



All. A

Inserire/allegare progetto presentato

PROGETTO

Responsabile della conduzione del progetto di ricerca

Teresa Pollicino

Professore Associato di Patologia Generale (MED04)

Data di Nascita: 20/07/1964

Ente di appartenenza: Università degli Studi di Messina

Dipartimento dell'Ente di appartenenza: Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva

UOC di Epatologia Clinica e Biomolecolare

Tel. 090/2212273, Fax 090/2213594

email: tpollicino@unime.it

Denominazione Ente Partecipante: Università degli Studi di Messina

Sede: Piazza Pugliatti 1, 98122 Messina

CF: 80004070837

Tipo Ente: No profit

Tel: 090 6768942/8965

Email: webmaster@unime.it

Ricercatori coinvolti nella realizzazione della ricerca**Prof. Giovanni Raimondo**

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

Direttore del D.A.I. di Medicina Interna

Direttore dell'UOC di Epatologia Clinica e Biomolecolare

Università degli Studi di Messina

Tel. 090/2212392, Fax 090/2213594

email: raimondo@unime.it

Prof. Eugenio Cucinotta

Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva "Gaetano Barresi"

Direttore dell'UOC di Chirurgia Generale e d'Urgenza

Università degli Studi di Messina

Tel. 090/2212885

email: ecucinot@unime.it

Dott.ssa Irene Cacciola

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
UOC di Epatologia Clinica e Biomolecolare
Università degli Studi di Messina
Tel. 090/2213777, Fax 090/2213594
email: icacciola@unime.it

Dott.ssa Giuseppina Raffa

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
UOC di Epatologia Clinica e Biomolecolare
Università degli Studi di Messina
Tel. 090/2212273, Fax 090/2213594
email: graffa@unime.it

Area di interesse: PATOLOGIE DEL FEGATO

Settore tematico nel quale si colloca il progetto:

EPATITI VIRALI (HCV): modelli di eliminazione dell'infezione da HCV nella popolazione generale e/o in popolazioni ad alto rischio

Titolo del progetto:

Prevalenza dell'infezione da virus dell'epatite C in pazienti consecutivamente ricoverati in reparti di Medicina Interna e di Chirurgia Generale e d'Urgenza del Policlinico Universitario di Messina

Descrizione sintetica del progetto

Tutti i pazienti ricoverati per cause extra-epatiche dal 1/1/2019 al 31/12/ 2019 presso le divisioni di Medicina Interna e di Chirurgia Generale e d'Urgenza dell'AOU di Messina che presenteranno ipertransaminasemia saranno sottoposti a screening per HCV assieme ad un gruppo-controllo di normo-transaminasemici. Lo studio consentirà di appurare se l'alterazione dei valori delle transaminasi, in assenza di epatopatia nota, identifica una categoria di soggetti ad alta prevalenza d'infezione da HCV misconosciuta.

Razionale scientifico del progetto ed outcome scientifico atteso:

L'avvento dei nuovi farmaci ad azione diretta (DAA) contro il virus dell'epatite C (HCV), con la chiara possibilità di guarire in modo permanente dall'infezione la quasi totalità dei pazienti trattati, è una delle più importanti rivoluzioni nella storia della medicina moderna. Tali terapie utilizzano schemi terapeutici semplici per via e tempi di somministrazione, e non presentano rilevanti effetti collaterali [1]. Il giustificato entusiasmo prodotto dai risultati ottenuti anche nella real practice ha indotto la World Health Organization (WHO) ad inserire l'eliminazione dell'HCV fra gli obiettivi di sanità pubblica prioritari e di più vicina realizzazione ("A goal of eliminating viral hepatitis as a major public health threat by 2030") [2].

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), dopo una prima fase in cui ha autorizzato la rimborsabilità delle terapie con DAA solo per i pazienti con patologie più gravi, da circa un anno (grazie anche alla rilevante riduzione del costo dei farmaci) ha di fatto aperto la prescrizione dei DAA a tutti i pazienti HCV-positivi, col chiaro obiettivo di eliminare l'HCV dal nostro territorio in tempi brevi [3]. In questo contesto, tuttavia, è da sottolineare la mancanza di dati epidemiologici solidi ed attuali sulla prevalenza generale dell'HCV nelle varie regioni italiane.

La grande maggioranza dei pazienti con malattia avanzata sono già stati trattati nel nostro Paese. Pertanto, per raggiungere l'obiettivo dell'eliminazione del virus appare evidente la necessità sia di sottoporre a screening i soggetti appartenenti alle categorie a maggior rischio d'infezione parenterale (tossicodipendenti, detenuti, etc) che di individuare i soggetti infettati ignari della loro condizione o che, pur essendone a conoscenza, ne sottovalutano le possibili conseguenze.

Di recente il nostro gruppo ha condotto - in collaborazione con quattordici colleghi di Medicina Generale della nostra Città - uno studio prospettico che si basava essenzialmente sulla ricerca dei marcatori di infezione dei virus epatitici C e B in tutti i soggetti afferenti ai loro ambulatori che presentassero un rialzo anche limitato dei valori di transaminasi e/o gamma-glutamyl transpeptidasi (gGT) in occasione di una valutazione di routine [4]. Dei 5.803 soggetti consecutivamente valutati, 1.189 (20,5%) mostravano alterazione dei suddetti enzimi epatici. Di questi ultimi, 69 (5,8%) risultavano HCV positivi (gli HBsAg positivi furono 12, pari all'1%). Tali soggetti erano per lo più ignari del loro stato di infezione virale cronica, mentre altri non erano seguiti in alcun centro epatologico sebbene avessero contezza di essere portatori di infezione [4].

Questo studio ha, quindi, evidenziato che il riscontro di ipertransaminasemia a seguito di controlli occasionali può rappresentare uno strumento efficace per l'individuazione di soggetti con infezione da HCV da inviare ai centri specialistici per le cure con DAA.

Lo studio da noi adesso proposto si basa sulla considerazione che i soggetti ricoverati presso le divisioni di Medicina Interna e di Chirurgia Generale e d'Urgenza della nostra Azienda Ospedaliera

Universitaria (AOU) a seguito di accesso al Pronto Soccorso Generale (PSG) vengono routinariamente sottoposti a controlli biumorali che includono la valutazione dei valori degli enzimi epatici. Tutti i pazienti che presenteranno alterazione dei valori di transaminasi saranno sottoposti a test di screening per marcatori di infezione da virus C e virus B durante il periodo della degenza (procedura questa che dovrebbe essere attuata per prassi ma che viene disattesa nella grandissima parte dei casi nei reparti di medicina e di chirurgia). In analogia, tutti i pazienti ricoverati nello stesso periodo che presentano test ematochimici di funzionalità epatica nella norma ma che debbono essere sottoposti a pratiche invasive (i pazienti chirurgici ed i pazienti di medicina interna che dovranno sottoporsi a pratiche invasive quali quelle endoscopiche, etc) saranno pure valutati per i markers sierologici di infezione virale e fungeranno da gruppo di controllo. Considerando che (a) il numero di pazienti ricoverati "via PSG" nei reparti di Medicina Interna e di Chirurgia Generale e d'Urgenza del nostro Policlinico nel 2017 sono stati, rispettivamente, 1.074 e 940, e che (b) una valutazione retrospettiva su un campione di 500 pazienti fra quelli ricoverati in Medicina Interna ha rivelato che il 28% presentavano alterazioni dei valori di transaminasi, il nostro studio potrà sia fornire dati utili sull'epidemiologia attuale delle infezioni da virus epatitici nell'area dello Stretto di Messina, sia definire se la ricerca di marcatori di infezione da HCV nei soggetti ricoverati per patologie extra-epatiche che presentino alterazioni dei valori di transaminasi possa contribuire a fare emergere quanto di sommerso ancora vi è nell'ambito dei casi di infezione/malattia da HCV. Infine, l'analisi virologico-molecolare e filogenetica delle popolazioni virali [5] isolate dai soggetti ignari dell'infezione potrà indicare se la condizione di prolungata assenza di patologie epatiche rilevanti in soggetti con infezione misconosciuta possa essere associata a peculiari sottotipi o *clades* virali.

Questo progetto sarà - ovviamente - sottomesso per valutazione ed approvazione al Comitato Etico Interaziendale della Provincia di Messina che ha sede nella Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico G. Martino.

Referenze

1. Asselah T, Marcellin P, Schinazi RF (2018) Treatment of hepatitis C virus infection with direct-acting antiviral agents: 100% cure? *Liver Int* 38 Suppl 1: 7-13.
2. FDA (2016) FDA Drug Safety Communication: FDA warns about the risk of hepatitis B reactivating in some patients treated with direct-acting antivirals for hepatitis C. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm522932.htm>. . Drugs Safety and Availability. U.S. Department of Health and Human Services: US Food and Drug Administration.
3. AIFA (2017) Determina AIFA n 500/2017. GU n75 del 30/3/2017.

4. Cacciola I, Scoglio R, Alibrandi A, Squadrito G, Raimondo G. (2017) Evaluation of liver enzyme levels and identification of asymptomatic liver disease patients in primary care. *Intern Emerg Med* 12: 181-186.
5. D'Aliberti D, Cacciola I, Musolino C, Raffa G, Filomia R, Alibrandi A, Benfatto S, Beninati C, Saitta C, Giosa D, Romeo O, Raimondo G, Pollicino T (2018) NS3 variability in hepatitis C virus genotype 1A isolates from liver tissue and serum samples of treatment-naïve patients with chronic hepatitis C. *Intervirology*, under publication

Obiettivi/endpoints del progetto

Il nostro studio si propone come modello “ideale” per l'identificazione dei soggetti con infezione da HCV misconosciuta o clinicamente trascurata. Modello “ideale” in quanto i nuovi casi vengono identificati in ambito ospedaliero e possono, quindi, facilmente essere presi in gestione dal *team* dello stesso ospedale che si occupa delle terapie con DAA.

End point secondario, ma di non trascurabile rilevanza anche clinica, è la caratterizzazione virologico-molecolare e filogenetica dei virus circolanti in soggetti senza manifestazioni cliniche rilevanti ascrivibili al virus dell'epatite C nonostante la prolungata infezione cronica.

Metodologia utilizzata per condurre la ricerca.

Nel Dipartimento Assistenziale Integrato (DAI) di Medicina Interna dell'AOU di Messina vi sono trenta posti letto riservati ai ricoveri di provenienza dal PSG. Analogamente, i trenta posti letto dell'Unità Operativa Complessa di Chirurgia Generale e d'Urgenza sono tutti destinati ai pazienti transitati dal PSG. Nel 2017 il numero di pazienti ricoverati in Medicina Interna è stato di 1.074, mentre 940 sono stati i ricoveri in Chirurgia d'Urgenza. Tali numeri di ricoveri sono sovrapponibili a quelli registrati negli anni 2015 e 2016 negli stessi reparti, ed analoga numerica è attesa per il corrente ed il prossimo anno. Inoltre, una valutazione retrospettiva di dati riportati in database e relativi ad un numero di 500 pazienti consecutivamente ricoverati in Medicina Interna nel corso del 2017 indica che i pazienti con alterati valori delle transaminasi e della gGT sono stati pari al 28% (140/500).

Lo studio proposto valuterà tutti i pazienti consecutivamente ricoverati nelle suddette Unità Operative di Medicina Interna e Chirurgia in un periodo di tempo di dodici mesi a partire dal primo gennaio 2019. In tutti i pazienti che presenteranno alterazioni dei valori di transaminasi e/o di gGT,

verranno ricercati gli anticorpi anti-HCV (ma anche HBsAg, anti-HBs ed anti-HBc). In analogia, detti marcatori virali verranno ricercati in tutti i soggetti ricoverati negli stessi reparti e nello stesso periodo che, pur presentando normali valori di transaminasi e gGT, dovranno essere sottoposti a procedure invasive (endoscopiche, posizionamenti di cateteri venosi centrali, pace-maker, etc). Tali soggetti rappresenteranno il gruppo di controllo dello studio.

Nei casi anti-HCV positivi sarà valutato e quantificato mediante real time PCR l'HCV RNA (COBAS Ampliprep/COBAS TaqMan HCV Quantitative test, V 2.0 Roche) e, quindi, il genotipo virale. Tali pazienti saranno quindi valutati per terapia con DAA.

Lo studio virologico-molecolare e filogenetico dei virus isolati dai suddetti pazienti prevede, previa trascrizione inversa, l'amplificazione mediante PCR delle regioni genomiche virali NS3, NS5A ed NS5B e l'analisi della loro eterogeneità nucleotidica mediante Next-Generation Sequencing (piattaforma MiSeq Illumina) e valutazione filogenetica.

Parametri utilizzati per l'analisi dei risultati del progetto

I risultati ottenuti (variabili numeriche, dati categoriali) saranno sottoposti ad analisi statistica utilizzando il *package SPSS 17.0 for Window*. Valori di $P < 0.05$ saranno considerati statisticamente significativi.

Per l'analisi dei dati di Next-Generation Sequencing le *Illumina sequencing raw reads* saranno processate utilizzando il Software Trimmomatic. Per ricostruire le sequenze di HCV consenso le reads ottenute da ciascun paziente saranno allineate, utilizzando il software BWA, con un ampio dataset di sequenze *reference* di HCV depositate in GenBank

Le sequenze consenso saranno quindi analizzate con i programmi SUPER-CAP e SAMtools. Il software MEGA 7 sarà utilizzato per effettuare l'analisi filogenetica.

Tempistica attesa per lo svolgimento del progetto

Raccolta dati pazienti: mesi dodici (12)

Elaborazione dei risultati e loro divulgazione: mesi sei (6)

Nel complesso il tempo necessario per lo svolgimento del progetto è diciotto (18) mesi.

Strategia per la divulgazione dei risultati

I risultati ottenuti dalla ricerca proposta saranno divulgati dapprima attraverso abstract da presentare a congressi nazionali ed internazionali e successivamente attraverso pubblicazioni in extenso su riviste internazionali peer reviewed.

Risorse economiche necessarie per lo svolgimento del progetto

Borsa di studio per personale dedicato al progetto	Euro 20.000,00
Reagenti di laboratorio e materiale di consumo	Euro 13.000,00
Missioni per presentazioni dati e spese congressuali	Euro 4.000,00
Pubblicazioni	Euro 3.000,00

All. B
Fellowship Program - Edizione 2018
Relazione intermedia/finale
(da inviare a: info@fellowshipprogram.it)

Titolo del progetto

Area di interesse e Settore tematico

Ente partecipante e Direttore scientifico dell'Ente

Responsabile Progetto

Co-ricercatori e relativi Enti di appartenenza

Razionale scientifico

Presentazione del progetto

Obiettivi

Metodi

Descrizione del campione studiato

Descrizione dei metodi applicati

Descrizione dell'analisi effettuata

Risultati

Discussione e possibili sviluppi

Conclusioni

Bibliografia

Strategia di divulgazione dei risultati

Pubblicazioni prodotte e presentazioni a Congressi (allegare articolo e/o abstract e/o ppt e/o poster)

Pubblicazioni "submitted"

Data

Firma

All.C

Definizioni di farmacovigilanza

Abuso: uso intenzionale eccessivo, prolungato o sporadico, di un medicinale da parte di un paziente o di un soggetto in sperimentazione clinica.

Evento avverso ("EA"): qualsiasi evento clinico indesiderato che si verifica in un paziente o in un soggetto partecipante ad una sperimentazione clinica a cui è stato somministrato un medicinale, e che non deve necessariamente avere un rapporto causale con questo trattamento. Un evento avverso (EA) può quindi essere un qualsiasi segno sfavorevole e/o non intenzionale (tra cui, per esempio, un esame di laboratorio anormale), sintomo o malattia temporalmente associato all'uso di un medicinale, considerato correlato o meno al medicinale. L' EA può anche includere complicazioni pre o post trattamento che si verificano a seguito di procedure previste dal protocollo, casi di mancata efficacia, sovradosaggio o abuso /uso improprio. Eventi preesistenti che aumentano in gravità o variano nella natura durante o in conseguenza alla partecipazione allo studio clinico devono essere considerati anch'essi eventi avversi.

Reazione avversa ("RA"): un evento clinico indesiderato (risposta non intenzionale o nociva) considerato correlato a un medicinale sperimentale o autorizzato, a prescindere dalla dose somministrata. Le reazioni avverse possono derivare da errori terapeutici, utilizzo al di fuori delle indicazioni del protocollo o dalle indicazioni terapeutiche autorizzate (uso off-label), uso improprio e abuso del prodotto, overdose o esposizione professionale.

Development Safety Update Report ("DSUR"): un report che fornisce una rivalutazione annuale delle informazioni di sicurezza raccolte nel periodo e che riassume la comprensione e la gestione corrente dei rischi potenziali identificati, descrive nuove problematiche di sicurezza che possono impattare sui soggetti arruolati nello studio clinico e fornisce un aggiornamento sullo stato di sviluppo del progetto.

Mancata Efficacia: Una situazione in cui vi è apparente fallimento del medicinale o della tecnologia medica nel determinare il beneficio previsto per l'individuo cui è destinato in una popolazione definita con un determinato problema di salute, in condizioni ideali di utilizzo. A scanso di equivoci, la mancata efficacia in uno studio clinico si riferisce ad una situazione in cui il prodotto è utilizzato in accordo alle indicazioni e all'uso autorizzati.

Errore Terapeutico: Qualsiasi errore involontario nella prescrizione, dispensazione e somministrazione di un medicinale, quando il farmaco è sotto il controllo di un operatore sanitario, di un paziente o di un consumatore.

Uso improprio: l'uso di un medicinale che è intenzionale e inadeguato e non in conformità con le indicazioni autorizzate sul prodotto.

Esposizione professionale: l'esposizione a un medicinale a seguito della propria occupazione professionale o non professionale.

Uso off-label: si riferisce alla prescrizione intenzionale del medico per uno scopo non in accordo a quanto autorizzato per indicazioni, via di somministrazione, dosaggio o popolazione (ad es. gli anziani). A scanso di equivoci, l'uso off-label non è applicabile alle sperimentazioni cliniche.

Overdose: la somministrazione di una quantità di un medicinale che, per somministrazione singola o multipla, è al di sopra della dose massima raccomandata dal protocollo o dall' etichettatura del prodotto. Le parti convengono che, nel corso di uno studio clinico, i termini del Protocollo dello studio

stesso (come approvato da tutti gli organismi competenti) possano non tenere conto dell'etichettatura del prodotto approvata a livello locale.

Gravidanza: Segnalazioni di gravidanza a seguito di esposizione materna o paterna al prodotto.

Reclami di prodotto: Reclami derivanti da eventuali deviazioni nella produzione, nel confezionamento o nella distribuzione del farmaco.

Evento avverso grave ("SAE") / Reazione avversa grave ("SAR"): un evento clinico non intenzionale che, a qualsiasi dosaggio, provoca

- a) il decesso; o
- b) mette in pericolo la vita;

NOTA: il termine "pericolo di vita" nella definizione di "grave" si riferisce ad un evento in cui il paziente era a rischio di morte al momento dell'evento, non si riferisce ad un evento che ipoteticamente potrebbe aver causato la morte se fosse stato più grave; o

- c) richiede l'ospedalizzazione o il prolungamento del ricovero in corso; o
- d) risulta in persistente o significativa disabilità/invalidità; o
- e) comporta un'anomalia congenita/difetto alla nascita; o
- f) risulta in un evento medico/reazione significativa

NOTA: evento clinicamente importante: eventi avversi che richiedono un giudizio medico-scientifico per determinare se 'l'expedite reporting' è appropriato. Tali eventi possono non essere immediatamente pericolosi per la vita o provocare la morte o ricovero ospedaliero, ma possono mettere a repentaglio la vita del paziente o possono richiedere un intervento per evitare che si verifichi uno degli altri eventi indesiderati gravi. Il giudizio medico-scientifico deve essere esercitato nel decidere se un evento è un evento clinicamente importante. Esempi di eventi clinicamente importanti comprendono il trattamento intensivo in un pronto soccorso o in casa per broncospasmo allergico, discrasie ematiche o convulsioni che non comportano il ricovero, o lo sviluppo di dipendenza da farmaco o abuso di farmaci. A scampo di equivoci, infezioni derivanti da medicinali contaminati sono considerate un evento clinicamente importante e soggetti a obblighi di 'expedite reporting'.

Segnalazioni di Situazioni particolari: Uno tra: a) Gravidanza, b) Errore terapeutico, Abuso, Uso improprio, o Overdose, c) Mancata efficacia, d) Reazioni avverse in neonati a seguito dell'esposizione da allattamento al seno, e) Reazioni avverse associate a Reclami di prodotto e f) reazioni avverse derivanti da esposizione professionale. A scampo di equivoci, ciò si riferisce a tutte le segnalazioni, comprese quelle nella popolazione pediatrica o anziana.

Inatteso: Un Ea o una RA la cui natura e/o gravità non è coerente con il termine o la descrizione utilizzata nell'investigator brochure o nell'etichetta del prodotto.

NOTA: Tale lista non è esaustiva, qualsiasi informazione di sicurezza deve essere riferita al DSPH.

All. D
Codice etico

GILEAD SCIENCES, INC. CODICE ETICO

1. Introduzione

Il Codice etico di Gilead è composto da nove (9) parti, come riportato di seguito:

1. Parte 1: Ambito e finalità del Codice
2. Parte 2: Conformità alle leggi
3. Parte 3: Leggi internazionali che regolano le attività commerciali
4. Parte 4: Conflitti di interesse
5. Parte 5: Opportunità aziendali
6. Parte 6: Conservazione di registri, record, documenti e libri contabili da parte dell'azienda: integrità finanziaria e divulgazione al pubblico
7. Parte 7: Correttezza delle trattative
8. Parte 8: Modifiche e deroghe
9. Parte 9: Procedure e standard di conformità

1. Ambito e scopo del Codice

Gilead si impegna a mantenere gli standard più elevati in termini di condotta legale ed etica. Questo Codice etico ("Codice"), che riflette le pratiche dell'azienda e i principi comportamentali a supporto di questo impegno, deve essere considerato alla luce dei valori di integrità, lavoro di squadra, responsabilità ed eccellenza di Gilead. L'azienda si aspetta che ciascun dipendente, funzionario e responsabile legga e comprenda appieno questo Codice e la relativa applicazione nell'ambito delle proprie mansioni aziendali. È inoltre richiesto il rispetto del Codice. Di conseguenza, i riferimenti nel Codice relativi ai dipendenti riguardano anche i funzionari e, ove applicabile, i dirigenti.

L'integrità e la reputazione di Gilead dipendono dall'onestà, dalla correttezza e dalla coerenza del lavoro svolto da tutti coloro che collaborano con l'azienda. Qualora fosse necessario prendere decisioni aziendali non previste dalle linee guida del Codice, ciascun dipendente deve agire con buon senso e nel rispetto dei principi etici personali. La coerenza personale rappresenta la base dell'integrità aziendale.

Compito di funzionari, manager e altri supervisor è quello di sviluppare nei dipendenti un senso di impegno in virtù non solo dei valori aziendali, ma anche di questo Codice. I supervisor sono inoltre chiamati a garantire che tutti gli agenti e fornitori rispettino gli standard previsti dal Codice quando lavorano per conto di Gilead. L'ambiente di conformità nell'area di responsabilità assegnata a ciascun supervisore sarà un fattore determinante nella valutazione della qualità della performance del soggetto. I responsabili non dovrebbero considerare le preoccupazioni etiche dei dipendenti come minacce o sfide alla propria autorità, bensì come qualsiasi altra forma di comunicazione aziendale. Tutti i dipendenti che implementano e supportano gli standard legali ed etici dell'azienda verranno riconosciuti per questo impegno nell'ambito della valutazione delle loro performance. Resta tuttavia inteso che nessun principio di questo Codice modifica il contratto di assunzione a tempo indeterminato con libertà di recesso di entrambi i contraenti applicabile a tutti i dipendenti statunitensi.

Il Codice non può certamente descrivere ogni pratica o principio associabile a una condotta etica e incentrata sull'onestà. Vengono infatti trattati — in modo non esaustivo — i comportamenti particolarmente importanti al fine di instaurare relazioni appropriate con persone e entità con le quali Gilead interagisce. Le policy Gilead riportate di seguito integrano o estendono in Codice in alcune aree e

devono pertanto essere lette contestualmente al Codice: la Policy di Insider Trading, la Policy relativa alle comunicazioni con i media e gli investitori, la Policy sul conflitto di interesse, la Policy sul Foreign Corrupt Practices Act (FCPA) e la Policy sulle procedure di complaint e non ritorsione. Per maggiori informazioni su queste policy, fare riferimento alla guida per i dipendenti.

Le azioni condotte da membri del nucleo familiare, da altri membri della famiglia, da persone conviventi ovvero dai soggetti su cui i dipendenti esercitano il controllo di voto o investimento possono determinare problemi etici nella misura in cui riguardano le attività di Gilead. Ad esempio, l'accettazione di regali inappropriati di un fornitore Gilead da parte di un membro della famiglia del dipendente può generare un conflitto di interesse e, di conseguenza, portare a una violazione del Codice attribuibile al dipendente. Al fine di garantire il rispetto dei principi previsti dal Codice, è necessario considerare non solo la condotta del dipendente, ma anche quella dei membri del suo nucleo familiare, di altri membri della famiglia, di persone conviventi ovvero altri soggetti su cui esso esercita il controllo di voto o investimento.

Gilead è disponibile a rispondere a qualsiasi domanda e risolvere ogni dubbio o questione in merito alle condotte che potrebbero determinare violazioni del Codice. Nella Sezione 9 seguente vengono descritte le risorse a disposizione dei dipendenti per garantire la conformità. I dipendenti sono tenuti a segnalare violazioni possibili o sospette del Codice da parte di altri soggetti, senza temere alcuna forma di ritorsione, secondo quanto riportato di seguito nella Sezione 9. Gilead non ammette violazioni del Codice. Nei confronti dei dipendenti che violano il Codice potranno essere intraprese azioni disciplinari, che includono la cessazione del rapporto di lavoro e, nei casi appropriati, azioni legali civili ovvero il perseguimento penale.

2. Conformità alle leggi

Il pieno rispetto delle leggi in vigore è alla base di questo Codice. Il successo di Gilead dipende dal fatto che ciascun dipendente lavora in conformità alle linee guida legali e in collaborazione con le autorità locali, nazionali e internazionali. È pertanto fondamentale comprendere i requisiti legali e normativi associati a una determinata business unit o area di responsabilità. A tale proposito, Gilead organizza sessioni di formazione per assicurarsi che tutti i dipendenti rispettino le leggi, le normative e i regolamenti applicabili in relazione della loro mansione, incluse le leggi che proibiscono il possesso di informazioni privilegiate (trattate nel dettaglio nella Policy di Insider Trading di Gilead). Gilead non si aspetta che i dipendenti memorizzino nel dettaglio leggi, normative e regolamenti in vigore, ma desidera che essi sappiano quando chiedere consiglio ad altri. Alcune delle più importanti leggi applicabili sono descritte nella guida per i dipendenti. In questa guida vengono esaminate le leggi sul lavoro in termini di pari opportunità di impiego e molestie sessuali o di altro tipo, le leggi sull'antitrust, le leggi ambientali, sulla salute e sulla sicurezza, le leggi sugli alimenti e sui farmaci, le leggi per la sicurezza relative all'insider trading, nonché le leggi anti-corrruzione relativamente alle pratiche di corruzione nei paesi stranieri. I supervisor o gli avvocati del Legal Department sono a completa disposizione dei dipendenti per rispondere a qualsiasi domanda in materia di conformità alle leggi.

Gilead non ammette l'inosservanza delle leggi applicabili. La violazione di leggi, normative e regolamenti a livello nazionale o internazionale imputabile ai dipendenti o a Gilead implica l'applicazione di sanzioni civili e/o penali. I dipendenti devono essere consapevoli che ogni loro comportamento o documento prodotto (inclusi i messaggi di posta elettronica) è soggetto a verifiche interne ed esterne, nonché ad attività di ricerca e valutazione da parte di terzi in caso di indagine governativa o controversia legale. È nell'interesse di tutti conoscere e rispettare le normative e gli obblighi etici.

3. Leggi internazionali che regolano il business

I dipendenti sono inoltre tenuti a rispettare le leggi in vigore nei paesi esteri di destinazione, nei quali si lavora o dove vengono svolti affari, incluse le leggi anti-corrruzione e le pratiche commerciali per le trattative con singoli soggetti, aziende o paesi. Il fatto che in determinati paesi alcune leggi non siano in

vigore ovvero che la relativa violazione non sia sanzionabile non verrà accettato come giustificazione per il mancato rispetto di quanto previsto. Inoltre, essendo un'azienda con sede negli Stati Uniti, Gilead si aspetta che tutti i suoi dipendenti a livello mondiale rispettino le leggi, le normative e le disposizioni statunitensi che disciplinano l'esercizio dell'attività da parte di cittadini e aziende al di fuori del territorio americano.

Queste leggi, normative e disposizioni statunitensi, che si estendono a tutte le attività dell'azienda al di fuori degli USA, includono:

- Il Foreign Corrupt Practices Act (FCPA), legge che vieta alle aziende statunitensi di effettuare pagamenti o promesse di pagamento a funzionari stranieri per ricevere trattamenti di favore allo scopo di conservare o ampliare l'attività commerciale. Questo comporta la tenuta di libri contabili sui quali registrare con precisione e in modo corretto tutte le transazioni aziendali. La Policy relativa al Foreign Corrupt Practices Act di Gilead è inclusa nella guida per i dipendenti e può essere consultata per conoscere le linee guida o maggiori dettagli a proposito;

- Le leggi statunitensi sull'embargo, le quali limitano o, in alcuni casi, vietano alle aziende, nonché alle loro filiali e ai loro dipendenti, di condurre affari in o con alcuni paesi inseriti in un elenco che viene periodicamente aggiornato - tra cui, ad esempio, Angola (embargo parziale), Birmania (Myanmar), Cuba, Iran, Iraq, Liberia (embargo parziale), Libia, Corea del Nord, Sierra Leone (embargo parziale), Sudan, Siria e Zimbabwe (embargo parziale) - ovvero con determinate aziende o persone;

- Le leggi sul controllo delle esportazioni, che limitano i viaggi verso i paesi designati ovvero vietano o limitano l'esportazione dagli Stati Uniti di merci, servizi e tecnologie in determinati paesi o a persone/entità interdette, nonché la riesportazione di merci provenienti dagli Stati Uniti dal paese di destinazione iniziale a tali paesi designati o alle persone ed entità interdette;

- Le leggi antiboicottaggio, che vietano alle aziende americane di operare in modo tale da incentivare o sostenere una pratica di commercio ristretto o boicottaggio promossa o imposta da uno stato straniero a un paese amico degli Stati Uniti o contro un cittadino americano.

In caso di dubbi sulle attività soggette a limitazione o divieto, chiedere consulenza prima di intraprendere qualsiasi azione, incluse le conferme a voce che potrebbero essere regolate da leggi internazionali.

4. Conflitti di interesse

I dipendenti sono tenuti ad evitare qualsiasi situazione o interesse che possa interferire con la propria capacità di giudizio o responsabilità nei confronti di Gilead. Benché i dipendenti siano liberi di effettuare investimenti personali, instaurare rapporti sociali e accettare omaggi aziendali, non dovranno avere alcun interesse personale che potrebbe influenzare negativamente le prestazioni associate alle responsabilità previste dalla loro mansione. Ad esempio, un conflitto di interesse può sorgere quando

- si hanno interessi finanziari che potrebbero influenzare il giudizio personale;
- si ottiene un vantaggio personale attraverso l'accesso a informazioni riservate;
- si svolgono attività personali (ad es. esperimenti scientifici personali) durante l'orario di lavoro o utilizzando le risorse di Gilead;
- si sfrutta la propria posizione all'interno dell'azienda in modo da ottenere un vantaggio personale.

Un conflitto di interesse potrebbe sorgere anche in caso di interessi personali, diretti o indiretti, nei confronti di un fornitore o cliente. Per interesse indiretto si intende l'interesse personale manifestato da un membro della famiglia del dipendente nei confronti di un fornitore o un cliente. Fare riferimento alla Policy Gilead sul conflitto di interesse inclusa nella guida per i dipendenti per un elenco delle attività che potrebbero determinare conflitti e che pertanto dovrebbero essere evitate.

In presenza di un conflitto di interesse, i dipendenti sono tenuti a comunicare la situazione al proprio responsabile, a Gregg Alton, Vice Presidente Senior e Consigliere Generale, oppure a qualsiasi altro dirigente Gilead. Gilead valuterà quindi l'effettiva esistenza di un conflitto di interesse e deciderà se il dipendente dovrà risolvere tale conflitto oppure riesaminerà l'assegnazione delle sue responsabilità al fine di eliminare tale condizione completamente. Il dipendente che riceve un'offerta di regalo o un regalo vero e proprio o qualsiasi altra proposta che possa essere interpretata al pari di un conflitto di interesse, è tenuto a informare immediatamente della situazione il proprio supervisore e il Legal Department.

5. Opportunità aziendali

I dipendenti non possono trarre vantaggio personale dalle opportunità che si presentano loro o individuate grazie alla posizione occupata o tramite l'utilizzo di beni o informazioni aziendali, a meno che non abbiano ricevuto l'autorizzazione di Gregg Alton, Vice Presidente Senior e Consigliere Generale ovvero degli avvocati del Legal Department. Anche le opportunità acquisite privatamente potrebbero essere contestabili se correlate alle linee di business esistenti o previste di Gilead. Non è possibile sfruttare la posizione occupata all'interno di Gilead ovvero i beni o le informazioni aziendali per ottenere in modo illecito un vantaggio personale e non è tanto meno possibile entrare in concorrenza con l'azienda stessa.

6. Conservazione di registri, record, documenti e libri contabili da parte dell'azienda: integrità finanziaria e divulgazione al pubblico

L'integrità dei record aziendali e la relativa pubblicazione dipende dalla validità, dalla precisione e dalla completezza delle informazioni che giustificano le voci sui libri contabili dell'azienda. Le registrazioni delle attività aziendali devono quindi essere estremamente precise e veritiere. Non è consentito registrare dati falsi o fuorvianti, sia relativi ai risultati finanziari che a quelli di test. Questi record sono alla base della gestione delle attività aziendali e sono fondamentali per garantire il rispetto degli obblighi di Gilead nei confronti di clienti, fornitori, creditori, dipendenti e altri soggetti con i quali l'azienda intrattiene rapporti d'affari. Di conseguenza, è importante che i libri contabili, i registri e tutta la documentazione dell'azienda rispecchino in modo preciso, veritiero e dettagliato lo stato patrimoniale, il conto economico e le entrate di Gilead, nonché tutte le transazioni condotte e le modifiche a livello di attività e passività.

I dati contabili vengono anche utilizzati per generare resoconti destinati al management, agli azionisti e ai creditori, oltre che alle agenzie governative. In particolare, i record contabili, insieme a quelli aziendali e ad altri dati sulle attività, vengono impiegati per la redazione di rapporti periodici e a breve termine che vengono archiviati in conformità alle normative SEC. Questi report devono fornire un quadro completo, corretto, preciso, tempestivo e comprensibile della situazione finanziaria attuale dell'azienda e dei risultati delle operazioni condotte. In caso di partecipazione alla preparazione ovvero di raccolta, fornitura o analisi delle informazioni necessarie alla preparazione e alla verifica di tali resoconti, è necessario garantire che i dati relativi alla situazione finanziaria dell'azienda siano precisi e trasparenti, e che tutti i report aziendali contengano le informazioni su Gilead importanti per gli azionisti e i potenziali investitori al fine di valutare la solidità e i rischi correlati alle attività dell'azienda e alle sue finanze, oltre che la qualità e l'integrità delle registrazioni contabili e dei dati divulgati. Inoltre:

- non è consentito intraprendere ovvero autorizzare azioni che porterebbero a una divulgazione di dati della situazione finanziaria dell'azienda non conforme ai principi di contabilità generalmente riconosciuti, nonché alle normative SEC o ad altre leggi, normative e disposizioni applicabili;
- è necessario collaborare con il Finance Department di Gilead, nonché con i ragionieri e i consulenti legali esterni, rispondendo sinceramente alle domande poste e fornendo loro informazioni complete e veritiere al fine di garantire la precisione e la completezza dei libri contabili e dei record aziendali, nonché l'archiviazione dei report in conformità alle normative SEC;

- non è consentito inserire consapevolmente (o incoraggiare altre persone a farlo) dati falsi o fuorvianti nei resoconti aziendali archiviati in conformità alle normative SEC ovvero omettere volontariamente (o incoraggiare altre persone a farlo) le informazioni necessarie affinché la divulgazione dei report aziendali avvenga in modo accurato.

I dipendenti che vengono a conoscenza del mancato rispetto degli standard previsti in relazione all'archiviazione o alla pubblicazione di informazioni false e fuorvianti ovvero che potrebbero compromettere tali attività, sono tenuti a informare immediatamente della situazione il proprio supervisore o un avvocato del Legal Department ovvero utilizzare le risorse di segnalazione descritte nella Sezione 9.

7. Correttezza delle trattative

L'obiettivo di Gilead è quello di battere la concorrenza in modo corretto e leale. I vantaggi competitivi devono essere ottenuti fornendo prodotti e servizi migliori, non attraverso pratiche commerciali illegali o che vanno contro i principi etici. Non è consentito acquisire da altri informazioni proprietarie tramite mezzi impropri, venire a conoscenza di segreti commerciali in modo illecito ovvero indurre dipendenti o ex-dipendenti di una società concorrente a divulgare informazioni riservate sull'azienda stessa, anche se a scopo di promuovere gli interessi di Gilead. Se le informazioni ottenute per errore riguardano un segreto commerciale di una determinata società o sono comunque riservate, o in caso di dubbio sulla legalità della raccolta di informazioni proposta, il dipendente deve rivolgersi al supervisore o a un avvocato del Legal Department o ancora utilizzare le risorse di segnalazione descritte nella Sezione 9.

I dipendenti sono quindi tenuti non solo ad agire correttamente nei confronti di clienti, fornitori, dipendenti e altri soggetti con i quali entrano in contatto, ma anche a non trarre vantaggio in modo sleale attraverso l'uso improprio di informazioni riservate, l'errata descrizione di un fatto ovvero l'adozione di qualsiasi altro approccio scorretto.

I dipendenti coinvolti nel processo di approvvigionamento sono tenuti a rispettare i principi di concorrenza leale relativi all'acquisto di prodotti e servizi selezionando i fornitori esclusivamente sulla base di comuni fattori commerciali, ad esempio qualità, costi, disponibilità, supporto o reputazione e non sull'ottenimento di favori speciali.

8. Modifiche e deroghe

Questo Codice può essere emendato, modificato o revocato dal Consiglio di Amministrazione sulla base di quanto previsto dagli articoli e da altre clausole del Securities Exchange Act 1934, come emendato, nonché dalle disposizioni riportate di seguito e dalle normative applicabili del NASDAQ National Market ovvero di altri sistemi di quotazione delle azioni o di altre borse dove Gilead è quotata.

9. Procedure e standard di conformità

Gilead ha adottato una Policy sulle procedure di complaint e di non ritorsione, inclusa nella guida per i dipendenti. Oltre a definire gli standard e le procedure per la segnalazione di comportamenti discutibili, questa Policy protegge il querelante, mantenendo nascosta la sua identità. Utilizzare le procedure previste da questa Policy per segnalare qualsiasi violazione sospetta del presente Codice o eventuali comportamenti contestabili.

Gilead auspica tuttavia che le segnalazioni di potenziali violazioni del Codice etico dell'azienda non rimangano anonime Gilead manterrà riservata l'identità del dipendente che segnala eventuali violazioni. I dipendenti che, in perfetta buona fede, rivelino presunti atti illeciti non dovranno temere alcuna forma di ritorsione o punizione per aver agito in tal modo, anche se la segnalazione interessa dirigenti, supervisori o altri dipendenti e dovesse alla fine rivelarsi infondata. La ritorsione da parte di manager, supervisori o altro dipendente rappresenta il presupposto per un'azione disciplinare nei loro confronti. Il fatto che un dipendente coinvolto in un'attività che genera conflitto di interesse segnali la situazione,

sarà tenuto in considerazione in sede di provvedimenti disciplinari. La mancata segnalazione di comportamenti illeciti di cui un dipendente fosse venuto a conoscenza costituisce il presupposto per un'azione disciplinare. In caso di conflitto, Gilead prenderà i provvedimenti disciplinari del caso, inclusa la cessazione del rapporto di lavoro.

Nessuna informazione contenuta nel presente Codice è fornita allo scopo di impedire ai dipendenti di segnalare al Ministero del Lavoro degli Stati Uniti, altro ente o agenzia governativa federale o statale competente, eventuali casi sospetti di attività illecita di qualsivoglia natura o problema inerente la sicurezza sul posto di lavoro, la sicurezza pubblica o la tutela ambientale; nessuna informazione è altresì fornita allo scopo di impedire ai dipendenti di prendere parte, a qualsiasi titolo, ad attività di amministrazione statale o federale, ovvero ad indagini e procedimenti giudiziari o legislativi.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MESSINA

DIPARTIMENTO DI PATOLOGIA UMANA DELL'ADULTO E DELL'ETA' EVOLUTIVA "GAETANO BARRESI"

(Direttore: Prof. Eugenio Cucinotta)

All. E

Scheda anagrafica Ente vincitore

(da reinviare compilata integralmente su carta intestata dell'Ente)

RAGIONE SOCIALE ENTE PARTECIPANTE	UNIVERSITA' DEGLI STUDI MESSINA
DIPARTIMENTO ENTE PARTECIPANTE	DIPARTIMENTO DI PATOLOGIA UMANA DELL'ADULTO E DELL'ETA' EVOLUTIVA "G. BARRESI"
INDIRIZZO	VIA CONSOLARE VALERIA AOU "G.MARTINO" PAD F - 98125 MESSINA
INDIRIZZO SEDE LEGALE (se diverso)	PIAZZA PUGLIATTI, 98122 MESSINA
CAP	98122
CITTA'	MESSINA
PROVINCIA	MESSINA
NUMERO DI TELEFONO	0902212273
NUMERO DI FAX	
PARTITA IVA	IT00724160833
CODICE FISCALE	80004070837
NOME BANCA	UNICREDIT
INDIRIZZO BANCA	VIA GARIBALDI -98100 MESSINA
AGENZIA N.	
CONTO CORRENTE	000300029177
INTESTATARIO CONTO CORRENTE	UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MESSINA
IBAN	IT 16 W 02008 16511 000300029177
ABI	02008
CAB	16511
CODICE SWIFT	UNCRITM1K66
NOME REFERENTE	Prof. Teresa Pollicino
INDIRIZZO MAIL	teresa.pollicino@unime.it

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino"

Via Consolare Valeria n. 1 - 98125 Messina

Direzione (2° piano, pad. F): Tel. 090221 2885 - E-mail: ecucinotta@unime.it

Segreteria Amministrativa (1° piano, pad. F): Tel. n° 0902212101

E-mail: dipartimento.patologiaumanadete@unime.it

Pec: dipartimento.patologiaumanadete@pec.unime.it