

## PROTOCOLLO DI INTESA

### TRA

**Il Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia dell'Università degli Studi di Napoli Federico II** (di seguito per brevità denominato "Dipartimento") con sede legale in Via Sergio Pansini, 5 80131 Napoli Codice Fiscale e Partita IVA n. 00876220633, rappresentata dal Prof. Fabrizio Pane, in qualità di Direttore del Dipartimento, e come tale munito di idonei poteri con D.R. 4697 del 23.11.2018 di nomina e domiciliato per la sua carica presso lo stesso Dipartimento e a tanto autorizzato con delibera del Consiglio del Dipartimento n. 7 del 24.09.2019 (di seguito, il "Dipartimento")

### E

**l'Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II** (di seguito denominata "**Azienda**"), P.IVA e C.F. 06909360635, con sede legale in Napoli, Cap 80131, alla via Sergio Pansini, n. 5, legalmente rappresentata dal Direttore Generale, Avv. Anna Iervolino di seguito denominate "**Parti**"

### VISTO

- il Decreto Legislativo 21 dicembre 1999, n. 517 recante la "Disciplina dei rapporti fra Servizio Sanitario Nazionale ed università, a norma dell'articolo 6 della legge 30 novembre 1998, n. 419";
- il Protocollo d'intesa tra la Regione Campania e l'Università degli Studi di Napoli Federico II;
- l'art. 15 "Accordi fra Pubbliche Amministrazioni" della legge 241/90, recante le "*Nuove norme in materia di procedimento amministrativo e di diritto di accesso ai documenti amministrativi*";

### CONSIDERATO

- Che il Decreto Legislativo 21 dicembre 1999, n. 517 ed il Protocollo d'intesa tra la Regione Campania e l'Università degli Studi di Napoli Federico II realizzano, attraverso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, una fattiva collaborazione per l'integrazione delle attività assistenziali, didattiche e di ricerca tra il Servizio Sanitario Regionale (SSR) e la Scuola ed i Dipartimenti di Medicina, perseguendo, negli adempimenti e nelle determinazioni di competenza, la qualità e l'efficienza dell'attività integrata di assistenza, didattica e ricerca, nell'interesse congiunto di tutela della salute della collettività e dei singoli cittadini;

### PREMESSO

- Che le Parti, come sopra costituite, perseguono il preminente interesse pubblico ed operano nel reciproco obiettivo di favorire l'ampliamento e il miglioramento sia delle capacità di assistenza sanitaria e sia della ricerca scientifica, attività ritenute inscindibili dalla vigente normativa in materia;
- Che le attività assistenziali garantite dall'Azienda nel suo complesso costituiscono un requisito fondamentale ed imprescindibile per il corretto svolgimento delle attività di ricerca scientifica del Dipartimento finalizzate, tra l'altro, alla conduzione dello Studio clinico sul protocollo sperimentale: "*Could gut microbiome contribute to the therapeutic effect of Saxenda? A*

*randomized double blind placebo controlled trial*'.

## **SI CONVIENE E STIPULA QUANTO SEGUE**

### **Art. 1**

Le premesse che precedono sono patti.

### **Art. 2**

1. Il presente protocollo d'intesa è finalizzato a garantire la corretta conduzione delle attività di ricerca del Dipartimento e delle attività assistenziali dell'Azienda nell'ambito del suddetto Studio Clinico sul protocollo sperimentale volto alla definizione del percorso terapeutico ottimale dei pazienti affetti da patologie metaboliche. Tali determinazioni saranno utilizzate nell'ambito di uno studio sul farmaco: LIRAGLUTIDE (Responsabile Scientifico, prof. Annamaria Colao).
2. Lo Studio Clinico (EudraCT number: 2018-002104-14), della durata di 12 mesi, a partire dalla data di sottoscrizione del presente accordo (riferimento n. protocollo 272/18) ha ricevuto approvazione dall'AIFA in data 9/11/2018, parere favorevole da parte del Comitato Etico dell'Università degli Studi di Napoli Federico II in data 20/11/2018. Tale Studio prevede la somministrazione di liraglutide vs placebo in pazienti affetti da obesità.
3. Il ridotto introito di cibo, dovuto alla riduzione dell'appetito ed al rallentato svuotamento gastrico, è stato suggerito come il meccanismo alla base del controllo del peso corporeo indotto da GLP-1. Tuttavia, oltre questo meccanismo si ipotizza che ce ne possano essere degli altri. È stato riportato in letteratura che liraglutide induce un cambiamento della composizione del microbioma favorendo un pattern microbiologico che favorisce il calo ponderale in topi ApoE- / -. Questo effetto di liraglutide potrebbe essere dovuto al rallentamento del transito intestinale indotto dal farmaco, che contribuirebbe ad influenzare il microambiente dell'intestino come il valore del pH locale noti per influenzare la composizione del microbioma. Il passaggio da un microbioma alterato, spesso associato all'obesità, ad un microbioma sano dà origine a miglioramenti metabolici che sono molto simili a quelli riportati dopo terapia con liraglutide. Il microbioma intestinale ha degli effetti positivi sull'indice di massa corporea ed in particolare sulla composizione corporea, che ha un ruolo fondamentale nelle complicanze metaboliche. Il microbioma sembra inoltre avere un ruolo importante nel rilasciare sostanze che possano determinare sazietà agendo direttamente sui neuroni ipotalamici che sono coinvolti nella regolazione dell'appetito. Inoltre, l'obesità è nota per alterare il microbioma intestinale favorendo un profilo microbiologico che aumenta il rilascio di sostanze che determinano l'infiammazione di basso grado e, quindi, l'insulinoresistenza. Il ripristino di un microbioma normale è stato associato ad un miglioramento sia dell'insulinoresistenza che dell'infiammazione cronica di basso grado. Lo scopo principale dello studio è, quindi, quello di valutare se l'effetto di liraglutide sul calo ponderale possa essere mediato da una variazione del microbioma intestinale. L'obiettivo secondario è quello di valutare i meccanismi d'azione mediante cui la variazione del microbioma intestinale dopo

terapia con liraglutide possa essere in grado di favorire la perdita di peso.

4. Lo studio clinico prevede, in concomitanza di ciascuna somministrazione, l'invio del farmaco da parte dello Sponsor alla Farmacia per la ricezione del prodotto. Successivamente alla ricezione, previa disponibilità del servizio dispensazione farmaci sperimentali nei giorni e negli orari previsti dalla procedura interna, si procederà al ritiro dello stesso da parte del personale della UOC di Endocrinologia, coinvolto nello studio, che si occuperà dello stoccaggio, dell'allestimento e della somministrazione dello stesso a ciascun paziente, sotto la responsabilità della prof. ssa Annamaria Colao. Per ciascun paziente sono previste una somministrazione in un arco temporale di 30 giorni e si stima che l'arruolamento coinvolgerà n. 70 pazienti. Il personale della Farmacia sarà tempestivamente avvisato con un congruo preavviso per ciascuna ricezione. Il farmaco scaduto o in scadenza, così come previsto dal punto 6 del contratto stipulato tra il Dipartimento e lo Sponsor, verrà restituito a quest'ultimo e da esso smaltito.

### **Art. 3**

L'Azienda autorizza il responsabile scientifico ad aprire una cartella clinica in regime di DH per ogni paziente arruolato al fine di effettuare gli esami ematochimici, le indagini strumentali e di poter utilizzare la farmacia centralizzata per la preparazione e la conservazione del farmaco.

Il Dipartimento si impegna a rimborsare all'Azienda, per ciascun paziente ricoverato, il costo relativo al D .H. endocrinologico, come previsto dal DRG 297 per i disturbi della nutrizione e miscellanea dei disturbi del metabolismo, età >17 anni senza CC per € 191,00, nonché l'integrazione dei costi determinata da eventuali prestazioni sanitarie che si dovessero rendere necessarie a seguito della terapia somministrata.

Il Responsabile scientifico per il Dipartimento dovrà trasmettere, trimestralmente, al Direttore Generale e alla Direzione Sanitaria dell'Azienda una nota attestante il numero dei ricoveri, in regime di Day Hospital, effettuati per l'espletamento del programma, nonché le prestazioni sanitarie che si siano rese indispensabili per l'assistenza diretta al paziente affetto da malattia metabolica.

La Direzione Sanitaria dell'Azienda provvederà, quindi, a determinare l'importo dovuto a fronte delle prestazioni complessivamente rese.

Il rimborso dovuto sarà corrisposto dal Dipartimento all'Azienda previa emissione di una nota di debito/fattura elettronica esente IVA, tramite bonifico bancario intestato a: Azienda Ospedaliera Universitaria Federico 11 — IBAN Tesoreria Banca d'Italia IT12T0100003245425300306362 — dandone, nel contempo, comunicazione alla Direzione Generale e all 'U.O.C. Gestione Risorse Economico - Finanziarie dell'A.O.U. Federico II.

### **Art. 4**

Il presente Protocollo di Intesa ha durata pari a 12 mesi dalla data di ultima sottoscrizione e non si rinnoverà automaticamente, ma soltanto previo nuovo accordo scritto tra le parti.

Eventuale risoluzione anticipata dovrà essere adeguatamente motivata da una delle due parti e, in ogni caso, comunicata con almeno 30 giorni di preavviso tramite raccomandata A/R.

La conclusione dell'accordo comporterà l'automatica risoluzione di tutte le lettere d'incarico in essere, con conseguente sospensione delle attività ad esse collegate.

Per l'intera durata del presente accordo ed anche successivamente al termine dello stesso per qualunque causa, l'Azienda si obbliga a:

- considerare di proprietà del Dipartimento, e pertanto riservate, le informazioni e i dati personali/sensibili, nonché eventuali risultati, da essi derivanti, di cui sia venuta a conoscenza durante lo svolgimento del presente incarico;
- non fare uso di tali informazioni e i dati personali/sensibili, eccetto che per lo scopo e per i tempi definiti dall'incarico citato;
- trattare tali informazioni e i dati personali/sensibili come riservati e, pertanto, non pubblicabili o rivelabili a terze parti senza specifica autorizzazione da parte del Dipartimento;
- restituire tutti i documenti in formato cartaceo e/o elettronico, immediatamente alla data di cessione o risoluzione, per qualsiasi cosa, del presente incarico.

#### **Art. 5**

Prima che venga iniziata qualsiasi procedura della Sperimentazione, in conformità con le disposizioni normative applicabili, il Dipartimento deve ottenere il consenso informato da parte di ciascun soggetto coinvolto nella Sperimentazione o del suo rappresentante legalmente riconosciuto. Lo Sperimentatore si impegna a rendere idonea informativa a ciascun paziente circa natura, finalità, risultati, conseguenze e rischi della Sperimentazione prima della relativa partecipazione alla Sperimentazione. Prima dell'arruolamento del paziente, lo Sperimentatore o un suo delegato autorizzato, otterranno per iscritto il consenso informato del paziente: (a) a partecipare alla Sperimentazione; (b) alla comunicazione delle relative informazioni confidenziali; (c) al trattamento dei dati personali; (d) al trasferimento della documentazione contenente i dati personali del paziente, inclusi i dati sensibili sulla salute, al Promotore (incluse le società del gruppo) e/o alle competenti autorità e/o ad altre istituzioni anche al di fuori dell'Unione Europea, in conformità a quanto richiesto dalle leggi e in conformità alle Leggi Privacy applicabili. Le obbligazioni e le previsioni della presente clausola continueranno ad essere valide ed efficaci anche successivamente al termine di validità e/o efficacia della presente convenzione per qualunque causa intervenuto.

In ottemperanza alle disposizioni di legge, il Responsabile Scientifico richiede che venga ottenuto in ogni caso il consenso informato per iscritto. Il metodo seguito dallo Sperimentatore Principale per fornire informazioni in merito alla Sperimentazione al soggetto coinvolto nella Sperimentazione o al suo rappresentante legalmente riconosciuto e per ottenere il relativo consenso deve essere conforme ad eventuali istruzioni del Comitato Etico, e ricade tra le responsabilità dello Sperimentatore Principale. Una copia del foglio informativo e del modulo di consenso informato deve essere consegnata a tutti i soggetti coinvolti nella Sperimentazione o ai loro rappresentanti legalmente riconosciuti.

Il Dipartimento è altresì tenuto a riferire tempestivamente per iscritto al soggetto coinvolto nella Sperimentazione o al suo rappresentante legalmente riconosciuto, eventuali nuove informazioni pertinenti la Sperimentazione che si rendano eventualmente disponibili e che possano influenzare la volontà del soggetto di continuare la partecipazione alla Sperimentazione.

In qualità di Titolare dei Dati, lo Sperimentatore, Responsabile per il Dipartimento assicura che provvederà alla corretta conservazione del modulo di consenso informato sottoscritto dai pazienti arruolati per un periodo di 15 anni dal termine della Sperimentazione. Inoltre, lo Sperimentatore provvederà a dissociare in modo adeguato, i dati identificativi dei pazienti dai dati relativi ai risultati della Sperimentazione (e.g. rendendo tali dati de-identificati tramite l'individuazione dei risultati con un codice alfanumerico generato casualmente) affinché siano trasmessi al Promotore solamente dati pseudonimizzati.

#### **Art. 6**

La gestione del Farmaco presso l'Azienda sarà a cura dell'Azienda medesima, nella persona del Direttore dell'U.O.C. Farmacia Centralizzata, dei suoi collaboratori e del Direttore dell'U.O.C. della Endocrinologia e dei suoi collaboratori nel rispetto della "Procedura Gestione Farmaci Sperimentali".

In particolare, la gestione del Farmaco comprenderà le seguenti attività:

- ricezione del farmaco in concomitanza della somministrazione, di competenza dell'U.O.C. di Farmacia Centralizzata;
- stoccaggio e allestimento del farmaco presso l'UOC di Endocrinologia, presso l'Edificio 1.

La gestione del farmaco avverrà a titolo gratuito.

#### **Art. 7**

Le parti provvedono al trattamento, alla diffusione ed alla comunicazione dei dati personali relativi alla presente Convenzione nell'ambito del perseguimento dei propri fini istituzionali e del rispetto della normativa vigente e di quanto previsto dalla presente Convenzione, ai sensi del Regolamento UE 2016/679 (G.D.P.R.) nonché in conformità al D. Lgs. n. 196/2003, come modificato dal D.Lgs. n. 101/18, Codice Unico in materia di Privacy.

#### **Art. 8**

Le Parti riconoscono che sono vincolate da tutte le disposizioni legislative e normative anticorruzione e anticorruzione applicabili, senza limitazioni.

Nel condurre le prestazioni ai sensi del presente Contratto, le Parti convengono di non aver proposto, in maniera diretta o indiretta, di emettere e di non aver promesso, autorizzato o accettato alcun pagamento o alcunché di valore, compresi offerte in danaro, regali e/o donazioni, a o da pubblici ufficiali, autorità regolatorie o chiunque altro, e di non proporre tutto ciò in futuro, per la finalità impropria di influenzare, determinare o ricompensare eventuali

azioni, omissioni o decisioni al fine di assicurarsi un vantaggio irregolare, incluso l'ottenimento o il mantenimento di un affare; si impegnano a ottemperare a ogni disposizione legislativa e normativa anticorruzione e anticorruzione applicabile.

Le Parti si impegnano a notificare immediatamente se venissero a conoscenza di eventuali violazioni ai sensi del presente articolo.

A tal riguardo si richiamano altresì: la legge 190 del 6.11.2012 e ss.mm.ii (contenete disposizioni per la prevenzione e la repressione della corruzione e dell'illegalità nella Pubblica Amministrazione);

#### **Art. 9**

La copertura assicurativa per la somministrazione del Farmaco e dei rischi connessi è a carico dello Sperimentatore Principale.

#### **Art. 10**

Per ogni controversia in ordine all'interpretazione ed applicazione del presente atto sarà competente il Foro di Napoli.

#### **Art. 11**

Nell'esecuzione dello Studio, le Parti devono astenersi dal porre in essere condotte illecite, attive od omissive, impegnandosi a non tenere alcun comportamento in contrasto con la disciplina anti corruzione (legge 06.11.2012 n. 190) ed a quanto stabilito dall'amministrazione con il regolamento stilato per l'Università Federico II di Napoli

A tal riguardo si richiamano

-la legge 190 del 6.11.2012 e ss.mm.ii (contenente disposizioni per la prevenzione e la repressione della corruzione e dell'illegalità nella Pubblica Amministrazione);

-il Piano triennale di Prevenzione della Corruzione di Ateneo (approvato dal Consiglio di Amministrazione con delibera n. 88 del 31.01.2019);

-i Codici di comportamenti dei dipendenti pubblici (di cui al D.P.R. n. 62/13) e dell'Università, reperibili sul sito web di Ateneo al seguente indirizzo: <http://www.unina.it/>. Il presente atto consta di sei facciate su tre fogli, numerate dal n. 1 al n. 6 e viene redatto in triplice originale, di cui una all' "Azienda", una al "Dipartimento" e una al Responsabile Scientifico.

Letto, approvato e sottoscritto.

Per il Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia Università Federico II di Napoli  
Prof. Fabrizio Pane

Per presa visione

Il Responsabile dello Studio

Prof. Annamaria Colao

Per l'Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II II

Direttore Generale

Avv. Anna Iervolino

---