi di assistenza sanitaria, che rivelano informazioni relative al suo stato di salute;
- **Dati genetici** - i dati personali relativi alle caratteristiche genetiche ereditarie o acquisite di una persona fisica che forniscono informazioni univoche sulla fisiologia o sulla salute di detta persona fisica, e che risultano in particolare dall'analisi di un campione biologico della persona fisica in questione;
- **Campione biologico** - ogni campione di materiale biologico da cui possano essere estratti dati genetici caratteristici di un individuo;
- **Sponsor/Promotore** - la persona, società, istituzione oppure organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare uno Studio clinica;

- **CRO** – organizzazione di ricerca a Contratto alla quale lo sponsor può affidare una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione clinica;
- **Monitor** – il responsabile del monitoraggio dello Studio individuato dallo sponsor;
- **Auditor** – il responsabile della esecuzione della verifica sulla conduzione dello Studio, come parte integrante della assicurazione di qualità, individuato dallo sponsor.