

REGIONE DEL VENETO



ULSS7
PEDEMONTANA

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

N. 626 DEL 11/04/2023

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. EDDI FREZZA

OGGETTO: AUTORIZZAZIONE ALLA SPERIMENTAZIONE CLINICA FOR PROFIT DAL TITOLO “STUDIO DI ESTENSIONE A LUNGO TERMINE (LTE) PER CARATTERIZZARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA DI DANICOPAN COME TERAPIA AGGIUNTIVA A UN INIBITORE DEL COMPONENTE 5 DEL COMPLEMENTO (C5I) IN PAZIENTI AFFETTI DA EMOGLOBINURIA PAROSSISTICA NOTTURNA (EPN) PRECEDENTEMENTE TRATTATI CON DANICOPAN IN UNO STUDIO CLINICO SPONSORIZZATO DA ALEXION” - ALXN2040-PNH-303

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: 516/23

Il Dirigente, Direttore dell'U.O.C. 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 ULSS 7 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 28/5/2014, il Regolamento aziendale sulla gestione delle sperimentazioni cliniche profit e no-profit, comprensivo anche della regolamentazione dei fondi per la gestione della ricerca con determinazione delle quote dei fondi stessi e fissazione dei criteri per l'attribuzione dei compensi;
- con deliberazione n. 1684 del 09.09.2022 sono stati aggiornati i componenti del Nucleo per la Ricerca Clinica Aziendale (N.R.C.) ai sensi della DGRV n. 2174 del 23.12.2016.

Rilevato che:

- con nota pervenuta al ns. prot. n. 41140 del 5.05.2022, la società IQVIA RDS Italy S.r.l. (“CRO”), per conto del Promotore, Alexion Pharmaceuticals Inc, ha richiesto al Comitato Etico di Vicenza la pertinente autorizzazione ad effettuare la sperimentazione clinica dal titolo “Studio di estensione a lungo termine (LTE) per caratterizzare la sicurezza e l'efficacia di Danicopan come terapia aggiuntiva a un inibitore del componente 5 del complemento (C5i) in pazienti affetti da emoglobinuria parossistica notturna (EPN) precedentemente trattati con Danicopan in uno studio clinico sponsorizzato da Alexion”:

SCHEDA STUDIO CLINICO

Titolo	Autorizzazione all'esecuzione della sperimentazione clinica su medicinali for – profit di fase 3: “Studio di estensione a lungo termine (LTE) per caratterizzare la sicurezza e l'efficacia di danicopan come terapia aggiuntiva a un inibitore del componente 5 del complemento (C5i) in pazienti affetti da emoglobinuria parossistica notturna (EPN) precedentemente trattati con danicopan in uno studio clinico sponsorizzato da Alexion”
Protocollo	ALXN2040-PNH-303
Strutture interessate	U.O.C. Oncoematologia – Ospedale di Bassano UOC Laboratorio Analisi UOC Farmacia Ospedale di Bassano UOS Farmacia con Unità Farmaci Antiblastici Ospedale di Santorso

Sperimentatori	Dr Eros Di Bona
Co – sperimentatori	Dr ssa Stamatia Ziampiri – Dirigente Medico Dr.ssa Anna Artuso – Dirigente Medico
Promotore	Alexion Pharmaceuticals Inc, 121 Seaport Boulevard Boston 02210 Stati Uniti
CRO	IQVIA RDS Italy srl, con sede legale in via F. Filzi, 29 Milano
Centro Coordinatore	Fondazione IRCCCS CA'Grande Ospedale Maggiore Policlinico – Dott.ssa Wilma Barcellini

- è stato individuato, quale Responsabile della sperimentazione clinica presso questa Azienda, il dr. Eros Di Bona –Direttore dell'U.O.C. Oncoematologia – Ospedale di Bassano;
- con nota del 28.04.2022 al ns prot. n. 76183/2022, il dr. Eros Di Bona ha chiesto la valutazione e l'autorizzazione allo svolgimento dello studio suddetto.

Tenuto conto che:

- il N.R.C. Aziendale in data 29.08.2022, nella sua composizione prevista dalla deliberazione 316/2017, nelle more del suo aggiornamento intervenuto in data 09.09.2022, 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 06.09.2022, nota ns. prot. 80190 del 14.09.2022, ha espresso, esaminata la documentazione, il proprio parere favorevole alla conduzione dello studio clinico in oggetto presso l'U.O.C. Oncoematologia – Ospedale di Bassano, *“subordinato al parere favorevole unico del Centro Coordinatore”*, che si è espresso il 13.09.2022;
- il Comitato Etico per le sperimentazioni Cliniche della Provincia di Vicenza (CESC), acquisito il suddetto parere, si è pertanto nuovamente riunito e, in occasione della seduta del 13.12.2022, al ns. prot. 3510 del 16.01.2023, ha preso *“atto delle risposte alle richieste del CESC del 6.09.2022, del parere unico favorevole del Centro Coordinatore e del foglio informativo e modulo di consenso per la ricerca scientifica futura aggiornato con le modifiche richieste”*;
- trattasi di uno studio for-profit, sperimentale con farmaco, e in particolare di studio di estensione a lungo termine (LTE), in aperto, a braccio singolo, che arruolerà pazienti affetti da emoglobinuria parossistica notturna (EPN), che hanno completato la partecipazione a studi clinici, sponsorizzati da Alexion, con Danicopam come terapia aggiuntiva a un trattamento con un inibitore del componente 5 del complemento (C5i);
- tale ricerca si propone di caratterizzare la sicurezza e l'efficacia di Danicopan, come terapia aggiuntiva a C5i in pazienti affetti da ENP precedentemente trattati con Danicopan in studio clinico sponsorizzato;
- lo studio prevede l'arruolamento di circa n. 100 pazienti, circa n. 10 in Italia e n. 2 pazienti presso l'AULSS 7;
- trattandosi di studio interventistico è prevista una copertura assicurativa per RCT derivante da sperimentazioni cliniche, a carico della società Alexion Pharmaceuticals Inc, come da Determinazione dell'AIFA del 20 marzo 2008, in particolare è stata stipulata con la Compagnia Chubb la polizza n. ITLSCQ58554;
- l'introito totale per paziente arruolato, completato e valutabile, corrisponde ad € 5.248,00 (+IVA se dovuta), per un totale di circa 2 pazienti (per ulteriori dettagli si rinvia all'accordo allegato alla presente proposta);
- il Contratto per la gestione degli aspetti economici inerenti la sperimentazione clinica, allegato alla presente proposta di deliberazione, di cui è parte integrante e sostanziale, è redatto secondo la normativa vigente in materia ed è pervenuto nella sua versione definitiva al ns prot. 28716 del

31.03.2023;

- l'attività inerente lo studio in argomento sarà svolta, ai sensi dell'art.15 del Regolamento Aziendale per lo svolgimento delle sperimentazioni (deliberazione del Direttore Generale n. 1477/2022), 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 l'effettuazione dello studio clinico for-profit "Studio di estensione a lungo termine (LTE) per caratterizzare la sicurezza e l'efficacia di danicopan come terapia aggiuntiva a un inibitore del componente 5 del complemento (C5i) in pazienti affetti da emoglobinuria parossistica notturna (EPN) precedentemente trattati con Danicopan in uno studio clinico sponsorizzato da Alexion" presso l'U.O.C. Oncoematologia – Ospedale di Bassano il cui sperimentatore principale è il dr. Eros Di Bona e di approvare il contratto con la Società IQVIA RDS Italy srl Contract Research Organization – CRO, che agisce nell'interesse di Alexion Pharmaceuticals Inc., 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 6.09.2022, così come confermato nella seduta del 13.12.2022, ha espresso parere favorevole in ordine alla conduzione dello studio clinico "Studio di estensione a lungo termine (LTE) per caratterizzare la sicurezza e l'efficacia di Danicopan come terapia aggiuntiva a un inibitore del componente 5 del complemento (C5i) in pazienti affetti da emoglobinuria parossistica notturna (EPN) precedentemente trattati con Danicopan in uno studio clinico sponsorizzato da Alexion- ALXN2040-PNH-303", come da documentazione agli atti del presente provvedimento;

2. di autorizzare, per quanto in premessa illustrato, lo svolgimento dello studio sotto la diretta Responsabilità dello Sperimentatore Principale dr Eros Di Bona, Direttore dell'U.O.C. Oncoematologia – Ospedale di Bassano;
3. di dare atto che sia il dr. Eros di Bona, la dr.ssa Stamatia Ziampiri e la dr.ssa Anna Artusa, co – sperimentatori Dirigenti Medici, nonché la dr.ssa Gaio Denise in qualità di Infermiera, coinvolta nello studio, sono autorizzati a svolgere l'attività di ricerca in orario aggiuntivo oltre a quello istituzionalmente dovuto, così come previsto dall'art.15 del Regolamento aziendale sulla gestione delle sperimentazioni cliniche (deliberazione n. 1477/2022);
4. di stabilire che lo studio clinico dovrà essere eseguito secondo quanto previsto dal Protocollo di studio, allegato alla presente deliberazione di cui è parte integrante e sostanziale e secondo quanto previsto dalla normativa vigente in ambito di sperimentazioni e dalle norme di buona pratica clinica (GCP);
5. di approvare il contratto tra l'Azienda ULSS7 Pedemontana e la società IQVIA RDS Italy S.r.l, allegato alla presente deliberazione di cui è parte integrante e sostanziale;
6. di precisare che l'introito totale per paziente arruolato, completato e valutabile è pari ad € 5.248,00 (+ I.V.A se dovuta), ovvero complessivi € 10.496,00 (+ I.V.A se dovuta) per 2 pazienti;
7. di dare atto che ai sensi dell'art.8 del Regolamento aziendale sulla gestione delle sperimentazioni cliniche (deliberazione n. 1477/2022):
 - a) il Responsabile della Sperimentazione durante il corso dello studio è tenuto a comunicare al CESC, per il tramite del NRC, le informazioni necessarie a consentire il periodico aggiornamento sull'andamento della ricerca, ogni evento o reazione avversa, l'interruzione anticipata di uno studio, con l'indicazione dettagliata dei motivi e degli eventuali risultati parziali ottenuti
 - b) lo Sperimentatore si impegna a fornire annualmente al CESC un rapporto scritto sullo stato di avanzamento dello studio (monitoraggio periodico) e una relazione analitica alla conclusione dello studio e pubblicazione se previsto;
8. di dare atto che dall'esecuzione del predetto studio non deriverà nessun onere aggiuntivo di spesa in capo all'Azienda ULSS7 Pedemontana;
9. di incaricare l'U.O. proponente di pubblicare la presente deliberazione nella sezione Amministrazione Trasparente del sito istituzionale, ai sensi dell'art. 23, lettera d) del D.L.vo 14 marzo 2013 n. 33;
10. 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.

TITLE PAGE

Protocol Title: A Long-term Extension (LTE) Study to Characterize the Safety and Efficacy of Danicopan as an Add-on Therapy to a Complement Component 5 Inhibitor (C5i) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Previously Treated with Danicopan in an Alexion-sponsored Clinical Study.

Protocol Number: ALXN2040-PNH-303

Compound: Danicopan (ALXN2040)

Study Phase: Phase 3

Short Title: A Long-term Safety and Efficacy Study of Danicopan as an Add-on Therapy to C5i in Patients with PNH.

Sponsor Name: Alexion Pharmaceuticals, Inc. **Legal Registered Address:** Alexion Pharmaceuticals, Inc., 121 Seaport Boulevard, Boston MA, 02210, USA

Regulatory Agency Identifier Number(s)

Registry	ID
IND	127367
EudraCT	2021-004253-22

Release Date: 13 Sep 2021

Sponsor Signatory:

DocuSigned by:
Sally Dy
 Signer Name: Sally Dy
Signing Reason: I approve this document
Signing Time: 14-Sep-2021 | 20:22:18 EDT
12CC6B98C1C541818C2DFED360797DE7

14-Sep-2021 | 20:22:36 EDT

Sally Dy, M.D.
Medical Director, Clinical Development Sciences

Date

Medical Monitor Name and Contact Information will be provided separately.

INVESTIGATOR'S AGREEMENT

I have read the study protocol and agree to conduct the study in accordance with this protocol, all applicable government regulations, the principles of the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E6 Guideline for Good Clinical Practice (GCP), and the principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki. I also agree to maintain the confidentiality of all information received or developed in connection with this protocol.

Printed Name of Investigator

Signature of Investigator

Date

TABLE OF CONTENTS

TITLE PAGE	1
INVESTIGATOR'S AGREEMENT	2
TABLE OF CONTENTS.....	3
LIST OF TABLES	7
LIST OF FIGURES	7
1. PROTOCOL SUMMARY.....	8
1.1. Synopsis	8
1.2. Schema.....	10
1.3. Schedule of Assessments	11
2. INTRODUCTION	14
2.1. Study Rationale.....	14
2.2. Background.....	14
2.2.1. Disease Background	14
2.2.2. Treatments and Unmet Medical Need	15
2.2.3. Danicopan (ALXN2040)	16
2.3. Benefit/Risk Assessment	16
2.3.1. Benefit Assessment.....	16
2.3.2. Risk Assessment	16
2.3.2.1. Coronavirus Disease 2019	17
2.3.3. Overall Benefit: Risk Conclusion.....	17
3. OBJECTIVES AND ENDPOINTS	18
4. STUDY DESIGN	19
4.1. Overall Design	19
4.2. Scientific Rationale for Study Design	20
4.3. Justification for Dose.....	20
4.4. End of Study Definition.....	20
5. STUDY POPULATION	21
5.1. Inclusion Criteria	21
5.2. Exclusion Criteria	21
5.3. Lifestyle Considerations	21
5.4. Screen Failures.....	21

6.	STUDY INTERVENTION	22
6.1.	Study Intervention Administered.....	22
6.1.1.	Danicopan Packaging and Labeling	22
6.2.	Preparation/Handling/Storage/Accountability.....	22
6.3.	Measures to Minimize Bias: Randomization and Blinding.....	23
6.4.	Danicopan Compliance.....	23
6.5.	Concomitant Therapy	24
6.5.1.	Background C5 Inhibitor Therapy.....	24
6.5.2.	Vaccines.....	24
6.5.3.	Transfusion Guidelines During the Study	25
6.6.	Dose Modification & Interruption	25
6.6.1.	Missed Doses	26
6.6.2.	Dose Interruptions	26
6.6.3.	Permanent Dose Discontinuation	26
6.7.	Intervention After the End of the Study	26
7.	DISCONTINUATION OF STUDY INTERVENTION AND PATIENT DISCONTINUATION/WITHDRAWAL	28
7.1.	Discontinuation of Danicopan	28
7.2.	Dose Taper.....	29
7.2.1.	Follow-up Period	30
7.3.	Patient Discontinuation/Withdrawal from the Study.....	30
7.4.	Lost to Follow-up	31
8.	STUDY ASSESSMENTS AND PROCEDURES.....	32
8.1.	Efficacy Assessments	32
8.1.1.	Disease-Related Laboratory Parameters.....	32
8.1.2.	Transfusion Avoidance	32
8.1.3.	Patient-Reported Outcome Measures	32
8.2.	Safety Assessments.....	33
8.2.1.	Physical Examinations.....	33
8.2.2.	Vital Signs	33
8.2.3.	Clinical Safety Laboratory Assessments	34
8.2.4.	Pregnancy	34
8.2.5.	Patient Safety Card	35

8.3.	Adverse Events and Serious Adverse Events	35
8.3.1.	Time Period and Frequency for Collecting AE and SAE Information.....	35
8.3.2.	Method of Detecting AEs and SAEs	35
8.3.3.	Follow-up of AEs and SAEs.....	36
8.3.4.	Regulatory Reporting Requirements for SAEs.....	36
8.4.	Treatment of Overdose	36
8.5.	Pharmacokinetics	37
8.6.	Pharmacodynamics	37
8.7.	Genetics	37
8.8.	Biomarkers.....	37
8.9.	Immunogenicity Assessments	37
8.10.	Health Economics Data and/or Medical Resource Utilization	37
8.11.	Other Assessments and Procedures	37
8.12.	Remote Visit Options in Times of Emergency.....	38
9.	STATISTICAL CONSIDERATIONS	39
9.1.	Statistical Hypotheses.....	39
9.1.1.	Primary Hypothesis	39
9.2.	Sample Size Determination	39
9.3.	Populations for Analyses	39
9.4.	Statistical Analyses.....	39
9.4.1.	Primary Analysis	39
9.4.2.	Secondary Analyses.....	39
9.4.3.	Pharmacokinetic/Pharmacodynamic/Biomarker Analysis	39
9.4.4.	Efficacy Analyses	40
9.4.5.	Safety Analyses	40
9.5.	Interim Analyses.....	40
9.6.	Data Monitoring Committee.....	40
10.	SUPPORTING DOCUMENTATION AND OPERATIONAL CONSIDERATIONS.....	41
10.1.	Regulatory, Ethical, and Study Oversight Considerations	41
10.1.1.	Regulatory and Ethical Considerations	41
10.1.2.	Financial Disclosure	41
10.1.3.	Informed Consent Process	42

10.1.4.	Data Protection	42
10.1.5.	Dissemination of Clinical Study Data	43
10.1.6.	Data Quality Assurance	43
10.1.7.	Source Documents	44
10.1.8.	Study and Site Start and Closure	44
10.1.9.	Publication Policy	45
10.1.10.	Good Clinical Practice Compliance.....	46
10.2.	Clinical Laboratory Tests	47
10.3.	Adverse Events: Definitions and Procedures for Recording, Evaluating, Follow-up, and Reporting.....	49
10.3.1.	Definition of AE	49
10.3.2.	Definition of SAE	50
10.3.3.	Recording and Follow-Up of AE and/or SAE	51
10.3.4.	Reporting of SAEs	52
10.4.	Contraceptive Guidance and Collection of Pregnancy Information.....	53
10.4.1.	Definitions	53
10.4.2.	Contraception Guidance	53
10.4.2.1.	Guidance for Female Patients.....	54
10.4.2.2.	Guidance for Male Patients	55
10.4.3.	Collection of Pregnancy Information	55
10.4.3.1.	Male Patients with Partners Who Become Pregnant	56
10.4.3.2.	Female Patients Who Become Pregnant.....	56
10.5.	Biomarkers.....	57
10.6.	Patient-Reported Outcome Instruments.....	58
10.6.1.	FACIT-Fatigue Subscale Version 4.....	58
10.6.2.	EORTC Quality-of-Life Questionnaire (EORTC-QLQ-C30).....	59
10.7.	COVID-19 Risk Assessment	61
10.8.	COVID-19 Vaccine Risk Assessment.....	63
10.9.	Abbreviations.....	64
11.	REFERENCES	66

LIST OF TABLES

Table 1:	Schedule of Assessments	11
Table 2:	Objectives and Endpoints	18
Table 3:	Danicopan	22
Table 4:	Danicopan Taper Schedule	30
Table 5:	Laboratory Assessments	47
Table 6:	Potential Risks and Mitigation Measures due to COVID-19	61
Table 7:	Potential Risks and Mitigation Measures due to COVID-19 Vaccine	63
Table 8:	Abbreviations and Specialist Terms	64

LIST OF FIGURES

Figure 1:	Study Design Schematic	10
Figure 2:	Complement Pathways in PNH (EVH and IVH)	15

1. PROTOCOL SUMMARY

1.1. Synopsis

Protocol Title: A Long-term Extension (LTE) Study to Characterize the Safety and Efficacy of Danicopan as an Add-on Therapy to a Complement Component 5 Inhibitor (C5i) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Previously Treated with Danicopan in an Alexion-sponsored Clinical Study.

Short Title: A Long-term Safety and Efficacy Study of Danicopan as an Add-on Therapy to C5i in Patients with PNH.

Rationale: The purpose of this LTE study is to characterize the safety and efficacy of danicopan as an add-on therapy to C5i in patients with PNH who were previously treated with danicopan in an Alexion-sponsored clinical study.

Objectives and Endpoints

Objective	Endpoints
Primary	
To characterize the long-term safety of treatment with danicopan as an add-on therapy to a complement component 5 inhibitor (C5i)	Incidence of treatment-emergent adverse events (TEAEs) and serious TEAEs
Secondary	
To characterize long-term efficacy of danicopan as an add-on therapy to a C5i	- Change in hemoglobin (Hgb) values over time - Change in absolute reticulocyte count over time - Change in lactate dehydrogenase (LDH) over time - Proportion of patients with LDH $\leq 1.5 \times$ upper limit of normal (ULN) over time - Proportion of patients with transfusion avoidance (TA), defined as patients who remain transfusion-free and do not require transfusion as per protocol-specified guidelines
To characterize the long-term effect of treatment with danicopan as an add-on therapy to a C5i on Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue scores and on European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire (EORTC-QLQ-C30) scores	- Change in FACIT-Fatigue scores over time - Change in EORTC-QLQ-C30 scores over time
To further characterize the safety of danicopan as an add-on therapy to a C5i	- Change in safety laboratory parameters over time - TEAEs leading to discontinuation

Overall Design

This is a single arm LTE study that will enroll patients with PNH who have completed participation in Alexion-sponsored clinical studies with danicopan as an add-on therapy to a C5i. Eligible patients must complete all study assessments on the parent protocol before starting this study. All patients entering this study will receive danicopan as an add-on to a background C5i therapy. The only allowed C5i therapies are eculizumab and ravulizumab.

The total duration of the study will be up to 3 years. Patients who, in the opinion of the Investigator, are receiving benefit from danicopan will be offered the option to be enrolled directly into this study from the parent study, without dose tapering or treatment interruption.

The patient will receive their last dose of danicopan from the parent study the night prior to Day 1 of this LTE study and will continue daily treatment with danicopan together with their background C5i therapy. There is no formal Screening or Eligibility Visit. For each patient, the Investigator should make the decision whether participation in this extension study would be appropriate, approximately 1 month prior to the End of Treatment Visit in the parent protocol and communicate this decision to the Medical Monitor. The End of Treatment Visit on the parent protocol will be Day 1 (Week 1) of this study. Data collected as part of the final visit for the parent protocol may be entered as the Day 1 data for this study as appropriate. Safety and efficacy monitoring will be conducted for this study.

During the first 24 weeks in this LTE study, patients will be followed up every 8 weeks. For the remainder of the study, patients will be followed up every 16 weeks. Following the last dose of danicopan in this study, all patients will complete the End of Treatment (ET) Visit assessments. Patients that discontinue danicopan and do not transition onto commercially available danicopan will have a 6-day Taper Period and a Follow-up Visit 30 (+ 7) days after the last danicopan dose. Patients that transition to commercially available danicopan will not be required to complete the dosing Taper Period Visits or the Follow-up Visit.

A patient is considered to have completed the study if he or she has completed all study visits per the Schedule of Assessments (SoA). Patients can withdraw from the study at any time. In this case, the patients are required to complete the assessments of the ET Visit, complete the 6-day danicopan Taper Period, and complete a Follow-up Visit approximately 30 (+ 7) days after receiving the last dose of danicopan. The end-of-study (EOS) is defined as the date the last patient completes the last visit as shown in the SoA. Patients who terminate the study to receive commercial danicopan, will be considered to have completed the study.

Disclosure Statement: This is a single arm LTE study.

Number of Patients: Approximately 100 patients will be enrolled in this study.

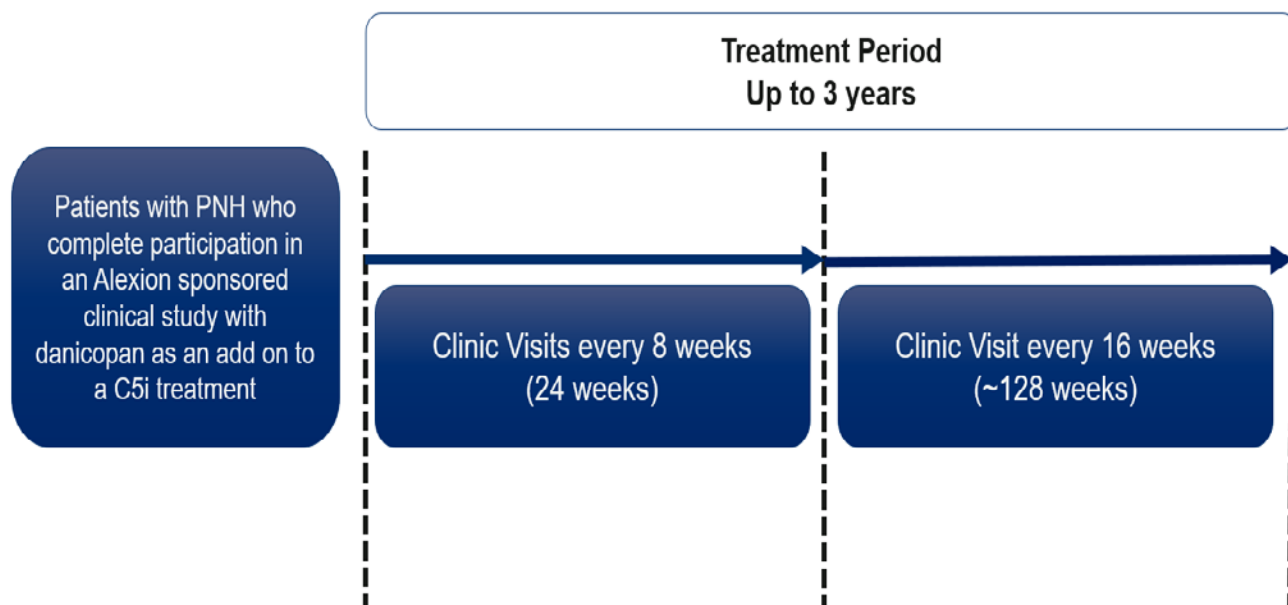
Note: “Enrolled” means a patient’s agreement to participate in a clinical study following completion of the informed consent process and satisfying inclusion/exclusion criteria.

Intervention Groups and Duration: Eligible patients who, in the opinion of the Investigator, are receiving benefit from danicopan will be offered the option to be enrolled directly into this study without treatment interruption from the parent study. The study total duration will be up to 3 years or until: 1) danicopan is commercially available in their country; or 2) the development of danicopan as a potential therapy for PNH is terminated; or 3) the therapy is no longer tolerated or effective; or 4) in the opinion of the Investigator, another treatment option is available; or 5) another appropriate access avenue to danicopan available; or 6) the study is terminated by the Sponsor; whichever is earlier.

Data Monitoring Committee: No

1.2. Schema

Figure 1: Study Design Schematic



Abbreviation: C5i = complement component 5 inhibitor, PNH = paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

1.3. Schedule of Assessments

Table 1: Schedule of Assessments

Procedure	Day -1 ²	Treatment Period					Taper Period ¹		Follow-up ¹ (30 [+7] days After Last Dose of Danicopan)
		Day 1	Week 8 (± 7 days)	Week 16 (± 7 days)	Week 24 (± 7 days)	Week 40 up to ~Week 152 (Every 16 weeks ± 7 days) and End of Treatment (ET) ³	Day 3	Day 6	
Informed consent	X								
Inclusion and exclusion criteria	X								
Demography		X							
Physical examination including height and weight ⁴		X	X	X	X	X			X
Recent medical history (new history since consenting to parent protocol)		X							
Urine pregnancy test (WOCBP only) ⁵		X	X	X	X	X			X
Laboratory assessments (hematology, chemistry, and urinalysis) ⁶		X	X	X	X	X			X
LDH, D-dimer, coagulation		X	X	X	X	X			X
Vital signs ⁷		X	X	X	X	X			X
Danicopan dispensation/ accountability ⁸		X	X	X	X	X			X ⁹
Safety card review		X	←-----→						X

Table 1: Schedule of Assessments

Procedure	Day -1 ²	Treatment Period					Taper Period ¹		Follow-up ¹ (30 [+7] days After Last Dose of Danicopan)
		Day 1	Week 8 (± 7 days)	Week 16 (± 7 days)	Week 24 (± 7 days)	Week 40 up to ~Week 152 (Every 16 weeks ± 7 days) and End of Treatment (ET) ³	Day 3	Day 6	
AE review		X	←=====→						X
SAE review		X	←=====→						X
Concomitant medication review		X	←=====→						X
<i>Neisseria meningitidis</i> revaccination ¹⁰		X	←=====→						
PROs/QoLs (FACIT-Fatigue/ EORTC-QLQ-C30)		X ¹¹			X	X ¹²			X
RBC transfusion review		X	X	X	X	X	X	X	X
PK ¹³			←=====→						
PD/Biomarker ¹³			←=====→						

¹ Taper Visits and the Follow-up Visit (30 [± 7] days) are only required for patients that discontinue danicopan treatment. Patients that continue onto commercially available danicopan must complete ET Assessments but will not require have the Taper or Follow-up Visits

² Day -1 is the day the patient took the last dose of danicopan in the parent study. There is no formal Screening or Eligibility Visit. For each patient, the Investigator should make the decision whether participation in this extension study would be appropriate, approximately 1 month prior to the ET Visit on the parent protocol and communicate this decision to the Medical Monitor. The last study day for the parent protocol will be Day -1 of this study. Data collected as part of the final visit on the parent protocol may be entered as the Day 1 data for this study as appropriate. Patients may be consented prior Day -1 while participating on the parent protocol or on Day 1. All required assessments from the parent protocol at ET must be completed.

³ Refer to Section 4.4 for definition of EOS and Section 6.7 for intervention after the EOS

⁴ A full physical examination should be done on Day 1 and EOS and ET. An abbreviated physical examination should be done at all other clinic visits.

⁵ Urine pregnancy test at Day 1 and for the duration of the study including follow-up must be done for WOCBP. Day 1 urine pregnancy test must be done predose and must be negative to continue. Any positive urine pregnancy test will be confirmed by a follow-up serum pregnancy test and result in discontinuation of study treatment. Serum follicle stimulating hormone, as needed, in women of nonchildbearing potential only.

⁶ Please refer to Section 10.2 for the list of hematology, chemistry, and urinalysis assessments required or reference the study Laboratory Manual.

⁷ Vital signs include systolic/diastolic blood pressure (seated/lying down), heart rate, and temperature.

- ⁸ Eculizumab/ravulizumab dose should follow the patients prescribed dose and schedule, as appropriate. Danicopan drug accountability must be documented within IRT and EDC.
- ⁹ For danicopan accountability only. Danicopan bottle return and accountability may be completed at any visit. All danicopan bottles and remaining drug must be returned at or prior to the Follow-up Visit 30 days post last dose of danicopan.
- ¹⁰ Please see Section 6.5.2.
- ¹¹ PROs/QoL scales will be administered to patients before danicopan administration.
- ¹² Starting Week 40, PROs/QoLs will be collected at every other clinic visit.
- ¹³ PK, PD, and biomarker samples may be collected anytime during the study if deemed clinically necessary in response to a drug-related safety event or clinical deterioration as determined by the Investigator, and in discussion with the Medical Monitor. Actual sampling time and the most recent dose time prior to sample collection should be recorded, if feasible.
- Abbreviations: AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus disease 2019; EDC = electronic data capture; EORTC-QLQ-30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire; EOS = end of study; ET = end of treatment; FACIT-Fatigue = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; ICF = informed consent form; IRT = Interactive Response Technology; LDH = lactate dehydrogenase; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic; PRO = patient-reported outcome; QoL = quality-of-life; RBC = red blood cell; SAE = serious adverse event; WOCBP = women of child bearing potential

2. INTRODUCTION

Danicopan (ALXN2040), a small molecule, orally administered, factor D (FD) inhibitor, is being developed for the treatment of complement-mediated diseases, such as PNH. Factor D is a serine protease that catalyzes the cleavage of factor B (FB) into Ba and Bb, a rate-limiting step in the alternative pathway (AP) of complement, which allows the formation of the C3 convertase (C3bBb). The cleavage of complement component 3 (C3) and further amplification via the tick over mechanism, in the context of blockade of the complement cascade at C5 by eculizumab, allows C3 fragment accumulation on PNH-red blood cells (RBCs) that have survived membrane attack complex (MAC)-mediated intravascular hemolysis (IVH), marking (opsonizing) these PNH-RBCs for extravascular hemolysis (EVH). Although danicopan does not inhibit components specific to classical (CP) or lectin (LP) pathways, nor does it inhibit components of the terminal complement pathway, it will inhibit the AP-mediated amplification of complement activity initiated via the CP and LP ([Harboe, 2004](#)).

Treatment with danicopan is expected to address the unmet medical need in patients with PNH who are treated with anti-C5 monoclonal antibodies (mAbs) but continue to experience clinically evident EVH and is expected to offer a significant clinical improvement in these circumstances.

A detailed description of the chemistry, pharmacology, efficacy, and safety of danicopan is provided in the Investigator's Brochure.

2.1. Study Rationale

This LTE study is designed to continue to characterize the safety and efficacy of danicopan as an add-on therapy to a C5i in patients with PNH and who have completed participation in a prior Alexion study of danicopan as an add-on therapy to a C5i.

2.2. Background

2.2.1. Disease Background

PNH is an ultra-rare and life-threatening acquired hemolytic disorder caused by uncontrolled activation of the terminal complement pathway ([Brodsky, 2014](#); [Brodsky, 2015](#)). Estimates suggest that there is a worldwide prevalence of 1.59 per 100000 people, with approximately 1.3 new cases per million people per year ([Hill, 2007](#)).

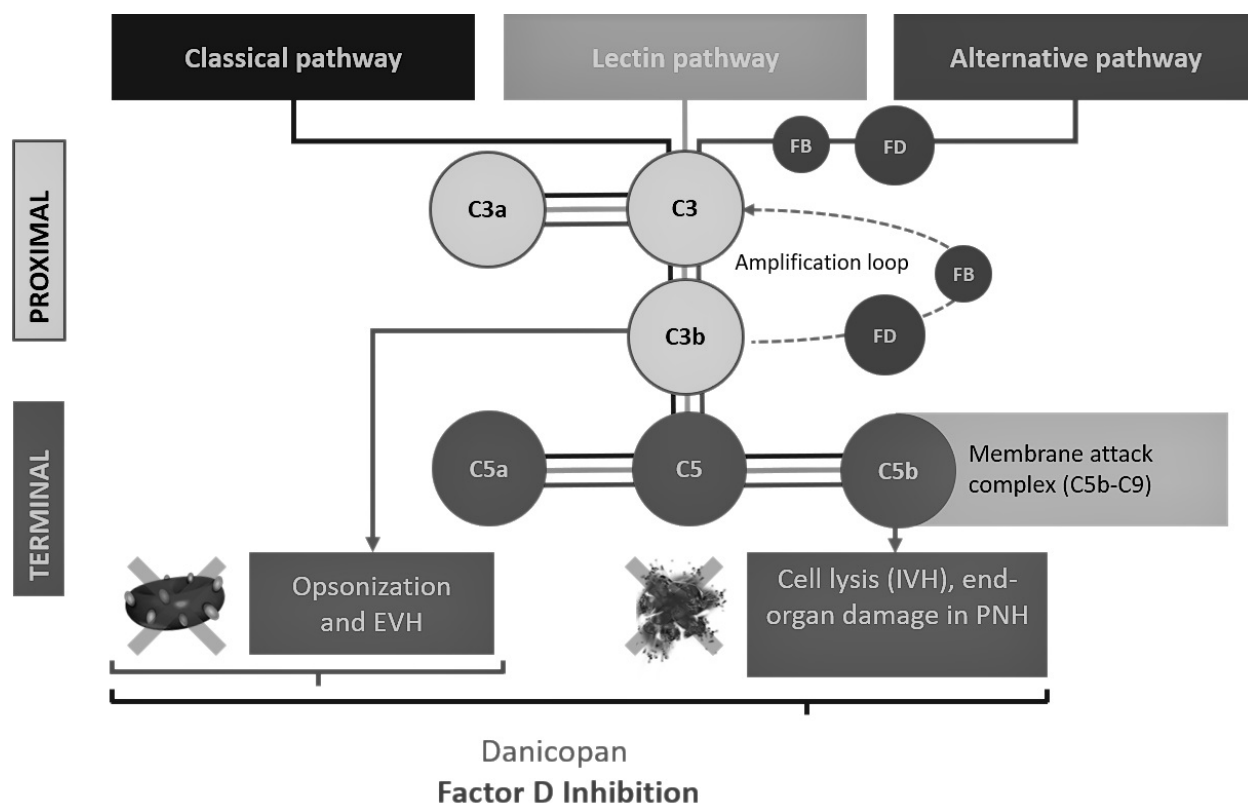
PNH is characterized by destruction of RBCs; hemolytic anemia), blood clots (thrombosis), impaired bone marrow function, and a risk of developing leukemia. The disease evolves from the clonal expansion of hematopoietic stem cells that have a somatic mutation in the phosphatidylinositol N-acetylglucosaminyltransferase subunit A (*PIGA*) gene, resulting in the clonal loss of glycosylphosphatidylinositol anchored proteins, including the complement regulatory proteins CD55 and CD59, from the surface of mutant RBCs. This leaves the RBCs susceptible to complement-mediated intravascular hemolysis (IVH) – the typical clinical hallmark of PNH ([Schubert, 2015](#)). In addition to anemia requiring frequent transfusion, this condition has other serious sequelae related to the liberation of intracellular hemoglobin (Hgb) and its consequent derangement of nitric oxide levels in the vasculature. These effects include an increased risk of thrombotic events as well as painful vascular crises.

2.2.2. Treatments and Unmet Medical Need

The only curative treatment for PNH is hematopoietic stem cell transplantation using allogeneic donors. Currently approved treatments for PNH are the humanized mAbs complement component 5 inhibitors (C5i) eculizumab (SOLIRIS®), ravulizumab (ULTOMIRIS®), and recently, in some countries, pegcetacoplan (Empaveli™), a C3 inhibitor. The two C5 inhibitors, eculizumab and ravulizumab, inhibit C5 in the terminal complement pathway and prevent formation of MAC and are effective in controlling IVH (Konar, 2017).

A subset of patients with PNH treated with C5i continue to be anemic and further experience EVH (Hill, 2010; McKinley, 2017; Notaro, 2018; Risitano, 2019). It has been proposed that the blockade of the complement cascade at C5 allows C3 fragment accumulation on PNH-RBCs that have survived MAC-mediated IVH, marking (opsonizing) these PNH-RBCs for EVH (Brodsky, 2017).

Figure 2: Complement Pathways in PNH (EVH and IVH)



Abbreviations: C3 = complement component 3; C5 = complement component 5; C9 = complement component 9; EVH = extravascular hemolysis; FB = factor B; FD = factor D; IVH = intravascular hemolysis;

PNH = paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

Source: Yuan, 2017; Lee, 2020; Data on File, Alexion Pharmaceuticals Inc., 2020.

Recently pegcetacoplan, a new agent for the treatment of patients with PNH has been approved in the US. Pegcetacoplan is a pegylated pentadecapeptide that targets C3 and it is administered subcutaneously twice weekly. A 16-week Phase 3 study of pegcetacoplan showed an adjusted mean increase of 3.84 g/dL with pegcetacoplan compared to eculizumab (95% CI, 2.33-5.34), however there was no statistically significant difference in change in baseline lactate

dehydrogenase (LDH) level compared to eculizumab at Week 16. About 10% of these patients developed breakthrough hemolysis with an elevated LDH to more than 3 times the upper limit of normal (ULN) range. This resulted in these patients switching back to eculizumab. There were also injection site reactions (37%), infections (29%), and diarrhea (22%) as the most common adverse events (AEs). This study showed that despite the inhibition of C3 in the upstream portion of the complement pathway, pegcetacoplan achieved suboptimal control of IVH in these patients as evidenced by the occurrence of breakthrough hemolysis ([Hillmen, 2021](#)).

An unmet medical need remains for a therapy that may adequately control EVH while maintaining adequate IVH control. This unmet need can potentially be addressed by adding a compound able to block the AP pathway of the complement cascade in combination with a C5i (ie, inhibiting FD).

2.2.3. Danicopan (ALXN2040)

Danicopan is a small molecule, oral FD inhibitor being developed for the treatment of complement-mediated diseases such as PNH. By inhibiting FD, danicopan targets the control point for the amplification loop of the complement cascade, blocking C3 convertase formation and therefore, significantly reducing the production of C3 cleavage fragments and downstream MAC formation.

2.3. Benefit/Risk Assessment

2.3.1. Benefit Assessment

Treatment with danicopan is expected to address the unmet medical need in patients with PNH who are treated with anti-C5 mAb but continue to experience clinically evident EVH (defined as: presence of anemia with Hgb ≤ 9.5 g/dL with absolute reticulocyte count $\geq 120 \times 10^9/L$ and at least 1 pRBC or whole blood transfusion within 6 months prior to the start of the study) and is expected to offer a clinically significant improvement in these circumstances without losing the IVH control offered by anti-C5 mAb. This has been demonstrated in the ongoing Phase 2 Study ACH471-101 by a near elimination of transfusion dependence and a sustained improvement of > 2 g/dL in Hgb values, as well as clinically meaningful improvements in reticulocytes, PNH-RBC clone size, LDH, bilirubin, and patient self-reported outcome scores, in patients with PNH receiving eculizumab ([Kulasekararaj, 2021](#)). Study ACH471-103 is an ongoing Phase 2 study to evaluate the safety and efficacy of long-term therapy with danicopan monotherapy in patients with PNH. A registrational, Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of danicopan as add-on therapy to an anti-C5 mAb (eculizumab or ravulizumab) in patients with PNH who have clinically evident EVH is also ongoing (Study ALXN2040-PNH-301).

2.3.2. Risk Assessment

There are 2 potential risks closely monitored in this clinical trial: *Neisseria meningitidis* (*N meningitidis*) infection and liver enzyme elevation.

Potential Risk of Clinical Significance	Summary of Data/Rationale for Risk	Mitigation Strategy
Danicopan		
Meningococcal infections	Patients receiving complement inhibitor therapy in general may have increased risk of infections, particularly <i>N meningitidis</i> .	Patients must be revaccinated against meningococcal infections as described in this protocol. Patients should be monitored for early signs of meningococcal infection and treated with appropriate antibiotics, if necessary. Patients must carry the Patient Safety Card at all time for quick disclosure of any potential signs or symptoms of infection. See Section 6.5.2 for more information on vaccinations and revaccinations.
Liver enzyme elevation	Hepatobiliary cholestasis was seen in dog toxicology studies and was characterized by icterus, elevated AST, ALT, ALP, GGT and TBIL (primarily direct bilirubin), with histological findings. Dose limiting toxicity of transient and self-limiting liver enzyme elevation was observed in healthy volunteer study at doses of 500 mg bid and 800 mg bid	Routine laboratory monitoring and strict stopping criteria are included ensuring prompt discontinuation of any patient with evidence of liver injury. See Section 7.3.

Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase, bid = twice daily; COVID-19 = coronavirus disease 2019; GGT = gamma glutamyltransferase; TBIL = total bilirubin

2.3.2.1. Coronavirus Disease 2019

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic is active in many countries at the time of this original protocol. Given this unique circumstance, specific consideration has been given to the risks and benefits of the study as they relate to COVID-19, and the global and local changes that exist as a result of the pandemic. This risk assessment for COVID-19 and COVID-19 vaccinations are described in Section 10.7 Section 10.8, respectively.

2.3.3. Overall Benefit: Risk Conclusion

Considering the measures taken to minimize risk to patients in this study, the potential risks identified in association with danicopan are justified by the anticipated benefits that may be afforded to patients with PNH.

More detailed information about the known and expected benefits and risks and reasonably expected AEs of danicopan may be found in the Investigator's Brochure.

3. OBJECTIVES AND ENDPOINTS

Table 2: Objectives and Endpoints

Objective	Endpoints
Primary	
To characterize the long-term safety of treatment with danicopan as an add-on therapy to a complement component 5 inhibitor (C5i)	Incidence of treatment-emergent adverse events (TEAEs) and serious TEAEs
Secondary	
To characterize the long-term efficacy of danicopan as an add-on therapy to a C5i	- Change in hemoglobin (Hgb) values over time - Change in absolute reticulocyte count over time - Change in lactate dehydrogenase (LDH) over time - Proportion of patients with LDH $\leq 1.5 \times$ upper limit of normal (ULN) over time - Proportion of patients with transfusion avoidance (TA), defined as patients who remain transfusion-free and do not require transfusion as per protocol-specified guidelines
To characterize the long-term effect of treatment with danicopan as an add-on therapy to a C5i on Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue scores and on European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire (EORTC-QLQ-C30) scores	- Change in FACIT-Fatigue scores over time - Change in EORTC-QLQ-C30 scores over time
To further characterize the safety of danicopan as an add-on therapy to a C5i	- Change in safety laboratory parameters over time - TEAEs leading to discontinuation

4. STUDY DESIGN

4.1. Overall Design

This is a single arm LTE study that will enroll patients with PNH who have completed participation in Alexion-sponsored clinical studies with danicopan as an add-on therapy to a C5i. Eligible patients must complete all study assessments on the parent protocol before starting this study. All patients entering this study will receive danicopan as an add-on to a background C5i therapy. The only allowed C5i therapies are eculizumab and ravulizumab.

The total duration of the study will be up to 3 years. Patients who, in the opinion of the Investigator, are receiving benefit from danicopan will be offered the option to be enrolled directly into this study from the parent study, without dose tapering or treatment interruption. Patients will receive their last dose of danicopan from the parent study the night prior to Day 1 of this LTE study and will continue daily treatment with danicopan together with their background C5i therapy. There is no formal Screening or Eligibility Visit. For each patient, the Investigator should make the decision whether participation in this extension study would be appropriate, approximately 1 month prior to the End of Treatment Visit in the parent protocol and communicate this decision to the Medical Monitor. The End of Treatment Visit on the parent protocol will be Day 1 (Week 1) of this study. Data collected as part of the final visit for the parent protocol may be entered as the Day 1 data for this study as appropriate. Safety and efficacy monitoring will be conducted for this study.

During the first 24 weeks in this LTE study, patients will be followed up every 8 weeks. For the remainder of the study, patients will be followed up every 16 weeks. Following the last dose of danicopan in this study, all patients will complete the ET visits assessments. Patients that discontinue danicopan and do not transition onto commercially available danicopan will have a 6-day Taper Period and a Follow-up Visit 30 (+ 7) days after the last danicopan dose. Patients that transition to commercially available danicopan will not be required to complete the dosing Taper Period Visits or the Follow-up Visit.

A patient is considered to have completed the study if he or she has completed all study visits per the SoA (Section 1.3). Patients can withdraw from the study at any time. In this case, the patients are required to complete the assessments of the ET Visit, complete the 6-day danicopan Taper Period, and complete a Follow-up Visit approximately 30 (+ 7) days after receiving the last dose of danicopan. The EOS is defined as the date the last patient completes the last visit as shown in the SoA (Section 1.3). Patients who terminate the study to receive commercial danicopan, will be considered to have completed the study.

It is expected that patients who enter this study will continue therapy until: 1) danicopan is commercially available in their country; or 2) the development of danicopan as a potential therapy for PNH is terminated; or 3) the therapy is no longer tolerated or effective; or 4) in the opinion of the Investigator, another treatment option is available; or 5) another appropriate access avenue to danicopan available; or 6) the study is terminated by the Sponsor; whichever is earlier.

4.2. Scientific Rationale for Study Design

The primary purpose of this study is to characterize the long-term safety and efficacy of danicopan administration as an add-on to a C5i in patients with PNH who were previously treated with danicopan in an Alexion-sponsored clinical study. Patients enrolling into this study from a parent Alexion study, have been on danicopan treatment and have completed the Extension Period from the parent study. These patients will continue to receive danicopan treatment in this study until therapy is readily available to them or danicopan development is discontinued.

4.3. Justification for Dose

Details regarding healthy volunteer dose-ranging studies can be found in the Investigator's Brochure. To date, in PNH patients, doses up to 200 mg three times per day (tid) have been studied in danicopan monotherapy Phase 2 Study ACH471-100 in addition to the ongoing danicopan Phase 2 Study ACH471-101, which continues to assess danicopan as an add-on to C5i treatment at doses ranging from 100 mg to 200 mg tid. These studies have demonstrated that doses up to 200 mg tid have been generally well tolerated with clinically significant improvements in Hgb, LDH levels, and patient-reported well-being. For the ongoing Phase 3 Study ALXN2040-PNH-301, doses of 150 mg tid to 200 mg tid are being used.

Patients will continue to receive danicopan at the dose level that they were receiving at the end of the parent study, either 150mg tid or 200mg tid. The maximum danicopan dose on this study will be 200 mg tid. Patients will continue to receive treatment with C5i according to their usual dose and schedule.

4.4. End of Study Definition

A patient is considered to have completed the study if:

- The patient has completed all periods of the study including the last scheduled procedure shown in the SoA (Section 1.3), or
- In the event the study is stopped early, the patient has completed all applicable periods of the study, including the ET Visit, or
- The patient initiates commercial danicopan because danicopan is registered or approved (in accordance with country-specific regulations).

The EOS is defined as the date the last patient completes the last visit as shown in the SoA (Section 1.3).

A patient is considered to have terminated early from the study if the patient discontinues danicopan treatment and does not transition to commercially available danicopan (See Section 7).

5. STUDY POPULATION

Prospective approval of protocol deviations to recruitment and enrollment criteria, also known as protocol waivers or exemptions, is not permitted.

5.1. Inclusion Criteria

Patients are eligible to be included in the study only if all of the following criteria apply:

1. All patients who completed their participation in an Alexion-sponsored clinical study with danicopan as an add-on to a C5i treatment.
2. Documentation of vaccination for *N meningitidis*: All patients must be revaccinated as per national vaccination guidelines or local practice for vaccination use with complement inhibitors.
3. Female patients of childbearing potential and male patients must follow protocol-specified contraception guidance as described in Section 10.4.
4. Patient is capable of giving signed informed consent as described in Section 10.1.3, which includes compliance with the requirements and restrictions listed in the informed consent form and in this protocol.

5.2. Exclusion Criteria

Patients are excluded from the study if any of the following criteria apply:

1. Patient has been permanently discontinued from danicopan in the parent study for any reason other than enrollment into this LTE study.
2. Any medical condition (eg, cardiac, pulmonary, renal, oncologic, or psychiatric) that, in the opinion of the Investigator, might interfere with participation in the study, pose any added risk to the patient, or confound the assessment of the patient.
3. Female patients who have a positive pregnancy test on Day 1.
4. Female patients who are pregnant, breastfeeding, or intending to conceive during the course of the study.

5.3. Lifestyle Considerations

This study has no lifestyle restrictions.

Clinic staff will instruct the patient how to take their medication at home and record the time they took each dose and whether or not the dose was taken with food. It is recommended that the first dose of the day be taken at the same time each morning; all doses should be taken approximately 15 to 30 minutes after completion of a meal or snack (see Section 6.4). Patients will be instructed to store danicopan at room temperature.

Patients will continue to receive C5i therapy at their usual location according to their usual dose and schedule for the entirety of the study.

5.4. Screen Failures

Not applicable.

6. STUDY INTERVENTION

“Study Intervention” in this protocol refers to danicopan.

6.1. Study Intervention Administered

For this study, the study intervention is danicopan and details are shown in [Table 3](#).

Table 3: Danicopan

Intervention Name	Danicopan
Type	Small molecule, factor D inhibitor
Dose Formulation	Tablet
Unit Dose Strength(s)	50 mg or 100 mg
Dosage Level(s)	50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg ¹
Route of Administration	Oral
Use	Experimental
IMP and NIMP	IMP
Sourcing	provided by Sponsor
Packaging and Labeling	Tablets are provided in blister packs and bottles
Other Names And Aliases	ALXN2040, ACH-0144471

¹ Patients will continue dosing at the dose level that they were receiving at the end of the parent study.
Abbreviations: IMP = investigational medicinal product; NIMP = non-investigational medicinal product

6.1.1. Danicopan Packaging and Labeling

At a minimum, danicopan will be labeled with:

1. The protocol number
2. Lot number/expiry date
3. Alexion name and address
4. Instructions for use and storage

Danicopan will be labeled according to the country’s regulatory requirements.

6.2. Preparation/Handling/Storage/Accountability

At the pharmacy, danicopan must be stored as provided at controlled room temperature (20°C to 25°C). Patients should be instructed to keep their danicopan in the original container at room temperature.

1. When the medication is stored at the investigational site, the Investigator or designee must confirm appropriate temperature conditions have been maintained during transit (a temperature monitor will accompany each shipment) for all danicopan received and that any discrepancies are reported and resolved before use of danicopan.

2. Only patients enrolled in the study may receive danicopan and only authorized site staff may supply or administer danicopan. When the medication is stored at the investigational site, all danicopan must be stored in a secure, environmentally controlled, and monitored (manual or automated) area in accordance with the labeled storage conditions with access limited to the Investigator and authorized site staff.
3. The Investigator, institution, or the head of the medical institution (where applicable) is responsible for danicopan accountability, reconciliation, and record maintenance (ie, receipt, reconciliation, and final disposition records).
 - a. This responsibility includes the reporting of any temperature excursions and product complaints to AlexionIMPTE@alexion.com and productcomplaints@alexion.com within 1 business day of awareness. A product complaint is defined as any written, electronic, or oral communication that alleges deficiencies related to the identity, quality, durability, reliability, usability, safety, effectiveness, or performance of a product or clinical study material and/or its packaging components after it has been released for distribution to an end customer that affects the performance of such product.
4. Further guidance regarding preparation, handling, storage, and accountability and information for the final disposition of unused danicopan is provided in the Pharmacy Manual.

6.3. Measures to Minimize Bias: Randomization and Blinding

This is an LTE study in patients with PNH who roll-over from other Alexion-sponsored clinical studies evaluating danicopan as an add-on therapy to a C5i. There is no randomization in this study and all patients will continue to receive danicopan at the dose level they were receiving at the end of the parent study. If Study ALXN2040-PNH-301 has not reached study database lock and unblinding at the time of a patient rolling over to the current Study ALXN2040-PNH-303, the patient's dose level will remain blinded until database lock and unblinding has occurred in Study ALXN2040-PNH-301.

6.4. Danicopan Compliance

Patients will self-administer danicopan at home, unless instructed otherwise. Compliance with danicopan will be assessed by direct questioning and counting returned tablets during the site visits and recorded in the source documents. Deviation(s) from the prescribed dosage regimen which includes missed dose(s) should be recorded in the electronic case report form (eCRF).

A record of the quantity of the number of tablets dispensed to and taken by each patient must be maintained and reconciled with the number of tablets and compliance records. Treatment start and stop dates, including dates for planned and unplanned dose delays and/or dose reductions will also be recorded in the eCRF.

Patients should be advised on the importance of taking danicopan according to the protocol (Section 6.1.1). Patients who do not adhere to protocol-specified visit schedules and procedures, and who do not adhere to danicopan administration (eg, generally considered as having < 80% treatment compliance during the identified Treatment Period) may be regarded as non-compliant

to the protocol. If poor compliance with the study protocol continues, discontinuation should be considered.

6.5. Concomitant Therapy

Potential drug-drug interactions (DDI) between danicopan and commonly used drugs have been evaluated. Results of the DDI studies showed that danicopan may increase exposure to tacrolimus (a substrate of CYP3A4 and P-gp, and potential P-gp inhibitor), which can be addressed by monitoring of drug levels. No other clinically meaningful drug interactions were observed. Please refer to the Investigator's Brochure for additional details regarding the DDI evaluation of danicopan.

Details of all concomitant medication use, including all medications administered for the treatment of AEs and nonprescription drugs (including vitamins and dietary or herbal supplements), must be recorded in the patient's eCRF. The following are some general guidelines for concomitant medication use based on currently available data:

- Oral, injectable, implantable, transdermal, or intravaginal hormonal therapies are allowed for either contraception or hormonal replacement therapy.
- Prophylactic antibiotics may be administered if deemed appropriate by local clinical practice and/or guidelines for treatment with a complement inhibitor. Because commercially available products will be used, information about any specific antibiotics administered can be found on the package inserts/product labels for those products.

The use of concomitant medications during the study will be assessed at the time points indicated in the SoA (Section 1.3).

6.5.1. Background C5 Inhibitor Therapy

All patients entering this study will receive danicopan as an add-on to a background C5i therapy. The only allowed C5i therapies are eculizumab and ravulizumab.

Data regarding C5i infusion, including but not limited to, dose, frequency, and infusion date, will be collected throughout the study.

During the study, the only authorized switch in C5i therapy is from eculizumab to ravulizumab in countries where ravulizumab is commercially available.

6.5.2. Vaccines

To reduce the risk of meningococcal infection, all patients were required to be vaccinated against meningococcal infections within 3 years prior to, or at the time of, initiating danicopan within their parent protocols. Vaccines against serotypes A, C, Y, W135, and B, where available, are recommended to prevent common pathogenic meningococcal serotypes.

Patients must be revaccinated according to current national vaccination guidelines or local practice for vaccination use with complement inhibitors. Vaccination may not be sufficient to prevent meningococcal infection. All patients should be monitored for early signs of meningococcal infection, evaluated immediately if infection is suspected, and treated with appropriate antibiotics, if necessary.

Vaccinations and/or boosters may be administered during study treatment according to national or local guidelines and will be recorded within the patient source documents and eCRF.

For any vaccines or boosters given as part of this study, full identifying information, including brand, should be recorded in the patient's eCRF.

6.5.3. Transfusion Guidelines During the Study

It is recommended to administer pRBC transfusion when a patient has a:

1. Hemoglobin value of less than 7 g/dL regardless of presence of clinical signs or symptoms, or
2. Hemoglobin value of less than 9 g/dL with signs or symptoms of sufficient severity to warrant a transfusion.

In the event of life-threatening anemia, transfusion of ABO- and RhD-matched blood is appropriate. If further matching for Kell and JK antigens can be conducted without delaying making the blood available for emergent transfusion, this additional testing is recommended. The reason for transfusion as well as signs or symptoms associated with the patient's need for transfusion, will be documented on the eCRF for each individual patient. Typical anemia-related symptoms warranting transfusions include angina, change in mental status, syncope, light headedness, confusion, shortness of breath, and fatigue.

The Investigator will determine the appropriate number of units of pRBCs to be transfused. In the event that a transfusion is required, a blood sample for central laboratory is to be collected as an assessment prior to transfusion. Administration of transfusion including the reason for transfusion (hemoglobin result, signs, and symptoms) and the number of units transfused, will be documented in the eCRF.

6.6. Dose Modification & Interruption

Patients who enter the LTE study on Day 1 will receive the same dose of danicopan and following the same dosing interval as that from the parent study. Patients who begin the study at the 150 mg tid dose, will be allowed to escalate to 200 mg tid based on their clinical response, Investigator assessment of potential benefit, and previous discussion with the Alexion Medical Monitor. If during the study, danicopan as an add-on to C5i therapy is approved for commercialization, all patients will be given the option to transition to the commercial approved dose(s). Patients that transition to commercially available danicopan will not be required to complete the dosing Taper Period Visits or the Follow-up Visit. Patients that discontinue danicopan and do not transition onto commercially available danicopan will have a 6-day Taper Period and a Follow-up Visit 30 (+ 7) days after the last danicopan dose.

In the event that the patient's safety or tolerability warrants dose reduction to a lower dose, this may occur in consultation with the Alexion Medical Monitor. This dose reduction will only occur, if both Investigator and the Alexion Medical Monitor agree that the patient will benefit from the lower dose.

6.6.1. Missed Doses

Danicopan should be taken as described in the protocol and without interruption during the course of the study, whenever possible. Information on missed doses should be recorded in the eCRF. Doses should be taken at approximately the same time each day and as close as possible to 8 hours apart. If a dose is missed, it should be taken within 4 hours of the originally scheduled time. After 4 hours, the missed dose should be skipped. In either case, the next dose should be taken according to the original dosing schedule.

6.6.2. Dose Interruptions

If danicopan is stopped or interrupted for any reason, assessment should be made if the stop is temporary and discussion about the reasons for interruption and re-initiation should occur between the Investigator and the Alexion Medical Monitor. Re-initiation of treatment with danicopan should be done under careful clinical monitoring, including laboratory monitoring per the Investigator's judgment.

Any temporary treatment interruption exceeding 2 days should be discussed between the Investigator and the Alexion Medical Monitor.

Patients who experience an increase in alanine aminotransferase (ALT) $3 \times$ ULN or higher may have treatment temporarily interrupted. Dosing may be resumed upon resolution of the laboratory abnormality and after consultation with the Alexion Medical Monitor. If upon resumption of treatment, the patient has recurrence of the event, permanent discontinuation should be considered as described in Section 7.1.

The patient should continue participation until the end of the study unless the pre-specified events for treatment discontinuation have been met.

Any interruption of danicopan and the reason for the interruption should be fully documented in the source documents and eCRF.

6.6.3. Permanent Dose Discontinuation

If danicopan is permanently discontinued for any reason (see Section 7), the dose of danicopan will be tapered over a 6-day period as described in Section 7.2.

A patient who permanently discontinues danicopan is also permanently discontinued from the study.

6.7. Intervention After the End of the Study

If danicopan is permanently discontinued for any reason, the dose will be tapered over a 6-day period as described in Section 7.2. Danicopan will not be provided to the patients after the last taper dose. After the ET Visit, all patients that discontinue danicopan will have a Safety Follow-up Visit 30 (+ 7) days after the last dose of danicopan. Patients will continue to receive their approved C5i at the same dose and interval during the Taper and Follow-up Period that they were receiving during the Treatment Period.

If a patient is transitioned to commercially available danicopan, the patient will complete the ET Visit and return all study medication at the ET Visit. Patients will continue to receive their

approved C5i at the same dose and interval and will transition to commercially available danicopan during this visit.

7. DISCONTINUATION OF STUDY INTERVENTION AND PATIENT DISCONTINUATION/WITHDRAWAL

7.1. Discontinuation of Danicopan

In some circumstances, it may be necessary for a patient to permanently discontinue danicopan. If danicopan is permanently discontinued, the patient will taper the dose as described in Section 7.2, and will remain in the study for 30 (+ 7) days after the last dose of danicopan to be evaluated for safety.

A patient is free to withdraw from the study at any time without jeopardizing future medical care. In addition, the Principal Investigator (or designee) may decide, for reasons of medical prudence or patient noncompliance, to discontinue dosing of danicopan for an individual patient. The Principal Investigator will discontinue dosing danicopan in any patient who meets any of the reasons listed below, and should notify Alexion Medical Monitor immediately, and if possible, before dosing is terminated. Anytime a patient has to discontinue danicopan, the dose tapering instructions and schedule (see Section 7.2) should be followed unless the patient cannot tolerate tapering of danicopan or the discontinuation is due to a serious adverse event (SAE). In case tapering is not tolerated, there should be a discussion between the Investigator and the Medical Monitor.

Patients must be considered for discontinuation from danicopan if any of the following occur during the study:

- Intercurrent illness that would, in the judgment of the Investigator, affect assessment of clinical status to a significant degree
- Development of any of the following liver function test abnormalities in the absence of potential breakthrough hemolysis:
 - ALT or aspartate aminotransferase (AST) $> 8 \times \text{ULN}$
 - ALT or AST $> 5 \times \text{ULN}$ for more than 2 weeks
 - ALT or AST $> 3 \times \text{ULN}$ and total bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$ or international normalized ratio (INR) > 1.5 , in the absence of warfarin anticoagulation
 - ALT or AST $> 3 \times \text{ULN}$ with the appearance of fatigue, nausea, vomiting, right upper quadrant pain or tenderness, fever, rash, and/or eosinophilia ($> 5\%$)
 - For patients with ALT $> 2 \times \text{ULN}$ at baseline with documented iron overload:
 - ALT or AST $> 8 \times \text{ULN}$
 - ALT or AST $> 5 \times \text{ULN}$ for more than 2 weeks
 - Increase of ALT or AST $> 2 \times$ from baseline and total bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$ or INR > 1.5 , in the absence of warfarin anticoagulation
 - Increase of ALT or AST $> 2 \times$ from baseline with the appearance of fatigue, nausea, vomiting, right upper quadrant pain or tenderness, fever, rash, and/or eosinophilia ($> 5\%$)

- Patient withdrawal from their background C5i. Investigators should follow the instructions on discontinuation and monitoring of the patient as outlined in the approved corresponding Summary of Product Characteristics (SmPC)/Local Product Information for eculizumab or ravulizumab
- Pregnancy or planned pregnancy in female patients and partners of male patients
- Patient noncompliance with the protocol. In case of significant deviations from the protocol for any reason (eg, oversight, accident, inadvertent error, etc.), the Investigator (or designee) and Alexion Medical Monitor will discuss and reach a joint decision about patient discontinuation from the study. This joint decision will be fully documented per study procedures
- Discontinuation of the study at the request of the Sponsor, regulatory agency, or Ethics Committee or Institutional Review Board (IRB)
- Any other condition or circumstance that would jeopardize the welfare of the patient if she or he were to continue in the study

Data collected at the time of danicopan discontinuation and follow-up and for any further evaluations that need to be completed is provided in the SoA (Section 1.3).

The reason for any patient's discontinuation and the date of withdrawal will be recorded in the patient's eCRF. The patient's eCRF, which will be completed up to the point of withdrawal, will be retained for Alexion. If a patient discontinues from the study for any reason, all protocol procedures as defined in the SoA (Section 1.3) should be performed as an ET Visit.

Upon first observation of transaminases (AST, ALT) $> 3 \times$ ULN (or increase of $3 \times$ baseline for patients with ALT $> 2 \times$ baseline and documented iron overload at study entry), a repeat test must be performed (ALT, AST, total bilirubin, and INR) within 48 to 72 hours. The site should contact the patient and inquire about the presence of any symptoms (fatigue, nausea, vomiting, right upper quadrant pain or tenderness, fever, or rash).

If necessary, for safety reasons, local laboratories are permitted to identify patients that may need to be discontinued from the study and results need to be discussed with the Medical Monitor, however the final discontinuation from the study requires central laboratory determinations and discussion with the Medical Monitor.

7.2. Dose Taper

If danicopan is discontinued for any reason, the dose of danicopan will be tapered over a 6-day period. The dosing taper regimen is described in Table 4. In addition, the taper schedule may be adjusted to allow for slower taper in a patient who is not tolerating discontinuation of drug.

If the patient withdraws from the study at any time, the patient will complete the ET Visit as soon as possible prior to tapering. Patients should take danicopan per protocol until the Taper Period begins.

Table 4: Danicopan Taper Schedule

Danicopan Dose at Discontinuation	Taper Period 1 (T1) (Taper Days 1 – 3)	Taper Period 2 (T2) (Taper Days 4 – 6)
100 mg tid	50 mg tid	50 mg tid
150 mg tid	100 mg tid	50 mg tid
200 mg tid	100 mg tid	50 mg tid

Note: T1 and T2 visits may be done by phone call on Day 3 and Day 6, respectively.

Patients will be given instructions on how and when to start to taper their danicopan dose at the ET Visit.

T1 should assess safety and give instructions to taper dosing for Taper Period 2. T2 should give instructions to terminate dosing.

Abbreviations: T = taper; tid = three times per day

Patients will continue to receive their approved C5i at the same dose and interval during the Taper and Follow-up Period that they were receiving during the Treatment Period, if applicable.

7.2.1. Follow-up Period

After completion of the Taper Period, patients will enter the Follow-up Period. Patients will be evaluated at the clinical site 30 (+ 7) days after the last dose of danicopan. During the Follow-up Period, assessments will be performed as specified in the SoA (Section 1.3).

7.3. Patient Discontinuation/Withdrawal from the Study

All efforts should be made to ensure patients are willing to comply with study participation prior to conducting the Day 1 procedures.

The reason for patient discontinuation must be recorded in the source documents and eCRF.

A patient may withdraw from the study at any time at his/her own request, or may be withdrawn at any time at the discretion of the Investigator for safety, behavioral, compliance, or administrative reasons. This activity is expected to be uncommon.

At the time of discontinuing from the study, if possible, an ET Visit should be conducted if possible, as shown in the SoA (Section 1.3). Refer to the SoA for data to be collected at the time of danicopan taper, discontinuation, and follow-up, and for any further evaluations that need to be completed.

The patient will be permanently discontinued both from danicopan and the study after the Taper Period and the 30 (+ 7) days Follow-up Visit is completed.

If the patient withdraws consent for disclosure of future information, Alexion may retain and continue to use any data collected before such a withdrawal of consent. If a patient withdraws from the study, the patient may request destruction of any samples taken and not tested, and the Investigator must document this in the site study records.

Patients that transition to commercially available danicopan will complete the assessments at ET Visit, as shown in the SoA (Section 1.3) and will not be required to complete the dosing Taper Period Visits or Follow-up Visit.

7.4. Lost to Follow-up

A patient will be considered lost to follow-up if the patient repeatedly fails to return for scheduled visits and is unable to be contacted by the study site.

The following actions must be taken if a patient fails to return to the clinic for a required study visit:

- The site must attempt to contact the patient to reschedule the missed visit as soon as possible, counsel the patient on the importance of maintaining the assigned visit schedule and ascertain whether or not the patient wishes to and/or should continue in the study.
- Before a patient is deemed lost to follow-up, the Investigator or designee must make every effort to regain contact with the patient (where possible, 3 telephone calls and, if necessary, a certified letter to the patient's last known mailing address or local equivalent methods). These contact attempts should be documented in the patient's medical record.
- Should the patient continue to be unreachable, he/she will be considered lost to follow-up.

Discontinuation of specific sites or of the study as a whole are handled as part of Section [10.1.8](#).

8. STUDY ASSESSMENTS AND PROCEDURES

- Study procedures and their timing are summarized in the SoA (Section 1.3). Protocol waivers or exemptions are not allowed.
- Immediate safety concerns should be discussed with Alexion immediately upon occurrence or awareness to determine if the patient should continue or discontinue danicopan.
- Adherence to the study design requirements, including those specified in the SoA (Section 1.3), is essential and required for study conduct.
- All Day -1 and Day 1 evaluations must be completed and reviewed to confirm that potential patients meet all eligibility criteria.
- Procedures conducted as part of the patient's routine clinical management (eg, blood count) and obtained before signing of the informed consent form (ICF) may be utilized for baseline purposes provided the procedures met the protocol-specified criteria and were performed within the time frame defined in the SoA (Section 1.3).
- See Section 10.2 for the list of clinical laboratory tests.

8.1. Efficacy Assessments

8.1.1. Disease-Related Laboratory Parameters

Blood will be collected according to the SoA (Section 1.3) to assess the efficacy endpoints of change in Hgb values, change in absolute reticulocyte count, change in LDH values, and proportion of patients with $LDH \leq 1.5 \times ULN$.

8.1.2. Transfusion Avoidance

TA is defined as patients who remain transfusion free and do not require transfusion as per protocol-specified guidelines throughout the study duration. Transfusion data which the is number of RBC transfusions administered, the associated pre-hemoglobin value (with reticulocyte count, if available), symptoms that triggered the transfusion, and the number of units transfused, will be followed and documented in the eCRF to assess the proportion of patients with TA.

8.1.3. Patient-Reported Outcome Measures

Two validated QoL scales will be administered to patients before danicopan administration at the time points specified in the SoA (Section 1.3).

- The FACIT-Fatigue scale, Version 4.0, is a collection of QoL questionnaires pertaining to the management of fatigue symptoms due to a chronic illness. The FACIT-Fatigue is a 13-item questionnaire that assesses self-reported fatigue and its impact upon daily activities and function over the preceding 7 days. Patients will score each item on a 5-point scale: 0 (Not at all) to 4 (Very much). Total scores range from 0 to 52, with higher score indicating better QoL.

- The European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality-of-Life Questionnaire-Core 30 Scale (QLQ-C30), Version 3.0, is a questionnaire developed to assess the QoL of cancer patients. The questionnaire includes the following subscales: global health status, functional scales (physical functioning, role functioning, emotional functioning, cognitive functioning, and social activity), symptom scales (fatigue, nausea and vomiting, and pain), and single items (dyspnea, insomnia, appetite loss, constipation, diarrhea, and financial difficulties). Thirty questions related to QoL, with the first 28 questions scored on a 4-point scale (1 = not at all to 4 = very much) and the final 2 questions that probe the patient's overall health and QoL scored on a scale of 1 (very poor) to 7 (excellent). Each subscale has a range of 0 to 100%, with a high score representing a higher response level. Thus, a high score for a functional scale represents a high level of functioning but a high score for a symptom scale represents a high level of symptomatology/problem.

The FACIT-Fatigue and EORTC-QLQ-C30 scales are provided in Section 10.6.1 and Section 10.6.2, respectively.

8.2. Safety Assessments

The primary endpoint for this study is the incidence of TEAEs and serious TEAEs. Secondary safety endpoints include change in safety laboratory parameters over time and TEAEs leading to danicopan discontinuation. Safety will be evaluated by monitoring and assessment of AEs, clinical laboratory tests, physical examination findings, vital signs measurements, and review of patient safety cards. Planned time points for all safety assessments are provided in the SoA (Section 1.3).

8.2.1. Physical Examinations

- A complete physical examination should be done on Day 1 and will include, at a minimum, assessments of the cardiovascular, respiratory, gastrointestinal, and neurological systems. Height and weight will also be measured and recorded.
- An abbreviated physical examination should be done at all other clinic visits and will include a body-system relevant examination based on Investigator judgment and patient symptoms.
- Investigators should pay special attention to clinical signs related to previous serious illnesses.

8.2.2. Vital Signs

- Body temperature, pulse rate, respiratory rate, and systolic and diastolic blood pressure (mm Hg) will be assessed.
- Blood pressure and pulse measurements will be assessed in a seated and supine position with a completely automated device. Manual techniques will be used only if an automated device is not available.

- Blood pressure and pulse measurements should be preceded by at least 5 minutes of rest for the patient in a quiet setting without distractions (eg, television, cell phones). Ideally, the same arm for each patient should be used for measurements.
- Vital signs will be measured in a semi-supine position after 5 minutes rest and will include temperature, systolic and diastolic blood pressure, and pulse and respiratory rate.

8.2.3. Clinical Safety Laboratory Assessments

Blood and urine samples will be collected for efficacy and safety as listed in Section 10.2 at the times indicated in Section 1.3.

- The Investigator must review the laboratory report, document this review, and record any clinically relevant changes occurring during the study in the AE section of the eCRF. The laboratory reports must be filed with the source documents. Clinically significant abnormal laboratory findings are those which are not associated with the underlying disease, unless judged by the Investigator to be more severe than expected for the patient's condition.
- All laboratory tests with values considered clinically significantly abnormal during participation in the study or within 30 days after the final dose of danicopan should be repeated until the values return to normal or baseline or are no longer considered clinically significant by the Investigator or Medical Monitor.
 - If such values do not return to normal/baseline within a period of time judged reasonable by the Investigator, the etiology should be identified, and Alexion notified.
 - All protocol-required laboratory assessments samples, as defined in Section 10.2, must be collected in accordance with the Laboratory Manual and the SoA (Section 1.3).
 - Laboratory assessments performed at the institution's local laboratory that require a change in patient management or are considered clinically significant by the Investigator must be recorded in the AE or SAE eCRF. When possible, parameter value outside of the reference range should be entered in a free-text field.

8.2.4. Pregnancy

- Pregnancy data from female patients and female partners of male patients will be collected from the first dose of danicopan and at the time points specified in the SoA (Section 1.3). Any female patient who becomes pregnant during the study should be considered for discontinuation from danicopan and withdrawn from the study. If a pregnancy is reported, the Investigator must immediately inform Alexion within 24 hours of awareness of the pregnancy and follow the procedures outlined in Section 10.4.3.
- Urine pregnancy test should be performed on Day 1 and for the duration of the study including follow-up for women of childbearing potential (WOCBP). Day 1 urine pregnancy test must be done predose and must be negative to continue. Any positive

urine pregnancy test will be confirmed by a follow-up serum pregnancy test and result in discontinuation of study treatment.

8.2.5. Patient Safety Card

Before the first dose of danicopan in this LTE study, a Patient Safety Card will be provided to patients to carry with them at all times until 3 months after last dose of eculizumab and 8 months after last dose of ravulizumab. The card is provided to increase patient awareness of the risk of meningococcal infections and promote quick recognition and disclosure of any potential signs or symptoms of infection experienced during the course of the study and to inform patients on what actions must be taken if they are experiencing signs or symptoms of infection.

At each visit throughout the study, the study staff will ensure that the patient has the Patient Safety Card.

8.3. Adverse Events and Serious Adverse Events

The definitions of AEs and SAEs can be found in Section 10.3.

All AEs will be reported to the Investigator or qualified designee by the patient (or, when appropriate, by a caregiver, surrogate, or the patient's legally authorized representative).

The Investigator or qualified designee is responsible for detecting, documenting, and recording events that meet the definition of an AE or SAE and remain responsible for following up AEs that are serious, considered related to danicopan or study procedures, or that caused the patient to discontinue danicopan (see Section 7).

Procedures for recording, evaluating, follow-up, and reporting AEs and SAEs are outlined in Section 10.3.

8.3.1. Time Period and Frequency for Collecting AE and SAE Information

All AEs and SAEs will be collected from the signing of the ICF until the time points specified in the SoA (Section 1.3).

All SAEs will be recorded and reported to Alexion immediately and under no circumstance should this exceed 24 hours, as indicated in Section 10.3. The Investigator will submit any updated SAE data to Alexion within 24 hours of the date the investigational site became aware of the event.

Investigators are not obligated to actively seek AE or SAE data after conclusion of the study participation. However, if the Investigator learns of any SAE, including a death, at any time after a patient has been discharged from the study, and he/she considers the event to be reasonably related to danicopan or study participation, the Investigator must promptly notify Alexion.

8.3.2. Method of Detecting AEs and SAEs

The method of recording, evaluating, and assessing causality of AE and SAE and the procedures for completing and transmitting SAE reports are provided in Section 10.3.

Care will be taken not to introduce bias when detecting AEs and/or SAEs. Open-ended and non-leading verbal questioning of the patient is the preferred method to inquire about AE occurrences.

8.3.3. Follow-up of AEs and SAEs

After the initial AE/SAE report, the Investigator is required to proactively follow-up on each patient at subsequent visits/contacts. All SAEs will be followed up until resolution, stabilization, the event is otherwise explained, or the patient is lost to follow-up (as defined in Section 7.4). Further information on follow-up procedures is provided in Section 10.3.

8.3.4. Regulatory Reporting Requirements for SAEs

- Prompt notification of an SAE by the Investigator to Alexion is essential so that legal obligations and ethical responsibilities toward the safety of patients and the safety of danicopan under clinical investigation are met.
- Alexion has a legal responsibility to notify both the local regulatory authority and other regulatory agencies about the safety of danicopan under clinical investigation. Alexion will comply with country-specific regulatory requirements relating to safety reporting to the regulatory authority, IRBs/Independent Ethics Committees (IECs), and Investigators.
- Alexion is required to submit individual suspected unexpected serious adverse reaction (SUSAR) reports (defined in Section 10.3.2) in the format of MedWatch 3500 or Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) I Form to health authorities and Investigators as required. Forms submitted to Investigators will be blinded to treatment assignment. In limited circumstances, the blind may be broken in the case of urgent safety issues that could compromise patient safety.
- An Investigator who receives an Investigator safety report describing an SAE or other specific safety information (eg, summary or listing of SAEs) from Alexion will review and then file it along with the Investigator's Brochure and will notify the IRB/IEC, if appropriate according to local requirements.

8.4. Treatment of Overdose

For this study, any dose of danicopan greater than that specified in the protocol will be considered an overdose.

Alexion does not recommend specific treatment for an overdose.

Overdoses are medication errors that are not considered AEs unless there is an untoward medical occurrence resulting from the overdose.

In the event of an overdose, the Investigator should:

1. Contact the Alexion Medical Monitor immediately.
2. Closely monitor the patient for any AE/SAE.
3. Obtain a plasma sample for PK analysis if requested by the Alexion Medical Monitor (determined on a case-by-case basis).
4. Document the quantity of the excess dose as well as the duration of the overdose in the eCRF.

Decisions regarding dose interruptions or modifications will be made by the Investigator in consultation with the Alexion Medical Monitor based on the clinical evaluation of the patient.

8.5. Pharmacokinetics

PK samples may be collected anytime during the study if deemed clinically necessary in response to a drug-related safety event or clinical deterioration as determined by the Investigator, and in discussion with the Medical Monitor. Actual sampling time and the most recent dose time prior to sample collection should be recorded, if feasible.

8.6. Pharmacodynamics

PD samples may be collected anytime during the study if deemed clinically necessary in response to a drug-related safety event or clinical deterioration as determined by the Investigator, and in discussion with the Medical Monitor. Actual sampling time and the most recent dose time prior to sample collection should be recorded, if feasible. PD will be evaluated using serum (for AP hemolysis) and plasma (for Bb fragment of complement factor B [Bb]) from whole blood, as needed.

8.7. Genetics

Genetics are not evaluated in this study.

8.8. Biomarkers

Biomarker samples may be collected at any time during the study, if deemed clinically necessary, in response to a drug-related safety event or clinical deterioration as determined by the Investigator, and in discussion with the Medical Monitor. Actual sampling time and the most recent dose time prior to sample collection should be recorded, if feasible. Biomarkers will be evaluated using serum (for C3, hemolytic classical pathway activity [CH50], and free C5) and plasma (for FD) from whole blood, as needed. In addition, PNH clone size and C3 fragment deposition on PNH-RBCs will be evaluated using whole blood.

8.9. Immunogenicity Assessments

Immunogenicity is not applicable in this study.

8.10. Health Economics Data and/or Medical Resource Utilization

Health economics data and/or medical resource utilization parameters are not evaluated in this study.

8.11. Other Assessments and Procedures

Not applicable.

8.12. Remote Visit Options in Times of Emergency

To ensure patient safety and treatment continuity in times of emergency (eg, COVID-19 pandemic), the following will apply where patients are not able to reach the study sites, and until patients are able to resume study visits at the site.

Remote visit options may be at the Investigator's discretion and oversight, in accordance with local regulations. Remote visit options may include visits conducted at the patient's home (e.g. lab collection by home health care services), an alternative qualified healthcare facility, or virtually through phone or video conference. All assessments for the study visit day should be conducted according to the SoA (Section 1.3), whenever possible. Information about AEs, concomitant medications, and disease-related signs or symptomatology must be sent to the Investigator for evaluation on the day of the remote visit. In case of any signs or symptoms indicating an SAE, the patient will need to be evaluated at the study site

9. STATISTICAL CONSIDERATIONS

9.1. Statistical Hypotheses

9.1.1. Primary Hypothesis

The primary objective of the study is to characterize the long-term safety of treatment with danicopan as an add-on therapy to a C5i. There will be no formal statistical hypothesis testing conducted for primary endpoint analysis.

9.2. Sample Size Determination

This is a study in patients with PNH who rollover from other Alexion-sponsored clinical studies evaluating danicopan as an add-on therapy to a C5i. Approximately 100 patients will be enrolled in this study.

9.3. Populations for Analyses

The population sets used for analysis are defined in the following:

Analysis Set	Description
Full Analysis Set	All patients who receive at least 1 dose of danicopan during the LTE study
Safety Set	All patients who receive at least 1 dose of danicopan during the LTE study

9.4. Statistical Analyses

Statistical methods described in this section will be further elaborated in a separate Statistical Analysis Plan (SAP). Summary statistics will be computed and displayed by patient group and by visit, where applicable. Descriptive statistics for continuous variables will minimally include the number of patients, mean, standard deviation (SD), minimum, median, and maximum. For categorical variables, frequencies, and percentages will be presented. Graphical displays will be provided as appropriate.

Analyses will be performed using the SAS[®] software Version 9.4 or higher.

9.4.1. Primary Analysis

The number and percentage of patients with TEAEs and SAEs will be summarized.

9.4.2. Secondary Analyses

The proportion of patients with TA and with $LDH \leq 1.5 \times ULN$ will be summarized. Change in hemoglobin, absolute reticulocyte count, LDH, FACIT-Fatigue score, EORTC-QLQ-C30 scores, safety laboratory parameters, and TEAEs leading to discontinuation of danicopan will be summarized over time.

9.4.3. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic/Biomarker Analysis

PK, PD, and biomarker samples may be collected anytime during the study, if clinically necessary, in response to a drug-related safety event or clinical deterioration as determined by the Investigator in discussion with the Medical Monitor. PK samples will be evaluated for

danicopan concentrations in plasma. PD will be evaluated using serum (for AP hemolysis) and plasma (for Bb fragment of complement factor B [Bb]) from whole blood, as needed. Biomarkers will be evaluated using serum (for C3, hemolytic classical pathway activity [CH50], and free C5) and plasma (for FD) from whole blood, as needed. In addition, PNH clone size and C3 fragment deposition on PNH-RBCs will be evaluated using whole blood. Actual sampling time and the most recent dose time prior to sample collection should be recorded, if feasible.

9.4.4. Efficacy Analyses

Please refer to Section [9.4.2](#).

9.4.5. Safety Analyses

All safety analyses will be conducted on the Safety Set.

Descriptive statistics using summary statistics will be calculated for quantitative safety data as well as for the difference to baseline by visit. Frequency tables will be provided for categorical variables. No inferential statistical analysis of safety data is planned.

Adverse events will be coded using latest version of the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). TEAEs (ie, those AE that newly occur or worsen in severity after the first dose of danicopan) will be summarized by System Organ Class and Preferred Term. Tabulated listings of patients with SAEs and those who discontinue from the study due to an adverse event will be provided.

Incidence of clinical laboratory abnormalities Grade 3 and above (based on Version 5.0 or higher of the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE]) will be summarized. For laboratory tests with NCI CTCAE toxicity grades available, laboratory abnormalities will be summarized by worst treatment-emergent grade. Any laboratory adverse event will also be classified by the site based on clinical adverse event severity in addition to CTCAE and will be reported with the clinical AE.

Shift tables will be provided for liver function test results and other selected laboratory test results based on CTCAE grades. In addition, shift tables based on multiples of ULN will also be produced for liver function test measurements.

Data on vital signs will be examined through patient listings and by summary statistics of selected parameters.

9.5. Interim Analyses

Interim analyses may be performed as needed in response to regulatory requests or to support submissions and/or publications. Details of interim analysis will be described in the SAP.

9.6. Data Monitoring Committee

Not applicable.

10. SUPPORTING DOCUMENTATION AND OPERATIONAL CONSIDERATIONS

10.1. Regulatory, Ethical, and Study Oversight Considerations

10.1.1. Regulatory and Ethical Considerations

- This study will be conducted in accordance with the protocol and the following:
 - Consensus ethical principles derived from international guidelines including the Declaration of Helsinki and CIOMS International Ethical Guidelines
 - Applicable International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) GCP Guidelines
 - Applicable laws and regulations
- The protocol, substantial protocol amendments, ICF, Investigator's Brochure (IB), and other relevant documents (eg, advertisements) must be submitted to an IRB/IEC by the Investigator/Alexion, and reviewed and approved by the IRB/IEC before the study is initiated.
 - If any of these documents require regulatory/health authority approval per local regulations, Alexion will also obtain such approval before the study is initiated.
- Any substantial amendments to the protocol will require IRB/IEC and regulatory/health authority approval before implementation of changes made to the study design, except for changes necessary to eliminate an immediate hazard to study patients.
- For studies to be approved by the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency: The Investigator will notify the IRB/IEC of deviations from the study protocol or GCP as defined by UK legislation as a serious breach or as required by IRB/IEC procedures.
- The Investigator will be responsible for the following:
 - Providing written summaries of the status of the study to the IRB/IEC annually or more frequently in accordance with the requirements, policies, and procedures established by the IRB/IEC
 - Notifying the IRB/IEC of SAEs or other significant safety findings as required by IRB/IEC procedures
 - Providing oversight of the conduct of the study at the site and adherence to requirements of 21 CFR, ICH guidelines, the IRB/IEC, Directive 2001/20/EC, European regulation 536/2014 for clinical studies (if applicable), and all other applicable local regulations

10.1.2. Financial Disclosure

Investigators and Sub-Investigators will provide Alexion with sufficient, accurate financial information as requested to allow Alexion to submit complete and accurate financial certification

or disclosure statements to the appropriate regulatory authorities. Investigators are responsible for providing information on financial interests during the course of the study and for 1 year after completion of the study.

10.1.3. Informed Consent Process

- It is the responsibility of the Investigator or designee to obtain signed (written or electronic signature) informed consent from all study patients, or the patient's legally authorized representative, prior to performing any study-related procedures.
- The Investigator or designee will explain the nature of the study (including but not limited to the objectives, potential benefits and risks, inconveniences, and the patient's rights and responsibilities) to the patient or his/her legally authorized representative, defined according to local and country regulations where the study is taking place, and answer all questions regarding the study.
- Patients must be informed that their participation is voluntary. Patients or their legally authorized representative will be required to sign a statement of informed consent or a certified translation, if applicable, that meets the requirements of 21 CFR 50, local regulations, EU General Data Protection Regulation (GDPR), ICH GCP guidelines, Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA) requirements, where applicable, and the IRB/IEC or study center.
- The patient's medical record must include a statement that signed (written or electronic) informed consent was obtained before any study-specific procedures were performed with a patient, and the date the written consent was obtained. The authorized person obtaining the informed consent must also sign the ICF(s).
- Patients must be reconsented to the most current version of the ICF(s) during their participation in the study, as applicable.
- A copy of the signed (written or electronic) informed consent documentation (ie, a complete set of patient information sheets and fully executed signature pages) must be provided to the patient or the patient's legally authorized representative, as applicable. This document may require translation into the local language. Original signed (written or electronic) consent forms must remain in each patient's study file and must be available for verification at any time.

10.1.4. Data Protection

- Patients will be assigned a unique identifier by Alexion. Any patient records or datasets that are transferred to Alexion will contain the identifier only; patient names, initials, or any information which would make the patient identifiable will not be transferred.
- Patients must be informed that their personal study-related data will be used in accordance with applicable data protection law, and patients must also be informed of any individuals rights they may have with regard to their personal data. Patients will be informed about how their personal study-related data will be disclosed and will be required to agree to the information contained in the informed consent and provide

consent to the processing of their personal data, if required by applicable data protection law.

- Patients must be informed that their medical records may be examined by Clinical Quality Assurance auditors or other authorized personnel appointed by Alexion, appropriate IRB/IEC members, and inspectors from regulatory authorities.
- Alexion as a data controller has implemented privacy and security controls designed to help protect patient personal data; including information security controls, firewalls, incident detection, and secure transfer measures.
- In the event of any accidental or unlawful destruction, loss, alteration, unauthorized disclosure of, or access to, personal data (“breach”), the controller has implemented procedures and measures to promptly address and mitigate any risk to the data patient. In the event of a breach, the controller will notify the appropriate regulatory authorities and/or the data patient in accordance with applicable data protection law.

10.1.5. Dissemination of Clinical Study Data

Study-related information and study results may be posted on publicly accessible clinical study databases (eg, the US website www.clinicaltrials.gov or the EU website www.clinicaltrialsregister.eu), as appropriate, and in accordance with national, regional, and local regulations.

10.1.6. Data Quality Assurance

- All patient data relating to the study will be recorded on the eCRF unless transmitted to Alexion or designee electronically (eg, laboratory data). The Investigator is responsible for verifying that data entries are accurate and correct by electronically signing the eCRF.
- The Investigator must maintain accurate documentation (source data) that supports the information entered in the eCRF.
- The Investigator must permit study-related monitoring, audits, IRB/IEC review, and regulatory agency inspections and provide direct access to source data documents.
- Alexion or designee is responsible for the data management of this study including quality checking of the data.
- Study monitors will perform ongoing source data verification to confirm that data entered into the eCRF by authorized site personnel are accurate, complete, and verifiable from source documents; that the safety and rights of patients are being protected; and that the study is being conducted in accordance with the currently approved protocol and any other study agreements, ICH GCP, and all applicable regulatory requirements.
 - Remote source data verification may be employed where permitted by local regulations.
 - The scope of the source data verification will be described in detail in the Clinical Monitoring Plan.

- Records and documents, including signed ICFs, pertaining to the conduct of this study must be retained by the Investigator after study completion per local regulations or institutional policies. No records may be destroyed without the written approval of Alexion. No records may be transferred to another location or party without written notification to Alexion.

10.1.7. Source Documents

Source documents provide evidence for the existence of the patient and substantiate the integrity of the data collected. The Investigator or designee will prepare and maintain adequate and accurate source documents (eg, medical records, ECGs, AE and concomitant medication reporting, raw data collection forms) designed to record all observations and other pertinent data for each patient.

Data reported on the eCRF that are transcribed from source documents must be consistent with the source documents or the discrepancies must be explained. eCRFs must be completed by the Investigator or designee as indicated in the site delegation log. The Investigator may need to request previous medical records or transfer records, depending on the study. Also, current medical records must be available to Alexion, Alexion delegates, and health authorities, as requested. Source documents are filed at the investigational site.

Per ICH E6 (R2) guidelines and good documentation practice requirements, source documents and study records in all media (eg, paper, electronic) must be Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate, and Complete.

10.1.8. Study and Site Start and Closure

The study start date is the date on which the first patient is consented.

Alexion reserves the right to close the study site or terminate the study at any time for any reason at its sole discretion. Study sites will be closed after the study is completed or following the decision to close or terminate the study. A study site is considered closed when all patients have completed the EOS or ET Visit, all data have been collected and entered into the electronic data capture (EDC) system, all required documents and study supplies have been collected and reconciled, and a study site closure visit has been performed.

The Investigator may initiate study site closure at any time, provided there is reasonable cause and sufficient notice is given in advance of the intended termination.

Reasons for the early closure of a study site by Alexion or Investigator may include but are not limited to:

- Failure of the Investigator to comply with the protocol, the requirements of the IRB/IEC or local health authorities, Alexion's procedures, or ICH GCP guidelines
- Inadequate recruitment of patients by the Investigator
- Discontinuation of further danicopan development

Alexion or health authority may terminate the study for reasonable cause. Conditions that may warrant termination of the study include, but are not limited to:

- Discovery of an unexpected, serious, or unacceptable risk of danicopan to patients enrolled or continuing in the study
- Alexion decision to suspend or discontinue testing, evaluation, or development of danicopan

If the study is prematurely terminated or suspended, Alexion shall promptly inform the Investigators, IRBs/IECs, regulatory authorities, and any contract research organization(s) used in the study of the reason for termination or suspension, as specified by the applicable regulatory requirements. The Investigator shall promptly inform the patient and should assure appropriate patient therapy and/or follow-up.

10.1.9. Publication Policy

- Where possible, primary manuscripts reporting results of the primary efficacy endpoint or the final results will be submitted for publication within 12 to 18 months of the primary evaluation date or end of study, whichever is earlier.
- Investigators who participate as authors in manuscripts derived from Alexion-sponsored studies will agree to the prerequisites as outlined in the Alexion author engagement agreement prior to engaging in manuscript development.
- The Investigator agrees to submit proposals for new manuscripts (whether or not the proposed analyses are derived from protocol-specified endpoints) to Alexion for review and consideration. All manuscripts or abstracts emanating from approved proposals are to be submitted to Alexion for review before submission to the journal/society. This allows Alexion to protect proprietary information and provide comments.
 - The proprietary nature of some development work may preclude publication. In some cases, it may be necessary to delay a publication to allow Alexion to ensure protection of intellectual property.
- Primary publications, including congress and journal publications, containing the protocol-specified results of a study should occur prior to the publication of individual study site results or case reports. Alexion's policy prohibits duplicate publication, whereby the same results must not be published in multiple peer-reviewed journal manuscripts.
 - Encore congress publications may be appropriate to allow communication of research findings to relevant audience and geographical regions.
- Alexion will comply with the requirements for publication of study results as defined by the Pharmaceutical Research and Manufacturers of America and the International Committee of Medical Journal Editors and per the Alexion Publication Policy. In accordance with standard editorial and ethical practice, Alexion will generally support publication of multicenter studies only in their entirety and not as individual site data. In this case, a Coordinating Investigator will be designated by mutual agreement.

- Authorship will be determined by mutual agreement and in line with International Committee of Medical Journal Editors authorship requirements and per the Alexion Publication Policy.
- Alexion will publish Patient Lay Summaries and include patients and/or caregivers as reviewers for readability and understanding of lay person language.

10.1.10. Good Clinical Practice Compliance

Alexion and any third party to whom aspects of the study management or monitoring have been delegated will undertake their assigned roles for this study in compliance with all applicable industry regulations, ICH GCP Guideline E6 R2, EU Directive 2001/20/EC, as well as all applicable national and local laws and regulations.

Visits to sites are conducted by representatives of Alexion and/or the company organizing/managing the research on behalf of Alexion to inspect study data, patients' medical records, and eCRFs in accordance with current GCP and respective local and (inter)national government regulations and guidelines. Records and data may additionally be reviewed by auditors or by regulatory authorities.

Alexion ensures that local regulatory authority requirements are met before the start of the study. Alexion (or designee) is responsible for the preparation, submission, and confirmation of receipt of any regulatory authority approvals required prior to release of danicopan for shipment to the site.

10.2. Clinical Laboratory Tests

- The tests detailed in [Table 5](#) will be performed by the central laboratory as indicated.
- Local laboratory results are only required in the event that the central laboratory results are not available in time for either danicopan administration and/or response evaluation. If a local sample is required, it is important that the sample for central analysis is obtained at the same time. Additionally, if the local laboratory results are used to make either a danicopan decision or response evaluation, the results must be available in the patient's source documents.
- Protocol-specific requirements for inclusion or exclusion of patients are detailed in [Section 5](#).
- Additional tests may be performed at any time during the study as determined necessary by the Investigator or required by local regulations.
- Pregnancy testing: WOCBP should only be enrolled after a negative urine pregnancy test result on Day 1. Additional urine pregnancy testing will be standard for the protocol unless serum testing is required by site policies, local regulation, or IRB/IEC and should be performed per the time points specified in the SoA ([Section 1.3](#)).

Table 5: Laboratory Assessments

Laboratory Assessments	Parameters		
Hematology	Red blood cell (RBC) count Free hemoglobin (Hgb) Hgb Hematocrit Erythrocytes Complete blood count, including: RBC count Red cell distribution width (RDW)	<u>RBCs indices:</u> Mean corpuscular volume (MCV) Mean corpuscular hemoglobin (MCH) Absolute and % Reticulocytes Mean Corpuscular hemoglobin content (MCHC)	<u>White blood cell count with differential (absolute and %):</u> Neutrophils, segmented Lymphocytes Monocytes Eosinophils Basophils Platelet count Mean platelet volume (MPV)
Clinical chemistry	Alanine aminotransferase (ALT) Albumin Alkaline phosphatase (ALP) Aspartate aminotransferase (AST) Bicarbonate (HCO ₃) Bilirubin (fractionated) Blood urea nitrogen (BUN) Calcium Calculated estimate glomerular filtration rate (eGFR) Chloride	Creatine kinase Creatinine Gamma-glutamyl transferase (GGT) Glucose Lactate dehydrogenase (LDH)	Potassium Sodium Total protein Uric acid

Table 5: Laboratory Assessments

Laboratory Assessments	Parameters
Other assessments	• D-dimer • PNH clone size and C3 fragment deposition on PNH-RBCs • Haptoglobin (optional) • Prothrombin time (PT)/ partial thromboplastin time (PTT)/ international normalized ratio (INR) • Urine pregnancy test (as needed for women of childbearing potential); Serum human chorionic gonadotropin pregnancy test only required if positive urine test • Serum follicle stimulating hormone (as needed in women of non-childbearing potential only)
Routine urinalysis (by dipstick)	• Specific gravity, pH, glucose, protein, blood, ketones, bilirubin, urobilinogen, nitrite, erythrocytes, calcium, calcium/creatinine, leukocytes • Microscopic examination (if any leucocytes, trace protein, nitrites, and blood [if not menstruating] are abnormal)

Investigators must document their review of each laboratory safety report within the patient source documents.

10.3. Adverse Events: Definitions and Procedures for Recording, Evaluating, Follow-up, and Reporting

10.3.1. Definition of AE

AE Definition
- An AE is any untoward medical occurrence in a patient or clinical investigation patient administered a pharmaceutical product and which does not necessarily have to have a causal relationship with this treatment (ICH E2A). Note: An AE can therefore be any unfavorable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease [new or exacerbated] temporally associated with the use of danicopan, whether or not considered related to danicopan.

Events <u>Meeting</u> the AE Definition
- Any abnormal laboratory test results (hematology, clinical chemistry, or urinalysis) or other safety assessments (eg, ECG, radiological scans, vital signs measurements), including those that worsen from baseline, considered clinically significant in the medical and scientific judgment of the Investigator (ie, not related to progression of underlying disease). Exacerbation of a chronic or intermittent pre-existing condition including either an increase in frequency and/or intensity of the condition. - New conditions detected or diagnosed after danicopan administration even though it may have been present before the start of the study. - Signs, symptoms, or the clinical sequelae of a suspected drug-drug interaction. - Signs, symptoms, or the clinical sequelae of a suspected overdose of either danicopan or a concomitant medication. Overdose per se will not be reported as an AE/SAE unless it is an intentional overdose taken with possible suicidal/self-harming intent. Such overdoses should be reported regardless of sequelae.

Events <u>Not</u> Meeting the AE Definition
- Medical or surgical procedure (eg, endoscopy, appendectomy): The condition that leads to the procedure is the AE. Situations in which an untoward medical occurrence did not occur (eg, hospitalization for elective surgery if planned before the signing the ICF, admissions for social reasons or for convenience). - Anticipated day-to-day fluctuations of pre-existing disease(s) or condition(s) present or detected at the start of the study that do not worsen. - A medication error (including intentional misuse, abuse, and overdose of the product) or use other than what is defined in the protocol is not considered an AE unless there is an untoward medical occurrence as a result of a medication error. - Cases of pregnancy that occur during maternal or paternal exposure to danicopan are to be reported within 24 hours of Investigator/site awareness. Data on fetal outcome and breastfeeding will be collected for regulatory reporting and safety evaluation. - Any clinically significant abnormal laboratory findings or other abnormal safety assessments which are associated with the underlying disease, unless judged by the Investigator to be more severe than expected for the patient's condition. - The disease/disorder being studied or expected progression, signs, or symptoms of the disease/disorder being studied, unless more severe than expected for the patient's condition. - Situations in which an untoward medical occurrence did not occur (social and/or convenience admission to a hospital). "Lack of efficacy" or "failure of expected pharmacological action" per se will not be reported as an AE or SAE. Such instances will be captured in the efficacy assessments. However, the signs, symptoms, and/or

Events <u>Not</u> Meeting the AE Definition
--

clinical sequelae resulting from lack of efficacy will be reported as AE or SAE if they fulfill the definition of an AE or SAE.

10.3.2. Definition of SAE

If an event is not an AE per definition above, then it cannot be an SAE even if serious conditions are met (eg, hospitalization for signs/symptoms of the disease under study, death due to progression of disease).

An SAE is defined as any untoward medical occurrence that, at any dose:
--

1. Results in death

2. Is life-threatening

The term “life-threatening” in the definition of “serious” refers to an event in which the patient was at risk of death at the time of the event. It does not refer to an event, which hypothetically might have caused death, if it was more severe.

3. Requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization
--

In general, hospitalization signifies that the patient has been detained (usually involving at least an overnight stay) at the hospital or emergency ward for observation and/or treatment that would not have been appropriate in the physician’s office or outpatient setting. Complications that occur during hospitalization are AEs. If a complication prolongs hospitalization or fulfills any other serious criteria, the event is serious. When in doubt as to whether “hospitalization” occurred or was necessary, the AE should be considered serious. Hospitalization for elective treatment of a pre-existing condition that did not worsen from baseline is not considered an AE.
--

4. Results in persistent disability/incapacity

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• The term disability means a substantial disruption of a person’s ability to conduct normal life functions.• This definition is not intended to include experiences of relatively minor medical significance such as uncomplicated headache, nausea, vomiting, diarrhea, influenza, and accidental trauma (eg, sprained ankle) which may interfere with or prevent everyday life functions but do not constitute a substantial disruption. |
|--|

5. Is a congenital anomaly/birth defect
--

6. Other situations:

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Medical or scientific judgment should be exercised in deciding whether SAE reporting is appropriate in other situations such as important medical events that may not be immediately life-threatening or result in death or hospitalization but may jeopardize the patient or may require medical or surgical intervention to prevent one of the other outcomes listed in the above definition. These events should usually be considered serious.• Examples of such events include invasive or malignant cancers, intensive treatment in an emergency room or at home for allergic bronchospasm, blood dyscrasias or convulsions that do not result in hospitalization, or development of drug dependency or drug abuse. |
|--|

A suspected unexpected serious adverse reaction (SUSAR) is defined as:

An event that is assessed as serious by the Investigator and/or Alexion that is not listed in the appropriate Reference Safety Information (IB) and has been assessed that there is at least a reasonable possibility that the event is related to the investigational medicinal product by the Investigator and/or Alexion. Alexion has procedures that will be followed for the recording, medical assessment, and expedited reporting of SUSARs that are consistent with global regulations, legislation, and guidance documents.
--

Suspected unexpected serious adverse reactions will undergo expedited reporting to the national regulatory authorities, IRBs/IECs, and Investigators following local regulatory reporting requirements where applicable.
--

10.3.3. Recording and Follow-Up of AE and/or SAE

Recording of AE and/or SAE
- When an AE/SAE occurs, it is the responsibility of the Investigator to review all documentation (eg, hospital progress notes, laboratory reports, and diagnostics reports) related to the event. - The Investigator will then record all relevant AE/SAE information in the eCRF. - It is not acceptable for the Investigator to send photocopies of the patient's medical records to Alexion in lieu of completion of the Alexion AE/SAE eCRF page. - There may be instances when copies of medical records for certain cases are requested by Alexion. In this case, all patient identifiers, with the exception of the patient number, will be redacted on the copies of the medical records before submission to Alexion. - The Investigator will attempt to establish a diagnosis of the event based on signs, symptoms, and/or other clinical information. Whenever possible, the diagnosis (not the individual signs/symptoms) will be documented as the AE/SAE.
Assessment of Intensity
The Investigator will make an assessment of intensity for each AE and SAE reported during the study and assign it to one of the following categories from NCI CTCAE v5.0, published 27 Nov 2017: - Grade 1: Mild (awareness of sign or symptom, but easily tolerated) - Grade 2: Moderate (discomfort sufficient to cause interference with normal activities) - Grade 3: Severe (incapacitating, with inability to perform normal activities) - Grade 4: Life-threatening - Grade 5: Fatal An event is defined as "serious" when it meets at least one of the predefined outcomes as described in the definition of an SAE, not when it is rated as severe.

Assessment of Causality
- The Investigator is obligated to assess the relationship between danicopan and each occurrence of each AE or SAE. An Investigator causality assessment must be provided for all AEs (both nonserious and serious). This assessment must be recorded in the eCRF and on any additional forms, as appropriate. The definitions for the causality assessments are as follows: - Not related: There is no reasonable possibility danicopan caused the AE. - The AE has a more likely alternative etiology; it may be due to underlying or concurrent illness, complications, concurrent treatments, or effects of another concurrent drug. - The event does not follow a reasonable temporal relationship to administration of danicopan. - Related: There is a reasonable possibility danicopan caused the AE. - The AE has a temporal relationship to the administration of danicopan. - The event does not have a likely alternative etiology. - The event corresponds with the known pharmaceutical profile of danicopan. - There is improvement on discontinuation and/or reappearance on rechallenge. - The Investigator will use clinical judgment to determine the relationship. - Alternative causes, such as underlying disease(s), concomitant therapy, and other risk factors, as well as the temporal relationship of the event to danicopan administration will be considered and investigated. - The Investigator will also consult the IB and/or Product Information, for marketed products, in his/her assessment. - For each AE/SAE, the Investigator must document in the medical notes that he/she has reviewed the AE/SAE and has provided an assessment of causality. - There may be situations in which an SAE has occurred, and the Investigator has minimal information to include in the initial report to Alexion. However, it is very important that the Investigator always make an assessment of causality for every event before the initial transmission of the SAE data to Alexion.

Assessment of Causality

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• The Investigator may change his/her opinion of causality in light of follow-up information and send an SAE follow-up report with the updated causality assessment.• The causality assessment is one of the criteria used when determining regulatory reporting requirements. |
|---|

Follow-up of AEs and SAEs

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• The Investigator is obligated to perform or arrange for the conduct of supplemental measurements and/or evaluations as medically indicated or as requested by Alexion to elucidate the nature and/or causality of the AE or SAE as fully as possible. This may include additional laboratory tests or investigations, histopathological examinations, or consultation with other health care professionals.• If a patient dies during participation in the study or during a recognized follow-up period, the Investigator will provide Alexion with a copy of any postmortem findings including histopathology.• New or updated information will be recorded in the originally completed eCRF.• The Investigator will submit any updated SAE data to Alexion within 24 hours of receipt of the information. |
|---|

10.3.4. Reporting of SAEs

SAE Reporting to Alexion via an Electronic Data Collection Tool
--

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• All SAEs will be recorded and reported to Alexion immediately and within 24 hours of awareness.• The primary mechanism for reporting an SAE to Alexion will be the EDC system.• If the electronic system is unavailable or site staff is unable to process the SAE via the EDC system at the time that the Investigator or site becomes aware of an SAE, the site will use the paper Contingency Form for SAE Reporting via facsimile or email. Facsimile transmission or email may also be used in the event of electronic submission failure.<ul style="list-style-type: none">– Email: clinicalsaes@alexion.com or Fax: + 1.203.439.9347• The site will enter the SAE data into the EDC system as soon as it becomes available.• When further information becomes available, the EDC should be updated immediately with the new information and an updated SAE report should be submitted to Alexion Global Drug Safety (GDS) within 24 hours of Investigator/site awareness.• After the patient has completed the study, no new data or changes to existing data are expected to be entered in the EDC system.<ul style="list-style-type: none">○ If a site receives a report of a new SAE from a study patient which the Investigator considers to be related to danicopan, or the site receives updated data on a previously reported SAE after the EDC system has been taken offline, then the site can report this information on a paper Contingency Form for SAE Reporting via facsimile or email. |
|---|

10.4. Contraceptive Guidance and Collection of Pregnancy Information

10.4.1. Definitions

Woman of Childbearing Potential (WOCBP)

A woman is considered fertile following menarche and until becoming postmenopausal unless permanently sterile (see below).

If fertility is unclear (eg, amenorrhea in adolescents or athletes) and a menstrual cycle cannot be confirmed before first dose of danicopan, additional evaluation should be considered.

Women in the Following Categories Are Not Considered WOCBP

1. Premenarchal
2. Premenopausal female with one of the following:
 - Documented hysterectomy
 - Documented bilateral tubal ligation or bilateral salpingectomy
 - Documented bilateral oophorectomy
 - For individuals with permanent infertility due to an alternate medical cause other than the above, (eg, Mullerian agenesis, androgen insensitivity), Investigator discretion should be applied to determining study entry.
 - **Note:** Documentation can come from the site personnel's review of the patient's medical records, medical examination, or medical history interview.
3. Postmenopausal female
 - A postmenopausal state is defined as no menses for 12 months without an alternative medical cause prior to the Day 1 Visit.
 - A high follicle-stimulating hormone (FSH) level in the postmenopausal range may be used to confirm a postmenopausal state in women not using hormonal contraception or hormonal replacement therapy (HRT). However, in the absence of 12 months of amenorrhea, confirmation with more than one FSH measurement may be required. In the absence of 12 months of amenorrhea the reason for not obtaining FSH levels should be documented by the Investigator on Day 1.
 - Females on HRT and whose menopausal status is in doubt will be required to use one of the non-estrogen hormonal highly effective contraception methods if they wish to continue their HRT during the study. Otherwise, they must discontinue HRT to allow confirmation of postmenopausal status before study enrollment.
4. Permanent sterilization at least 6 weeks prior to the Day 1 Visit.

10.4.2. Contraception Guidance

Contraceptive use by male or female patients should be consistent with local regulations regarding the methods of contraception utilized for those participating in clinical studies. If

teratogenic effects are suspected to be transferred to a fetus/embryo from a female spouse/partner of a male patient, pregnancy follow-up information will be obtained for the partner who becomes pregnant (refer to Section 10.4.3.1). In these cases, follow-up will be conducted on the pregnant partner in the same manner as a female patient who becomes pregnant during the study.

10.4.2.1. Guidance for Female Patients

Female patients of childbearing potential must have a negative pregnancy test (urine or serum) as required by local regulations before the first dose of danicopan on Day 1 of this study.

Additional requirements for pregnancy testing during and after dosing with danicopan are indicated in the SoA (Section 1.3).

The Investigator is responsible for the review of medical history, menstrual history, and recent sexual activity to decrease the risk for inclusion of a woman with an early undetected pregnancy.

The Investigator should evaluate the potential for contraceptive method in relationship to the first dose of danicopan in this study.

Female patients of childbearing potential must use a highly effective method of contraception, including at least 1 of the following until at least 30 days after the final dose of danicopan.

1. Intrauterine device in place for at least 6 weeks prior to first dose of danicopan in this study.
2. Progestogen-only hormonal contraception associated with inhibition of ovulation (either oral, injectable, or implantable) for at least 6 weeks prior to first dose of danicopan in this study.
3. Intrauterine progestogen releasing system for at least 6 weeks prior to first dose of danicopan in this study.
4. Bilateral tubal occlusion for at least 6 weeks prior to first dose of danicopan in this study.
5. Combined (estrogen- and progestogen-containing) hormonal contraception (either oral, intravaginal, or transdermal) for at least 6 weeks prior to first dose of danicopan in this study.
6. Surgical sterilization of the male partner (medical assessment of azoospermia is required if vasectomy was performed within 6 months prior to first dose of danicopan in this study). Male partner is still required to use condom during sexual intercourse.
7. Sexual abstinence for female patients:
 - a. Sexual abstinence is considered a highly effective method only if defined as refraining from heterosexual intercourse. In this study, abstinence is only acceptable if consistent with the patient's preferred and usual lifestyle. Abstinent female patients must refrain from heterosexual intercourse for at least 30 days after the final dose of danicopan in this study.

Female patients must not donate ova from the Day 1 Visit at least until 30 days after their final dose of danicopan.

The following methods of contraception are considered unacceptable in this study:

- Periodic abstinence (calendar, symptothermal or post ovulation methods)

- Withdrawal (coitus interruptus)
- Spermicides only
- Lactational amenorrhea method
- Female condom and male condom should not be used together.

10.4.2.2. Guidance for Male Patients

Contraception is the responsibility of the heterosexually active male patients in the study, regardless of his female partner's method of contraception.

Male patients who have had a vasectomy > 6 months prior to the first dose of danicopan in this study must use a condom during heterosexual intercourse. Male patients who have had a vasectomy < 6 months prior to the first dose danicopan in this study and those who have not had a vasectomy must use a condom and spermicide during heterosexual intercourse for at least 90 days after their final dose of danicopan.

10.4.2.2.1. Sexual Abstinence for Male Patients

Sexual abstinence is considered a highly effective method only if defined as refraining from heterosexual intercourse. In this study, abstinence is only acceptable if consistent with the patient's preferred and usual lifestyle. Abstinent male patients who become heterosexually active must use a condom and spermicide during intercourse.

Periodic abstinence (eg, calendar, symptothermal, or post ovulation methods for a female partner) is not considered a highly effective method of contraception for male patients.

Male patients must not donate sperm from the Day 1 Visit until 90 days after their final dose of danicopan.

10.4.3. Collection of Pregnancy Information

Pregnancy data will be collected during this study for all female patients and female spouses/partners of male patients from the first dose of danicopan until 30 days after the last dose of danicopan. Any female patient who becomes pregnant during the study should be considered for discontinuation from danicopan and withdrawn from the study. Exposure during pregnancy (also referred to as exposure in utero) can be the result of either maternal exposure or transmission of danicopan via semen following paternal exposure. If a female patient or a male patient's female spouse/partner becomes pregnant during the conduct of this study, the Investigator must submit the "Pregnancy/Breastfeeding Reporting and Outcome Form" to Alexion GDS via facsimile or email. When the outcome of the pregnancy becomes known, the form should be updated and submitted to Alexion GDS. If additional follow-up is required, the Investigator will be requested to provide the information.

Exposure of an infant to danicopan during breastfeeding must also be reported (via the "Pregnancy/Breastfeeding Reporting and Outcome Form") and any AEs experienced by the infant must be reported to Alexion GDS via email or facsimile.

Pregnancy is not regarded as an AE unless there is a suspicion that the danicopan may have interfered with the effectiveness of a contraceptive medication. However, complications of

pregnancy and abnormal outcomes of pregnancy are AEs and may meet the criteria for an SAE (eg, ectopic pregnancy, spontaneous abortion, intrauterine fetal demise, neonatal death, or congenital anomaly). Elective abortions without complications should not be reported as AEs.

10.4.3.1. Male Patients with Partners Who Become Pregnant

The Investigator will attempt to collect pregnancy information on any male patient's female partner who becomes pregnant while the male patient is in this study.

After obtaining the necessary signed informed consent from the pregnant female partner directly, the Investigator will record pregnancy information on the appropriate "Pregnancy/Breastfeeding Reporting and Outcome Form" and submit it to Alexion within 24 hours of learning of the partner's pregnancy. The female partner will also be followed to determine the outcome of the pregnancy. Information on the status of the mother and child will be forwarded to Alexion. Generally, the follow-up will be no longer than 3 months following the delivery date. Any termination of the pregnancy will be reported regardless of fetal status (presence or absence of anomalies) or indication for the procedure.

10.4.3.2. Female Patients Who Become Pregnant

The Investigator will collect pregnancy information on any female patient who becomes pregnant while participating in this study. The information will be recorded on the "Pregnancy/Breastfeeding Reporting and Outcome Form" and submitted to Alexion within 24 hours of learning of a patient's pregnancy.

For all Alexion products, both in development or post approval, exposure during pregnancy must be recorded and the pregnancy followed, until the outcome of the pregnancy is known (ie, spontaneous miscarriage, elective termination, normal birth, or congenital abnormality), even if the patient discontinues danicopan or withdraws from the study. The Investigator will collect follow-up information on the patient and the neonate and the information will be forwarded to Alexion. Generally, follow-up will not be required for longer than 3 months beyond the estimated delivery date. Any termination of pregnancy will be reported, regardless of fetal status (presence or absence of anomalies) or indication for the procedure.

While pregnancy itself is not considered to be an AE or SAE, any pregnancy complication or elective termination of a pregnancy for medical reasons will be reported as an AE or SAE. A spontaneous abortion (occurring at < 22 weeks gestational age) or still birth (occurring at > 22 weeks gestational age) is always considered to be an SAE and will be reported as such. Any poststudy pregnancy-related SAE considered reasonably related to danicopan use by the Investigator will be reported to Alexion. While the Investigator is not obligated to actively seek this information in former study patients, he or she may learn of an SAE through spontaneous reporting.

Any female patient who becomes pregnant while participating in the study will discontinue danicopan and be withdrawn from the study.

10.5. Biomarkers

- Biomarker samples may be collected at any time during the study, if deemed clinically necessary, in response to a drug-related safety event or clinical deterioration as determined by the Investigator, and in discussion with the Medical Monitor.
- Blood samples will be collected for biomarker analyses and the data will be used for research (eg, exploratory) related to danicopan or PNH and related diseases. The samples may also be used to develop tests/assays including diagnostic tests related to danicopan and PNH.
- The samples may be analyzed as part of a multistudy assessment of biomarkers in the response to danicopan to understand study disease or related conditions.
- The results of biomarker analyses may be reported in the clinical study report or in a separate study summary.
- Alexion or designee will store the samples obtained for biomarker analyses in a secure storage space with adequate measures to protect confidentiality.
- The samples will be retained while research on danicopan continues but no longer than 5 years after the study ends or other period/time point per local requirements.

10.6. Patient-Reported Outcome Instruments

10.6.1. FACIT-Fatigue Subscale Version 4

FACIT Fatigue Scale (Version 4)

Below is a list of statements that other people with your illness have said are important. **Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.**

		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
Hi7	I feel fatigued	0	1	2	3	4
Hi12	I feel weak all over	0	1	2	3	4
An1	I feel listless ("washed out")	0	1	2	3	4
An2	I feel tired	0	1	2	3	4
An3	I have trouble <u>starting</u> things because I am tired	0	1	2	3	4
An4	I have trouble <u>finishing</u> things because I am tired	0	1	2	3	4
An5	I have energy	0	1	2	3	4
An7	I am able to do my usual activities	0	1	2	3	4
An8	I need to sleep during the day	0	1	2	3	4
An12	I am too tired to eat	0	1	2	3	4
An14	I need help doing my usual activities	0	1	2	3	4
An15	I am frustrated by being too tired to do the things I want to do	0	1	2	3	4
An16	I have to limit my social activity because I am tired	0	1	2	3	4

10.6.2. EORTC Quality-of-Life Questionnaire (EORTC-QLQ-C30)



EORTC QLQ-C30 (version 3)

We are interested in some things about you and your health. Please answer all of the questions yourself by circling the number that best applies to you. There are no "right" or "wrong" answers. The information that you provide will remain strictly confidential.

Please fill in your first initial:

Your birth date (Day, Month, Year):

Today's date (Day, Month, Year):

	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
1. Do you have any trouble doing strenuous activities, like carrying a heavy shopping bag or a suitcase?	1	2	3	4
2. Do you have any trouble taking a <u>long</u> walk?	1	2	3	4
3. Do you have any trouble taking a <u>short</u> walk outside of the house?	1	2	3	4
4. Do you need to stay in bed or a chair during the day?	1	2	3	4
5. Do you need help with eating, dressing, washing yourself or using the toilet?	1	2	3	4

During the past week:

	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
6. Were you limited in doing either your work or other daily activities?	1	2	3	4
7. Were you limited in pursuing your hobbies or other leisure time activities?	1	2	3	4
8. Were you short of breath?	1	2	3	4
9. Have you had pain?	1	2	3	4
10. Did you need to rest?	1	2	3	4
11. Have you had trouble sleeping?	1	2	3	4
12. Have you felt weak?	1	2	3	4
13. Have you lacked appetite?	1	2	3	4
14. Have you felt nauseated?	1	2	3	4
15. Have you vomited?	1	2	3	4

Please go on to the next page

During the past week:

	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
16. Have you been constipated?	1	2	3	4
17. Have you had diarrhea?	1	2	3	4
18. Were you tired?	1	2	3	4
19. Did pain interfere with your daily activities?	1	2	3	4
20. Have you had difficulty in concentrating on things, like reading a newspaper or watching television?	1	2	3	4
21. Did you feel tense?	1	2	3	4
22. Did you worry?	1	2	3	4
23. Did you feel irritable?	1	2	3	4
24. Did you feel depressed?	1	2	3	4
25. Have you had difficulty remembering things?	1	2	3	4
26. Has your physical condition or medical treatment interfered with your <u>family</u> life?	1	2	3	4
27. Has your physical condition or medical treatment interfered with your <u>social</u> activities?	1	2	3	4
28. Has your physical condition or medical treatment caused you financial difficulties?	1	2	3	4

For the following questions please circle the number between 1 and 7 that best applies to you:

29. How would you rate your overall health during the past week?

1 2 3 4 5 6 7
Very poor Excellent

30. How would you rate your overall quality of life during the past week?

1 2 3 4 5 6 7
Very poor Excellent

10.7. COVID-19 Risk Assessment

PNH can cause irreversible morbidity and even mortality, if untreated. As such, and due to the limited number of available treatment options, the benefit a patient may receive from joining an investigational study with a therapeutic treatment is potentially significant. In this particular case, the fact that every patient is treated with danicopan also contributes to the potential benefit a patient may derive from partaking in the study. Given that treatment for PNH does involve immunosuppression, there is a theoretical concern that the risk for infection may be higher than in patients not receiving immunosuppressants. However, there is no specific data to further inform this risk. The site Investigator will therefore balance the risk/benefit considerations in the study patient taking these factors into account.

The potential risks identified and mitigation measures put in place in light of the COVID-19 pandemic are provided in [Table 6](#).

Table 6: Potential Risks and Mitigation Measures due to COVID-19

Risks category	Summary of Data/ Rationale for Risk	Mitigation Strategy
Potential risks		
Healthcare institution availability for non-COVID-19 related activities	COVID-19 pandemic may impact the workload of healthcare institutions globally and may reduce staff availability to perform non-urgent activities and non-COVID-19 related activities.	During the time that the COVID-19 pandemic is active, Alexion will not open study sites or enroll new patients at sites unless the sites have the resourcing and capabilities to implement the study per protocol.
Data quality and integrity	Lack of availability of site personnel to perform study assessments and capture study specific data in a timely manner and to maintain adequate quality standards. Lack of availability of site personnel to ensure adequate and continuous chain of custody, storage conditions, and monitoring for investigational product and biological samples. Inability of study monitors and quality personnel to conduct in-person visits to exercise adequate oversight of study execution at investigational sites. Missing data (COVID-19 pandemic may impact study visit schedules, and increase missed visits and/or patient study discontinuations inadvertently resulting in missing data [eg, for protocol-specified procedures]).	During the time that the COVID-19 pandemic is active, Alexion will only open study sites that report enough personnel capacity to sufficiently conduct clinical study-related activities. During this timeframe, site capacity will be reviewed by the site Investigator and the study Medical Monitor prior to Day 1. Each site is also evaluated for the capacity to perform remote monitoring visits and remote source data verification. During the time that the COVID-19 pandemic is active, it will be important to capture specific information in the eCRF that explains the reason

Table 6: Potential Risks and Mitigation Measures due to COVID-19

Risks category	Summary of Data/ Rationale for Risk	Mitigation Strategy
		the data is missing (eg, missed study visits or patient study discontinuations due to COVID-19).

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; eCRF = electronic case report form.

10.8. COVID-19 Vaccine Risk Assessment

Following a review of the available COVID-19 vaccine data (eg, Pfizer/BioNTech, Moderna, AstraZeneca, Johnson & Johnson), it is unlikely that the immune response to a COVID-19 vaccine (and therefore the efficacy of the vaccination) would be diminished with concomitant danicopan administration, based on the mechanism of action of danicopan. There is currently no information available evaluating the safety and efficacy of COVID-19 vaccines in patients treated with danicopan. Same precautions should be taken as described in Section 6.5.2 for vaccines.

Vaccination may further activate complement. As a result, patients with complement-mediated diseases may experience increased signs and symptoms of their underlying disease. Therefore, patients should be closely monitored for disease symptoms after recommended vaccination.

Because vaccines may activate complement, if possible, consider vaccination when the underlying complement-mediated disease is clinically controlled and when systemic C5 inhibitor concentration (and subsequent complement blockade) is relatively high, shortly after administration.

Local and national guidelines should be consulted for recommendations related to COVID-19 vaccination

The potential risks identified and mitigation measures put in place in light of the COVID-19 vaccination rollout are provided in Table 7.

Table 7: Potential Risks and Mitigation Measures due to COVID-19 Vaccine

Risks Category	Summary of Data/Rationale for Risk	Mitigation Strategy
Potential risks		
Data quality and integrity	Missing data due to appointments for COVID-19 vaccination or side effects of COVID-19 vaccine may impact study visit schedules, and increase missed visits and/or patient study discontinuations, inadvertently resulting in missing data (eg, for protocol-specified procedures).	Capture specific information in the eCRF that explains the reason for missing data (eg, missed study visits due to appointments for COVID-19 vaccination or side effects of COVID-19 vaccine).

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; eCRF = electronic case report form.

10.9. Abbreviations

The following abbreviations and terms are used in this study protocol.

Table 8: Abbreviations and Specialist Terms

Abbreviation or Term	Explanation
AE	adverse event
ALT	alanine aminotransferase
AP	alternative pathway
AST	amino transferase
Bb	b fragment of factor B
C3	complement component 3
C5	complement component 5
C5i	complement component 5 inhibitor
CH50	hemolytic classical pathway activity
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
COVID-19	coronavirus disease 2019
CP	complement pathway
DDI	drug-drug interaction(s)
EDC	electronic data capture
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EOS	end of the study
ET	end of treatment
EVH	extravascular hemolysis
FB	factor B
FD	factor D
FSH	follicle-stimulating hormone
GCP	Good Clinical Practice
GDS	Global Drug Safety
HIPAA	Health Insurance Portability and Accountability Act
HRT	hormonal replacement therapy
IB	Investigator's Brochure
ICF	informed consent form
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IEC	Independent Ethics Committees
IMP	investigational medicinal products
IVH	intravascular hemolysis
INR	international normalized ratio
LDH	lactate dehydrogenase
LP	lectin pathway
LTE	long-term extension
MAC	membrane attack complex
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
PD	pharmacodynamic(s)
PK	pharmacokinetic(s)
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
PT	prothrombin time
PTT	partial thromboplastin time
QoL	quality-of-life

Table 8: Abbreviations and Specialist Terms

Abbreviation or Term	Explanation
RBC	red blood cell
SAE	serious adverse event
SAP	statistical analysis plan
SoA	schedule of assessments
SUSAR	suspected unexpected serious adverse reaction
TA	transfusion avoidance
TEAE	treatment-emergent adverse events
ULN	upper limit of normal
WOCBP	woman of childbearing potential

11. REFERENCES

- Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014;124(18):2804-2711.
- Brodsky RA. Complement in hemolytic anemia. *Blood*. 2015;126:2459-2465.
- Brodsky RA. Eculizumab: another breakthrough. *Blood*. 2017;129(8):922-923.
- Harboe M, Ulvund G, Vien L, Fung M, Mollnes TE. The quantitative role of alternative pathway amplification in classical pathway induced terminal complement activation. *Clin Exp Immunol*. 2004;138(3):439-446.
- Hill A, Platts PJ, Smith A, et al. The incidence and prevalence of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) and survival of patients in Yorkshire. *Br J Haematol*. 2007;137:31.
- Hill A, Rother RP, Arnold L, et al. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low-level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization. *Haematologica*. 2010;95(4):567-573.
- Hillmen P, Szer J, Weitz I, et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2021;384:1028-1037.
- Konar M, Granoff DM. Eculizumab treatment and impaired opsonophagocytic killing of meningococci by whole blood from immunized adults. *Blood*. 2017;130(7):891-899.
- Kulasekararaj A, Risitano AM, Maciejewski JP, et al. Phase 2 study of danicopan in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients with an inadequate response to eculizumab. *Blood*. 2021. Online ahead of print.
- Lee JW, Kulasekararaj A. Ravulizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Exp Opin Biol Ther*. 2020;20(3):227-237.
- McKinley CE, Richards SJ, Munir T, et al. Extravascular hemolysis due to C3-loading in patients with PNH treated with eculizumab: Defining the clinical syndrome. *Blood*. 2017;130(Suppl 1):3471.
- Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, et al. Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab. *The New England Journal of Medicine*. 2014;370(7):632-9.
- Notaro R, Sica M. C3-mediated extravascular hemolysis in PNH on eculizumab: Mechanism and clinical implications. *Semin Hematol*. 2018;55(3):130-135.
- Risitano AM, Marotta S, Ricci P, et al. Anti-complement treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: time for proximal complement inhibition? A position paper from the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol*. 2019;10:1157.
- Risitano AM, Roth A, Soret J, Friere C, de Fontbrune FS, Marano L, Rozenberg I, Milojevic J, End P, Nidamarthy PK, Junge G, De Latour RP. A new oral complement factor-b inhibitor normalizes hemoglobin in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients with poor response to eculizumab, both as add-on and monotherapy. 46th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT); 29 August - 1 September 2020.

Rondelli T, Risitano AM, Peffault de Latour R, et al. Polymorphism of the complement receptor 1 gene correlates with the hematologic response to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2014;99(2):262-6.

Schubert J, Röth A. Update on paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: on the long way to understand the principles of the disease. *Eur J Haematol*. 2015;94(6):464-473.

Yuan X, Gavrilaki E, Thanassi JA, et al. Small-molecule factor D inhibitors selectively block the alternative pathway of complement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and atypical hemolytic uremic syndrome. *Haematologica*. 2017;102(3):466-475.

CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA SU MEDICINALI

“Studio di estensione a lungo termine (LTE) per caratterizzare la sicurezza e l’efficacia di danicopan come terapia aggiuntiva a un inibitore del componente 5 del complemento (C5i) in pazienti affetti da emoglobinuria parossistica notturna (EPN) precedentemente trattati con danicopan in uno studio clinico sponsorizzato da Alexion.”

TRA

L’Azienda ULSS 7 Pedemontana, d’ora innanzi denominata “Ente o “Azienda” con sede legale in via dei Lotti, 40 – 36061 – Bassano del Grappa (VI), C.F. e P. IVA n. 00913430245, in persona del Legale Rappresentante, dott. Carlo Bramezza in qualità di Direttore Generale

E

IQVIA RDS Italy srl (*indicare la denominazione della Contract Research Organization - CRO*), con sede legale in via F.Filzi 29, C.F. e P. IVA n° 11351910150 in persona del Procuratore, Dr. Fabrizio Forini, (d’ora innanzi denominato/a “CRO”), che agisce nell’interesse di Alexion Pharmaceuticals 121 Seaport Boulevard Boston 02210 Stati Uniti (d’ora innanzi denominato/a “Promotore”), in forza di idonea delega conferita in data 16 marzo 2022.

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

Premesso che:

è interesse del Promotore effettuare la sperimentazione clinica dal titolo: “ Studio di estensione a lungo termine (LTE) per caratterizzare la sicurezza e l’efficacia di danicopan come terapia aggiuntiva a un inibitore del componente 5 del complemento (C5i) in pazienti affetti da emoglobinuria parossistica notturna (EPN) precedentemente trattati con danicopan in uno studio clinico sponsorizzato da Alexion.”(di seguito “Sperimentazione”), avente ad oggetto il Protocollo versione n. ALXN2040-PNH-303 e suoi successivi emendamenti debitamente approvati (di seguito “Protocollo”), codice EudraCT n. 2021-004253-22 presso l’Azienda, sotto la responsabilità del Dott. Eros Di Bona in qualità di Responsabile scientifico della sperimentazione oggetto del presente Contratto (di seguito “Sperimentatore principale”), presso l’U.O.C. di Oncoematologia del P.O. Spoke - Azienda ULSS n 7 Pedemontana via dei Lotti, 40 (“Centro di sperimentazione”);

- il Promotore/CRO individua quale proprio referente scientifico per la parte di propria competenza il Dott. Fabrizio Forini. Il Promotore può modificare il referente scientifico per la parte di propria competenza con notifica scritta all’Ente;
- il Centro Sperimentale possiede le competenze tecniche e scientifiche per la sperimentazione ed è struttura adeguata alla conduzione della sperimentazione nel rispetto della normativa vigente;
- lo Sperimentatore e i collaboratori che svolgono qualsiasi parte della Sperimentazione sotto la supervisione dello Sperimentatore (di seguito “Co-sperimentatori”) sono idonei alla conduzione della Sperimentazione in conformità alla normativa applicabile, conoscono il Protocollo e le norme di buona pratica clinica e possiedono i requisiti normativi e regolamentari necessari, compresa l’assenza di conflitto di interessi con il Promotore, nel rispetto della normativa vigente;

salvo quanto eventualmente, successivamente, diversamente concordato per iscritto dalle Parti, l'Azienda dovrà condurre la Sperimentazione esclusivamente presso le proprie strutture;

- il Promotore/CRO ha presentato ad AIFA (di seguito "Autorità Competente"), in virtù del D. L. n. 158 del 13 settembre 2012 ("Decreto Balduzzi"), convertito con L. n. 189 del 8 novembre 2012, nei termini previsti dalla normativa, la domanda di autorizzazione allo svolgimento della Sperimentazione;
- ai sensi dell'art. 7 del D. Lgs. n. 211 del 24 giugno 2003, in data 13 settembre 2022, il Promotore/CRO ha ottenuto il Parere Unico favorevole all'effettuazione della Sperimentazione da parte del COMITATO ETICO DI MILANO AREA 2, Comitato Etico Coordinatore della Sperimentazione per l'Italia e il Comitato Etico competente, in data 06 settembre 2022 e 13 dicembre 2022, ha espresso parere favorevole alla conduzione della Sperimentazione, accettando il Parere Unico favorevole di cui sopra;
- ai sensi del D.M. del 14 luglio 2009, il Promotore ha stipulato la polizza assicurativa come meglio precisato al successivo art.8 del presente Contratto.

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) e il glossario relativo alla protezione dati personali (Allegato B), fanno parte integrante e sostanziale del presente Contratto.

Art. 2 - Oggetto

2.1 Il Promotore/CRO affida all' Azienda, l'esecuzione della Sperimentazione 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 La Sperimentazione deve essere condotta nel più scrupoloso rispetto del Protocollo, nella versione vigente, accettata dallo Sperimentatore principale e approvata dal Comitato Etico e dall'Autorità Competente, in conformità alla vigente normativa in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali e ai principi etici e deontologici che ispirano l'attività medica dei professionisti a vario titolo coinvolti.

2.3 La Sperimentazione deve essere altresì condotta in conformità ai principi contenuti nella Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la Biomedicina, nella Dichiarazione di Helsinki nella versione aggiornata, nella Dichiarazione di Istanbul del 2008, 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 lo Sperimentatore principale, 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 nella sperimentazione, ovvero interruzione dell'inclusione di nuovi soggetti), anche in assenza delle necessarie approvazioni dal parte del Comitato Etico e dell'Autorità Competente, fermo restando l'obbligo per il Promotore di informare immediatamente il Comitato Etico e l'Autorità Competente, 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.

2.6 In questo studio saranno arruolati circa 100 pazienti e circa 10 pazienti in Italia , di cui 2 arruolati presso il nostro Centro. Il periodo di arruolamento terminerà alla fine del 2023.

2.7 L'Azienda, e il Promotore conserveranno la documentazione inerente la Sperimentazione(fascicolo permanente "*trial master file*") per il periodo di tempo secondo le specifiche indicate dalla vigente legislazione. L'Azienda, si impegna, alla data del presente provvedimento, a conservare la documentazione per un periodo di sette anni (o per un periodo più lungo, qualora ciò sia richiesto da altre norme applicabili o da un accordo economico tra Ente e Promotore).Il Promotore ha l'obbligo di comunicare al Centro Sperimentale l'avvenuta scadenza del termine dell'obbligo di conservazione (*solo se richiesto*). A richiesta del Promotore, dopo lo spirare del termine suddetto, le Parti potranno concordare le condizioni di un ulteriore periodo di conservazione.

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 la Sperimentazione 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 ed effettuare gli eventuali controlli di sicurezza previsti dalla ISO 27011 e sue successive modificazioni, 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 lo Sperimentatore principale devono rispettare le direttive, le indicazioni, le istruzioni e le raccomandazioni impartite dal Comitato Etico e dall'Autorità competente.

Art. 3 - Sperimentatore principale e Co-sperimentatori

3.1 Lo Sperimentatore principale sarà coadiuvato nell'esecuzione della Sperimentazione dal personale, sanitario e non sanitario, nonché da eventuali collaboratori incaricati dall' Azienda stessa, designati dallo stesso e operanti sotto la sua responsabilità per gli aspetti relativi alla presente Sperimentazione, che sia qualificato per la conduzione della Sperimentazione, che abbia ricevuto preventivamente adeguata formazione prevista dalla normativa vigente dal Promotore/CRO e che abbia manifestato la propria disponibilità a partecipare alla Sperimentazione (di seguito Co-sperimentatori). Fermo quanto precede, non rientra nella definizione di 'Sperimentatori' il personale medico e non medico che nell'ambito della Sperimentazione svolga attività istituzionale propria (ad es. farmacisti ospedalieri che allestiscono i medicinali sperimentali).

3.2 Le Parti prendono atto che lo Sperimentatore principale è tenuto a ogni responsabilità e obbligo imposti a tale figura dalla normativa vigente in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali.

3.3 Il presente rapporto intercorre tra Promotore/CRO e l' Azienda,. Il Promotore/CRO è estraneo a rapporti esistenti tra l'Azienda, lo Sperimentatore principale e Co-sperimentatori, restando quindi sollevato da qualsiasi pretesa che il personale dell' l'Azienda, coinvolto nello studio dovesse avanzare in relazione alla Sperimentazione.

3.4 In relazione alla Sperimentazione oggetto del presente Contratto, è fatto divieto allo Sperimentatore principale e ai Co-sperimentatori di ricevere, direttamente o indirettamente, compensi dal Promotore/CRO, così come di avere contatti o intrattenere con il Promotore/CRO rapporti di qualsiasi natura, che non siano di carattere tecnico scientifico.

3.4. In relazione alla Sperimentazione oggetto del presente Contratto, le Parti si danno atto di aver adempiuto - per quanto di propria competenza - a quanto previsto dall'art. 7 del Regolamento, nonché 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 lo Sperimentatore principale e l' Azienda, dovesse per qualsiasi ragione concludersi, l'Azienda, deve informarne tempestivamente per iscritto il Promotore/CRO, indicando il nominativo di un sostituto. L'indicazione del sostituto deve essere oggetto di approvazione da parte del Promotore/CRO e del Comitato Etico competente. L'Azienda, garantisce che il nuovo Sperimentatore principale 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 della Sperimentazione. Nelle more dell'approvazione dell'emendamento sostanziale di cambio dello Sperimentatore principale, lo sperimentatore indicato dal Promotore garantisce la necessaria attività sperimentale.

Nel caso in cui il Promotore/CRO non intenda accettare il nominativo del sostituto proposto dall'Azienda, oppure questi non proponga un sostituto, il Promotore/CRO potrà recedere dal presente Contratto in accordo a quanto previsto dall'art. 7.

3.6 Lo Sperimentatore principale prima di iniziare la Sperimentazione, 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 Lo Sperimentatore principale deve fornire informazioni al Promotore/CRO e al Comitato Etico in merito all'andamento della Sperimentazione e comunicare tempestivamente al Promotore/CRO l'eventuale verificarsi di eventi avversi seri, fatti salvi gli eventuali obblighi di segnalazione al Comitato Etico previsti dalla vigente normativa, e oltre ogni altra informazione clinica di rilievo per la conduzione dello studio indicato nel Protocollo (ad esempio gravidanza) direttamente o indirettamente correlabili all'esecuzione della Sperimentazione, secondo quanto previsto dal Protocollo della sperimentazione, dalle norme di Buona Pratica Clinica e dalla normativa applicabile in materia di farmacovigilanza e sperimentazioni cliniche di medicinali.

3.8 L'Azienda, garantirà che lo Sperimentatore principale si impegni altresì a garantire lo svolgimento della Sperimentazione secondo i più elevati standard di diligenza.

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

3.8.2 Lo Sperimentatore principale si impegna altresì a risolvere le richieste di chiarimento (*queries*) generate dal Promotore/CRO entro i termini previsti dal Protocollo della sperimentazione.

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 lo Sperimentatore principale consentono l'accesso diretto ai dati originali durante le visite di monitoraggio e nel corso di eventuali *audit* promossi da Promotore/CRO 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 lo Sperimentatore principale, informati con congruo preavviso, devono consentire il corretto svolgimento dell'attività di monitoraggio e di auditing presso il Centro di Sperimentazione dell'U.O.C. di Oncoematologia del P.O. Spoke Bassano da parte del personale del Promotore/CRO e da parte dell'Autorità Competente, attività effettuate per garantire la regolare esecuzione della Sperimentazione.

3.8.5 In ogni caso il Promotore manleva l'Azienda, da danni diretti o indiretti derivanti dall'utilizzo del prodotto in conformità alle istruzioni del produttore/fornitore.

3.9 L'Azienda, avviserà tempestivamente il Promotore qualora un'Autorità Competente comunichi all'Ente un avviso di ispezione/*audit* relativo alla Sperimentazione 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.

3.11 L'Azienda, o il Promotore garantiscono che i campioni biologici (sangue, urine, saliva ecc.) dei pazienti coinvolti nella Sperimentazione di cui al presente Contratto saranno utilizzati esclusivamente per la Sperimentazione oggetto del presente Contratto, secondo le previsioni del Protocollo e della vigente normativa. L'eventuale conservazione e successivo utilizzo sono vincolati all'acquisizione di uno specifico consenso informato da parte del paziente (o del genitore/tutore legale), al parere favorevole del Comitato Etico, nei limiti e con le garanzie previste dalle norme vigenti e dalle linee di indirizzo di cui all'art. 1 del D. Lgs 14 maggio 2018 n. 52.

Art. 4 - Medicinali Sperimentali e Materiali

4.1 Il Promotore si impegna a fornire gratuitamente all'Azienda, per tutta la durata della Sperimentazione e nelle quantità necessarie e sufficienti all'esecuzione della Sperimentazione, i prodotti farmaceutici oggetto della Sperimentazione (danicopan) e a fornire gratuitamente, gli altri farmaci previsti dal protocollo in ottemperanza al D.M. 21 dicembre 2007, Allegato 1, punto 3 Tabella I, inclusi i medicinali da utilizzarsi in associazione o combinazione tra loro, ogniqualevolta oggetto dello studio sia appunto l'associazione o combinazione (in seguito "Medicinali Sperimentali"), nonché a fornire ogni altro materiale previsto dal Protocollo necessario

all'esecuzione della Sperimentazione (di seguito "Materiali"). Le quantità dei Medicinali Sperimentali devono essere adeguate alla numerosità della casistica trattata.

4.2 Il Promotore si impegna a rendere disponibile il farmaco oggetto della Sperimentazione clinica al termine della sperimentazione, oltre il periodo di osservazione, per i pazienti che abbiano ottenuto una risposta clinica favorevole per i quali si ritenga opportuno, in base al giudizio clinico, proseguire fino a quando il farmaco non sarà reso disponibile tramite gli ordinari canali di dispensazione, in modo da garantire la continuità terapeutica.

4.3 I Medicinali Sperimentali devono essere inviati dal Promotore/CRO alla Farmacia dell' Azienda, che provvederà alla loro registrazione, appropriata conservazione e consegna allo Sperimentatore principale, così come previsto dal Protocollo e dalla normativa vigente.

4.4 I Medicinali Sperimentali dovranno essere muniti di adeguato documento di trasporto destinato alla Farmacia, con la descrizione del tipo di farmaco, della sua quantità, del lotto di preparazione, dei requisiti per la conservazione, della scadenza e i riferimenti alla Sperimentazione (codice di protocollo, Sperimentatore principale e Centro di Sperimentazione interessato).

4.5 L'Azienda, e lo Sperimentatore principale devono utilizzare i Medicinali Sperimentali e i Materiali forniti dal Promotore esclusivamente nell'ambito e per l'esecuzione della Sperimentazione. L'Azienda, non deve trasferire o cedere a terzi i Medicinali Sperimentali e i Materiali forniti dal Promotore ai sensi del presente Contratto.

4.6 (a) *(In caso di ritiro dei medicinali dal Promotore)*

I Medicinali Sperimentali scaduti o non altrimenti utilizzabili, ovvero non utilizzati al termine della Sperimentazione, saranno integralmente ritirati dal Promotore (o suo incaricato) e successivamente smaltiti a sue spese.

Art. 5 - Comodato d'uso

5.1 Il Promotore concede in comodato d'uso gratuito all'Azienda,, che accetta ai sensi e per gli effetti degli artt. 1803 e ss c.c., lo/gli Strumento/i meglio descritti in appresso, unitamente al pertinente materiale d'uso (di seguito cumulativamente lo "Strumento") pill counter del valore di circa 25 euro, termometro per la temperatura corporea (modello 1131599 KFT04 Basic Digital Thermometer) del valore di circa 8 euro, termometro per temperatura frigo dei farmaci (modello 620-1582 VWR-7227ME) del valore di circa 85,00 euro (*descrizione del bene e corrispettivo valore in Euro*). La proprietà dello Strumento, come per legge, non viene trasferita all'Azienda,. Gli effetti del presente comodato decorreranno dalla data di consegna dello/gli Strumento/i e cesseranno al termine della Sperimentazione, quando lo/gli Strumento/i dovrà/anno essere restituito/i al Promotore senza costi a carico dell'Azienda,.

Le Parti concordano altresì che gli eventuali ulteriori Strumenti richiesti dal Protocollo per la conduzione dello studio nel corso della Sperimentazione, qualora ne ricorrano le caratteristiche e le condizioni, saranno concessi in comodato d'uso gratuito secondo la disciplina di cui al presente Contratto. L' Azienda, e il Promotore procederanno con una convenzione specifica ovvero con un addendum/emendamento al Contratto, sul comodato qualora gli Strumenti vengano forniti dopo la stipula del presente Contratto.

5.2 Lo/Gli Strumento/i in questione deve/sono essere munito/i di dichiarazione di conformità alle normative e direttive europee. Lo/Gli Strumento/i in questione verranno sottoposti a collaudo di accettazione da parte dei tecnici incaricati dell'Azienda, alla presenza di un delegato del Promotore,

previ accordi, per le verifiche di corretta installazione e funzionalità e rispetto della normativa vigente. Al momento della consegna dei materiali forniti in comodato d'uso dal Promotore all'Azienda,, viene redatta idonea documentazione attestante la consegna.

5.3 Il Promotore si fa carico del trasporto e dell'installazione dello Strumento/i e si impegna a fornire, a propria cura e spese, l'assistenza tecnica necessaria per il suo funzionamento nonché eventuale materiale di consumo per il suo utilizzo, senza costi per l'Azienda.

5.4 Secondo quanto previsto nel manuale tecnico dello Strumento, il Promotore svolgerà, a sua cura e spese, in collaborazione con lo Sperimentatore, tutti gli interventi tecnici necessari per il buon funzionamento dell'Apparecchiatura, quali controlli di qualità, tarature e verifiche di sicurezza periodica. In caso di disfunzione o guasto dello Strumento, tempestivamente comunicati dallo Sperimentatore, il Promotore procederà, direttamente o tramite personale specializzato, alla manutenzione correttiva o riparazione o sostituzione con analogo Strumento.

5.5 Il Promotore dichiara che il bene è coperto da polizza assicurativa per incendio e responsabilità civile.

5.6 Lo/gli Strumento/i sarà/anno utilizzato/i dal personale dell'Azienda, e/o dai pazienti e ai soli ed esclusivi fini della Sperimentazione oggetto del presente Contratto, conformemente a quanto previsto nel Protocollo. L'Azienda, si obbliga a custodire e conservare lo/gli Strumento/i in maniera appropriata e con la cura necessaria, a non destinarlo/li a un uso diverso da quello sopra previsto, a non cedere neppure temporaneamente l'uso dello/gli Strumento/i a terzi, né a titolo gratuito né a titolo oneroso, e a restituire lo/gli Strumento/i al Promotore nello stato in cui gli è/sono stato/i consegnato/i, salvo il normale deterioramento per l'effetto dell'uso.

5.7 Il Promotore si riserva il diritto di richiedere l'immediata restituzione dello/gli Strumento/i qualora lo/gli stesso/i venga/no utilizzato/i in maniera impropria o comunque in modo difforme dalle previsioni di cui al presente Contratto.

5.8 In caso di furto o perdita o smarrimento dello/gli Strumento/i, l'Azienda, provvederà tempestivamente dalla conoscenza dell'evento, alla presentazione di formale denuncia alla competente pubblica autorità con comunicazione dell'accaduto al Promotore nello stesso termine. In tutti gli altri casi di danneggiamento o distruzione, l'Azienda, dovrà darne comunicazione al Promotore tempestivamente dalla conoscenza dell'evento. L'eventuale utilizzo fraudolento o comunque non autorizzato dovrà essere segnalato immediatamente dallo Sperimentatore principale al Promotore.

In caso di danneggiamento irreparabile o furto dello/gli Strumento/i, il Promotore provvederà alla sostituzione dello stesso/degli stessi, senza costi per l'Azienda, salvo che il fatto derivi da dolo dell'Azienda.

5.9 Resta inteso che per quanto attiene agli Strumenti che saranno direttamente maneggiati o gestiti dai pazienti/genitori/tutori legali (es. diari elettronici), il Promotore riconosce che l'Azienda è sollevata da responsabilità derivanti da manomissione, danneggiamento o furto degli stessi Strumenti imputabili ai pazienti/genitori/tutori legali. In caso di guasto e/o smarrimento da parte del soggetto che partecipa allo studio, il Promotore provvederà a proprie spese alla sostituzione dell'attrezzatura; l'Azienda si farà carico della consegna dell'attrezzatura al destinatario, compresa la registrazione e la consegna delle istruzioni del Promotore, nonché del ritiro al momento dell'uscita, per qualsiasi ragione avvenuta, del soggetto dallo studio; l'Azienda si farà inoltre carico di informare tempestivamente il Promotore per qualunque mancata restituzione dell'attrezzatura da parte del soggetto che partecipa allo studio.

5.10 L'autorizzazione alla concessione in comodato d'uso gratuito dello/gli Strumento/i è stata rilasciata dall'Azienda a seguito delle e secondo le proprie procedure interne.

Art. 6 - Corrispettivo

Il Promotore/CRO ha provveduto a versare all'Ente la somma di euro 4.004,00 suddivisi in euro 2.802,00 (comprensivi di bollo) corrisposti al Comitato Etico per le Sperimentazioni Cliniche (CESC) della Provincia di Vicenza ed euro 1.202,00 (comprensivi di bollo) corrisposti al Nucleo per la Ricerca Clinica Aziendale (NRC) (vedasi il Riepilogo delle quote che gli Sponsor debbono versare al momento di inoltrare la domanda) per la valutazione della ricerca e/o per l'emissione del parere unico ed altre eventuali voci.

6.1 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 della presente Sperimentazione e dei costi a compensazione di tutte le attività ad essa collegate, è pari ad Costo totale per paziente 5248,00 euro + iva come meglio dettagliato nel Budget qui allegato (Allegato "A" parte 1).

6.2 Il Promotore/CRO 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/CRO in base alle attività svolte.

6.3 Gli esami di laboratorio/strumentali, indicati in Allegato A, richiesti dal Protocollo, così come approvato dal Comitato Etico, non graveranno in alcun modo sull'Azienda in quanto effettuati centralmente.

6.4 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 sperimentazioni cliniche di medicinali. L'Azienda non avrà diritto ad alcun compenso anche per pazienti coinvolti successivamente alla comunicazione di interruzione e/o conclusione della Sperimentazione da parte del Promotore/CRO od oltre il numero massimo di soggetti da includere ai sensi del presente Contratto, ove non concordati con il Promotore.

6.5 Il Promotore/CRO provvederà, inoltre, a rimborsare all'Azienda tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche, compresi eventuali ricoveri, non previste nel Protocollo o nei successivi emendamenti come elencato o indicato nei fee del budget dello studio sopra elencati, qualora tali attività si rendano indispensabili per una corretta gestione clinica del paziente in sperimentazione. Il rimborso sarà effettuato solo a condizione che tali attività e i relativi costi vengano tempestivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto al Promotore/CRO e approvati per iscritto dallo stesso, fermo restando la comunicazione in forma codificata dei dati personali del paziente.

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

Il Promotore/CRO 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 ALXN2040-PNH-303_Di Bona

del 28.06.2013, Allegato “B”), pari ad Euro 1.500 (millecinquecento) + IVA come corrispettivo per la verifica dell’andamento dello studio, da versare entro 30 giorni dalla firma della convenzione. 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;

6.7 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 tramite il Sistema di Interscambio (SDI).

Lo Sponsor/CRO comunica i dati necessari per l’emissione della fattura elettronica:

RAGIONE SOCIALE IQVIA RDS Italy srl

CODICE DESTINATARIO: SN4CSRI

C.F. IT11351910150

P.IVA IT11351910150

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 in Sperimentazione, al cui pagamento il Promotore/CRO sia tenuto, né l’ Azienda né lo Sperimentatore principale chiederanno altri rimborsi o corrispettivi ad altri soggetti.

6.9(Ove previsto dal protocollo e ove presenti le condizioni previste dalla legge)

Il Promotore/CRO mette inoltre a disposizione dei pazienti che partecipano alla Sperimentazione la possibilità di ottenere la copertura delle spese “vive” sostenute in relazione a ciascuna prestazione sanitaria effettuata presso l’ Azienda, nel rispetto di quanto previsto dal D.M. 21 dicembre 2007, mediante le procedure, i massimali e le spese ammissibili preventivamente approvate dal Comitato Etico. La copertura delle spese deve essere effettuata solo ed esclusivamente attraverso l’amministrazione dell’Azienda che attuerà le proprie procedure in materia. Ciascun paziente presenterà l’elenco delle spese all’ Azienda; ai fini della copertura da parte del Promotore/CRO, tale elenco sarà debitamente codificato a cura dell’ Azienda. L' Azienda, in considerazione della durata dello studio, concorderà i termini per la presentazione al Promotore/CRO dell’elenco delle spese relative ai pazienti e presentate all’~~Ente~~ Azienda in occasione delle prestazioni sanitarie eseguite nel periodo di riferimento. Il Promotore/CRO potrà controllare le somme richieste confrontandole con le visite eseguite dai pazienti ed effettuerà i relativi pagamenti in favore dell' Azienda. Sarà quindi responsabilità dell'Azienda provvedere alla copertura delle spese per ciascun paziente coinvolto, secondo gli importi di cui alla tabella dettagliata nel Budget qui allegato sotto la lettera “A – Parte I2”.

Qualora previsto dal Protocollo, è possibile un rimborso anche per l'accompagnatore di pazienti che sono impossibilitati a viaggiare da soli quali, ad esempio, i pazienti minorenni, i soggetti incapaci, i pazienti fragili.

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

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 della Sperimentazione presso l'Azienda, così come previsto nel Protocollo di studio, salvo eventuali modifiche concordate tra le Parti.

Fermo restando quanto sopra, il presente Contratto produrrà i suoi effetti a seguito del rilascio di formale autorizzazione da parte dell'Autorità Competente.

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/CRO con raccomandata A.R. o PEC. nei casi di:

- insolvenza del Promotore/CRO, proposizione di concordati anche stragiudiziali con i creditori del Promotore o avvio di procedure esecutive nei confronti del Promotore/CRO. Qualora la situazione sopra indicata riguardi la CRO, il Promotore sarà tenuto a subentrarle e proseguire l'attività, qualora non procuri l'intervento di un'altra CRO, approvata dall'Azienda, in sostituzione di quella divenuta insolvente;
- cessione di tutti o di parte dei beni del Promotore/CRO 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/CRO della comunicazione di cui sopra.

7.3 Il Promotore/CRO, 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/CRO sono comunque fatti salvi gli obblighi assunti e le spese effettuate dall'Azienda alla data della comunicazione di recesso. In particolare, il Promotore/CRO corrisponderà all'Azienda tutte le spese documentate e non revocabili che questo abbia sostenuto al fine di garantire la corretta ed efficace esecuzione della Sperimentazione (*ove applicabile*, incluse le spese sostenute dall'Ente nei confronti dei pazienti-partecipanti), 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 della Sperimentazione e anche successivamente, se derivanti da o correlati a essa.

7.4 Ciascuna delle Parti può interrompere la Sperimentazione 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 della Sperimentazione possa rappresentare un rischio non accettabile per la sicurezza e la salute dei pazienti. In caso di interruzione della Sperimentazione, il Promotore/CRO 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 la Sperimentazione prima del ricevimento della notifica di risoluzione e a un compenso per i servizi proporzionale all'attività svolta sino al momento della risoluzione. L'Azienda si impegna a restituire al Promotore/CRO 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

8.1 Il Promotore/CRO dichiara di aver stipulato adeguata polizza assicurativa (n. ITLSCQ58554 con la Compagnia Chubb) per la responsabilità civile verso terzi, a copertura del rischio di eventuali danni derivanti ai pazienti dalla partecipazione alla Sperimentazione, secondo quanto previsto dal D.M. 14 luglio 2009). La polizza assicurativa è stata ritenuta dal Comitato Etico rispettosa dei termini di legge e adeguatamente tutelante i soggetti coinvolti nella Sperimentazione clinica.

8.2 Fatte salve le previsioni della L. 8 Marzo 2017, n. 24, la copertura assicurativa fornita dal Promotore è garantita rispetto alle ipotesi di responsabilità civile del Promotore, dell'istituzione sanitaria sede della Sperimentazione, dello Sperimentatore principale, e degli altri Sperimentatori coinvolti presso il Centro dell'Azienda.

8.3 Il Promotore si fa carico delle conseguenze connesse a eventuali inadeguatezze, anche sopravvenute, della copertura assicurativa in argomento.

8.4 Il Promotore in particolare, nel caso in cui intenda recedere dal Contratto, garantisce che la Società assicuratrice assicuri in ogni caso la copertura dei soggetti già inclusi nello studio clinico anche per il prosieguo della Sperimentazione ai sensi dell'art. 2 comma III del D.M. 17/07/09.

8.5 L' Azienda è tenuto a comunicare l'esistenza di coperture assicurative MEDMAL (sia a copertura dell'Ente, che del personale medico che ha somministrato il farmaco), ai sensi dell'articolo 1910 codice civile.

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

9.1 Il Promotore si impegna a divulgare 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 allo Sperimentatore principale e al Comitato Etico del riassunto dei risultati della Sperimentazione stessa.

9.3 Tutti i dati derivanti dall'esecuzione della Sperimentazione e nel perseguimento degli obiettivi della stessa, trattati ai sensi dell'art. 11, e i risultati di questa, sono di proprietà esclusiva del Promotore.

A fronte di una procedura attivata dal Promotore per il deposito di una domanda di brevetto avente a oggetto invenzioni ricavate nel corso della Sperimentazione, l' Azienda e lo Sperimentatore principale si impegnano a fornire tutto il supporto, anche documentale, e ad assegnare i diritti titoli e interessi utile a tal fine.

9.4 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 della Sperimentazione, e indipendentemente dalla sua conduzione e dai suoi obiettivi (*sideground knowledge*) e non sarà richiesta alcuna informazione confidenziale dello sponsor.

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/CRO e/o sviluppato nel corso della Sperimentazione 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/CRO inoltre dichiara e garantisce quanto segue:

(i) i Segreti Commerciali del Promotore/CRO sono stati acquisiti, utilizzati e rivelati lecitamente e non vi sono – per quanto al Promotore e/o alla CRO 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/CRO 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 della Sperimentazione e all'adeguata comunicazione dei risultati della Sperimentazione ai pazienti partecipanti e ai rappresentanti dei pazienti. Il Promotore/CRO, 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 18 mesi dalla conclusione della Sperimentazione, i risultati, anche eventualmente negativi, ottenuti a conclusione della Sperimentazione.

Ai sensi dell'art. 5, comma secondo, lett. c) del D.M. 8 febbraio 2013, lo Sperimentatore principale ha diritto di diffondere e pubblicare, senza limitazione alcuna, i risultati della Sperimentazione 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, lo Sperimentatore principale dovrà trasmettere al Promotore/CRO 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 allo Sperimentatore principale. 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/CRO provvederà al riesame del documento unitamente allo Sperimentatore principale. Lo Sperimentatore principale 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/CRO 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/CRO, allo scopo di presentare una richiesta di brevetto e qualora risulti necessario, potrà chiedere allo Sperimentatore principale di differire di ulteriori 90 giorni la pubblicazione o presentazione del documento.

(In caso di sperimentazione multicentrica) Lo Sperimentatore principale non potrà pubblicare i dati del proprio Centro sino a che tutti i risultati della Sperimentazione siano stati integralmente pubblicati ovvero per almeno 12 mesi dalla conclusione della Sperimentazione, dalla sua interruzione o chiusura anticipata.

Laddove la pubblicazione recante i risultati di una sperimentazione multicentrica ad opera del Promotore, o del terzo da questi designato, non venga effettuata entro 18 mesi *(secondo la normativa vigente almeno dodicimesi)* dalla fine della Sperimentazione multicentrica, lo Sperimentatore potrà pubblicare i risultati ottenuti presso l'Ente, 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 la Indagine 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 e le altre leggi applicabili in materia di privacy, sicurezza e protezione (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 della Indagine clinica devono essere intesi e utilizzati secondo il significato a essi attribuito nell'Allegato B.

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

(Omettere il paragrafo seguente qualora la CRO gestisca ogni aspetto della Sperimentazione in luogo del Promotore assumendo la titolarità dei correlati trattamenti). La CRO IQVIA RDS Italy srl si qualifica come Responsabile del trattamento, ai sensi dell'art. 28 del RGPD, in riferimento alla titolarità di Alexion .

11.4 Per le finalità della Sperimentazione saranno trattati dati personali riferiti alle seguenti categorie di interessati: soggetti partecipanti alla sperimentazione e loro *stakeholders*; persone che operano per le Parti. Tali interessati sono informati sul trattamento che li riguarda a mezzo di idonea informativa. Per le finalità della Sperimentazione 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 Ai fini di qualsiasi trasferimento al di fuori dello Spazio economico europeo o a un Paese le cui misure di protezione non sono ritenute adeguate dalla Commissione europea, l'Istituto e lo Sponsor dovranno debitamente mettere in atto le appropriate Clausole contrattuali standard della Commissione europea, periodicamente modificate, allegate al presente come Allegato C.

11.6 Le Parti garantiscono che le persone da esse autorizzate a trattare dati personali per le finalità della Sperimentazione 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 Lo Sperimentatore principale è individuato dall'Ente quale persona autorizzata al trattamento ai sensi dell'art. 29 del RGPD e quale soggetto designato ai sensi dell'art. 2 quaterdecies del Codice.

11.8 Lo Sperimentatore principale, quando prescritto, deve informare in modo chiaro e completo, prima che abbia inizio la Sperimentazione (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 alla sperimentazione 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 Lo Sperimentatore principale deve acquisire dal paziente debitamente informato il documento di consenso oltre che alla partecipazione alla Sperimentazione, anche al trattamento dei dati. L'Ente 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 36 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-corruzione

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

13.2 Il Promotore dichiara di aver adottato misure di vigilanza e controllo ai fini del rispetto e dell'attuazione delle previsioni del D. Lgs. 8 giugno 2001 n. 231, 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'Ente 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 Anticorruzione") e sue successive modificazioni, l'Azienda dichiara di avere adottato il Piano Triennale per la prevenzione della corruzione, con deliberazione n. 778 del 29.04.2022 consultabile nella sezione amministrazione trasparente/altri contenuti così pure il Codice di Comportamento approvato con deliberazione n.2358 del 16.12.2022.

(Ove applicabile e non in contrasto con la normativa vigente) Il Promotore dichiara di aver adottato il proprio Codice etico, di cui è possibile prendere visione alla pagina web (https://alexion.com/documents/alexion_codice_etico)(*inserire il link al sito*).

13.4 L'Ente 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 La CRO e il Promotore possono 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'Ente non si renderà necessario l'emendamento alla presente convenzione. L'Ente sarà comunque tenuto a notificare tempestivamente al Promotore/CRO tale cambio di denominazione.

Art. 15 - Oneri fiscali

15.1 Il presente Contratto viene sottoscritto con firma digitale ai sensi dell'art. 24 del D. Lgs. 82/2005, giusta la previsione di cui all'art. 15, comma 2bis della Legge n. 241/1990, come aggiunto dall'art. 6, D.L. 18/10/2012, n. 179, convertito in Legge 17/12/2012 n. 22. Le imposte e tasse inerenti e conseguenti alla stipula del presente Contratto, ivi comprese l'imposta di bollo sull'originale informatico di cui all'art. 2 della Tabella Allegato A – tariffa parte I del DPR n. 642/1972 e l'imposta di registro devono essere versate, nel rispetto della normativa applicabile sono a carico del Promotore

15.2 Ai sensi dell'art. 7 ter del DPR n. 633/1972 e successive modifiche, le prestazioni contrattuali sono soggette ad IVA in quanto rese a soggetto passivo stabilito in Italia.

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.

_____, li __/__/____

Per il Promotore/CRO

Il Procuratore

Dott. Fabrizio Forini

Firma _____

_____, li __/__/____

Per l'Azienda ULSS 7 Pedemontana

Il Direttore Generale

Dott. Carlo Bramezza

Firma _____

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.

_____, li __/__/____

Per il Promotore/CRO

Il Procuratore

Dott. Fabrizio Forini

Firma _____

_____, li __/__/____

Per l'Azienda ULSS 7 Pedemontana

Il Direttore Generale

Dott. Carlo Bramezza

Firma _____

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 della Sperimentazione

- Titolo Protocollo, "STUDIO DI ESTENSIONE A LUNGO TERMINE (LTE) PER CARATTERIZZARE LA SICUREZZA E L'EFFICACIA DI DANICOPAN COME TERAPIA AGGIUNTIVA A UN INIBITORE DEL COMPONENTE 5 DEL COMPLEMENTO (C5I) IN PAZIENTI AFFETTI DA EMOGLOBINURIA PAROSSISTICA NOTTURNA (EPN) PRECEDENTEMENTE TRATTATI CON DANICOPAN IN UNO STUDIO CLINICO SPONSORIZZATO DA ALEXION"
- Numero Eudract (*se applicabile*), 2021-004253-22
- Fase dello studio (*se applicabile*), III
- Codice Protocollo, Versione e data, ALXN2040-PNH- 303- 13 SETTEMBRE 2021

- Promotore: Alexion Pharmaceuticals 121 Seaport Boulevard Boston 02210 Stati Uniti

- CRO IQVIA RDS Italy S.r.l, Via F. Filzi, 29, 20124 Milano, Italia
Dr. Fabrizio Forini
Numero di Telefono 0039 02 697861
E-mail fabrizio.forini@iqvia.com

- Sperimentatore Principale (dr. Eros Di Bona – Direttore UOC Oncoematologia P.O. Spoke Bassano – Azienda ULSS n. 7 Pedemontana – via dei Lotti, 40 Bassano del Grappa - tel 0424/889434 – eros.dibona@aulss7.veneto.it)
- Numero di pazienti previsti a livello internazionale 100, nazionale 10 e nel centro circa 2
- Durata dello studio 3 anni

A2. Oneri e compensi

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

Includere, a titolo di esempio le seguenti voci:

- Oneri fissi per il Comitato Etico € 1.200 euro all'inoltro della domanda (quota già versata vedi Art. 6).
- Quota monitoraggio € 1.500 euro + I.V.A. (Deliberazione della Giunta Regionale Veneta n. 1066 del 28.06.2013, Allegato "B") alla stipula del contratto (da corrispondere una sola volta come da riferimento indicato in Art. 6).
- Costo di avvio amministrativo € 500 + IVA alla stipula del contratto (il pagamento sarà effettuato al completamento e al ricevimento di tutta la documentazione contrattuale e normativa).
- Fornitura del/i Medicinale/i Sperimentale/i e/o di ogni altro materiale in sperimentazione o necessario allo svolgimento della stessa affinché non vi sia aggravio di costi a carico del S.S.N. (kit diagnostici, dispositivi medici, ecc.).

- Compenso lordo a paziente incluso nello studio: Costo totale per paziente 5248 euro +VAT *prevedere più compensi per studi che prevedono corrispettivi diversi per ogni braccio di protocollo*).
- Compenso per il Centro sperimentale a paziente completato (Compenso a paziente arruolato overhead aziendale - tutti i costi sostenuti dall'Ente per la sperimentazione¹): € 5248 euro + iva
- Fasi economiche intermedie (nel caso in cui i pazienti non completino l'iter sperimentale):

<u>Visit name</u>	<u>Importo per visita/Visit amount (IVA esclusa/VAT excluded)</u>	<u>Informazioni aggiuntive/Additional Information</u>
Day -1	220	
Day 1	495	
Week 8	393	
Week 16	393	
Week 24	425	
Week 40	425	
Week 56	393	
Week 72	425	
Week 88	393	
Week 104	425	
Week 120	393	
Week 136	425	
Week 152/End of Treatment	443	
5248 Totale/Total		
Unscheduled visit	240	
VISITE DI RIDUZIONE GRADUALE DELLA DOSE E VISITA DI FOLLOW-UP Le Visite di riduzione graduale della dose e la Visita di follow-up sono richieste solo per i pazienti che interrompono il trattamento con danicopan. Le visite effettuate durante il Periodo di riduzione graduale della dose potranno essere effettuate in clinica (Visita in clinica [VC] il T1G3 e il T2G6) o tramite telefonata (Visita telefonica [VT] il T1G3 e il T2G6). I rimborsi saranno corrisposti come da tabella seguente: Per avere diritto al rimborso di una delle visite previste, l'inserimento dei dati di supporto deve essere completato e inviato a IQVIA, unitamente a tutte le ulteriori informazioni che IQVIA potrà richiedere per documentare in modo appropriato le procedure di follow-up del soggetto.		

¹ • costi amministrativi generali, costi sostenuti dal servizio farmaceutico per la gestione del/dei farmaco/i oggetto della Sperimentazione
ALXN2040-PNH-303_Di Bona

TAPER VISITS AND FOLLOW UP VISIT

Week	Clinic Visit	Phone Visit
Taper 1 Day 3	240	
Taper 2 Day 6	240	
Taper 1 Day 3 - phone call		103
Taper 2 Day 6 - phone call		103
Follow Up Visit	396	n/a

- Tutti i costi rimborsabili relativi allo studio, inclusi quelli coperti dal contributo per paziente coinvolto nello studio, non comporteranno aggravio di costi a carico del SSN (es. non vi sono prestazioni aggiuntive, gli esami strumentali e di laboratorio sono di tipo routinario per i pazienti in studio, oppure gli esami strumentali sono di tipo routinario per i pazienti in studio e quelli di laboratorio verranno effettuati con kit diagnostici forniti da Alexion oppure gli esami di laboratorio verranno effettuati presso un laboratorio centralizzato esterno).

SOSPENSIONE O INTERRUZIONE ANTICIPATA DA PARTE DEI SOGGETTI

Il rimborso in caso di sospensione o interruzione anticipata da parte dei soggetti sarà corrisposto proporzionalmente al numero di visite completate confermate.

VISITE NON PROGRAMMATE

Il pagamento per le visite non programmate sarà rimborsato per un importo pari a 84 [inclusivo delle spese generali], come indicato nella Tabella del budget sopra riportata. Per avere diritto al rimborso delle visite non programmate, l'inserimento dei dati di supporto deve essere completato e inviato a IQVIA, unitamente a tutte le ulteriori informazioni che IQVIA potrà richiedere per documentare in modo appropriato la visita non programmata.

Parte 2 Costi aggiuntivi per esami strumentali e/o di laboratorio da effettuarsi sulla base del Tariffario

PROCEDURE CONDIZIONALI (CON FATTURA)

I seguenti costi per le procedure condizionali non duplicheranno le procedure coperte dal budget per paziente e saranno rimborsati su base aggiuntiva previa ricezione di una fattura per l'importo indicato nella tabella di seguito riportata (inclusivo delle spese generali). Per avere diritto al pagamento, il numero del soggetto, la/le procedura/e e le date della/e procedura/e devono essere riportati sulla fattura e presentati insieme a qualsiasi ulteriore informazione che possa essere richiesta da IQVIA per documentare in modo appropriato la/e procedura/e.

Procedura	Importo della procedura euro + iva
Consenso al trattamento dei dati personali del paziente	22

Consenso della partner in gravidanza	22
Esame obiettivo abbreviato: include un esame obiettivo incentrato sui sintomi che include una serie di segni vitali per una visita non programmata, ove necessaria	84
Prelievo di sangue, flebotomia, venipuntura di routine per il prelievo di uno o più campioni per il laboratorio centrale/locale (ematologia, chimica clinica, coagulazione, D-dimero, aptoglobina, ove pertinente, test di gravidanza sul siero, ove pertinente, FSH, ove pertinente), come opportuno, semplice: include la preparazione del campione - prelievo di campioni per la sicurezza non programmato a discrezione dello sperimentatore per test ripetuti e/o ulteriori test	14
Ematologia: include conta degli eritrociti (globuli rossi o GR), leucociti (globuli bianchi o GB), emoglobina, ematocrito (volume di globuli rossi concentrati o VPRC), conta delle piastrine o trombociti e indici (emoglobina corpuscolare media o MCH, concentrazione di emoglobina corpuscolare media o M+F21CHC, volume corpuscolare medio o MCV e ampiezza di distribuzione dei globuli rossi o RDW). Comprende il differenziale automatizzato dei globuli bianchi: neutrofili o granulociti, linfociti, monociti, eosinofili e basofili (laboratorio locale)	27
Analisi ematologiche: conta ematica, conta dei reticolociti, manuale (laboratorio locale)	14
Chimica clinica: include albumina, bilirubina totale, calcio, diossido di carbonio (bicarbonato), cloruro, creatinina, glucosio, fosfatasi alcalina, potassio, proteine totali, sodio, alanina aminotransferasi (ALT) (SGPT), aspartato aminotransferasi (AST) (SGOT), azoto ureico (BUN) (laboratorio locale)	53
Chimica clinica: bilirubina, diretta (laboratorio locale)	9
Chimica clinica: velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR): analisi più calcolo della creatinina (laboratorio locale)	13
Chimica clinica: creatin-chinasi (CK) (CPK), totale (laboratorio locale)	15
Chimica clinica: gamma-glutamyl transferasi (GGT) (GGTP) (laboratorio locale)	13
Chimica clinica: lattato deidrogenasi (LD) (LDH) (laboratorio locale)	14
Chimica clinica: acido urico, sangue, siero (laboratorio locale)	13
D-dimero (laboratorio locale)	26

Aptoglobina, quantitativa (laboratorio locale) test opzionale, laboratorio locale	41
Coagulazione: tempo di protrombina (PT) (laboratorio locale)	9
Coagulazione: tempo di tromboplastina, parziale (PTT) (aPTT) (laboratorio locale)	15
Coagulazione: rapporto internazionale normalizzato (INR) (laboratorio locale)	17
Test di gravidanza su siero, gonadotropina corionica umana (hCG) (BetahCG), quantitativo (laboratorio locale) per le donne con potenziale di fertilità in caso di risultato positivo al test sulle urine	24
Gonadotropina, ormone follicolo-stimolante (FSH) (laboratorio locale) per le donne senza potenziale di fertilità	48
Raccolta delle urine per laboratorio centrale/locale (analisi delle urine, esame urine in gravidanza se applicabile), secondo necessità per test ripetuti e/o test aggiuntivi	12
Analisi delle urine, con stick o reagente in compresse, automatizzata, con microscopio se pertinente (laboratorio locale)	8
Test di gravidanza sulle urine, gonadotropina corionica umana (hCG) (BetahCG), qualitativo (laboratorio locale) per le donne con potenziale di fertilità	19
Raccolta di campioni per campioni per PK/PD/biomarcatori, prelievo di sangue per la raccolta di campioni in qualsiasi momento durante lo studio se ritenuto clinicamente necessario o in caso di sovradosaggio del trattamento, ove necessario	27
Manipolazione in laboratorio e/o spedizione del/i campione/i al laboratorio centrale, semplice	15
Vaccino meningococcico coniugato, sierogruppi A, C, Y e W-135, quadrivalente (MCV4 o MenACWY), per uso intramuscolare per la rivaccinazione durante lo studio, ove necessario per ridurre il rischio di infezione da meningococco	94
Farmacia, semplice (antibiotici) - Per preparazione, dispensazione del farmaco per il trattamento antibiotico profilattico, ove necessario	29
Infusione endovenosa (EV) per terapia, profilassi o diagnosi (antibiotici), iniziale, fino a 1 ora per il trattamento profilattico con antibiotici, ove necessario	93
Infusione endovenosa (EV) per terapia, profilassi o diagnosi (antibiotici), ogni ora supplementare per il	48

trattamento profilattico con antibiotici, ove necessario	
Farmacia, complesso (antibiotici) - Per preparazione, dispensazione del farmaco per il trattamento profilattico con antibiotici, ove necessario	51
Trasfusione, sangue, siero o componenti in caso di anemia potenzialmente letale	103
Eventi avversi seri (SAE)	66
Riconferma del consenso, consenso informato ridiscusso con lo/a stesso/a paziente	42

Parte 3 Rimborsi spese per i pazienti/accompagnatori inclusi nello studio clinico: (se applicabile)

SPESE DI VIAGGIO DEI SOGGETTI

Le spese di viaggio documentate, ragionevoli saranno rimborsate alla ricezione delle fatture giustificative originali e della documentazione di supporto richiesta e non sono incluse nel Budget allegato. Le fatture devono riportare il numero del soggetto, l'importo pagato e il numero e la data della visita per la quale si richiede il rimborso del viaggio del soggetto.

SPESE PER I PASTI DEL SOGGETTO

I costi dei pasti documentati saranno rimborsati alla ricezione delle fatture giustificative originali e della documentazione di supporto richiesta e non sono inclusi nel Budget allegato. Le fatture devono riportare il numero del soggetto, l'importo pagato e il numero e la data della visita in cui si è reso necessario il pasto del soggetto.

SPESE DI VIAGGIO PER GLI ACCOMPAGNATORI

Le spese di viaggio documentate, ragionevoli, saranno rimborsate alla persona alla quale è stato richiesto di accompagnare il Soggetto dello studio alla Visita dello studio. Il pagamento sarà effettuato alla ricezione delle fatture giustificative originali e della documentazione di supporto e non sono incluse nel Budget allegato. Le fatture devono riportare il numero del soggetto, l'importo pagato e il numero e la data della visita per la quale si richiede il rimborso del viaggio del soggetto.

A 3. Copertura assicurativa:

- (b) Prevista, indicare gli estremi (n. Polizza ITLSCQ58554 , Compagnia Chubb decorrenza 1/02/2022, scadenza 01/02/2025, massimali per protocollo euro 7.500.000,00 e per persona euro 1.000.000,00 copertura postuma, eventuali franchigie non opponibili al terzo danneggiato, esclusioni)

A4. Liquidazione e fatture

- Il compenso deve essere liquidato entro 30 giorni(*indicare*) dalla ricezione della fattura da parte di CRO.

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/CRO.

- In conformità a quanto previsto dal Decreto Semplificazioni (DL n. 76 del 16/07/2020) il pagamento della fattura emessa dall'Ente sarà effettuato esclusivamente attraverso l'utilizzo della piattaforma pagoPA; previa revisione e approvazione da parte dello Sponsor/CRO della fattura dettagliata e che questa includa il codice identificativo univoco di versamento (IUV).
- Ogni pagamento sarà identificato univocamente dal codice IUV (Identificativo Univoco di Versamento), generato in sede di creazione della fattura e notificato a Sponsor/CRO tramite un Avviso di Pagamento, che l'Ente si impegna ad allegare alla fattura, contenente anche il Codice Avviso di Pagamento, il Codice QR e il Codice Interbancario (codice CBILL: ADZM2) che consentono di effettuare il pagamento.

Note e fatture dovranno essere intestate a: IQVIA RDS Italy srl via Fabio Filzi 29 20124 Milano (indicare ragione sociale esatta) le fatture dovranno essere trasmesse tramite il "Sistema di interscambio (SDI)". Pertanto, le fatture dovranno essere indirizzate al seguente Codice univoco di fatturazione "Codice univoco destinatario SN4CSRI (indicare l'indirizzo esatto se diverso dall'intestazione).

Dati del beneficiario

Le Parti convengono che il Beneficiario sotto indicato è il legittimo beneficiario del presente Accordo e che i pagamenti previsti dal presente Accordo saranno effettuati esclusivamente a favore del seguente beneficiario ("Beneficiario"):

In caso di modifiche all'indirizzo del Beneficiario o al numero di conto corrente bancario, il Centro è tenuto a informare IQVIA Clinical Trial Payments per iscritto inviando un'e-mail all'indirizzo [emea@ctp.solutions.com]. Le Parti convengono che nessun ulteriore emendamento sarà necessario in caso di eventuali cambi di indirizzo che non riguardino una modifica del Beneficiario, del codice fiscale o dello stato di esenzione fiscale.[]: Il Centro dovrà contattare il proprio membro del team dello studio IQVIA per fornire la documentazione firmata relativa alle modifiche delle coordinate bancarie del Beneficiario. Le Parti convengono che, in caso di modifiche delle coordinate

bancarie che non comprendano modifiche del Beneficiario o del Paese del conto corrente bancario, non saranno necessari ulteriori emendamenti.

Beneficiario del Contratto	
Nome del Beneficiario <i>(Deve corrispondere al nome riportato nel contratto)</i>	AZIENDA ULSS N 7 PEDEMONTANA GESTIONE SANITARIA
Indirizzo del Beneficiario	VIA DEI LOTTI,40 36061 – BASSANO DEL GRAPPA (VI)
P.IVA/C.F. (Il codice fiscale deve corrispondere esattamente al nome del Beneficiario sopra indicato, ovvero all'esenzione fiscale se pertinente)	00913430245
Coordinate bancarie:	
Nome della banca	UNICREDIT S.p.A.
Indirizzo della banca	Via Parolini, 93
Località della banca	BASSANO DEL GRAPPA (VI)
Stato/Provincia della banca	VICENZA
Codice postale della banca	CODICE ENTE 0306245
Paese della banca	BASSANO DEL GRAPPA
Valuta del contoricevente	EUR
IBAN (27 cifre)	IT 44 J0200860165000040458253 –
Codice Swift (8 o 11 cifre)	UNCRITM1M62
Qualora la Valuta per i pagamenti prevista dal contratto non coincidesse con quella del conto bancario, potreste avere la necessità di fornire una Banca intermediaria. Per i dettagli, rivolgersi al proprio istituto finanziario. Se si necessita di una Banca intermediaria, si prega di fornire il Nome della banca, il Numero del conto, se pertinente, e il Codice SWIFT della Banca intermedia, unitamente a tutte le altre istruzioni richieste per l'esecuzione del Bonifico.	

Recapiti	
Nome del destinatario incaricato di inviare le fatture a DrugDev	Nucleo Ricerca Clinica
Numero di telefono e indirizzo e-mail	0445 572108 oppure 0445 572115 nucleoricercaclinica@aulss7.veneto.it
Lingua preferita	ITALIANO
Nome del destinatario del pagamento che riceve notifiche e dettagli dello stesso	
Numero di telefono e indirizzo e-mail	
Lingua preferita	ITALIANO

Le Parti riconoscono che il Beneficiario designato è autorizzato a ricevere tutti i pagamenti per i servizi resi in forza del presente Contratto.

L'Ente accetta che se né lo Sperimentatore né l'Ente sono il Beneficiario, l'obbligo del Beneficiario di rimborsare l'Ente e lo Sperimentatore, come opportuno, sarà stabilito da un accordo separato, stipulato tra l'Ente, lo Sperimentatore e il Beneficiario, che potrà implicare importi e intervalli di pagamento differenti rispetto ai pagamenti effettuati da IQVIA al favore del Beneficiario.

L'Ente e lo Sperimentatore riconoscono e convengono che, nel caso in cui l'Ente e lo Sperimentatore non siano il Beneficiario, IQVIA non pagherà l'Ente o lo Sperimentatore, anche nel caso in cui il Beneficiario non provvederà a rimborsare lo Sperimentatore o l'Ente.

TERMINI DI PAGAMENTO

IQVIA effettuerà i pagamenti a favore del Beneficiario con cadenza trimestrale sulla base delle visite completate per soggetto in conformità al budget allegato. Il novanta per cento (90%) di ciascun pagamento dovuto, inclusi gli eventuali Mancati superamenti dello screening, in conformità ai termini del presente Contratto, sarà corrisposto sulla base dei dati di arruolamento dei 3 mesi precedenti ricevuti dal Centro a supporto delle visite effettuate.

Gli importi rimanenti maturati, fino al dieci per cento (10%), saranno ripartiti proporzionalmente, previa verifica delle visite effettive dei soggetti, e saranno corrisposti da IQVIA al Beneficiario e gestiti da DrugDev a seguito dell'accettazione finale, da parte dello Sponsor, di tutti i dati inseriti, del chiarimento di tutte le discrepanze relative ai dati, del ricevimento e dell'approvazione degli eventuali documenti regolatori ancora in sospeso, come richiesto da IQVIA e/o dallo Sponsor, alla restituzione a IQVIA di tutte le forniture inutilizzate e previa soddisfazione di tutte le altre condizioni applicabili stabilite nel Contratto.

Qualsiasi spesa o costo sostenuto dal Centro per l'esecuzione del presente Contratto, che non sia specificatamente indicato come rimborsabile da IQVIA o da Alexion ai sensi del presente Contratto (incluso il presente Budget e Programma dei pagamenti), sarà di responsabilità esclusiva del Centro.

Le violazioni importanti e invalidanti del Protocollo non saranno corrisposte in forza del presente Contratto.

CONTROVERSIE RELATIVE AI PAGAMENTI (DA UTILIZZARE IN CASO DI TRATTENUTE)

Eventuali contestazioni da parte del Centro relative a discrepanze dei pagamenti nel corso dello studio potranno essere effettuate entro trenta (30) giorni dalla ricezione dell'ultimo pagamento.

Fatture

I pagamenti saranno effettuati da IQVIA in base al Budget per visita, alla frequenza dei pagamenti e ai termini di pagamento come sopra descritto. I pagamenti saranno effettuati solo alla ricezione delle corrispondenti fatture, compresa la documentazione di supporto, nella valuta specificata, come descritto di seguito. Le fatture, comprensive di eventuale idonea documentazione di supporto, saranno saldate entro 30 giorni dalla data di ricezione delle stesse da parte di IQVIA.

Anche le fatture relative a pagamenti aggiuntivi rispetto a quelli stabiliti nel presente Contratto (ossia, i rimborsi aggiuntivi) devono essere inviate a IQVIA e approvate da Alexion. Tutte le fatture devono essere redatte nel modo seguente:

Le fatture vanno intestate a:

IQVIA, IQVIA RDS Italy Srl.

Indirizzo: IQVIA RDS Italy Srl - via Fabio Filzi, 29 - 20124 Milano

Partita IVA e codice fiscale: 11351910150

In conformità con la legge di Bilancio 2018, dal 1° gennaio 2019 le fatture dovranno essere trasmesse tramite il "Sistema di interscambio (SDI)". Pertanto, le fatture dovranno essere indirizzate al seguente Codice univoco di fatturazione "Codice univoco destinatario":

SOCIETÀ: IQVIA RDS Italy Srl

CODICE UNIVOCO DI FATTURAZIONE: SN4CSRI

PARTITA IVA: IT11351910150

Nella fattura devono essere riportate le informazioni seguenti:

Nella fattura devono essere riportate le informazioni seguenti:

- o Nome completo, indirizzo e numero di telefono dello SPERIMENTATORE
- o Data di fatturazione
- o Numero di fattura
- o Nome del beneficiario (deve corrispondere al Beneficiario riportato nel CTA)
- o Importo dovuto
- o Descrizione completa dei servizi svolti
- o Numero dello studio:
- o Nome dello sponsor
- o Le fatture devono essere stampate su carta intestata del Centro/Istituto

NON SARANNO PRESE IN CONSIDERAZIONE ULTERIORI RICHIESTE DI RIMBORSO

Tutti i pagamenti per il presente Studio in conformità al budget allegato saranno effettuati da IQVIA elettronicamente.

Allegato B

- **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 una sperimentazione 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 della Sperimentazione individuato dallo sponsor/CRO;
- **Auditor** – il responsabile della esecuzione della verifica sulla conduzione della Sperimentazione, come parte integrante della assicurazione di qualità, individuato dallo sponsor/CRO.

Allegato C

CLAUSOLE CONTRATTUALI STANDARD

Da titolare a titolare

SEZIONE I

Clausola 1

Scopo e ambito di applicazione

- (a) Scopo delle presenti clausole contrattuali tipo è garantire il rispetto dei requisiti del regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati (Regolamento Generale sulla Protezione dei Dati) ⁽¹⁾ in caso di trasferimento di dati personali verso un paese terzo.
- (b) Le parti:
 - (i) la o le persone fisiche o giuridiche, la o le autorità pubbliche, lo o gli organismi o altri organi (di seguito la o le «entità») che trasferiscono i dati personali, elencate nell'allegato I.A. (di seguito «esportatore»), e
 - (ii) la o le entità di un paese terzo che ricevono i dati personali dall'esportatore, direttamente o indirettamente tramite un'altra entità anch'essa parte delle presenti clausole, elencate nell'allegato I.A. (di seguito «importatore»)hanno accettato le presenti clausole contrattuali tipo (di seguito: «clausole»).
- (c) Le presenti clausole si applicano al trasferimento di dati personali specificato all'allegato I.B.
- (d) L'appendice delle presenti clausole contenente gli allegati ivi menzionati costituisce parte integrante delle presenti clausole.

Clausola 2

Effetto e invariabilità delle clausole

- (a) Le presenti clausole stabiliscono garanzie adeguate, compresi diritti azionabili degli interessati e mezzi di ricorso effettivi, in conformità dell'articolo 46, paragrafo 1, e dell'articolo 46, paragrafo 2, lettera c), del regolamento (UE) 2016/679 e, per quanto riguarda i trasferimenti di dati da titolari del trattamento a responsabili del trattamento e/o da responsabili del trattamento a responsabili del trattamento, clausole contrattuali tipo in conformità dell'articolo 28, paragrafo 7, del regolamento (UE) 2016/679, purché non siano modificate, tranne per selezionare il modulo o i moduli appropriati o per aggiungere o aggiornare informazioni nell'appendice. Ciò non impedisce alle parti di includere le clausole contrattuali tipo stabilite nelle presenti clausole in un contratto più ampio e/o di aggiungere

altre clausole o garanzie supplementari, purché queste non contraddicano, direttamente o indirettamente, le presenti clausole o ledano i diritti o le libertà fondamentali degli interessati.

- (b) Le presenti clausole non pregiudicano gli obblighi cui è soggetto l'esportatore a norma del regolamento (UE) 2016/679.

Clausola 3

Terzi beneficiari

- (a) Gli interessati possono invocare e far valere le presenti clausole, in qualità di terzi beneficiari, nei confronti dell'esportatore e/o dell'importatore, con le seguenti eccezioni:
- (i) clausola 1, clausola 2, clausola 3, clausola 6, clausola 7;
 - (ii) clausola 8 – modulo uno: clausola 8.5, lettera e), e clausola 8.9, lettera b); modulo due: clausola 8.1, lettera b), clausola 8.9, lettere a), c), d) ed e); modulo tre: clausola 8.1, lettere a), c) e d), e clausola 8.9, lettere a), c), d), e), f) e g); modulo quattro: clausola 8.1, lettera b), e clausola 8.3, lettera b);
 - (iii) clausola 9 – modulo due: clausola 9, lettere a), c), d) ed e); modulo tre: clausola 9, lettere a), c), d) ed e);
 - (iv) clausola 12 - modulo uno: clausola 12, lettere a) e d); moduli due e tre: clausola 12, lettere a), d) e f);
 - (v) clausola 13;
 - (vi) clausola 15.1, lettere c), d) ed e);
 - (vii) clausola 16, lettera e);
 - (viii) clausola 18 - moduli uno, due e tre: clausola 18, lettere a) e b); modulo quattro: clausola 18.
- (b) La lettera a) lascia impregiudicati i diritti degli interessati a norma del regolamento (UE) 2016/679.

Clausola 4

Interpretazione

- (a) Quando le presenti clausole utilizzano termini che sono definiti nel regolamento (UE) 2016/679, tali termini hanno lo stesso significato di cui a detto regolamento.
- (b) Le presenti clausole vanno lette e interpretate alla luce delle disposizioni del regolamento (UE) 2016/679.
- (c) Le presenti clausole non devono essere interpretate in un senso che non sia conforme ai diritti e agli obblighi previsti dal regolamento (UE) 2016/679.

Clausola 5

Gerarchia

In caso di contraddizione tra le presenti clausole e le disposizioni di accordi correlati, vigenti tra le parti al momento dell'accettazione delle presenti clausole, o conclusi successivamente, prevalgono le presenti clausole.

Clausola 6

Descrizione dei trasferimenti

I dettagli dei trasferimenti, in particolare le categorie di dati personali trasferiti e le finalità per le quali i dati sono trasferiti, sono specificati nell'allegato I.B.

Clausola. 7 – Facoltativa

Clausola di adesione successiva

- (a) Un'entità che non sia parte delle presenti clausole può, con l'accordo delle parti, aderire alle presenti clausole in qualunque momento, in qualità di esportatore o di importatore, compilando l'appendice e firmando l'allegato I.A.
- (b) Una volta compilata l'appendice e firmato l'allegato I.A, l'entità aderente diventa parte delle presenti clausole e ha i diritti e gli obblighi di un esportatore o di un importatore, conformemente alla sua designazione nell'allegato I.A.
- (c) L'entità aderente non ha diritti od obblighi derivanti a norma delle presenti clausole per il periodo precedente all'adesione.

SEZIONE II - OBBLIGHI DELLE PARTI

Clausola 8

Garanzie in materia di protezione dei dati

L'esportatore garantisce di aver fatto quanto ragionevolmente possibile per stabilire che l'importatore, grazie all'attuazione di misure tecniche e organizzative adeguate, è in grado di adempiere agli obblighi che gli incombono a norma delle presenti clausole.

8.1 Limitazione delle finalità

L'importatore tratta i dati personali soltanto per le finalità specifiche del trasferimento di cui all'allegato I.B. Può trattare i dati personali per un'altra finalità soltanto:

- (i) se ha ottenuto il consenso preliminare dell'interessato;
- (ii) se il trattamento è necessario per l'accertamento, l'esercizio o la difesa di un diritto in sede giudiziaria nell'ambito di specifici procedimenti amministrativi, regolamentari o giudiziari; o
- (iii) se il trattamento è necessario per la salvaguardia degli interessi vitali dell'interessato o di un'altra persona fisica.

8.2 Trasparenza

- (a) Per consentire agli interessati di esercitare effettivamente i propri diritti in conformità della clausola 10, l'importatore li informa, direttamente o tramite l'esportatore, circa:
 - (i) la sua identità e i suoi dati di contatto;

- (ii) le categorie di dati personali trattati;
 - (iii) il diritto di ottenere una copia delle presenti clausole;
 - (iv) qualora intenda trasferire successivamente i dati personali a terzi, il destinatario o le categorie di destinatari (ove opportuno al fine di fornire informazioni significative), la finalità del trasferimento successivo e il motivo dello stesso in conformità della clausola 8.7.
- (b) La lettera a) non si applica se l'interessato dispone già delle informazioni, anche quando tali informazioni sono già state fornite dall'esportatore, o se la comunicazione delle informazioni risulta impossibile o implicherebbe uno sforzo sproporzionato per l'importatore. In quest'ultimo caso l'importatore, per quanto possibile, rende pubbliche le informazioni.
- (c) Su richiesta, le parti mettono gratuitamente a disposizione dell'interessato una copia delle presenti clausole, compresa l'appendice da loro compilata. Nella misura in cui è necessario a proteggere segreti aziendali o altre informazioni riservate, compresi i dati personali, le parti possono espungere informazioni dall'appendice prima di trasmetterne una copia, fornendo tuttavia una sintesi significativa qualora l'interessato non sia altrimenti in grado di comprenderne il contenuto o di esercitare i propri diritti. Su richiesta, le parti comunicano all'interessato le ragioni delle espunzioni, per quanto possibile senza rivelare le informazioni espunte.
- (d) Le lettere da a) a c) lasciano impregiudicati gli obblighi incombenti all'esportatore a norma degli articoli 13 e 14 del regolamento (UE) 2016/679.

8.3 Esattezza e minimizzazione dei dati

- (a) Ciascuna parte provvede affinché i dati personali siano esatti e, se necessario, aggiornati. L'importatore adotta tutte le misure ragionevoli per cancellare o rettificare tempestivamente i dati inesatti rispetto alle finalità per le quali sono trattati.
- (b) Se una parte viene a conoscenza del fatto che i dati personali che ha trasferito o ricevuto sono inesatti o obsoleti, ne informa senza ingiustificato ritardo l'altra parte.
- (c) L'importatore provvede affinché i dati personali siano adeguati, pertinenti e limitati a quanto necessario rispetto alle finalità per le quali sono trattati.

8.4 Limitazione della conservazione

L'importatore conserva i dati personali per un arco di tempo non superiore a quello necessario al conseguimento delle finalità per le quali sono trattati. Mette in atto misure tecniche o organizzative adeguate per garantire il rispetto di tale obbligo, compresa la cancellazione o l'anonimizzazione ⁽ⁱⁱ⁾ dei dati e di tutti i backup alla fine del periodo di conservazione.

8.5 Sicurezza del trattamento

- (a) L'importatore e, durante la trasmissione, anche l'esportatore mettono in atto misure tecniche e organizzative adeguate a garantire la sicurezza dei dati personali, compresa la protezione da ogni violazione di sicurezza che comporti accidentalmente o in modo illecito la distruzione, la perdita, la modifica, la divulgazione non autorizzata o l'accesso a tali dati (di seguito «violazione dei dati personali»). Nel valutare l'adeguato livello di sicurezza, essi tengono debitamente conto dello stato dell'arte, dei costi di

attuazione, nonché della natura, dell'ambito di applicazione, del contesto e delle finalità del trattamento, come anche dei rischi derivanti dal trattamento per gli interessati. Le parti prendono in considerazione in particolare la possibilità di ricorrere alla cifratura o alla pseudonimizzazione, anche durante la trasmissione, qualora la finalità del trattamento possa essere conseguita in tal modo.

- (b) Le parti concordano le misure tecniche e organizzative di cui all'allegato II. L'importatore effettua controlli regolari per garantire che tali misure continuino a offrire un adeguato livello di sicurezza.
- (c) L'importatore garantisce che le persone autorizzate al trattamento dei dati personali si siano impegnate alla riservatezza o abbiano un adeguato obbligo legale di riservatezza.
- (d) In caso di una violazione dei dati personali trattati dall'importatore a norma delle presenti clausole, l'importatore adotta misure adeguate per porre rimedio alla violazione, anche per attenuarne i possibili effetti negativi.
- (e) In caso di una violazione dei dati personali che possa presentare un rischio per i diritti e le libertà delle persone fisiche, l'importatore informa l'esportatore e l'autorità di controllo competente in conformità della clausola 13 senza ingiustificato ritardo. Tale notifica contiene i) una descrizione della natura della violazione (compresi, ove possibile, le categorie e il numero approssimativo di interessati e di registrazioni dei dati personali in questione), ii) le sue probabili conseguenze, iii) le misure adottate o di cui si propone l'adozione per porre rimedio alla violazione e iv) i recapiti di un punto di contatto presso il quale è possibile ottenere maggiori informazioni. Nella misura in cui non gli sia possibile fornire le informazioni contestualmente, l'importatore può fornirle in fasi successive senza ulteriore ingiustificato ritardo.
- (f) In caso di una violazione dei dati personali che possa presentare un rischio elevato per i diritti e le libertà delle persone fisiche, l'importatore informa senza ingiustificato ritardo gli interessati della violazione dei dati personali e della natura di tale violazione, se necessario in cooperazione con l'esportatore, unitamente alle informazioni di cui alla lettera e), punti da ii) a iv), a meno che l'importatore abbia attuato misure volte a ridurre in modo significativo il rischio per i diritti o le libertà delle persone fisiche o che la notifica implichi uno sforzo sproporzionato. In quest'ultimo caso l'importatore effettua una comunicazione pubblica o adotta misure analoghe per informare il pubblico della violazione dei dati personali.
- (g) L'importatore documenta tutte le circostanze pertinenti relative alla violazione dei dati personali, comprese le sue conseguenze e i provvedimenti adottati per porvi rimedio, e ne tiene un registro.

8.6 Dati sensibili

Qualora il trasferimento riguardi dati personali che rivelino l'origine razziale o etnica, le opinioni politiche, le convinzioni religiose o filosofiche o l'appartenenza sindacale, dati genetici o dati biometrici intesi a identificare in modo univoco una persona fisica, dati relativi alla salute o alla vita sessuale o all'orientamento sessuale della persona, o dati relativi a condanne penali e a reati (in prosieguo «dati sensibili»), l'importatore applica limitazioni specifiche e/o garanzie supplementari adeguate alla natura specifica dei dati e ai rischi connessi. Ciò può includere limitazioni del personale autorizzato ad accedere ai dati personali,

misure di sicurezza supplementari (quali la pseudonimizzazione) e/o limitazioni aggiuntive all'ulteriore divulgazione.

8.7 Trasferimenti successivi

L'importatore non comunica i dati personali a terzi situati al di fuori dell'Unione europea ⁽ⁱⁱⁱ⁾ (nel suo stesso paese o in un altro paese terzo - di seguito: «trasferimento successivo»), a meno che il terzo sia o accetti di essere vincolato dalle presenti clausole, secondo il modulo appropriato. Altrimenti, il trasferimento successivo da parte dell'importatore può aver luogo solo se:

- (i) è diretto verso un paese che beneficia di una decisione di adeguatezza in conformità dell'articolo 45 del regolamento (UE) 2016/679 che copre il trasferimento successivo;
- (ii) il terzo fornisce in altro modo garanzie adeguate in conformità dell'articolo 46 o 47 del regolamento (UE) 2016/679 in relazione al trattamento in questione;
- (iii) il terzo stipula uno strumento vincolante con l'importatore che garantisce lo stesso livello di protezione dei dati previsto dalle presenti clausole e l'importatore fornisce una copia di tali garanzie all'esportatore;
- (iv) il trasferimento è necessario per l'accertamento, l'esercizio o la difesa di un diritto in sede giudiziaria nell'ambito di specifici procedimenti amministrativi, regolamentari o giudiziari;
- (v) il trasferimento è necessario per la salvaguardia degli interessi vitali dell'interessato o di un'altra persona fisica, o
- (vi) qualora non ricorra nessuna delle altre condizioni, l'importatore ha ottenuto il consenso esplicito dell'interessato al trasferimento successivo in una situazione specifica, dopo averlo informato delle sue finalità, dell'identità del destinatario e dei possibili rischi di siffatto trasferimento per l'interessato dovuti alla mancanza di garanzie adeguate in materia di protezione dei dati. In tal caso, l'importatore informa l'esportatore e, su richiesta di quest'ultimo, gli trasmette copia delle informazioni fornite all'interessato.

Qualunque trasferimento successivo è soggetto al rispetto da parte dell'importatore di tutte le altre garanzie previste dalle presenti clausole, in particolare la limitazione delle finalità.

8.8 Trattamento sotto l'autorità dell'importatore

L'importatore provvede affinché chiunque agisca sotto la sua autorità, compreso un responsabile del trattamento, tratti i dati soltanto su sua istruzione.

8.9 Documentazione e rispetto

- (a) Ciascuna parte deve essere in grado di dimostrare il rispetto degli obblighi che le incombono a norma delle presenti clausole. In particolare, l'importatore conserva documentazione adeguata delle attività di trattamento effettuate sotto la sua responsabilità.
- (b) Su richiesta, l'importatore mette tale documentazione a disposizione dell'autorità di controllo competente.

Clausola 9

Ricorso a sub-responsabili del trattamento

N/A

Clausola 10

Diritti dell'interessato

- (a) L'importatore, se del caso con l'assistenza dell'esportatore, tratta qualunque richiesta di informazioni e istanza ricevute da un interessato in relazione al trattamento dei suoi dati personali e all'esercizio dei suoi diritti in virtù delle presenti clausole senza ingiustificato ritardo, al più tardi entro un mese dal ricevimento della richiesta di informazioni o istanza ^(iv). L'importatore adotta misure adeguate ad agevolare tali richieste di informazioni, istanze e l'esercizio dei diritti dell'interessato. Tutte le informazioni sono fornite all'interessato in forma intelligibile e facilmente accessibile, con un linguaggio semplice e chiaro.
- (b) In particolare, su richiesta dell'interessato, e gratuitamente, l'importatore:
 - (i) conferma all'interessato se i dati personali che lo riguardano sono o meno oggetto di trattamento e, in caso affermativo, fornisce una copia di tali dati e le informazioni di cui all'allegato I; se i dati personali sono stati o saranno oggetto di un trasferimento successivo, fornisce informazioni circa i destinatari o le categorie di destinatari (se del caso al fine di fornire informazioni significative) a cui i dati personali sono stati o saranno trasferiti, la finalità di tali trasferimenti successivi e il loro motivo in conformità della clausola 8.7; e fornisce informazioni sul diritto di proporre reclamo a un'autorità di controllo conformemente alla clausola 12, lettera c), punto i);
 - (ii) rettifica i dati inesatti o incompleti dell'interessato;
 - (iii) cancella i dati personali dell'interessato se tali dati sono o sono stati trattati in violazione di una delle presenti clausole, garantendo i diritti del terzo beneficiario, o se l'interessato revoca il consenso su cui si basa il trattamento.
- (c) Qualora l'importatore tratti i dati personali per finalità di marketing diretto, cessa il trattamento per tali finalità se l'interessato vi si oppone.
- (d) L'importatore non prende alcuna decisione basata unicamente sul trattamento automatizzato dei dati personali trasferiti (di seguito «decisione automatizzata»), che produca effetti giuridici che riguardano l'interessato o che incida in modo analogo significativamente sulla sua persona, salvo con il consenso esplicito dell'interessato o se autorizzato in tal senso dalla legislazione del paese di destinazione, a condizione che tale legislazione preveda misure adeguate a tutela dei diritti e dei legittimi interessi dell'interessato. In tal caso l'importatore, se necessario in cooperazione con l'esportatore:
 - (i) informa l'interessato della prevista decisione automatizzata, delle conseguenze previste e della logica utilizzata; e
 - (ii) attua garanzie adeguate, consentendo almeno all'interessato di contestare la decisione, esprimere la propria opinione e ottenere il riesame da parte di un essere umano.

- (e) Qualora le richieste dell'interessato siano eccessive, in particolare per il carattere ripetitivo, l'importatore può addebitare un contributo spese ragionevole tenuto conto dei costi amministrativi dell'accoglimento della richiesta o rifiutarsi di soddisfare la richiesta.
- (f) L'importatore può rifiutare la richiesta dell'interessato se tale rifiuto è consentito dalla legislazione del paese di destinazione ed è necessario e proporzionato in una società democratica per salvaguardare uno degli obiettivi di cui all'articolo 23, paragrafo 1, del regolamento (UE) 2016/679.
- (g) Se l'importatore intende rifiutare la richiesta dell'interessato, informa quest'ultimo dei motivi del rifiuto e della possibilità di proporre reclamo all'autorità di controllo competente e/o di proporre ricorso giurisdizionale.

Clausola 11

Ricorso

- (a) L'importatore informa gli interessati, in forma trasparente e facilmente accessibile, mediante avviso individuale o sul suo sito web, di un punto di contatto autorizzato a trattare i reclami. Tratta prontamente qualunque reclamo ricevuto da un interessato.

[OPZIONE: L'importatore accetta che gli interessati abbiano anche la possibilità di presentare gratuitamente reclamo a un organismo indipendente di risoluzione delle controversie (¹). Informa gli interessati, secondo le modalità di cui alla lettera a), di tale meccanismo di ricorso e del fatto che non sono tenuti ad avvalersene o a seguire una particolare sequenza nel proporre ricorso.]
- (b) In caso di controversia tra un interessato e una delle parti sul rispetto delle presenti clausole, la parte in questione fa tutto il possibile per risolvere la questione in via amichevole in modo tempestivo. Le parti si tengono reciprocamente informate di tali controversie e, se del caso, cooperano per risolverle.
- (c) Qualora l'interessato invochi un diritto del terzo beneficiario in conformità della clausola 3, l'importatore accetta la decisione dell'interessato di:
 - (i) proporre reclamo all'autorità di controllo dello Stato membro di residenza abituale o del luogo di lavoro o all'autorità di controllo competente in conformità della clausola 13;
 - (ii) deferire la controversia agli organi giurisdizionali competenti ai sensi della clausola 18.
- (d) Le parti accettano che l'interessato possa essere rappresentato da un organismo, un'organizzazione o un'associazione senza scopo di lucro alle condizioni di cui all'articolo 80, paragrafo 1, del regolamento (UE) 2016/679.
- (e) L'importatore si attiene a qualunque decisione vincolante a norma della legislazione applicabile dell'UE o degli Stati membri.
- (f) L'importatore dichiara che la scelta compiuta dall'interessato non pregiudica i diritti sostanziali o procedurali spettanti allo stesso relativamente ai rimedi giuridici previsti dalla legislazione applicabile.

Clausola 12

Responsabilità

- (a) Ciascuna parte è responsabile nei confronti delle altre parti per i danni che essa ha causato loro violando le presenti clausole.
- (b) Ciascuna parte è responsabile nei confronti dell'interessato per i danni materiali o immateriali che essa gli ha causato violando i diritti del terzo beneficiario previsti dalle presenti clausole, e l'interessato ha il diritto di ottenere il risarcimento. Ciò lascia impregiudicata la responsabilità dell'esportatore a norma del regolamento (UE) 2016/679.
- (c) Qualora più di una parte sia responsabile per un danno causato all'interessato a seguito di una violazione delle presenti clausole, tutte le parti responsabili sono responsabili in solido e l'interessato ha il diritto di agire in giudizio contro una qualunque di loro.
- (d) Le parti convengono che, se una delle parti è ritenuta responsabile a norma della lettera c), essa ha il diritto di reclamare dalle altre parti la parte del risarcimento corrispondente alla loro responsabilità per il danno.
- (e) L'importatore non può invocare il comportamento di un responsabile del trattamento o un sub-responsabile del trattamento per sottrarsi alla propria responsabilità.

Clausola 13

Controllo

- (a) [Qualora l'esportatore sia stabilito in uno Stato membro dell'UE:] L'autorità di controllo responsabile di garantire che l'esportatore rispetti il regolamento (UE) 2016/679 per quanto riguarda il trasferimento dei dati, quale indicata all'allegato I.C, agisce in qualità di autorità di controllo competente.

[Qualora l'esportatore non sia stabilito in uno Stato membro dell'UE ma rientri nell'ambito di applicazione territoriale del regolamento (UE) 2016/679 conformemente all'articolo 3, paragrafo 2, di tale regolamento e abbia nominato un rappresentante in conformità dell'articolo 27, paragrafo 1, del medesimo regolamento:] L'autorità di controllo dello Stato membro in cui il rappresentante ai sensi dell'articolo 27, paragrafo 1, del regolamento (UE) 2016/679 è stabilito, quale indicata all'allegato I.C, agisce in qualità di autorità di controllo competente.

[Qualora l'esportatore non sia stabilito in uno Stato membro dell'UE ma rientri nell'ambito di applicazione territoriale del regolamento (UE) 2016/679 conformemente all'articolo 3, paragrafo 2, di tale regolamento e non abbia tuttavia nominato un rappresentante in conformità dell'articolo 27, paragrafo 2, del medesimo regolamento:] L'autorità di controllo di uno degli Stati membri in cui si trovano gli interessati i cui dati personali sono trasferiti a norma delle presenti clausole in relazione all'offerta di beni o alla prestazione di servizi, o il cui comportamento è oggetto di monitoraggio, quale indicata all'allegato I.C, agisce in qualità di autorità di controllo competente.

- (b) L'importatore accetta di sottoporsi alla giurisdizione dell'autorità di controllo competente e di cooperare con la stessa nell'ambito di qualunque procedura volta a garantire il rispetto delle presenti clausole. In particolare, l'importatore accetta di rispondere alle richieste di informazioni, sottoporsi ad attività di revisione e rispettare le misure adottate dall'autorità di

controllo, comprese le misure di riparazione e risarcimento. Fornisce all'autorità di controllo conferma scritta che sono state adottate le misure necessarie.

SEZIONE III – LEGISLAZIONE E OBBLIGHI LOCALI IN CASO DI ACCESSO DA PARTE DI AUTORITÀ PUBBLICHE

Clausola 14

Legislazione e prassi locali che incidono sul rispetto delle clausole

- (a) Le parti garantiscono di non avere motivo di ritenere che la legislazione e le prassi del paese terzo di destinazione applicabili al trattamento dei dati personali da parte dell'importatore, compresi eventuali requisiti di comunicazione dei dati personali o misure che autorizzano l'accesso da parte delle autorità pubbliche, impediscono all'importatore di rispettare gli obblighi che gli incombono a norma delle presenti clausole. Ciò si basa sul presupposto che la legislazione e le prassi che rispettano l'essenza dei diritti e delle libertà fondamentali e non vanno oltre quanto necessario e proporzionato in una società democratica per salvaguardare uno degli obiettivi di cui all'articolo 23, paragrafo 1, del regolamento (UE) 2016/679 non sono in contraddizione con le presenti clausole.
- (b) Le parti dichiarano che, nel fornire la garanzia di cui alla lettera a), hanno tenuto debitamente conto dei seguenti elementi:
 - (i) le circostanze specifiche del trasferimento, tra cui la lunghezza della catena di trattamento, il numero di attori coinvolti e i canali di trasmissione utilizzati; i trasferimenti successivi previsti; il tipo di destinatario; la finalità del trattamento; le categorie e il formato dei dati personali trasferiti; il settore economico in cui ha luogo il trasferimento; il luogo di conservazione dei dati trasferiti;
 - (ii) la legislazione e le prassi del paese terzo di destinazione — comprese quelle che impongono la comunicazione di dati alle autorità pubbliche o che le autorizzano ad accedere ai dati — pertinenti alla luce delle circostanze specifiche del trasferimento, nonché le limitazioni e le garanzie applicabili ^(vi);
 - (iii) qualunque garanzia contrattuale, tecnica o organizzativa pertinente predisposta per integrare le garanzie di cui alle presenti clausole, comprese le misure applicate durante la trasmissione e il trattamento dei dati personali nel paese di destinazione.
- (c) L'importatore garantisce che, nell'effettuare la valutazione di cui alla lettera b), ha fatto tutto il possibile per fornire all'esportatore le informazioni pertinenti e dichiara che continuerà a cooperare con l'esportatore per garantire il rispetto delle presenti clausole.
- (d) Le parti accettano di documentare la valutazione di cui alla lettera b) e di metterla a disposizione dell'autorità di controllo competente su richiesta.
- (e) L'importatore accetta di informare prontamente l'esportatore se, dopo aver accettato le presenti clausole e per la durata del contratto, ha motivo di ritenere di essere, o essere diventato, soggetto a una legislazione o prassi non conformi ai requisiti di cui alla lettera a), anche a seguito di una modifica della legislazione del paese terzo o di una misura (ad esempio una richiesta di comunicazione) che indichi un'applicazione pratica di tale legislazione che non è conforme ai requisiti di cui alla lettera a).

- (f) A seguito di una notifica in conformità della lettera e), o se ha altrimenti motivo di ritenere che l'importatore non sia più in grado di adempiere agli obblighi che gli incombono a norma delle presenti clausole, l'esportatore individua prontamente le misure adeguate (ad esempio, misure tecniche o organizzative per garantire la sicurezza e la riservatezza) che egli stesso e/o l'importatore devono adottare per far fronte alla situazione. L'esportatore sospende il trasferimento dei dati se ritiene che non possano essere assicurate garanzie adeguate per tale trasferimento, o su istruzione dell'autorità di controllo competente. In tal caso l'esportatore ha diritto di risolvere il contratto per quanto riguarda il trattamento dei dati personali a norma delle presenti clausole. Se le parti del contratto sono più di due, l'esportatore può esercitare il diritto di risoluzione soltanto nei confronti della parte interessata, salvo diversamente concordato dalle parti. In caso di risoluzione del contratto in conformità della presente clausola, si applica la clausola 16, lettere d) ed e).

Clausola 15

Obblighi dell'importatore in caso di accesso da parte di autorità pubbliche

15.1 Notifica

- (a) L'importatore accetta di informare prontamente l'esportatore e, ove possibile, l'interessato (se necessario con l'aiuto dell'esportatore) se:
- (i) riceve una richiesta giuridicamente vincolante di un'autorità pubblica, comprese le autorità giudiziarie, a norma della legislazione del paese di destinazione, di comunicare dati personali trasferiti in conformità delle presenti clausole; tale notifica comprende informazioni sui dati personali richiesti, sull'autorità richiedente, sulla base giuridica della richiesta e sulla risposta fornita; o
 - (ii) viene a conoscenza di qualunque accesso diretto effettuato, conformemente alla legislazione del paese terzo di destinazione, da autorità pubbliche ai dati personali trasferiti in conformità delle presenti clausole; tale notifica comprende tutte le informazioni disponibili all'importatore.
- (b) Se la legislazione del paese di destinazione vieta all'importatore di informare l'esportatore e/o l'interessato, l'importatore accetta di fare tutto il possibile per ottenere un'esenzione dal divieto, al fine di comunicare al più presto quante più informazioni possibili. Per poterlo dimostrare su richiesta dell'esportatore, l'importatore accetta di documentare di aver fatto tutto il possibile.
- (c) Laddove consentito dalla legislazione del paese di destinazione, l'importatore accetta di fornire periodicamente all'esportatore, per la durata del contratto, quante più informazioni pertinenti possibili sulle richieste ricevute (in particolare, il numero di richieste, il tipo di dati richiesti, la o le autorità richiedenti, se le richieste sono state contestate e l'esito di tali contestazioni ecc.).
- (d) L'importatore accetta di conservare le informazioni di cui alle lettere da a) a c) per la durata del contratto e di metterle a disposizione dell'autorità di controllo competente su richiesta.

- (e) Le lettere da a) a c) lasciano impregiudicato l'obbligo dell'importatore in conformità della clausola 14, lettera e), e della clausola 16 di informare prontamente l'esportatore qualora non sia in grado di rispettare le presenti clausole.

15.2 Riesame della legittimità e minimizzazione dei dati

- (a) L'importatore accetta di riesaminare la legittimità della richiesta di comunicazione, in particolare il fatto che essa rientri o meno nei poteri conferiti all'autorità pubblica richiedente, e di contestarla qualora, dopo un'attenta valutazione, concluda che sussistono fondati motivi per ritenere che essa sia illegittima a norma della legislazione del paese di destinazione, compresi gli obblighi applicabili a norma del diritto internazionale e dei principi di cortesia internazionale. L'importatore, alle stesse condizioni, si avvale delle possibilità di ricorso. Quando contesta una richiesta, l'importatore chiede l'adozione di provvedimenti provvisori affinché gli effetti della richiesta siano sospesi fintantoché l'autorità giudiziaria competente non abbia deciso nel merito. Non comunica i dati personali richiesti fino a quando non sia tenuto a farlo ai sensi delle norme procedurali applicabili. Tali requisiti lasciano impregiudicati gli obblighi dell'importatore a norma della clausola 14, lettera e).
- (b) L'importatore accetta di documentare la propria valutazione giuridica e qualunque contestazione della richiesta di comunicazione e, nella misura consentita dalla legislazione del paese di destinazione, mette tale documentazione a disposizione dell'esportatore. Su richiesta, la mette a disposizione anche dell'autorità di controllo competente.
- (c) Quando risponde a una richiesta di comunicazione l'importatore accetta di fornire la quantità minima di informazioni consentite, sulla base di un'interpretazione ragionevole della richiesta.

SEZIONE IV - DISPOSIZIONI FINALI

Clausola 16

Inosservanza delle clausole e risoluzione

- (a) L'importatore informa prontamente l'esportatore qualora, per qualunque motivo, non sia in grado di rispettare le presenti clausole.
- (b) Qualora l'importatore violi le presenti clausole o non sia in grado di rispettarle, l'esportatore sospende il trasferimento dei dati personali all'importatore fino a che il rispetto non sia nuovamente garantito o il contratto non sia risolto. Ciò lascia impregiudicata la clausola 14, lettera f).
- (c) L'esportatore ha diritto di risolvere il contratto per quanto riguarda il trattamento dei dati personali a norma delle presenti clausole qualora:
 - (i) l'esportatore abbia sospeso il trasferimento dei dati personali all'importatore in conformità della lettera b) e il rispetto delle presenti clausole non sia ripristinato entro un termine ragionevole e in ogni caso entro un mese dalla sospensione;
 - (ii) l'importatore violi in modo sostanziale o persistente le presenti clausole; o

- (iii) l'importatore non si conformi a una decisione vincolante di un organo giurisdizionale competente o di un'autorità di controllo competente in merito agli obblighi che gli incombono a norma delle presenti clausole.

In tali casi, informa l'autorità di controllo competente di tale inosservanza. Qualora le parti del contratto siano più di due, l'esportatore può esercitare il diritto di risoluzione soltanto nei confronti della parte interessata, salvo diversamente concordato dalle parti.

- (d) I dati personali che sono stati trasferiti prima della risoluzione del contratto in conformità della lettera c) sono, a scelta dell'esportatore, restituiti immediatamente all'esportatore o cancellati integralmente. Lo stesso vale per qualunque copia dei dati. L'importatore certifica all'esportatore la cancellazione dei dati. Finché i dati non sono cancellati o restituiti, l'importatore continua ad assicurare il rispetto delle presenti clausole. Qualora la legislazione locale applicabile all'importatore vieti la restituzione o la cancellazione dei dati personali trasferiti, l'importatore garantisce che continuerà ad assicurare il rispetto delle presenti clausole e che tratterà i dati solo nella misura e per il tempo richiesto dalla legislazione locale.
- (e) Ciascuna parte può revocare il proprio accordo a essere vincolata dalle presenti clausole qualora i) la Commissione europea adotti una decisione in conformità dell'articolo 45, paragrafo 3, del regolamento (UE) 2016/679 riguardante il trasferimento di dati personali cui si applicano le presenti clausole; o ii) il regolamento (UE) 2016/679 diventi parte del quadro giuridico del paese verso il quale i dati personali sono trasferiti. Ciò lascia impregiudicati gli altri obblighi che si applicano al trattamento in questione a norma del regolamento (UE) 2016/679.

Clausola 17

Legge applicabile

Le presenti clausole sono disciplinate dalla legge di uno degli Stati membri dell'UE, purché essa riconosca i diritti del terzo beneficiario. Le parti convengono che tale legge è quella della Italia.

Clausola 18

Scelta del foro e giurisdizione

- (a) Qualunque controversia derivante dalle presenti clausole è risolta dagli organi giurisdizionali di uno Stato membro dell'UE.
- (b) Le parti convengono che tali organi giurisdizionali sono quelli della Italia.
- (c) L'interessato può agire in giudizio contro l'esportatore e/o l'importatore anche dinanzi agli organi giurisdizionali dello Stato membro in cui ha la propria residenza abituale.
- (d) Le parti accettano di sottoporsi alla giurisdizione di tali organi giurisdizionali.

APPENDICE

NOTA ESPLICATIVA:

Deve essere possibile distinguere chiaramente le informazioni applicabili a ciascun trasferimento o a ciascuna categoria di trasferimenti e, a tale riguardo, determinare i ruoli rispettivi delle parti quali esportatori e/o importatori. Non occorre per forza compilare e firmare appendici distinte per ciascun trasferimento/categoria di trasferimenti e/o rapporto contrattuale laddove tale trasparenza possa essere garantita con un'unica appendice. Tuttavia, ove necessario per assicurare una sufficiente chiarezza, dovrebbero essere utilizzate appendici distinte.

ALLEGATO I

A. ELENCO DELLE PARTI

Esportatore/i: *[Identità e dati di contatto del o degli esportatori e, se del caso, del suo/loro responsabile della protezione dei dati e/o rappresentante nell'Unione europea]*

Nome: AZIENDA ULSS 7 PEDEMONTANA

Indirizzo: VIA DEI LOTTI, 40 - 36061 BASSANO DEL GRAPPA (VICENZA)

Nome, qualifica e dati di contatto del referente: protocollo.aulss7@pecveneto.it

Data Protection Officer (DPO): rdp@aulss7.veneto.it

Attività pertinenti ai dati trasferiti a norma delle presenti clausole:

- Trattamento dei dati personali del team di studio, compreso lo sperimentatore principale, i sub-ricercatori, il personale di ricerca.
- Raccolta di dati personali pseudoanonimizzati dei soggetti partecipanti allo studio per l'analisi, il monitoraggio nell'ambito del protocollo di sperimentazione, elaborazione dei risultati ottenuti e trasferimento all'importatore di dati in forma pseudonimizzata nonché segnalazione di eventi avversi all'importatore di dati e alle autorità competenti.

Firma e data: _____

Ruolo (titolare del trattamento/responsabile del trattamento): Titolare

Importatore/i: *[Identità e dati di contatto del o degli importatori, compreso qualsiasi referente con responsabilità in materia di protezione dei dati]*

Nome: Alexion Pharmaceuticals, Inc.

Indirizzo: 121 Seaport Boulevard, Boston, MA 02210

Nome, qualifica e dati di contatto del referente: Alexion Data Protection Officer (DPO), Global Data Protection Officer, Astra Zeneca Middlewood Court, Silk Road, Macclesfield, Cheshire SK10 2NA contattabile per e-mail all'indirizzo: privacy@alexion.com

Attività pertinenti ai dati trasferiti a norma delle presenti clausole:

- Esecuzione del contratto per sperimentazione clinica
- Presentazioni regolamentari globali
- Conformità alle leggi e alle normative vigenti

Firma e data: _____

Ruolo (titolare del trattamento/responsabile del trattamento): Titolare

B. DESCRIZIONE DEL TRASFERIMENTO

Categorie di interessati i cui dati personali sono trasferiti

- Paziente
- Personale del centro

Categorie di dati personali trasferiti

- Dati del/della paziente (ad es. anno di nascita, sesso, etnia, razza)
- Personale del centro (ad es., nome e indirizzo del centro)

Dati sensibili trasferiti (se del caso) e limitazioni o garanzie applicate che tengono pienamente conto della natura dei dati e dei rischi connessi, ad esempio una rigorosa limitazione delle finalità, limitazioni all'accesso (tra cui accesso solo per il personale che ha seguito una formazione specializzata), tenuta di un registro degli accessi ai dati, limitazioni ai trasferimenti successivi o misure di sicurezza supplementari.

Dati del/della paziente (ad es. anamnesi medica, farmaco, prelievo di campioni di laboratorio richiesti per lo studio)

La frequenza del trasferimento (ad esempio se i dati sono trasferiti come evento singolo o su base continua).

Natura del trattamento

Trasferimento dei dati in modo continuo attraverso il sistema sicuro Medidata/EDC (acquisizione elettronica dei dati)

Finalità del trasferimento dei dati e dell'ulteriore trattamento

Lo sponsor ha sede negli Stati Uniti. Inoltre, i risultati della ricerca clinica dovranno essere condivisi con i regolatori e altre autorità sanitarie in nazioni al di fuori del SEE.

Periodo di conservazione dei dati personali oppure, se non è possibile, criteri utilizzati per determinare tale periodo

25 anni

Per i trasferimenti a (sub-)responsabili del trattamento, specificare anche la materia disciplinata, la natura e la durata del trattamento

I dati del/della paziente e del personale del centro sono condivisi con la CRO a scopo di monitoraggio. Conserveremo soltanto i dati personali necessari a supportare uno specifico studio e attività

aziendale o requisito legale o regolamentare (si veda la sezione ALLEGATO II per dettagli)

C. AUTORITÀ DI CONTROLLO COMPETENTE

Identificare la o le autorità di controllo competenti conformemente alla clausola 13

[Autorità di controllo del centro]

Commissione irlandese per la protezione dei dati (Alexion)

ALLEGATO II

MISURE TECNICHE E ORGANIZZATIVE, COMPRESE MISURE TECNICHE E ORGANIZZATIVE PER GARANTIRE LA SICUREZZA DEI DATI

NOTA ESPLICATIVA:

Le misure tecniche e organizzative devono essere descritte in termini specifici (e non generici). Si veda anche la nota esplicativa nella prima pagina dell'appendice, in particolare riguardo alla necessità di indicare chiaramente quali misure si applicano a ciascun trasferimento/insieme di trasferimenti.

DESCRIZIONE DELLE MISURE TECNICHE E ORGANIZZATIVE

Controllo fisico degli accessi

- L'accesso non autorizzato (in senso fisico) deve essere impedito.
- Misure tecniche e organizzative per controllare l'accesso ai locali e alle strutture, in particolare per verificare l'autorizzazione
- Centro operativo di sicurezza globale con personale 24 ore su 24/7 giorni su 7/365 giorni all'anno
- Sistemi integrati di controllo degli accessi con lettore ID, scheda magnetica
- (Fornitura di) chiavi
- Bloccaggio delle porte (porte ad apertura elettrica, ecc.)
- Personale di sicurezza, personale di sorveglianza delle strutture
- Sistemi di allarme
- Sistema di gestione delle visite, monitor video/IPTV
- Rapporti di intelligence a pagamento per individuare minacce di accesso e fisiche a dipendenti e strutture
- Open-source (internet, media, altri canali) per monitorare e/o prevedere e/o rispondere rapidamente a potenziali minacce

Controllo degli accessi ai dati

- L'accesso non autorizzato ai sistemi informatici dev'essere impedito.
- Misure tecniche (ID/password di sicurezza) e organizzative (dati anagrafici dell'utente) per l'identificazione e l'autenticazione dell'utente:
 - Sistema di gestione degli accessi alla rete comune con integrazione nel dipartimento Risorse umane: gestione sia dei dipendenti che dei fornitori. Configurato nel sistema IT come da politica IT.
 - Procedure con password standard per l'accesso alla rete e alle applicazioni (incl. caratteri speciali, lunghezza minima, modifica della password). Configurato nel sistema IT come da politica IT.
 - Blocco automatico (ad es. password o timeout) per le attività fraudolente comuni. Sistemi di monitoraggio per tracciare l'uso del software di monitoraggio
- Cifratura delle funzionalità dei dati a riposo e in movimento, secondo la politica e i sistemi IT con funzionalità (nativa) di cifratura delle informazioni personali a riposo.
- Politiche e procedure aziendali per proteggere i dati e regolare l'accesso al sistema.

Controllo dell'utilizzo dei dati

- Le attività nei sistemi informatici non coperte dai diritti di accesso attribuiti devono essere impedito.

- Definizione guidata dai requisiti dello schema di autorizzazione e dei diritti di accesso, monitoraggio e registrazione degli accessi:
 - Le attività amministrative vengono svolte con account univoci, distinti dalle credenziali dell'utente.
 - La registrazione dell'utilizzo dei dati e dell'accesso alle applicazioni viene effettuata per le applicazioni critiche utilizzate da Alexion.
 - Accesso ai sistemi in base al ruolo, compresi, ma non solo, CRM e SAP
 - Accesso adeguato alle revisioni del ruolo condotte in SAP su base semestrale

Controllo della trasmissione

- Gli aspetti di divulgazione dei dati personali devono essere controllati: trasferimento elettronico, trasporto dei dati, controllo della trasmissione, ecc.
- Misure per il trasporto, la trasmissione e la comunicazione o la memorizzazione dei dati su supporti (manuali o elettronici) e per il successivo controllo:
- Cifratura/tunneling (VPN = rete privata virtuale) utilizzati per l'accesso alle applicazioni ospitate da Alexion
- Registrazione e monitoraggio dell'accesso alla rete e alle applicazioni aziendali critiche
- Canali cifrati utilizzati per accedere alle applicazioni basate sul cloud

Controllo dell'inserimento dei dati

- Deve essere mantenuta una documentazione completa relativa alla gestione e alla manutenzione dei dati.
- Misure per verificare successivamente se i dati sono stati inseriti, modificati o rimossi (eliminati) e da chi:
 - La registrazione è uno standard di Alexion ed è richiesta nei sistemi regolamentati.
 - La convalida dei dati è richiesta ed eseguita nell'ambito delle procedure di controllo delle modifiche al sistema. La portata necessaria si basa sul rischio ed è guidata dal nostro standard del ciclo di vita dello sviluppo dei sistemi.

Controllo degli ordini

- Il trattamento dei dati commissionato deve essere eseguito secondo le istruzioni.
- Misure (tecniche/organizzative) per separare le responsabilità tra il committente e l'agente:
 - Ordini con terminologia chiara
 - Criteri per la selezione dell'agente
 - Definizione degli individui che hanno autorità e impartiscono gli ordini
 - Monitoraggio del rispetto della conformità alla privacy dei dati

Controllo della disponibilità

- I dati devono essere protetti da distruzione o perdita accidentale.
- Misure per garantire la sicurezza dei dati (fisica/logica):
 - Procedure di backup, standard e politiche globali.
 - Back-up e archiviazione all'interno di Alexion di e-mail, documenti e dati delle applicazioni.
 - Conservazione dei supporti di back-up standard in loco.
 - Gruppi di continuità (UPS).
 - Conservazione in remoto del backup.
 - Antivirus/firewall/cifratura dell'hard disk per i nostri sistemi.
 - Ridondanza e adozione di piani di recupero in caso di disastro per le applicazioni aziendali chiave.

- Funzionalità di cancellazione da remoto per dispositivi mobili e portatili.

Controllo delle separazioni

- Anche i dati raccolti per finalità diverse devono essere trattati separatamente.
- Misure da fornire per il trattamento separato (conservazione, emendamento, cancellazione, trasmissione) dei dati per finalità diverse:
 - Utilizzo del modulo Governance, Rischio e Compliance (GRC) per SAP per applicare la separazione delle funzioni.

La gestione degli accessi basata sul ruolo viene utilizzata nei sistemi principali di Alexion, tra cui le applicazioni SAP e CRM.

Alexion valorizza i dati personali che ci vengono affidati e ci impegniamo a raccogliere, utilizzare, conservare e divulgare i dati personali in un modo equo, trasparente e sicuro per soddisfare i requisiti legali e aziendali per il trattamento dei dati personali. Alexion disciplina l'utilizzo dei dati personali all'interno dell'azienda, compresi i dati dei/delle pazienti, tramite il suo standard globale sulla privacy. Questo standard che definisce i requisiti dell'azienda per il trattamento dei dati personali, è in linea con, e in alcuni casi supera, i requisiti delle leggi e delle normative applicabili. Le leggi e le normative locali che si applicano alle attività descritte in questo standard possono essere più restrittive di esso. In questo caso, devono essere seguite le regole più restrittive.

Protezione dei dati personali

Per garantire che Alexion soddisfi i requisiti di cui sotto, prenderemo in considerazione i rischi per la privacy prima di raccogliere, utilizzare, conservare o divulgare i dati personali, sia in un nuovo sistema che nell'ambito di un progetto.

Qualsiasi nuovo progetto o iniziativa, compresi nuovi sistemi, infrastrutture, siti web e applicazioni mobili che raccoglieranno e/o ospiteranno dati personali, sarà valutato per i rischi alla privacy associati al progetto o all'iniziativa prima della sua attuazione.

Raccolta dei dati, trasparenza e consenso: Raccoglieremo i dati personali solo con mezzi equi, leciti e trasparenti e saremo chiari con gli individui nel precisare come utilizziamo i loro dati personali, con chi li condividiamo e dove potranno essere inviati.

Ove richiesto dalla legge, dobbiamo garantire che alle persone venga fornita un'informativa sulla privacy concernente il trattamento dei propri dati personali. Le informative sulla privacy devono, come minimo, fornire quanto segue in aggiunta a qualsiasi altra informazione richiesta dalla legge locale applicabile:

- L'identità dell'affiliata di Alexion che raccoglierà le informazioni;
- L'utilizzo/Gli utilizzi dei dati personali;
- Se le informazioni saranno condivise o divulgate a terzi o ad altre affiliate;
- Se le informazioni saranno trasferite dal loro paese di origine; e
- ove richiesto dalla legge, le modalità con cui gli individui possono esercitare i loro diritti di accesso, correzione o cancellazione dei loro dati personali. In determinate circostanze, gli individui possono avere altri possibili diritti, come il diritto di opporsi all'ulteriore trattamento e il diritto alla portabilità dei dati.

Quando richiesto dalla legge, Alexion otterrà il consenso degli individui a raccogliere, utilizzare, conservare e divulgare i loro dati personali. Molti paesi richiedono il consenso prima della raccolta e/o dell'utilizzo di qualsiasi dato personale sensibile.

Se desideriamo utilizzare i dati personali per una finalità per cui non abbiamo precedentemente avvisato l'individuo, potrebbe essere necessario comunicare la nuova finalità e, in alcuni casi, ottenere il consenso.

In alcuni paesi e se richiesto per legge, comunicheremo o acquisiremo la previa approvazione dell'autorità garante della privacy locale prima di raccogliere e utilizzare qualsiasi dato personale.

Minimizzazione dei dati: Raccoglieremo e utilizzeremo soltanto la quantità minima di dati personali per sostenere le nostre attività commerciali e non renderemo i dati personali disponibili a nessuno (incluso il personale interno) che non sia autorizzato o che non abbia una necessità aziendale di conoscere le informazioni.

Legittimità: Utilizzeremo i dati personali solo nei casi in cui abbiamo una legittima necessità aziendale o un obbligo giuridico. Alexion tratterà i dati personali solo nel modo descritto nell'informativa sulla privacy applicabile e secondo eventuali consensi che abbiamo ottenuto dall'individuo.

Esattezza: Conserveremo i dati personali esatti e aggiornati. I dati personali devono essere conservati in modo esatto e aggiornato durante qualsiasi trattamento (ovvero, trasferimento, conservazione e recupero) per soddisfare le finalità per le quali devono essere utilizzati.

Sicurezza: Proteggeremo qualunque dato personale raccolto, utilizzato, conservato e divulgato a sostegno delle nostre attività commerciali seguendo le politiche, gli standard e i processi di utilizzo, tecnici e organizzativi pertinenti.

Devono essere messe in atto garanzie di sicurezza per proteggere i dati personali da una varietà di minacce, comprese:

- perdita o furto;
- accesso, utilizzo o divulgazione non autorizzati;
- copia, modifica o manomissione improprie;
- conservazione o distruzione impropria; e
- perdita di integrità, disponibilità e accesso ai dati personali.

I dipendenti devono adottare misure adeguate ad evitare l'utilizzo improprio o la perdita di dati personali, l'accesso non autorizzato agli stessi e per segnalare qualsiasi caso di utilizzo improprio noto o sospetto, perdita o accesso non autorizzato al proprio responsabile di linea e al rappresentante della privacy locale.

Conservazione: Conserveremo soltanto i dati personali necessari a sostenere una specifica attività aziendale o requisito legale o regolamentare. I dati personali devono essere:

- conservati soltanto per il tempo necessario al raggiungimento o al supporto di un'attività aziendale o al rispetto di un requisito legale o regolamentare;
- conservati nel rispetto del programma globale di conservazione ed eliminazione; ed
- eliminati o distrutti in modo sicuro alla fine del periodo di conservazione specificato.

Trasferimenti internazionali: Garantiremo che qualunque trasferimento di dati personali al di fuori del gruppo di società di Alexion sia conforme con la legge vigente. Ove richiesto dalla legge,

otterremo il consenso degli individui a trasferire i loro dati personali al di fuori del loro paese di residenza e, in alcuni casi, notificheremo o acquisiremo l'approvazione dell'autorità garante della privacy pertinente prima del trasferimento.

Terze parti: Dobbiamo garantire che l'accesso e i trasferimenti di dati personali a terze parti vengano effettuati per ragioni legalmente giustificabili e con garanzie adeguate di tutela della privacy, che potranno includere protezioni contrattuali.

Dobbiamo garantire che tutte le terze parti o i fornitori che avranno accesso ai dati personali di Alexion:

- siano sottoposti a procedure di due diligence che valutino il rischio per la privacy cui sono esposti;
- sottoscrivano un contratto con un'affiliata di Alexion contenente le opportune
- clausole relative alla privacy;
- Contenente altresì le clausole contrattuali tipo tra i titolari del trattamento e i responsabili del trattamento a norma del GDPR; e
- Contenente le clausole contrattuali tipo per il trasferimento di dati personali verso paesi terzi a norma del GDPR.

Formazione, consapevolezza e monitoraggio: Alexion monitorerà periodicamente e valuterà il rispetto delle proprie politiche e procedure sulla privacy, la maturità del programma e valuterà periodicamente l'efficacia dei controlli del programma e delle iniziative di mitigazione dei rischi. Alexion stabilirà delle procedure per gestire la ricezione e la risoluzione di reclami e controversie in relazione alla privacy delle informazioni personali. Alexion si assicurerà che il proprio personale conosca e sia formato sui requisiti della presente politica e sui requisiti delle leggi e delle normative vigenti, ove applicabili.

Alexion si avvale di un Responsabile della protezione dei dati, responsabile della supervisione del rispetto di Alexion dei requisiti di protezione dei dati dell'UE, che può essere contattato all'indirizzo **Privacy@alexion.com** in caso di eventuali domande o dubbi riguardanti il trattamento dei dati personali ad Alexion.

Sub-responsabili del trattamento:

I fornitori GxP che collaborano con Alexion Pharmaceuticals sono sottoposti ad audit in base alla valutazione dei rischi e alla procedura operativa standard per la gestione del ciclo di vita degli audit aziendali GxP (ALXN-SOP-0005432). I fornitori sono valutati secondo misure di sicurezza fisiche e logiche.

ALLEGATO III

ELENCO DEI SUB-RESPONSABILI

Il titolare del trattamento ha autorizzato il ricorso ai seguenti sub-responsabili del trattamento:

ⁱQualora l'esportatore sia un responsabile del trattamento soggetto al regolamento (UE) 2016/679 che agisce per conto di un'istituzione o di un organo dell'Unione in qualità di titolare del trattamento, l'utilizzo delle presenti clausole quando è fatto ricorso a un altro responsabile del trattamento (sub-responsabile del trattamento) non soggetto al regolamento (UE) 2016/679 garantisce anche il rispetto dell'articolo 29, paragrafo 4, del regolamento (UE) 2018/1725 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 23 ottobre 2018, sulla tutela delle persone fisiche in relazione al trattamento dei dati personali da parte delle istituzioni, degli organi e degli organismi dell'Unione e sulla libera circolazione di tali dati, e che abroga il regolamento (CE) n. 45/2001 e la decisione n. 1247/2002/CE ([GU L 295 del 21.11.2018, pag. 39](#)), nella misura in cui le presenti clausole e gli obblighi in materia di protezione dei dati stabiliti nel contratto o in altro atto giuridico tra il titolare del trattamento e il responsabile del trattamento in conformità dell'articolo 29, paragrafo 3, del regolamento (UE) 2018/1725 sono allineati. Si tratta, in particolare, del caso in cui il titolare del trattamento e il responsabile del trattamento si basano sulle clausole contrattuali tipo incluse nella decisione 2021/915.

ⁱⁱQuesto richiede di rendere anonimi i dati in modo tale che la persona non sia più identificabile da nessuno, in linea con il considerando 26 del regolamento (UE) 2016/679, e che tale processo sia irreversibile.

ⁱⁱⁱL'accordo sullo Spazio economico europeo (accordo SEE) prevede l'estensione del mercato interno dell'Unione europea ai tre Stati del SEE: Islanda, Liechtenstein e Norvegia. La legislazione dell'Unione sulla protezione dei dati, regolamento (UE) 2016/679 compreso, è materia contemplata dall'accordo SEE, nel cui allegato XI è stata integrata. Pertanto, qualunque comunicazione da parte dell'importatore a terzi situati nel SEE non può essere considerata un trasferimento successivo ai fini delle presenti clausole.

^{iv} Tale termine può essere prorogato al massimo di due mesi, se necessario, tenuto conto della complessità e del numero di richieste. L'importatore informa debitamente e prontamente l'interessato di tale proroga.

^vL'importatore può offrire una risoluzione indipendente delle controversie tramite un organo arbitrale solo se è stabilito in un paese che ha ratificato la convenzione di New York sull'esecuzione dei lodi arbitrali.

^{vi}Per quanto riguarda l'impatto della legislazione e delle prassi sul rispetto delle presenti clausole, possono essere presi in considerazione diversi elementi nell'ambito di una valutazione globale. Tali elementi possono includere un'esperienza pratica pertinente e documentata in casi precedenti di richieste di comunicazione da parte di autorità pubbliche, o l'assenza di tali richieste, per un periodo di tempo sufficientemente rappresentativo. Si tratta in particolare di registri interni o altra documentazione, elaborati su base continuativa conformemente alla dovuta diligenza e certificati a livello di alta dirigenza, sempre che tali informazioni possano essere lecitamente condivise con terzi. Qualora, per concludere che all'importatore non sarà impedito di rispettare le presenti clausole si faccia affidamento su questa esperienza pratica, essa deve essere sostenuta da altri elementi pertinenti e oggettivi, e spetta alle parti valutare attentamente se tali elementi, congiuntamente, abbiano un peso sufficiente in termini di affidabilità e rappresentatività per sostenere tale conclusione. In particolare, le parti devono considerare se la loro esperienza pratica è corroborata e non contraddetta da informazioni disponibili al pubblico, o altrimenti accessibili, e affidabili sull'esistenza o sull'assenza di richieste nello stesso settore e/o sull'applicazione pratica della legislazione, come la giurisprudenza e le relazioni di organi di vigilanza indipendenti.