

CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLO STUDIO SU CAMPIONI BIOLOGICI
“Studio dei livelli di fattore VIII da cellule circolanti di pazienti con emofilia A dopo trattamento con piccole molecole “correttive”

TRA

Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi di Firenze, con sede in Largo Brambilla 3 - 50134 Firenze, CF e P.IVA 04612750481 (d'ora innanzi denominato/a “Ente”), rappresentata dal Direttore Generale, Dott.ssa Daniela Matarrese

E

Università degli Studi di Ferrara - Dipartimento di Scienze della Vita e Biotecnologie dell'Università di Ferrara, con sede legale in via L. Ariosto n. 35 - 44121 Ferrara, C.F. e P. IVA n. IT00434690384 (d'ora innanzi denominato/a "Promotore"), in persona della sua legale rappresentante prof.ssa Laura Ramaciotti,

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

Visto che:

- A. È interesse del Promotore effettuare, lo studio clinico dal titolo: “Studio dei livelli di fattore VIII da cellule circolanti di pazienti con emofilia A dopo trattamento con piccole molecole “correttive” (di seguito "studio"), avente ad oggetto il Protocollo versione n. 2.0 del 19/01/2026 e suoi successivi emendamenti debitamente approvati (di seguito "protocollo") con la collaborazione del prof. Giancarlo Castaman, (Sperimentatore Principale) in qualità di responsabile della fase di prelievo dei campioni biologici che saranno oggetto di analisi da parte del Promotore, nel SOD Malattie Emorragiche e della Coagulazione (di seguito “Centro partecipante”);
- B. Il Promotore ha individuato quale referente scientifico per la parte di propria competenza il Prof. Alessio Branchini. Il Promotore può modificare il referente scientifico per la parte di propria competenza con notifica scritta all'Ente;
- C. Lo studio è finanziato da Fondazione Telethon (Bando “Multiround 21-24 – Round 3 2023 Track PoC”) per il progetto dal nome “Translational correction approaches targeting nonsense mutations in hemophilia A (TranslEight)” (grant n. GMR23T2177).
- D. Lo studio presenta i requisiti di cui al D.M. 30 novembre 2021.;
- E. L'Ente possiede le competenze tecniche e scientifiche per le fasi di prelievo, confezionamento e consegna dei campioni oggetto di studio da parte del Promotore.
- F. Salvo quanto eventualmente, successivamente, diversamente concordato per iscritto dalle Parti, l'Ente dovrà effettuare il prelievo dei campioni biologici presso le proprie strutture;
- G. l'Ente è dotato di strutture idonee all'esecuzione della propria parte di competenza oggetto del presente contratto e indicata nel Protocollo;
- H. In data 28/04/2026, il Promotore ha ottenuto il parere unico favorevole all'effettuazione dello Studio da parte del Comitato Etico Regionale per la Sperimentazione Clinica della Regione Toscana Sezione: AREA VASTA CENTRO;

tra le Parti si conviene e si stipula quanto segue:

Art. 1 – Premesse

1.1 Le premesse, il Protocollo (Allegato A) e il glossario relativo alla protezione dati personali (Allegato B), sono parte integrante e sostanziale del presente Contratto.

Art. 2 – Oggetto

2.1 Il Promotore si avvale dell'Ente per la fase di prelievo, confezionamento e consegna del materiale oggetto di sperimentazione alle condizioni indicate nel presente Contratto, in accordo col Protocollo, con gli eventuali successivi emendamenti, nonché con le modifiche al presente Contratto da questi derivanti e formalizzate mediante i necessari atti di modifica tempestivamente sottoscritti.

2.2 Lo studio deve essere condotto nel più scrupoloso rispetto del Protocollo, nella versione vigente, già accettata dallo Sperimentatore principale di cui ai successivi art. 3 e 4 e approvata dal Comitato Etico, in conformità alla vigente normativa in materia di studi osservazionali e ai principi etici e deontologici che ispirano l'attività medica dei professionisti a vario titolo coinvolti.

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

2.4 Con la sottoscrizione del presente Contratto, le Parti dichiarano di conoscere e accettare il contenuto di quanto sopra richiamato. Per quanto di necessità ed a sua conoscenza, ciascuna delle Parti dichiara che le attività previste nel presente Contratto non comportano violazione di impegni da essa assunti con soggetti terzi.

2.5 In caso di inclusione non competitiva dei pazienti

L'Ente prevede di includere indicativamente n. 8 pazienti affetti da emofilia A e n. 2 soggetti sani non affetti da emofilia A. Le Parti prendono atto che un eventuale aumento del numero di pazienti da coinvolgere presso l'Ente, dovrà essere preventivamente concordato tra le Parti e inoltrato al Comitato Etico con idoneo emendamento. Resta inteso che l'aumento della casistica, effettuato alle suddette condizioni, non richiede la stipula di un atto integrativo al presente Contratto.

2.6 L'Ente conserverà la documentazione inerente alle caratteristiche cliniche dei pazienti (fascicolo permanente "*trial master file*") per il periodo di tempo e secondo le specifiche indicate dalla vigente legislazione (o per un periodo più lungo, qualora ciò sia richiesto da altre norme applicabili o da un accordo tra Ente e Promotore). Dopo lo spirare del termine suddetto, le Parti potranno concordare le condizioni di un ulteriore periodo di conservazione.

2.7 L'Ente si obbliga inoltre a conservare la citata documentazione adottando delle forme di digitalizzazione (o dematerializzazione) documentale secondo la normativa applicabile. Indipendentemente dal fatto che l'archiviazione della documentazione inerente allo studio riguardi o meno dati personali (di natura particolare o meno), secondo le definizioni del Regolamento (UE) n. 679/2016 (di seguito, "GDPR"), l'Ente dovrà adottare tutte le misure fisiche e tecniche di cui all'art. 32 del GDPR ed effettuare gli eventuali controlli di sicurezza previsti dalla normativa vigente, a protezione di dati, informazioni e documenti (sia cartacei che elettronici). Il sistema di archiviazione adottato dovrà garantire non solo l'integrità dei dati, delle informazioni e dei documenti cartacei ed elettronici, ma altresì la loro futura leggibilità per tutto il periodo previsto dall'obbligo di conservazione. Per l'espletamento di tale obbligazione, l'Ente potrà avvalersi di soggetti esterni che gestiscano tale obbligo di archiviazione.

2.8 Il Promotore, l'Ente e lo Sperimentatore principale e il Responsabile Scientifico devono rispettare le direttive, le indicazioni, le istruzioni e le raccomandazioni impartite dal Comitato Etico.

Art. 3 impegni delle parti

3.1 Impegni del Promotore:

- Ricezione e gestione dei campioni biologici e loro trattamento, nella fattispecie allestimento delle colture cellulari e successive attività legate alla sperimentazione. Il Promotore si impegna a ricevere, conservare e utilizzare i campioni esclusivamente per le finalità indicate nel protocollo e nel consenso informato.
- Uso esclusivo autorizzato: i campioni non potranno essere utilizzati per scopi diversi (es. ulteriori ricerche) senza nuovo consenso e/o accordo scritto.
- Il Promotore assicura che la conservazione dei campioni avvenga in conformità alle normative nazionali vigenti in materia di protezione dei dati personali e movimentazione di materiali biologici, assumendosi ogni responsabilità a decorrere dal momento della ricezione dei campioni.

3.2 Impegni dell'Ente:

- Fase di arruolamento di pazienti e soggetti sani nelle modalità previste dal Protocollo di studio allegato;
- Informativa ai pazienti e soggetti sani arruolati, raccolta e gestione consenso informato;
- Prelievo, confezionamento e consegna del materiale oggetto di sperimentazione dall'Ospedale Careggi al Dipartimento di Scienze della Vita e Biotecnologie dell'Università di Ferrara, preparando i campioni per la spedizione nel rispetto delle norme di sicurezza e delle istruzioni fornite dal Promotore;
- Pseudonimizzazione dei dati dei pazienti arruolati con le modalità disciplinate nel Protocollo di studio allegato

Art. 4 – Referenti delle Parti, Sperimentatore principale e Co-sperimentatori

4.1 Le Parti prendono atto che lo Sperimentatore principale, quale referente generale dell'Ente nei rapporti con il Promotore, è responsabile dell'osservanza di tutti gli obblighi imposti all'Ente dalla normativa vigente in materia di studi osservazionali.

4.2 In relazione allo studio oggetto del presente Contratto, le Parti si danno atto di aver adempiuto agli obblighi previsti dalla normativa vigente per gli studi osservazionali no profit, ivi inclusa l'avvenuta approvazione da parte del Comitato Etico competente, ai sensi dell'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.

4.3 Qualora il rapporto tra lo Sperimentatore principale e l'Ente dovesse per qualsiasi ragione concludersi, l'Ente deve informarne tempestivamente per iscritto il Promotore, indicando il nominativo di un sostituto. L'indicazione del sostituto deve essere oggetto di approvazione da parte del Promotore e del Comitato Etico competente. L'Ente 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 dello studio. Nelle more dell'approvazione dell'emendamento sostanziale di cambio dello Sperimentatore principale, lo Sperimentatore indicato dall'Ente garantisce la necessaria continuità dell'attività dello studio.

4.4 Nel caso in cui il Promotore non intenda accettare il nominativo del sostituto proposto dall'Ente oppure questi non proponga un sostituto, il Promotore potrà recedere dal presente Contratto in accordo a quanto previsto dall'art. 5.

4.5 Lo Sperimentatore principale, prima di iniziare le attività di propria pertinenza, deve acquisire il consenso informato del paziente o del suo rappresentante legale, secondo quanto previsto dalla vigente normativa in materia

di studi osservazionali, e 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, come successivamente declinato all'art. 10.

4.6 L'Ente garantisce il corretto svolgimento delle attività di propria pertinenza svolte dallo Sperimentatore principale e del personale posto sotto la sua responsabilità secondo i più elevati standard di diligenza. In particolare:

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

4.6.2 Lo Sperimentatore principale si impegna altresì a risolvere le richieste di chiarimento (*queries*) generate dal Promotore entro il termine di 90 giorni dall'invio della richiesta.

4.6.3 Per verificare la corrispondenza tra i dati registrati nelle Schede Raccolta Dati e quelli contenuti nei documenti originali (per es. cartella clinica), l'Ente e lo Sperimentatore principale consentono l'accesso diretto ai dati originali durante le visite di monitoraggio 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.

4.7 Il Promotore garantisce che i campioni biologici (sangue) dei pazienti coinvolti nello studio di cui al presente Contratto saranno utilizzati esclusivamente per lo studio oggetto del presente Contratto, o per eventuali sotto studi inclusi nel protocollo e oggetto di consenso informato da parte del paziente, secondo le previsioni della vigente normativa.

Art. 5 - Costi

5.1 Il presente contratto non comporta oneri a carico delle Parti.

Art. 6 – Materiali e Servizi

6.1 Al termine dello Studio o al venir meno delle finalità per cui sono stati trasferiti, i campioni devono essere distrutti nel rispetto delle normative applicabili. Le Parti adottano tutte le misure tecniche e organizzative idonee a garantire la sicurezza dei dati personali e del materiale biologico, ai sensi dell'art. 32 GDPR.

6.2 L'Ente e il Promotore restano responsabili, in qualità di autonomi titolari del trattamento, per le rispettive attività di trattamento e gestione, conformemente a quanto previsto dal presente Contratto.

6.3 Qualsiasi trattamento dei dati sarà effettuato in conformità alla normativa vigente e secondo le modalità approvate dal Comitato Etico.

Art. 7 – Durata, Recesso e Risoluzione

7.1. Il presente Contratto produrrà effetti a partire dalla data di ultima sottoscrizione ("Data di decorrenza") e rimarrà in vigore sino all'effettiva conclusione dello studio presso il Promotore per la durata prevista di 3 anni, 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 del Comitato Etico.

7.2 L'Ente si riserva il diritto di recedere dal presente Contratto, mediante comunicazione scritta da inoltrarsi a mezzo raccomandata A.R. o PEC con un preavviso di 30 (trenta) giorni, nei seguenti casi (tale preavviso avrà effetto dal momento del ricevimento da parte del promotore di detta comunicazione.):

- gravi inadempimenti contrattuali da parte del Promotore che non siano stati sanati entro 15 (quindici) giorni dalla ricezione di una contestazione scritta da parte dell'Ente;
- sopravvenute difficoltà operative, amministrative o finanziarie del Promotore tali da compromettere la regolare esecuzione delle attività oggetto del presente Contratto;
- intervenuta impossibilità, anche solo parziale, del Promotore di adempiere agli obblighi assunti per cause non imputabili all'Ente.

7.3 Il Promotore si riserva il diritto di recedere dal presente Contratto, mediante comunicazione scritta da inoltrarsi a mezzo raccomandata A.R. o PEC con un preavviso di 30 (trenta) giorni, nei seguenti casi (tale preavviso avrà effetto dal momento del ricevimento da parte dell'Ente di detta comunicazione.):

- gravi inadempimenti contrattuali da parte dell'Ente che non siano stati sanati entro 15 (quindici) giorni dalla ricezione di una contestazione scritta da parte dell'Ente;
- sopravvenute difficoltà operative, amministrative o finanziarie dell'Ente tali da compromettere la regolare esecuzione delle attività oggetto del presente Contratto;
- intervenuta impossibilità, anche solo parziale, dell'Ente di adempiere agli obblighi assunti per cause non imputabili al Promotore.

7.4 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

7.5 Gli effetti del presente Contratto cesseranno automaticamente ai sensi dell'art. 1454 del Codice Civile nel caso in cui una delle Parti non abbia adempiuto a uno degli obblighi previsti dal presente Contratto entro 30 giorni dalla richiesta scritta di adempimento presentata dall'altra parte.

Resta in ogni caso salva l'applicabilità degli artt. 12e e seguenti del Codice Civile.

7.6 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.

Art. 8 - Relazione finale, titolarità e utilizzazione dei risultati

8.1 Il Promotore si impegna a divulgare i risultati dello studio. Resta inteso sin d'ora che la divulgazione dovrà avvenire in modo da non pregiudicare eventuali azioni poste in essere in forza della normativa vigente in tema di proprietà industriale e intellettuale, per la tutela dei risultati raggiunti.

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

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

8.4 Le Parti riconoscono reciprocamente che resteranno titolari dei diritti di proprietà industriale e intellettuale relativi alle proprie pregresse conoscenze (*background knowledge*).

8.5 Le disposizioni del presente articolo resteranno valide ed efficaci per 20 anni dopo la risoluzione o la cessazione degli effetti del presente Contratto.

Art. 9 Segretezza di informazioni tecnico-commerciali e diffusione dei risultati

9.1 Con la sottoscrizione del presente Contratto, ciascuna delle Parti si impegna a mantenere riservate per l'intera durata del presente Contratto (*termine estensibile in sede negoziale fino alla loro caduta in pubblico dominio*), tutte le informazioni di natura tecnica e/o commerciale messe a sua disposizione dall'altra Parte e/o sviluppate nel corso dello studio e nel perseguimento degli obiettivi della stessa che siano 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.

Ciascuna delle Parti inoltre dichiara e garantisce quanto segue:

- (i) i propri Segreti Commerciali sono stati acquisiti, utilizzati e rivelati lecitamente e non vi sono – per quanto ad essa 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) essa, pertanto, terrà indenne e manleverà l'altra Parte 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 Commerciali.

9.2 Il Promotore ha diritto di diffondere e pubblicare, senza limitazione alcuna, i risultati dello studio nel rispetto delle disposizioni vigenti in materia di riservatezza dei dati sensibili, di protezione dei dati personali (divulgazione in modalità anonima affinché i dati non siano in alcun modo riconducibili all'identità dei pazienti) e di tutela della proprietà intellettuale, nonché nel rispetto dei termini e delle condizioni di cui al presente Contratto.

Art. 10 - Protezione dei dati personali

10.1 Le Parti dichiarano di essere informate in merito all'utilizzo dei propri dati personali che potranno essere trattati con supporti informatici e/o cartacei, al fine di adempiere a tutti gli obblighi di legge e comunque funzionali alla stipulazione e all'esecuzione del rapporto instaurato con la presente Contratto, nei modi e nei limiti necessari per perseguire tali finalità, anche in caso di comunicazione a terzi, laddove previsto per l'esecuzione del Contratto stesso o in virtù di disposizioni normative, nel rispetto del Regolamento UE 679/2016 (di seguito GDPR) e del D. Lgs. 30 giugno 2003, n.196 e ss.mm.ii.. Le Parti dichiarano inoltre di essere informate sui diritti sanciti dagli artt. 15 e ss. del Regolamento UE 679/2016.

10.2 Nell'ambito del trattamento dei dati personali connesso all'espletamento delle attività oggetto del presente Contratto, le Parti, ciascuna per le rispettive competenze, operano in qualità di Titolari autonomi.

10.3 Le Parti si impegnano, altresì, a compiere tutte le operazioni di trattamento di dati personali necessarie all'esecuzione della presente Contratto, nel rispetto dei diritti alla riservatezza, alla libertà e ai diritti fondamentali dei terzi ed in particolare si obbligano a:

- eseguire il trattamento dei dati secondo liceità, correttezza e trasparenza, secondo quanto previsto dalla applicabile disciplina in materia di trattamento di dati personali;
- assicurare che i dati trattati siano pertinenti, completi e non eccedenti rispetto alle finalità per le quali sono raccolti o successivamente trattati;
- utilizzare i dati esclusivamente per l'esecuzione del presente Contratto nel rispetto dei principi di trasparenza e controllo previsti dalla normativa a tutela dei dati personali.

10.4 Le Parti, nella fase di attuazione del presente Contratto, sono tenute a mettere in atto misure tecniche ed organizzative adeguate a garantire che il trattamento sia conforme al GDPR, verificando ed aggiornando periodicamente le politiche di protezione dei dati ai sensi degli artt. 24 e 25; sono inoltre soggette a tutti gli obblighi propri dei titolari del trattamento, in particolare quello del rilascio agli interessati di apposite informazioni ai sensi degli artt. 13 e 14.

10.5 Le Parti devono altresì garantire l'esercizio dei diritti da parte dell'interessato, ai sensi degli articoli da 15 a 22 del GDPR.

I dati di contatto dei titolari del trattamento dei dati personali sono:

- Università degli studi di Ferrara: privacy@unife.it, PEC ateneo@pec.unife.it;
- Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi: Paolo Tagliaferri; email: rpd@aou-careggi.toscana.it. PEC aoucureggi@pec.it

10.6 I termini utilizzati nel presente articolo, nel Contratto, nel modulo di consenso informato, nell'informativa e in ogni altro documento utilizzato per le finalità dello studio clinico devono essere intesi e utilizzati secondo il significato a essi attribuito nell'Allegato A.

10.7 Lo Sperimentatore principale è individuato dall'Ente quale persona autorizzata al trattamento ai sensi dell'art. 29 del GDPR e quale soggetto designato ai sensi dell'art. 2 *quaterdecies* del Codice in materia di protezione dei dati personali (D. Lgs. 196/2003, come modificato con D. Lgs. 101/2018).

10.8 Lo Sperimentatore principale deve informare in modo chiaro e completo, prima che abbia inizio lo studio ogni paziente circa natura, finalità, risultati, conseguenze, rischi e modalità del trattamento dei dati personali; in particolare il paziente deve inoltre essere informato che Autorità nazionali e straniere, nonché il Comitato Etico, potranno accedere, nell'ambito di attività di monitoraggio, verifica e controllo sulla ricerca, alla documentazione relativa allo studio così come anche alla documentazione sanitaria originale del paziente, e che ad esse potranno anche eccedere in visione, nell'ambito delle rispettive competenze, Monitor e Auditor.

10.9 Lo Sperimentatore principale deve acquisire dal paziente debitamente informato il documento di consenso oltre che alla partecipazione allo studio, anche al trattamento dei dati. L'Ente è responsabile della conservazione di tale documento.

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

Art. 11 - Modifiche

11.1 Il Contratto può essere modificata/integrata 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. 12 - Disciplina anticorruzione e per la prevenzione di reati

12.1 Le Parti, nell'esecuzione del presente Contratto, si impegnano a rispettare i principi generali e le norme in materia di prevenzione della corruzione e di trasparenza e ad adottare, nell'ambito della rispettiva autonomia, tutte le misure idonee a prevenire e a contrastare i fenomeni corruttivi e ad evitare la commissione di reati/illeciti, sulla

base di quanto previsto dalla Legge 6 novembre 2012, n. 190, recante “Disposizioni per la prevenzione e la repressione della corruzione e dell’illegalità nella pubblica amministrazione”, e dal D. Lgs. 14 marzo 2013, n. 33 recante “Riordino della disciplina riguardante il diritto di accesso civico e gli obblighi di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni da parte delle pubbliche amministrazioni”.

12.2 Le Parti dichiarano di aver preso visione e di conoscere le disposizioni contenute nel Decreto del Presidente della Repubblica 16 aprile 2013, n. 62 “Regolamento recante codice di comportamento dei dipendenti pubblici, a norma dell'articolo 54 del decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165”, di aver adottato propri codici etici e/o di comportamento, pubblicati nei rispettivi portali istituzionali, all’interno della sezione Amministrazione Trasparente, e di impegnarsi ad adottare comportamenti conformi alle previsioni contenute nei documenti citati.

12.3 Per tutto quanto non espressamente previsto dal presente Contratto, si fa riferimento alle norme del Codice civile e ad ogni altra disposizione normativa vigente in materia.

Art. 13 - Trasferimento diritti, cessione del Contratto, cessione di dati e/o risultati dello studio per finalità registrative

13.1 Il presente Contratto ha carattere fiduciario e, pertanto, le Parti non possono cedere o trasferire lo stesso a terzi, in tutto od in parte, senza il preventivo consenso scritto dell’altra Parte.

13.2 In ogni caso la parte cessionaria dovrà accettare esplicitamente tutte le condizioni e i termini del presente Contratto. Qualsiasi trasferimento di diritti in assenza delle suddette condizioni sarà considerato nullo e mai avvenuto.

13.3 In caso di cambio di denominazione dell’Ente, che non comporti mutamento della sua persona giuridica, non si renderà necessario l’emendamento al presente Contratto. L’Ente sarà comunque tenuto a notificare tempestivamente al Promotore tale cambio di denominazione.

13.4 Qualsiasi vendita, concessione in licenza o trasferimento a qualsiasi titolo (di seguito “cessione”) di dati e/o risultati dello studio per finalità di registrazione o sviluppo dei Medicinali Sperimentali potrà farsi unicamente con le modalità previste dall’art. 3 del D.M. 30 novembre 2021.

13.5 Ai sensi del comma 2, lettera a di tale articolo e nelle more dell’emanazione del decreto ministeriale di cui all’art. 1, comma 2, lettera g n. 6 della legge 11 gennaio 2018, n. 3, la stima del valore dei beni oggetto di cessione dovrà tenere adeguato conto dell’apporto dei centri pubblici di ricerca all’ideazione ed allo sviluppo dei dati e/o risultati oggetto di cessione, prevedendo meccanismi di compensazione o di partecipazione agli eventuali utili e benefici derivanti dalla loro commercializzazione. Tutti i proventi della cessione dovranno utilizzarsi per il finanziamento incondizionato di progetti di ricerca indipendente.

13.6 In relazione al disposto dell’art. 3 comma 5 del D.M. 30 novembre 2021, le Parti si impegnano a dare comunicazione dell’avvenuta cessione sui propri siti istituzionali, a titolo di informativa ai pazienti coinvolti nello studio.

Art. 14 – Sottoscrizione e oneri fiscali

14.1 Il presente Contratto viene sottoscritto dalle Parti con firma digitale ai sensi della normativa vigente.

14.2 Il Contratto è soggetta ad imposta di bollo come da tariffa all. A – parte I art. 2 del D.P.R. 642/72 e ss.mm.ii. Detta imposta è assolta in modo virtuale da UNIFE, giusta autorizzazione dell’Agenzia delle Entrate - Ufficio territoriale di Ferrara n. 7035/2016 rilasciata in data 17 febbraio 2016, che, mediante nota di debito, chiederà

all'Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi di Firenze, il rimborso del 50% di sua spettanza ai sensi dell'art. 13 - Legge regolatrice e Foro competente.

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

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

Ferrara,

Per il Promotore: Il Legale Rappresentante o suo delegato:

Prof.ssa Laura Ramaciotti

Firma _____

Per l'Ente: Il Direttore Generale

Dott. ssa Daniela Matarrese

Firma _____

Per presa visione delle disposizioni che lo riguardano: lo Sperimentatore Principale

Prof. Giancarlo Castaman

Firma _____

Per presa visione delle disposizioni che lo riguardano: il Referente Scientifico

Prof. Alessio Branchini

Firma _____

Allegato A Protocollo

Background e razionale

La deficienza di fattore (F)VIII della coagulazione (Emofilia A; HA), una malattia emorragica che nelle forme gravi può essere anche invalidante [1], è causata da mutazioni nel gene *F8*. Le terapie attuali, generalmente in grado di prevenire sanguinamenti maggiori, presentano ancora limitazioni, come la necessità di trattamenti ripetuti e il rischio di emorragie (terapia sostitutiva) [2] o criteri di inclusione rigidi che possono limitare la copertura dei pazienti (terapia genica) [3]. Inoltre, tra gli approcci molecolari, le strategie basate su di genome o base editing sono ancora agli albori.

Questi elementi incoraggiano, nel complesso, la ricerca di approcci alternativi.

Le mutazioni nonsense sono responsabili di circa l'11% delle forme gravi di HA, in linea con la frequenza generale nelle malattie genetiche [4,5]. Esse sono caratterizzate dall'introduzione di uno dei tre codoni (UAA, UAG e UGA) di terminazione prematura della sintesi proteica (PTC, premature termination codon) [6], con sintesi di proteine tronche prive di funzione e/o riduzione dei trascritti mediante il cosiddetto decadimento dell'mRNA mediato da nonsense (NMD) [7]. La scoperta che, a bassa frequenza, un errore di riconoscimento del PTC con incorporazione di tRNA "near-cognate" (soppressori) sia in grado di ripristinare la sintesi proteica [8-10], ha posto le basi per approcci di soppressione mirati, basati su tRNA soppressori ingegnerizzati (engineered suppressor tRNAs, ES-tRNAs).

Questa strategia di soppressione mediata da ES-tRNA si basa sulla capacità di queste piccole molecole di essere riconosciute dal macchinario di traduzione endogeno e ricodificare i PTC introducendo l'amminoacido codificato dalla tripletta originale, aprendo la strada a una strategia volta a ripristinare la traduzione in presenza di PTC. Studi recenti hanno analizzato le caratteristiche personalizzabili dei tRNA ingegnerizzati per sopprimere virtualmente tutti i PTC, senza influenzare la normale terminazione della traduzione [11,12] e con la rilevante capacità di inibire il NMD [13]. Questi dati sono inoltre supportati anche da studi condotti dal nostro gruppo di ricerca su mutazioni nonsense, e determinanti molecolari, nel campo dell'emofilia e dei disturbi emorragici rari [14-18].

L'obiettivo generale di questo progetto finanziato da Fondazione Telethon (progetto n.GMR23T2177) è fornire evidenze sperimentali sulla capacità degli ES-tRNA di incrementare la biosintesi di FVIII, in termini di proteina secreta e attività cofattoriale, attraverso indagini in modelli cellulari complementari, tra cui in particolare modelli *ex vivo* dati dalle cosiddette blood outgrowth endothelial cells (BOECs), prelevate e successivamente isolate da pazienti con emofilia A causata da mutazioni nonsense. Questi modelli cellulari sono rilevanti in quanto vicini al contesto nativo dal punto di vista della fisiologia del FVIII.

Obiettivi dello studio

Lo studio si propone di valutare il recupero della biosintesi di FVIII, in termini di proteina/funzione e livelli di mRNA, indotto dalle molecole correttive ES-tRNA in modelli cellulari *ex vivo* BOEC (blood outgrowth endothelial cells) isolate da sangue di pazienti affetti da emofilia A causata da mutazioni nonsense.

In particolare, le cellule BOEC isolate dal sangue verranno poste in coltura e, una volta isolate, sottoposte a trattamento con le molecole correttive ES-tRNA, veicolate mediante virus (adeno-associato e/o lentivirale). La valutazione dei livelli di proteina FVIII secreta (valutazione dell'antigene) e funzionale (saggi coagulativi e/o cromogenici) consentiranno di valutare la capacità di recupero di biosintesi di FVIII da parte delle cellule aventi mutazione nonsense a carico del gene *F8*. Inoltre, verranno investigati i livelli di mRNA all'interno delle cellule (RT-qPCR su RNA estratto) per valutare l'inibizione del processo di nonsense-mediated decay (NMD, decadimento del messaggero mediato da nonsense), di grande rilevanza dal punto di vista della biosintesi di FVIII a seguito di trattamento.

È possibile individuare i seguenti obiettivi:

- primari: valutazione del pannello completo degli output attesi a seguito di trattamento ovvero livelli di FVIII secreto, attività cofattoriale e inibizione del processo NMD;

-secondari: osservare incremento di FVIII a livello antigenico (saggio più sensibile), in caso di valori sotto la soglia di rilevazione di test coagulativi/cromogenici (in teoria meno sensibili) e/o osservazione di effetto sui livelli di mRNA.

Disegno dello studio

Questo studio è uno studio su campione biologico, trasversale, nazionale, monocentrico, non farmacologico, no profit. Lo studio verrà eseguito su campioni biologici (sangue), e in particolare cellule circolanti isolate in coltura.

Di seguito la descrizione dello studio per punti.

-Disegno dello studio: programmazione di prelievi di sangue, senza necessità di wash-out, da pazienti arruolati affetti da emofilia A causata da mutazioni nonsense; allo scopo di far pervenire i campioni di sangue nel più breve tempo possibile presso il laboratorio di Ferrara, verrà organizzata una spedizione *ad hoc* immediata a seguito del prelievo, indispensabile per la messa in coltura delle cellule isolate.

-Organizzazione: studio monocentrico.

-Finalità dell'indagine: non commerciale (no-profit).

-Durata dello studio: tre anni.

-Data presunta di inizio: lo studio avrà inizio successivamente all'approvazione da parte del Comitato Etico ed al rilascio della disposizione autorizzativa della Direzione Generale dell'Azienda Ospedaliero- Universitaria Careggi.

-Diagramma schematico: arruolamento → prelievo → spedizione → coltura cellule → isolamento BOEC e predisposizione cellule per trattamento → trattamento con molecole correttive ES-tRNA → valutazione livelli antigenici e funzionali di FVIII e/o valutazione dei livelli di mRNA.

Setting

La procedura prevede prelievo di sangue (tra i 40 e i 50 ml), presso l'Unità coinvolta nello studio all'interno dell'ospedale Careggi, ma senza necessità del cosiddetto wash-out, ovvero non vi è necessità da parte del paziente di interrompere la terapia in corso. La durata dello studio è di tre anni, con data presunta di inizio successivamente all'approvazione da parte del Comitato Etico ed al rilascio della disposizione autorizzativa della Direzione Generale dell'Azienda Ospedaliero- Universitaria Careggi, e con fine arruolamento 4 mesi prima dalla data effettiva di fine studio.

Una volta terminato il prelievo di sangue, il campione verrà immediatamente preso in carico da un vettore dedicato e spedito (a temperatura ambiente) presso il Dipartimento di Scienze della Vita e Biotecnologie dell'Università degli Studi di Ferrara, in particolare presso il laboratorio di Biologia Molecolare dell'Emostasi, dove verranno eseguite le procedure di messa in coltura e isolamento della popolazione cellulare di interesse. Data l'importanza del campione, per la durata dello studio fino alla data di fine, è prevista la crioconservazione (azoto liquido) delle cellule isolate.

Considerato che per i pazienti coinvolti sarà sufficiente un singolo prelievo, durata e tipologia dei follow up sono compatibili con quelli di routine.

Tuttavia, nel caso in cui la messa in coltura del campione di sangue non andasse a buon fine, il paziente verrà convocato nella struttura ospedaliera per un secondo prelievo; poiché in questo caso, non sarà sufficiente la copertura assicurativa che copre le visite di routine, si prevede l'utilizzo di copertura mediante autoassicurazione.

Popolazione in studio

Verranno inclusi pazienti di sesso maschile affetti da emofilia A (n=8) e, come controllo, soggetti sani (n=2) non affetti da emofilia A.

Criteri di inclusione

Pazienti: pazienti maschi con emofilia A grave dovuta a cambi nucleotidici che danno origine a mutazioni nonsense; età ≥ 18 anni; sottoscrizione del consenso informato; l'invito a partecipare verrà presentato durante una delle visite di follow up di routine.

Soggetti sani: parenti dei pazienti arruolati e/o accompagnatori non affetti da emofilia A; età ≥ 18 anni; sottoscrizione del consenso informato; nel caso di parente, l'invito a partecipare allo studio sarà presentato all'interessato, convocato in occasione del prelievo al paziente che ha accettato di partecipare allo studio; per gli accompagnatori l'invito a partecipare sarà presentato in occasione del prelievo del paziente accompagnato.

Criteri di esclusione

Non esistono particolari criteri clinici che possano indurre ad esclusione di candidati. Tuttavia, oltre alla mancanza di adesione o alla mancata sottoscrizione del consenso informato, i criteri di esclusione possono essere individuati come seguono, applicabili sia ai pazienti emofilici che ai soggetti sani.

Pazienti: stati di anemia grave; età < 18 anni.

Soggetti sani: stati di anemia grave; età < 18 anni.

Esiti dello Studio

Variabili

Per valutare l'esito positivo dello studio condotto sulle cellule dei pazienti a seguito del trattamento con le molecole correttive ES-tRNA verrà misurato il recupero della biosintesi di FVIII, in termini di proteina/funzione e livelli di mRNA, questi ultimi indicatori dell'inibizione del processo di NMD.

In particolare;

- la valutazione dei livelli antigenici di FVIII, secreto nel mezzo di coltura o presente all'interno delle cellule, verrà effettuata con ELISA specifico policlonale;

- la valutazione dei livelli funzionali verrà eseguita sul mezzo di coltura raccolto dalle cellule, utilizzato in saggi coagulativi (es. aPTT) o cromogenici;

- i livelli di mRNA all'interno delle cellule verranno valutati mediante RT-qPCR su RNA estratto dalle cellule.

L'insieme dei sopraelencati esiti dello studio rappresentano endpoint primari. Tuttavia, si può individuare come endpoint secondario la possibilità di osservare uno dei tre esiti positivi.

Bias

Non esistono particolari bias in quanto il criterio di inclusione è relativo alla presenza di emofilia A grave causata da uno specifico tipo di mutazione, ovvero mutazione nonsense, senza inclusioni/esclusioni legate al tipo di terapia.

Dimensione del campione

La dimensione campionaria è di difficile indicazione e calcolo, e quindi previsione, in quanto dipende dalla possibilità di reclutare e coinvolgere pazienti aventi il tipo di mutazioni oggetto di studio. Tuttavia, lo studio si prefigge di arruolare 8 pazienti affetti da emofilia A con mutazioni nonsense. Inoltre, come controllo verranno inclusi 2 soggetti sani non affetti da emofilia A.

Procedura di arruolamento

Dato il grado di innovatività del progetto alla base dello studio, non esiste un target definito a priori ma ogni singolo paziente che potrà essere arruolato contribuirà in modo significativo alla riuscita dello studio.

La fase di arruolamento avverrà presso la sede locale SOD Malattie Emorragiche e della Coagulazione, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi sotto la responsabilità dello Sperimentatore Principale prof. Giancarlo Castaman in occasione di visite di follow-up previste dal piano terapeutico. In occasione della

proposta di arruolamento il paziente verrà informato mediante descrizione dello studio con finalità di ricerca, delle procedure di prelievo e del processamento del campione di sangue una volta prelevato. A seguito di spiegazione verbale, verrà sottoposto al paziente il materiale informativo in formato cartaceo per sua visione ed eventuale accettazione.

Procedura di follow-up

Considerato che per i pazienti coinvolti sarà sufficiente un singolo prelievo durata e tipologia dei follow up sono compatibili con quelli di routine, senza particolari necessità ulteriori in quanto il prelievo cui il paziente viene sottoposto non richiede interruzione della terapia in corso. In casi eccezionali legati alla sperimentazione successiva al prelievo, ovvero la mancata riuscita della coltivazione delle cellule isolate da sangue, sarà previsto un secondo prelievo.

Definizione di conclusione dello studio

Lo studio si riterrà concluso per il singolo paziente quando verrà ottenuta una coltura cellulare stabile, mentre in generale si riterrà concluso una volta ottenuti tutti i dati sperimentali (es. livelli di antigene e attività coagulante) dalle colture cellulari ottenute dai prelievi dei pazienti coinvolti.

Gestione dei dati

Raccolta dei dati

I dati che verranno raccolti saranno il risultato di test di laboratorio, ed in particolare sono relativi alla misurazione dei livelli antigenici e di attività coagulante del FVIII, nonché dei livelli di mRNA, prodotti dalle cellule, isolate dal sangue dei pazienti, a seguito di trattamento. I test relativi al dosaggio antigenico e di attività, ottimizzati all'interno del nostro laboratorio, risultano validati da pubblicazioni del nostro gruppo di ricerca (vedi riferimenti bibliografici 18-20) e relativi a studi condotti mediante analisi complementari dei tre livelli di indigine sopra indicati.

Gestione dei dati

I campioni di sangue raccolti e successivamente utilizzati per l'isolamento delle cellule saranno sottoposti a pseudonimizzazione, da cui la sola informazione che verrà resa nota, di importanza rilevante dal punto di vista dell'analisi e del trattamento, sarà quella relativa alla mutazione associata (e quindi al genotipo) allo stato emofilico A. In particolare, per la gestione dei dati si farà ricorso al documento Case Report Form (CRF) predisposto.

La procedura di pseudonimizzazione avverrà mediante l'applicazione di un codice numerico, quindi privo delle iniziali del paziente, così composto: un numero progressivo (da 01 a 10, numero massimo di soggetti arruolabili), seguito dal codice dello studio (EmoAcor). La chiave di decodifica del codice identificativo, recante l'associazione codice-generalità del soggetto, sarà conservata in un documento elettronico protetto da password custodito presso il centro clinico dallo Sperimentatore Principale. Altresì, i documenti Case Report Form relativi ad ogni paziente saranno compilati in formato elettronico, e conservati anch'essi, protetti da password, presso il centro clinico dallo Sperimentatore Principale. Il Promotore potrà avere accesso ai dati personali di interesse esclusivamente in forma pseudonimizzata. I dati personali di interesse del paziente, raccolti ed elencati all'interno del Case Report Form predisposto, verranno trasmessi al Promotore all'interno di una cartella condivisa (google Drive) protetta da password, con accesso riservato al Promotore e al personale incaricato della compilazione dei Case Report Form. Ogni password di protezione per l'accesso ai dati, pseudonimizzati, presenti in ogni Case Report Form, verrà spedita a mezzo posta elettronica al Promotore (indirizzo brnlss@unife.it).

Conservazione dei dati

Il responsabile dei dati sarà il dott. Giancarlo Castaman (Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi). I dati raccolti dalla sperimentazione, sui campioni pseudonimizzati mediante l'uso di codici identificativi, saranno conservati per 7 anni. I dati saranno contenuti in file con accesso limitato e protetto da password di sicurezza. Il campione di sangue prelevato verrà processato nella sua totalità allo scopo di isolare la popolazione cellulare di interesse. Il materiale residuale del campione di sangue di partenza, privato della componente di cellule di interesse presente al suo interno, verrà successivamente distrutto. Dato il tipo di procedura, non sussistono eventualità di conservazione o utilizzo ulteriore di aliquote di sangue residuali.

Proprietà dei dati

È il Promotore dello studio a detenere la proprietà dei dati derivanti dalla ricerca secondo quanto stabilito dal Decreto 30 novembre 2021 che disciplina a livello nazionale la conduzione degli studi clinici no-profit (<https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2022/02/19/22A01189/sg>).

Piano statistico

I dati saranno analizzati mediante software statistico GraphPad Prism (es. t-test, significatività per $p < 0.05$) per il confronto tra i livelli di FVIII prima e dopo il trattamento, e/o per l'analisi di differenze tra i livelli di FVIII ottenuti a seguito di trattamento di cellule aventi mutazioni diverse.

Gestione della sicurezza

Virtualmente non applicabile in quanto sono previsti prelievi di sangue che non necessitano l'interruzione della terapia da parte del paziente.

Aspetti amministrativi

Finanziamenti dello studio

Lo studio è finanziato da Fondazione Telethon (Bando "Multiround 21-24 – Round 3 2023 Track PoC") per il progetto dal nome "Translational correction approaches targeting nonsense mutations in hemophilia A (TranslEight)" (grant n. GMR23T2177; info reperibili al seguente [link](#)).

Considerazioni etiche

Per il seguente studio è stato richiesto parere al comitato etico. Lo studio sarà condotto in osservanza dei principi sanciti dalla Dichiarazione di Helsinki e di quanto disposto dalle Good Clinical Practice. Verrà sottoposto e raccolto il consenso informato da ogni paziente prima della programmazione della raccolta dei campioni di sangue.

Non esistono conflitti di interesse da parte degli sperimentatori.

Responsabilità e politiche di pubblicazione

Il promotore (Università degli Studi di Ferrara) risulta solo promotore dell'intero studio senza tuttavia coinvolgimento o influenza da parte del Finanziatore per quanto riguarda disegno dello studio, raccolta, gestione, analisi e interpretazione dei dati, scrittura dei report, authorship, svolti in piena autonomia da parte degli sperimentatori.

I dati ottenuti potranno essere resi pubblici durante lo svolgimento dello studio, come ad esempio mediante presentazioni a congressi e convegni, e nel periodo immediatamente successivo la fine dello studio mediante pubblicazione, in modalità open access, su riviste scientifiche internazionali indicizzate dotate di impact factor.

Bibliografia

- 1) Bolton-Maggs PHB, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet* 2003; 361: 1801–9.
- 2) Malec L, Matino D. Targeting higher factor VIII levels for prophylaxis in haemophilia A: a narrative review. *Haemophilia*. 2023 Nov;29(6):1419-1429. doi: 10.1111/hae.14866. Epub 2023 Sep 27. PMID: 37758651.
- 3) George LA, Monahan PE, Eyster ME, Sullivan SK, Ragni MV, Croteau SE, Rasko JEJ, Recht M, Samelson-Jones BJ, MacDougall A, Jaworski K, Noble R, Curran M, Kuranda K, Mingozzi F, Chang T, Reape KZ, Anguela XM, High KA. Multiyear Factor VIII Expression after AAV Gene Transfer for Hemophilia A. *N Engl J Med* 2021; 385: 1961-1973.
- 4) Krawczak M, Ball EV, Fenton I, Stenson PD, Abeyasinghe S, Thomas N, Cooper DN. Human gene mutation database-a biomedical information and research resource. *Hum Mutat* 2000; 15: 45–51.
- 5) Mort M, Ivanov D, Cooper DN, Chuzhanova NA. A meta-analysis of nonsense mutations causing human genetic disease. *Hum Mutat* 2008; 29: 1037–47.
- 6) Lombardi S, Testa MF, Pinotti M, Branchini A. Translation termination codons in protein synthesis and disease. *Adv Protein Chem Struct Biol* 2022; 132: 1-48.
- 7) Kurosaki T, Popp MW, Maquat LE. Quality and quantity control of gene expression by nonsense-mediated mRNA decay. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2019; 20: 406-420.
- 8) Engelberg-Kulka H. UGA suppression by normal tRNA Trp in *Escherichia coli*: codon context effects. *Nucleic Acids Res* 1981; 9: 983–91.
- 9) Beier H, Grimm M. Misreading of termination codons in eukaryotes by natural nonsense suppressor tRNAs. *Nucleic Acids Res* 2001; 29: 4767–82.
- 10) Rospert S, Rakwalska M, Dubaquié Y. Polypeptide chain termination and stop codon readthrough on eukaryotic ribosomes. *Rev PhysiolBiochemPharmacol* 2005; 155: 1–30.
- 11) Lueck JD, Yoon JS, Perales-Puchalt A, Mackey AL, Infield DT, Behlke MA, Pope MR, Weiner DB, Skach WR, McCray PB, Ahern CA. Engineered transfer RNAs for suppression of premature termination codons. *Nat Commun* 2019; 10: 822.
- 12) Porter JJ, Heil CS, Lueck JD. Therapeutic promise of engineered nonsense suppressor tRNAs. *Wiley Interdiscip Rev RNA* 2021; 12: e1641.
- 13) Ko W, Porter JJ, Sipple MT, Edwards KM, Lueck JD. Efficient suppression of endogenous CFTR nonsense mutations using anticodon-engineered transfer RNAs. *Mol Ther Nucleic Acids* 2022; 28: 685-701.
- 14) Branchini A, Ferrarese M, Lombardi S, Mari R, Bernardi F, Pinotti M. Differential functional readthrough over homozygous nonsense mutations contributes to the bleeding phenotype in coagulation factor VII deficiency. *J ThrombHaemost* 2016; 14: 1994–2000.
- 15) Branchini A, Ferrarese M, Campioni M, Castaman G, Mari R, Bernardi F, Pinotti M. Specific factor IX mRNA and protein features favor drug-induced readthrough over recurrent nonsense mutations. *Blood* 2017; 129: 2303–7.
- 16) Ferrarese M, Testa MF, Balestra D, Bernardi F, Pinotti M, Branchini A. Secretion of wild-type factor IX upon readthrough over F9 pre-peptide nonsense mutations causing hemophilia B. *Hum Mutat* 2018; 39: 702–8.
- 17) Ferrarese M, Baroni M, Della Valle P, Spiga I, Poloniato A, D'Angelo A, Pinotti M, Bernardi F, Branchini A. Missense changes in the catalytic domain of coagulation factor X account for minimal function preventing a perinatal lethal condition. *Haemophilia* 2019; 25: 685–92.
- 18) Testa MF, Lombardi S, Bernardi F, Ferrarese M, Belvini D, Radossi P, Castaman G, Pinotti M, Branchini A. Translational readthrough at F8 nonsense variants in the factor VIII B domain contributes to residual expression and lowers inhibitor association. *Haematologica* 2023; 108: 472-482.
- 19) Donadon I, McVey JH, Garagiola I, Branchini A, Mortarino M, Peyvandi F, Bernardi F, Pinotti M. Clustered F8 missense mutations cause hemophilia A by combined alteration of splicing and protein biosynthesis and activity. *Haematologica*. 2018 Feb;103(2):344-350.
- 20) Lombardi S, Leo G, Merlin S, Follenzi A, McVey JH, Maestri I, Bernardi F, Pinotti M, Balestra D. Dissection of pleiotropic effects of variants in and adjacent to F8 exon 19 and rescue of mRNA splicing and protein function. *Am J Hum Genet*. 2021 Aug 5;108(8):1512-1525.

ALLEGATO B – GLOSSARIO RELATIVO ALLA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI

(terminologia riferita al GDPR – Reg. UE n. 2016/679 – ed alle norme attuative italiane)

- **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;
- **Interessato** – la persona fisica cui si riferiscono i dati personali (art. 4 n.1 GDPR);
- **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 (art.4 n. 7 GDPR);
- **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 (art. 4 n.8 GDPR);
- **Altri soggetti che trattano dati personali** – le persone autorizzate al trattamento dei dati personali sotto l’autorità diretta del Titolare o del Responsabile (artt. 28, n. 3, lettera b, 29 e 32, n. 4 GDPR), ivi incluse quindi le persone fisiche alle quali il Titolare o il Responsabile abbiano attribuito specifici compiti e funzioni connessi al trattamento, che operano sotto l’autorità del Titolare e nell’ambito dell’assetto organizzativo, ai sensi dell’art. 2 *quaterdecies* del D.lgs. 196/2003 così come modificato dal D.lgs. 101/2018;
- **Consenso dell’interessato** - qualsiasi manifestazione di volontà libera, specifica, informata e inequivocabile dell’interessato, con la quale lo stesso manifesta il proprio assenso, mediante dichiarazione o azione positiva inequivocabile, che i dati personali che lo riguardano siano oggetto di trattamento;
- **Violazione dei dati personali** - la violazione di sicurezza che comporta accidentalmente o in modo illecito la distruzione, la perdita, la modifica, la divulgazione non autorizzata o l’accesso ai dati personali trasmessi, conservati o comunque trattati;
- **Dati relativi alla salute** - i dati personali attinenti alla salute fisica o mentale di una persona fisica, compresa la prestazione di servizi di assistenza sanitaria, che rivelano informazioni relative al suo stato di salute;
- **Dati genetici** - i dati personali relativi alle caratteristiche genetiche ereditarie o acquisite di una persona fisica che forniscono informazioni univoche sulla fisiologia o sulla salute di detta persona fisica, e che risultano in particolare dall’analisi di un campione biologico della persona fisica in questione;
- **Campione biologico** - ogni campione di materiale biologico da cui possano essere estratti dati genetici caratteristici di un individuo;
- **Sponsor/Promotore** - la persona, società, istituzione oppure organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare uno studio clinico;

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