Docusign Envelope ID: 40203682-BA54-8C05-81E5-4B386DDA7FCF

DECRETO DEL DIRETTORE GENERALE - N. 4619 del 13/11/2026 - Allegato Utente 1 (A01)

CONVENZIONE TRA LA FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO E L'OSPEDALE SAN RAFFAELE S.R.L. PER ATTIVITA' DI TERAPIA INTENSIVA PEDIATRICA E SOMMINISTRAZIONE FARMACO STUDIO CLINICO ARO-FT024-01

TRA

la Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico, con sede in Milano, Via Francesco Sforza n. 28, C.F. e P.I. n. 04724150968, di seguito denominata "Fondazione", nella persona del Direttore Generale, Dott. Nicola Vincenzo Orfeo, domiciliato per la carica presso detta sede,

E

l'Ospedale San Raffaele S.r.l., Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, con sede in Milano, Via Olgettina n° 60, C.F. e P.IVA 07636600962, società con socio unico, soggetta a direzione e coordinamento di Gruppo San Donato S.p.A., di seguito denominato per brevità "San Raffaele" o "OSR", nella persona dell'Amministratore Unico, Ing. Marco Centenari,

premesso che:

- OSR è un Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico che svolge, tra l'altro, attività clinica, di ricerca e di formazione;
- Fondazione Telethon ETS (FT) è un'organizzazione senza scopi di lucro, riconosciuta dal Ministero dell'Università e della Ricerca Scientifica e Tecnologica, che si propone principalmente di svolgere, promuovere, finanziare e coordinare attività di ricerca scientifica nel campo delle malattie genetiche al fine di promuovere la diagnosi, la prevenzione e la cura delle distrofie muscolari e di altre malattie genetiche umane;
- a partire dal 1995, Fondazione Telethon e OSR hanno stabilito una collaborazione contrattuale per la creazione e la gestione dell'Istituto San Raffaele-Telethon per la Terapia Genica ("SR-TIGET"), un'entità priva di personalità giuridica con sede in Via Olgettina 58, 20132 Milano, Italia. In data 21 dicembre 2022 le Parti hanno rinnovato la convenzione che norma la conduzione congiunta di SR-TIGET, inclusa la conduzione congiunta di sperimentazioni cliniche;
- Fondazione Telethon e OSR sono co-promotori dello Studio ARO-FT024-01 in forza di un contratto tra le parti sottoscritto in data 29/06/2026 e successivi emendamenti;
- OSR è anche centro clinico dello studio clinico profit denominato "*A phase I/II open-label study to assess safety, feasibility and efficacy of ex vivo expanded, autologous haematopoietic stem and progenitor cell populations that contain CD34+ cells transduced with a lentiviral vector encoding the TCIRG1 cDNA in children with autosomal recessive osteopetrosis caused by mutations in the TCIRG1 gene*", identificato dal codice di protocollo **ARO-FT024-01** (di seguito, lo "**Studio**" o "**Progetto**");

Docusign Envelope ID: 40203682-BA54-8C05-81E5-4B386DDA7FCF

- le Parti hanno interesse a regolamentare le attività relative alla gestione di un paziente pediatrico arruolato nello Studio per il quale ci potrebbe essere la necessità di trattamenti specifici urgenti ed eseguibili solo presso la Terapia Intensiva Pediatrica della Fondazione, ivi inclusa l'infusione del farmaco in Studio, come di seguito specificato;

- presso la Fondazione è presente la SC Anestesia e Terapia Intensiva Donna-Bambino, con all'interno una Struttura di Terapia Intensiva Pediatrica, con un'équipe altamente specializzata, con competenza ed esperienza acquisite su pazienti critici, anche ematologici, che si avvale di strumentazione all'avanguardia che consente di affrontare le situazioni cliniche più complesse;

- OSR ha chiesto la collaborazione della Fondazione per l'attività in parola, a favore di un paziente al quale, in caso di degenza presso la Fondazione, debba essere somministrato il farmaco sperimentale;

- la convenzione in oggetto non serve ad integrare i requisiti minimi di dotazione organica del personale, richiesti per l'accreditamento con il SSR;

- l'art. 8, comma 4, del D.Lgs. n. 288 del 16.10.2003, consente alle Fondazioni IRCCS di attuare misure idonee di collegamento e sinergia con altre strutture di ricerca e di assistenza sanitaria, pubbliche e private, nell'intento di favorire l'interscambio di professionalità ed esperienze con l'obiettivo di garantire ai pazienti le migliori condizioni assistenziali e le terapie più avanzate;

- l'art. 1, comma 2, punto a) della L.R. 27 dicembre 2006 n. 30, dispone, al fine di contribuire alla realizzazione degli obiettivi della programmazione regionale, al raggiungimento degli obiettivi di finanza pubblica mediante il contenimento e la razionalizzazione della spesa, che gli Enti sanitari lombardi collaborino tra loro;

- la Fondazione si è resa disponibile all'effettuazione delle prestazioni in parola;

- l'attività verrà svolta dalla Fondazione nel rispetto delle condizioni previste dalla Giunta Regione Lombardia (Deliberazione n. X/5954 del 5.12.2016, nell'ambito del capitolo 7 –Politiche del Personale- punto 19, Deliberazione n. X/7600 del 20.12.2017–capitolo 4.13.14, Deliberazione n. XI/1046 del 17.12.2018– capitolo 13, punto 21) ed in particolare, non essendo intervenuti cambiamenti in ordine alle disposizioni regionali sopra indicate, rimanendo valido quanto espresso nella DGR n. X/5954/2016.

SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE

Art. 1 - Oggetto e modalità

La Fondazione, tramite la propria SC Anestesia e Terapia Intensiva Donna-Bambino - Terapia Intensiva Pediatrica, si impegna:

Docusign Envelope ID: 40203682-BA54-8C05-81E5-4B386DDA7FCF

1. a ricoverare il paziente arruolato nello Studio che necessita di assistenza intensivistica e dialisi al quale potrà essere somministrato il farmaco sperimentale;

2. a far trasferire nuovamente al San Raffaele per il completamento del percorso terapeutico in Studio, laddove indicato, il bambino inviato presso la Terapia Intensiva Pediatrica della Fondazione al termine della condizione di criticità necessitante di supporto intensivistico.

Sono a carico del San Raffaele i costi e la responsabilità del trasporto per i trasferimenti del paziente, alla e dalla Fondazione.

La Fondazione garantisce il servizio di mediazione culturale, qualora fosse necessario, a favore del paziente.

La Fondazione garantisce che le prestazioni saranno prestate secondo i tempi e nelle modalità condivise di comune accordo con il San Raffaele e meglio specificato nel Protocollo e nell'Allegato 1 (Piano Operativo), quest'ultimo parte integrante del presente atto, nonché eseguiti con la diligenza e professionalità richiesta dalla natura dell'attività. Le prestazioni saranno erogate dal personale idoneo, di provata capacità e in numero adeguato. La Fondazione dichiara, garantisce e si impegna per tutta la durata della convenzione al rispetto di ogni normativa applicabile nei rapporti con il proprio personale e i propri collaboratori. La Fondazione garantisce che i professionisti ed il personale che effettueranno le prestazioni oggetto della convenzione sono in possesso dei titoli richiesti dalla legge e dei requisiti professionali e formazione necessari per l'esercizio delle suddette attività, nonché l'assenza di qualsiasi causa di incompatibilità.

Il San Raffaele si impegna a fornire alla Fondazione tutti i farmaci che dovranno essere consegnati alla Fondazione stessa, con trasporto a cura e carico del San Raffaele stesso.

Art. 2 - Attività di formazione

San Raffaele provvederà alla formazione di tutto il personale della Fondazione coinvolto nella gestione del paziente durante la somministrazione del farmaco sperimentale. Tale personale è ricompreso nelle figure di: medici, biologi, farmacisti, tecnici di laboratorio e infermieri.

Fondazione per il tramite della propria Direzione Medica di Presidio autorizzerà, secondo le sue procedure interne, i professionisti del San Raffaele ad essere presenti nelle aree coinvolte nella sperimentazione individuando gli stessi nelle persone delle Dott.sse Francesca Tucci, Silvia Darin, Maria Ester Bernardo e Silvia Mauri.

Art. 3 - Consensi

All'inizio della degenza del paziente presso la Fondazione, i genitori firmeranno il "consenso al trattamento dei dati" nonché tutti gli altri consensi che si renderanno necessari nell'ambito della buona pratica clinica.
Il personale del San Raffaele dovrà fornire copia del consenso allo Studio da archiviare in cartella, copia del piano dei casi imprevisti, come da Determina n. 809/2015 di AIFA, e un consenso al trasferimento in Fondazione per la somministrazione del farmaco sperimentale, sottoscritto dal PI e da entrambi i genitori del paziente.

Docusign Envelope ID: 40203682-BA54-8C05-81E5-4B386DDA7FCF

Copia della cartella clinica del paziente potrà essere richiesta dai genitori al termine del ricovero presso la Fondazione, con le consuete modalità.
Il San Raffaele si impegna a trasmettere alla Fondazione copia di eventuali emendamenti, comunicazioni o notifiche al Comitato Etico e alle Autorità competenti appena disponibili.

Art. 4 - Compensi

Il San Raffaele si impegna a corrispondere alla Fondazione per l'esecuzione delle attività, gli importi così come meglio dettagliati nell'Allegato 2, parte integrante del presente atto, secondo le prestazioni effettivamente svolte.

Inoltre a partire dal giorno del ricovero in Fondazione del paziente arruolato nella sperimentazione, il San Raffaele riconoscerà alla Fondazione l'importo di € 2.200,00/giornata + IVA di ricovero del paziente.

Art. 5 Modalità e termini di pagamento

Il Direttore della SC Anestesia e Terapia Intensiva Donna-Bambino della Fondazione, nonché i Direttori di tutte le SC interessate dall'attività, al termine del ricovero del paziente, provvederanno a trasmettere alla SC Affari Generali e Convenzioni, una comunicazione indicante il nominativo del paziente interessato, le date e i giorni di degenza, l'elenco delle terapie e attività erogate, così come dettagliate nell'Allegato 2 al presente atto, nonché l'elenco nominativo del personale della Fondazione coinvolto nell'attività oggetto del contratto.
La Fondazione, al termine delle attività, emetterà fattura con pagamento a 60 gg dal ricevimento della fattura stessa.

Art. 6 Sistema di monitoraggio delle attività

Fondazione consente l'accesso diretto ai dati originali durante le visite di monitoraggio, nel corso di eventuali audit promossi dal Promotore e ispezioni da parte delle Autorità Competenti, incluse le modalità da remoto, purché non vengano violate le norme in materia di riservatezza e di protezione dei dati personali dei partecipanti.
Tali attività dovranno essere pianificate durante il normale orario di lavoro e con almeno 15 (quindici) giorni di preavviso in modo da poter garantire il corretto svolgimento dell'attività di monitoraggio e di auditing e di ispezioni.

La Fondazione si impegna a segnalare tempestivamente al San Raffaele eventuali Adverse Event e adverse reactions per adempiere gli obblighi di farmacovigilanza e deviazioni alle procedure concordate.

Art. 7 Coperture assicurative

La Fondazione dichiara di essere in possesso di idonea copertura assicurativa per la responsabilità civile verso terzi e verso prestatori d'opera, con massimali adeguati alle attività sanitarie e assistenziali svolte presso le proprie strutture.
Le Parti prendono atto che le attività oggetto della presente convenzione sono svolte nell'ambito emergenziale per un paziente incluso nello studio clinico ARO-FT024-01..
Con riferimento ai rischi derivanti dalla partecipazione del paziente allo Studio, ivi compresa la somministrazione del farmaco sperimentale presso le strutture della Fondazione, l'OSR garantisce che la Fondazione, il personale sanitario coinvolto, il paziente sono ricompresi nella copertura assicurativa specificamente stipulata per

Docusign Envelope ID: 40203682-BA54-8C05-81E5-4B386DDA7FCF

la sperimentazione clinica, ai sensi della normativa vigente e, in particolare, del D.M. 14 luglio 2009 e che tale copertura è pienamente operante anche con riferimento alle attività svolte presso la Fondazione e dal relativo personale nell'ambito della presente convenzione.
L'OSR dichiara che per la sperimentazione Fondazione Telethon ha stipulato apposita polizza assicurativa n. 390-08279870-30039 con HDI Global SE e si impegna a fornire, su richiesta della Fondazione, evidenza della permanenza e operatività della relativa copertura, nonché dell'inclusione della Fondazione e del relativo personale tra i soggetti assicurati o comunque beneficiari della garanzia.
Resta inteso che la copertura assicurativa della sperimentazione opera per i danni riconducibili alla partecipazione allo Studio, al Protocollo e al farmaco sperimentale, mentre la copertura assicurativa della Fondazione resta applicabile ai profili di responsabilità derivanti dall'ordinaria attività assistenziale e sanitaria svolta dal proprio personale nell'ambito del ricovero.

Art. 8 Trattamento dei dati personali, anche particolari, e nomina quale Responsabile esterno del trattamento dei dati personali (art. 28 Regolamento UE 679/2016)

Ai fini del perfezionamento del presente contratto, per quanto riguarda il trattamento dei dati personali strumentale allo svolgimento delle prestazioni oggetto di convenzione, le parti si impegnano, per quanto di propria competenza, al rispetto delle prescrizioni e degli adempimenti previsti dal Regolamento Generale sulla protezione dei dati (Regolamento UE 679/2016) e dalla normativa nazionale vigente in materia di protezione dei dati personali.
In adempimento agli obblighi sanciti dall'art. 28 del predetto Regolamento, essendo la convenzione in parola una collaborazione reciproca tra le parti, queste ultime, in qualità di Titolari del trattamento per la parte di rispettiva competenza sono nominati titolari autonomi.

Art. 9 Durata della convenzione e recesso

La presente convenzione ha durata dalla data di sottoscrizione e fino al termine del ricovero del paziente presso la Terapia Intensiva Pediatrica della SC Anestesia e Terapia Intensiva Donna-Bambino, salvo recesso di una delle parti da comunicarsi a mezzo PEC, con un preavviso compatibile con le esigenze di continuità assistenziale del paziente e comunque non inferiore a 7 giorni, fatti salvi i casi di sopravvenuta impossibilità della prestazione o di situazioni urgenti che non consentano il rispetto del termine di preavviso.
La Parte recedente non dovrà corrispondere all'altra Parte alcun importo, a nessun titolo, fatto salvo il pagamento delle somme per le attività e le terapie sino a quel momento prestate e l'espletamento delle attività e terapie programmate fino al momento dell'efficacia della revoca.
Le Parti convengono che, nelle more del perfezionamento degli atti amministrativi, l'attività di cui all'oggetto del presente atto, verrà regolata ai sensi del presente accordo, a partire dallo 07.11.2026.
Al termine del ricovero del paziente presso la Fondazione, la convenzione cesserà di essere in vigore e di avere efficacia e non si rinnoverà automaticamente**.**

ART. 10 – Piano di prevenzione della corruzione e codice etico di comportamento

Le Parti con la sottoscrizione della presente convenzione, si impegnano al rispetto

Docusign Envelope ID: 40203682-BA54-8C05-81E5-4B386DDA7FCF

delle vigenti norme in materia di prevenzione della corruzione e dei rispettivi codici etici e di comportamento. In particolare la Fondazione dichiara di aver adottato il PIAO (Piano Integrato delle Attività dell'Organizzazione) nel quale sono contenuti i codici etici e di comportamento (visibili e consultabili sul proprio sito internet), le cui prescrizioni costituiscono parte integrante delle obbligazioni della presente convenzione, assumendo rilevanza anche ai fini di un'eventuale risoluzione del rapporto.
Le Parti prendono atto, inoltre, che OSR ha adottato un modello di organizzazione, gestione e controllo in conformità ai principi previsti dal D.lgs. 8 giugno 2001 n. 231 ("Modello Organizzativo"), un Codice Etico ("Codice Etico") e una policy anticorruzione, liberamente consultabili sul sito internet dell'OSR al link https://www.hsr.it/strutture/ospedale-san-raffaele/trasparenza, al fine di prevenire la responsabilità prevista per la commissione dei reati previsti dal D.lgs. 8 giugno 2001 n. 231e l'applicazione delle relative sanzioni.
Le Parti si impegnano a conformarsi alle regole di cui sopra, per quanto a ciascuna applicabili, nell' esecuzione della presente convenzione.
La violazione del predetto impegno costituirà un inadempimento grave degli obblighi di cui alla convenzione e legittimerà l'altra Parte a risolvere la stessa con effetto immediato, ai sensi e per gli effetti di cui all'articolo 1456 del Codice Civile, fermo restando il risarcimento dei danni eventualmente causati.

Art. 11 Oneri

La presente convenzione:
- è soggetta ad imposta di bollo a carico del San Raffaele, ai sensi del D.P.R. del 26 ottobre 1972 n. 642;
- è soggetta a registrazione solo in caso d'uso, ai sensi dell'art. 5°, 2° comma del D.P.R. 26 aprile 1986 n. 131.

Alle prestazioni oggetto dell'accordo sarà applicata l'IVA.

Art. 12 Disposizioni finali

Le prestazioni di cui all'oggetto sono regolate esclusivamente dal presente atto, restando escluso, pertanto, qualsiasi accordo perfezionato direttamente con il personale autorizzato ad effettuare le prestazioni stesse.
Per quanto non contemplato nel presente contratto si rimanda esplicitamente alle norme del codice civile vigenti.

Art. 13 Foro competente

Per qualunque controversia derivante dalla presente scrittura è competente in via esclusiva il Foro di Milano.

Letto confermato e sottoscritto

FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO
Il Direttore Generale
(ex art. 3, comma 6, del D.lgs. 502/1992 e dell'art. 12, comma 10 L.R. 30/12/2009, n. 33)
Dott. Nicola Vincenzo Orfeo

OSPEDALE SAN RAFFAELE S.R.L.
L'Amministratore Unico
Ing. Marco Centenari

MARCO
CENTENARI
06.11.2026
17:18:45
GMT+01:00

Docusign Envelope ID: 40203682-BA54-8C05-81E5-4B386DDA7FCF

Per presa visione e accettazione per quanto di competenza
Fondazione Telethon

Firmato da:
Ilaria Villa
20B7A339CEB8438...

Firme autografe sostituite con indicazione a stampa del nominativo del soggetto responsabile ai sensi del D.Lgs. 39/93, art. 3, c. 2.
La presente convenzione è stata sottoscritta con firme digitali ai sensi dell'art. 15, comma 2 bis, L. 241/90 e s.m. e i..

Docusign Envelope ID: 40203682-BA54-8C05-81E5-4B386DDA7FCF

Allegato 1 - Piano operativo caso-specifico

1. Dati del caso e presupposti di attivazione

Campo	Compilazione
Struttura inviante	Ospedale San Raffaele SRL
Struttura ricevente	Policlinico di Milano - UO/area: Terapia Intensiva pediatrica
Studio / protocollo	**ARO-FT024-01:** A phase I/II open label study to assess safety, feasibility and efficacy of ex vivo expanded, autologous haematopoietic stem and progenitor cell populations that contain CD34+ cells transduced with a lentiviral vector encoding the TCIRG1 cDNA in children with autosomal recessive osteopetrosis caused by mutations in the TCIRG1 gene.
Sponsor	Fondazione Telethon e IRCCS Ospedale San Raffele
Prodotto	FT024 cellule autologhe trasdotte ed espanse ex vivo (MOGM classe II)
Indicazione clinica al trasferimento in TIP	Nel caso in cui le condizioni del paziente richiedano un trasferimento presso la TIP per la gestione dell'urgenza, e il paziente abbia già avviato il trattamento chemioterapico e necessita di infusione non differibile delle cellule staminali ematopoietiche autologhe (farmaco sperimentale) per consentire la ricostituzione ematologica con cellule geneticamente corrette come da protocollo clinico.

2. Flusso attività

Prima dell'avvio di qualsiasi attività correlata allo studio, incluse l'inizio o la prosecuzione del regime di condizionamento e la somministrazione dell'IMP, il Principal Investigator (PI) assicura che il personale di riferimento del Policlinico riceva una formazione documentata sui requisiti del protocollo, sulle caratteristiche del prodotto e sulle procedure applicabili. Il personale così formato assicura, secondo le procedure interne del Policlinico, l'addestramento del personale di turno coinvolto.

Docusign Envelope ID: 40203682-BA54-8C05-81E5-4B386DDA7FCF

1. Organizzazione del trasferimento del paziente

OSR attiva i referenti indicati nel presente Piano, specificando data di trasferimento, nome e cognome del paziente e codice paziente relativo allo studio clinico. Almeno un clinico OSR, individuato tra il PI e i Sub-Investigator dello studio, partecipa al trasferimento e al passaggio di consegne, con funzione di raccordo clinico e di supporto specialistico. Le attività assistenziali eseguite presso il Policlinico restano in capo a personale autorizzato dalla struttura ricevente, salvo diversa formalizzazione scritta e preventiva.

Il paziente è ricoverato presso la TIP in isolamento. Il Policlinico applica le misure di prevenzione e controllo delle infezioni previste dalle proprie procedure, tenuto conto dell'immunocompromissione del paziente e delle indicazioni cliniche condivise con OSR.

2. Somministrazione chemioterapia

La chemioterapia prevista dal protocollo clinico comprende la somministrazione di Thiotepa al giorno –5 e di treosulfano dal giorno –4 al giorno –2 rispetto all'infusione del prodotto sperimentale. Qualora risulti clinicamente necessario iniziare o proseguire presso il Policlinico il trattamento con Treosulfano, le attività sono eseguite in conformità al protocollo clinico, alle prescrizioni mediche e alla IOS ARO 003-01 "Treosulfan Pharmacokinetics Manual ARO-FT024", allegata al presente Piano. Sarà necessaria la disponibilità di una centrifuga e di una persona abilitata a processare i campioni (tecnico di laboratorio della SC Patologia Clinica) per preparare e stoccare a -20°C le provette di plasma per l'analisi farmacocinetica.

Per i campioni destinati alla valutazione farmacocinetica presso il laboratorio di riferimento del Policlinico San Matteo di Pavia, OSR cura la prenotazione e il coordinamento della spedizione, che avverrà con un corriere certificato e a temperatura controllata. Il Policlinico comunica preventivamente il punto esatto di ritiro e assicura etichettatura con codice paziente, preparazione, confezionamento e consegna dei campioni al corriere secondo le istruzioni applicabili.

OSR informa preventivamente i referenti del laboratorio di Pavia in merito alla provenienza dei campioni. I risultati sono trasmessi a OSR secondo il flusso ordinario dello studio e successivamente comunicati al Policlinico mediante canali autorizzati e tracciabili.

Il dosaggio di Treosulfano sarà successivamente adattato in base ai risultati delle analisi di farmacocinetica, come previsto dal protocollo. Questi calcoli sono fatti dal medico OSR dello studio, trasmessi alla farmacia di OSR che provvederà a fornire il farmaco secondo i nuovi dosaggi.

Il Treosulfano, già diluito in OSR per la somministrazione, verrà fornito da OSR (con deflussore fornito dalla Farmacia del Policlinico) ed inviato direttamente al reparto (TIP) del Policlinico tramite corriere certificato e a temperatura controllata (SS Terapia Intensiva Pediatrica, padiglione De Marchi primo piano, via della Commenda 9 – 20122 Milano). Il personale del reparto ne verificherà e documenterà il corretto ricevimento e il mantenimento della chain of custody.

La somministrazione avviene in conformità al protocollo clinico e alle prescrizioni mediche.

3. Invio del farmaco sperimentale

L'IMP, costituito da cellule ingegnerizzate e classificato come MOGM di classe II, è trasferito congelato da OSR alla farmacia del Policlinico. Il trasferimento avverrà tramite corriere qualificato ed alla sua consegna saranno presenti un clinico e/o un infermiere di OSR.

All'arrivo presso la struttura, il personale della farmacia del Policlinico, esegue e documenta la ricezione, la verifica dell'integrità, dell'identità, delle condizioni di trasporto e della documentazione. Il PI o un Sub-Investigator e un infermiere di ricerca di OSR sarà comunque presente e fornirà supporto specialistico e supervisione documentale; l'esecuzione materiale di attività presso il Policlinico deve essere preventivamente attribuita a personale autorizzato e coperto sotto il profilo organizzativo e assicurativo.

Docusign Envelope ID: 40203682-BA54-8C05-81E5-4B386DDA7FCF

La dose totale dell'ATMP potrà essere suddivisa fino a un massimo di cinque giornate di infusione (finestra consentita: Giorno 0 - Giorno +6), al fine di non superare la dose giornaliera di 60 × 10^6 cellule CD34+/kg/giorno.

Il prodotto sarà spedito in un contenitore a vapori di azoto, qualificato dal produttore per la tenuta della temperatura fino a 15 giorni dalla data del suo condizionamento. Ciò consentirà l'invio in un'unica spedizione di tutto il materiale necessario all'intero ciclo infusionale.

Dopo ogni prelievo di una sacca destinata allo scongelamento, il contenitore dovrà essere nuovamente chiuso e sigillato secondo le procedure applicabili (ad esempio mediante fascetta di sicurezza), al fine di preservarne l'integrità e le corrette condizioni di conservazione.

Il contenitore di vapori di azoto verrà conservato presso area idonea pre-identificata all'interno della SC Farmacia.

4. Preparazione ed infusione del farmaco sperimentale

Il medico di OSR supervisionerà personalmente le procedure per la preparazione del IMP secondo le istruzioni indicate nel product manual e nella IOG 350 SCP "infusione prodotti cellulare intensamente manipolati":

- presso la farmacia del Policlinico si provvederà allo scongelamento dell'IMP tramite apposito strumento secondo (Plasmatherm o analogo).
- una volta scongelato, l'IMP sarà preparato per l'infusione secondo le relative procedure di preparazione, con inserimento dello spike e deflussore. Il collegamento degli spike è eseguito possibilmente sotto una cappa idonea, che garantisca le condizioni asettiche.
- Ultimate le procedure di preparazione l'IMP verrà portato tramite contenitore apposito (fornito dalla farmacia) al letto del paziente in TIP.

L'IMP dovrà essere somministrato entro due ore dallo scongelamento.

L'infusione dell'IMP è eseguita presso la TIP del Policlinico da personale autorizzato, con il supporto specialistico del PI o di un Sub-Investigator OSR, in conformità al protocollo clinico, al Product Manual e alla IOG 350 SCP. L'attività è documentata nella cartella clinica del Policlinico e nei moduli OSR M UOE TMO 0026 e T TCTO 037. I moduli sono compilati, datati e sottoscritti dai professionisti che hanno effettivamente svolto o verificato le attività di rispettiva competenza e controfirmati dai medici OSR presenti.

Potrà inoltre essere effettuato un *boost* del prodotto terapeutico, consistente in un'ulteriore infusione senza precedente condizionamento chemioterapico, fino al giorno +180 dal trattamento iniziale.

5. Smaltimento del farmaco sperimentale e del materiale utilizzato

La gestione di residui di IMP, materiali monouso, dispositivi, DPI–ed eventuali materiali contaminati è effettuata secondo le procedure vigenti del Policlinico. Eventuali sacche non scongelate residue verranno rispedite ad OSR entro la durata di conservazione della temperatura del cryoshipper.

6. Follow Up e monitoraggio del paziente

Fino al raggiungimento delle condizioni cliniche necessarie al trasferimento o alla dimissione dalla TIP, il Policlinico mantiene la responsabilità dell'assistenza e del monitoraggio clinico del paziente, nel rispetto del protocollo clinico e del protocollo paziente specifico per quanto compatibile con le priorità assistenziali. I medici del Policlinico si impegnano a rispettare i FU richiesti dal protocollo clinico, in aggiunta medici OSR condivideranno giornalmente le indicazioni relative agli esami di studio, ai campioni da raccogliere e alle finestre temporali applicabili. I clinici OSR sono disponibili al numero di reperibilità 366-6803779. Le attività notturne o fuori orario devono essere preventivamente attribuite a personale del Policlinico adeguatamente formato e incluse nel piano di copertura.

Docusign Envelope ID: 40203682-BA54-8C05-81E5-4B386DDA7FCF

Tutti gli esami inizialmente previsti da eseguire presso il laboratorio centrale di OSR saranno svolti presso il laboratorio del Policlinico autocertificato per fase 1, ad eccezione dei campioni destinati a laboratori di studio esterni, per i quali OSR definisce il calendario, fornisce le istruzioni e coordina il corriere, garantendo una spedizione a temperatura controllata tramite corriere qualificato. Il personale autorizzato del Policlinico esegue prelievo, identificazione, preparazione e consegna dei campioni.

7. Gestione degli eventi avversi e deviazioni

Gli eventi clinici sono gestiti in via immediata dal personale del Policlinico secondo le procedure assistenziali ed emergenziali locali. OSR mette a disposizione il risk assesment dell'IMP e IB, incluse le informazioni necessarie alla gestione dei rischi specifici correlati al prodotto e alla procedura. La responsabilità clinica del Policlinico non preclude gli obblighi propri del PI, dello Sponsor e degli altri soggetti coinvolti nella sperimentazione.

Ogni evento avverso, evento avverso grave, evento di interesse speciale, errore terapeutico, deviazione o sospetto difetto di qualità è comunicato senza ritardo ai referenti OSR indicati nel presente Piano via e-mail. Le segnalazioni allo Sponsor e alle autorità competenti sono effettuate dai soggetti responsabili OSR secondo protocollo, contratto, procedure e tempistiche applicabili, assicurando la disponibilità della documentazione fonte necessaria.

8. Gestione della documentazione

La documentazione originale del ricovero è conservata dal Policlinico secondo le proprie procedure. OSR riceve, attraverso canali sicuri e nel rispetto dei ruoli privacy, copia conforme o accesso controllato alla documentazione strettamente necessaria alla gestione dello studio e all'inserimento dei dati in eCRF. La conservazione della documentazione clinica deve essere garantita per 25 anni dalla chiusura dello studio.

9. Certificazioni

Tenuto conto che il caso riguarda uno studio clinico di fase I e un IMP costituito da MOGM di classe II, l'attivazione è subordinata alla verifica documentata dei requisiti clinici, strutturali, organizzativi, farmaceutici e di biosicurezza applicabili.

Tuttavia, in considerazione della natura emergenziale della convenzione in atto dovuta alla situazione di rischio per la sicurezza del paziente, sarà ritenuta sufficiente, in via eccezionale, la presentazione della sola autorizzazione dell'impianto, unitamente all'invio al ministero della salute della richiesta di impiego.

Le Parti prendono atto che il ricovero presso la Terapia Intensiva Pediatrica del Policlinico è determinato esclusivamente da esigenze assistenziali non differibili correlate alle condizioni cliniche del paziente e che valutando il rischio beneficio per il paziente si predilige il ricovero in una unita clinicamente altamente specializzata senza pregiudicare la possibilità di proseguire il trattamento sperimentale per consentire un'adeguata ripresa ematologica dopo l'inizio della chemioterapia. Il Policlinico dichiara che l'area della SS afferente alla SC Anestesia e Terapia Intensiva Donna-Bambino, pur non essendo autocertificata AIFA per fase I, viene riconosciuta idonea strutturalmente ai requisiti della determina AIFA 809/2015.

3. Personale di riferimento

OSR		
Francesca Tucci	Principal Investigator	tucci.francesca@hsr.it Tel. +39 02 2643 9057 Numero reperibilità 366-6803779
Silvia Darin	Clinical Research Nurse	darin.silvia@hsr.it Tel. +39 02 2643 4363

Docusign Envelope ID: 40203682-BA54-8C05-81E5-4B386DDA7FCF

Sala Davide	Clinical study Manager	sala.davide@hsr.it Tel. +39 02 2643 6017
Laura Castagnaro	Quality Assurance	castagnaro.laura@hsr.it Tel. +39 02 2643 6322
Policlinico		
Giovanna Chidini	Rianimatore TIP	giovanna.chidini@policlinico.mi.it Tel. +39 02 5503 2242
Mario Madeo	Coordinatore infermieristico TIP	mario.madeo@policlinico.mi.it Tel. +39 02 5503 2242
Marcello Sottocorno	Direttore SC Farmacia	marcello.sottocorno@policlinico.mi.it Tel. +39 338 128 4564
Tiziana Brambilla	Coordinatore Area Tecnica	tiziana.brambilla@policlinico.mi.it Tel. +39 335 579 3845
Silvana Castaldi	Direttore Medico Fase I	silvana.castaldi@policlinico.mi.it
Anna Preti	Quality Assurance	anna.preti@policlinico.mi.it Tel. +39 02 5503 3142

4. Allegati

Allegato 01_ IOS ARO 003 Treosulfan Pharmacokinetics Manual_rev1

Allegato 02_Product Manual ARO-FT-024-01_v2.0

Allegato 03_Clinical Trial Protocol ARO-FT-024-01_v3.1

Allegato 04_ IOG 350 SCP “Prodotti cellulari intensamente manipolati ad uso clinico (ATMP): infusione_rev2

Allegato 05_ M UOE TMO 026 Modulo di infusione Prodotti Cellulari_rev9

Allegato 06_T TCTO 037 Template for Gene Therapy Infusion Cell Count_rev1

Allegato 07_ T TCTO 030 IMP Risk assesment_rev1

Allegato 08_Investigator brochures_v3.1

Allegato 09_ M TCTO 044 modulo di trasporto campioni biologici_rev4

Allegato 10_ M ARO 023 IMP chain of custody_rev0

Allegato 11_Protocollo clinico paziente specifico (da allegare solo se piano operativo messo in atto)

5. Procedure Policlinico

P.15.650.RIC Gestione dei prodotti per la sperimentazione clinica

P.12.SPP Procedura di gestione dispositivi protezione individuale

P.03.SPIO Gestione delle malattie infettive

Docusign Envelope ID: 40203682-BA54-8C05-81E5-4B386DDA7FCF

6. Tabella attività

Figura/Funzione	Attività	Policlinico di Milano	OSR
TIP	Ricezione e documentazione del Treosulfano	✓	
Farmacia	Ricezione e documentazione dell'ATMP	✓	
Farmacia	Prescrizione, preparazione, fornitura e trasporto del Treosulfano già diluito per la somministrazione		✓
Farmacia / Logistica	Coordinamento spedizione Treosulfano verso Policlinico		✓
Farmacia	Ricezione, verifica integrità, identità, condizioni di trasporto e documentazione dell'ATMP	✓	Supporto
Farmacia	Disponibilità di locali/attrezzature idonee (es. cappa se richiesta dalle procedure)	✓	
Farmacia	Scongelamento e preparazione dell'ATMP sotto supervisione specialistica	Supervisione	✓
Farmacia	Fornitura materiale specifico per preparazione e trasporto al letto del paziente (se necessario)	✓	✓
TIP	Somministrazione del Treosulfano	✓	
TIP	Esecuzione prelievi farmacocinetici (PK)	✓	
TIP / Laboratorio SC Patologia Clinica	Processazione campioni PK (centrifuga, preparazione plasma)	✓	
OSR	Pianificazione e coordinamento spedizione campioni PK a Pavia		✓
SC Patologia Clinica / SS CRB	Consegna campioni PK al corriere	✓	

Docusign Envelope ID: 40203682-BA54-8C05-81E5-4B386DDA7FCF

Figura/Funzione	Attività	Policlinico di Milano	OSR
OSR	Comunicazione preventiva con laboratorio di Pavia e ricezione risultati PK		✓
Medico sperimentatore OSR	Calcolo aggiustamenti posologici Treosulfano sulla base della PK		✓
TIP	Somministrazione dell'ATMP	✓	Supervisione
TIP	Gestione clinica e assistenziale del paziente durante la permanenza in Terapia Intensiva	✓	
TIP	Esecuzione visite, esami e follow-up richiesti dal protocollo compatibilmente con il quadro clinico	✓	Supporto
TIP	Raccolta campioni previsti dal protocollo di studio	✓	Coordinamento
OSR	Definizione calendario campionamenti e istruzioni operative		✓
OSR	Organizzazione spedizione campioni ai laboratori centrali		✓
TIP **SC Patologia Clinica/ SS CRB**	Preparazione e consegna campioni al corriere	✓	
Data Management / Monitoraggio	Raccolta documentazione sorgente e dati clinici dello studio	✓	✓
PI/Sub-I e Research Nurse OSR	Supervisione delle procedure relative all'IMP e supporto specialistico in loco		✓
Sponsor/Team di Studio OSR	Responsabilità scientifica e gestione dello studio clinico		✓

Il personale OSR (PI/Sub-Investigator e Research Nurse) sarà presente durante le attività correlate alla gestione del prodotto sperimentale, fornendo supporto specialistico e supervisione delle procedure, mentre la responsabilità assistenziale del paziente rimarrà in capo al Policlinico durante il ricovero in TIP.

Docusign Envelope ID: 40203682-BA54-8C05-81E5-4B386DDA7FCF

Allegato 2 – Compensi

Servizi richiesti da svolgersi secondo il protocollo di studio, le procedure concordate e le istruzioni del medico OSR, il costo rimborsato sarà sulla base delle reali attività condotte:

	Costo/unità	Costo massimo (fino a FU +60d)
Accettazione e gestione paziente in Terapia Intensiva Pediatrica	€ 2.200,00/per singolo giorno	Giorni totali di degenza in TIP
Farmacia per preparazione farmaco sperimentale	na	€ 650,00 per ricezione e due allestimenti
Raccolta e spedizione dei campioni di sangue per le analisi di farmacocinetica del Treosulfano,	€ 100,00/1 raccolta (6 provette viola)	3 raccolte (18 provette viola)
Prelievi per Laboratorio Centralizzato	€ 100,00	12 prelievi (6+6)
Infusione del prodotto in studio presso la Terapia Intensiva Pediatrica	€ 200,00/1 infusione	5 infusioni (in una finestra da giorno 0 a giorno +6)
Conduzione delle valutazioni cliniche, e di laboratorio richieste dal protocollo in studio	€ 100,00/1 Follow-up	4 Follow-up (+14d, +21d, +30d e +60d)
Raccolta dei campioni di sangue per le analisi da svolgere in OSR	100 € / 1 prelievo (1 provetta viola)	12 prelievi (12 provette viola)
Visita pneumologica	120 € / Visita singola	Fino a 4 visite

Esami di Laboratorio eseguiti localmente:

DAY -5 TO -1
Routine Laboratory n°1 € 145,95
Bone Markers € 146,50
CD 34+ / HIVRNA € 311,83

DAY 14
Bone Markers € 146,50
CD 34+ / HIVRNA € 311,83

DAY 21
Routine Laboratory n°1 € 145,95
Routine laboratory n°2 / 3 € 66,75
Microbiological evaluation n° 3 € 146,5
CD 34+ / HIVRNA € 311,83

Docusign Envelope ID: 40203682-BA54-8C05-81E5-4B386DDA7FCF

DAY 30
Routine Laboratory n°1 € 145,95
Routine laboratory n°2 / 3 € 387,55
Microbiological evaluation n° 3 € 642,82
Immunology evaluation n°1 € 213,06
RCL € 26,85
Bone Markers € 146,50
CD 34+ / HIVRNA € 311,83