
Deliberazione del Direttore Generale N. 370 del 11/11/2020

Proponente: Il Direttore COMITATO ETICO

Oggetto: Studio clinico osservazionale dal titolo “Studio sull’utilizzo del farmaco (DUS) alirocumab in Europa volto a valutare l’efficacia delle raccomandazioni posologiche per evitare livelli di LDL-C molto bassi – Sanofi DUS – Numero di protocollo OBS14697 – YXA48517” - Provvedimenti

PUBBLICAZIONE

In pubblicazione dal 11/11/2020 e per il periodo prescritto dalla vigente normativa in materia (art.8 D.Lgs 14/2013, n.33 e smi)

ESECUTIVITA'

Atto immediatamente esecutivo

TRASMISSIONE

La trasmissione di copia della presente Deliberazione è effettuata al Collegio Sindacale e ai destinatari indicati nell'atto nelle modalità previste dalla normativa vigente. L'inoltro alle UU. OO. aziendali avverrà in forma digitale ai sensi degli artt. 22 e 45 D.gs. n° 82/2005 e s.m.i. e secondo il regolamento aziendale in materia.

UOC AFFARI GENERALI
Direttore Eduardo Chianese

ELENCO FIRMATARI

Gaetano Gubitosa - DIREZIONE GENERALE

Angela Annecciarico - DIREZIONE SANITARIA

Amalia Carrara - DIREZIONE AMMINISTRATIVA

Tommaso Sgueglia - COMITATO ETICO

Eduardo Chianese - UOC AFFARI GENERALI

Oggetto: Studio clinico osservazionale dal titolo “Studio sull’utilizzo del farmaco (DUS) alirocumab in Europa volto a valutare l’efficacia delle raccomandazioni posologiche per evitare livelli di LDL-C molto bassi – Sanofi DUS – Numero di protocollo OBS14697 – YXA48517” - Provvedimenti

**IL REFERENTE QUALIFICATO DELL’UFFICIO DI SEGRETERIA AFFERENTE
ALLA SEGRETERIA CENTRALE DEL COMITATO ETICO CAMPANIA NORD**

A conclusione di specifica istruttoria, descritta nella narrazione che segue e i cui atti sono custoditi presso la struttura proponente, rappresenta che ricorrono le condizioni e i presupposti giuridico-amministrativi per l’adozione del presente provvedimento, ai sensi dell’art. 2 della Legge n. 241/1990 e s.m.i. e, in qualità di responsabile del procedimento, dichiara l’insussistenza del conflitto di interessi, ai sensi dell’art. 6 bis della legge 241/90 e s.m.i.

Premesso

- **che** la Giunta Regionale della Campania con deliberazione n.16 del 23/01/2014 avente ad oggetto: “Recepimento ed esecuzione del decreto del ministero della salute 8 febbraio 2013 – Riorganizzazione e funzionamento dei comitati etici in Regione Campania”, pubblicata sul BURC n.7 del 27/01/2014, ha individuato il “Comitato Etico Campania Nord” quale competente per le attività di sperimentazione e ricerca biomedica a cui fanno riferimento le Aziende Sanitarie Locali di Avellino, Benevento e Caserta, le Case di Cura del territorio di competenza, le Aziende Ospedaliere di Rilievo Nazionale “San Giuseppe Moscati” di Avellino, “Gaetano Rummo” di Benevento e “Sant’Anna e San Sebastiano” di Caserta;

Preso atto

- **che** con deliberazioni n.478 del 11 luglio 2014, n.632 del 10 ottobre 2014 e n.670 del 14 agosto 2017, tutte dell’A.O.R.N. “San Giuseppe Moscati” di Avellino, è stato istituito e rinnovato il “Comitato Etico Campania Nord”, con sede presso la stessa A.O.R.N. “San Giuseppe Moscati” di Avellino;
- **che** questa Azienda con deliberazione n.330 del 13 novembre 2014 ha proceduto alla ratifica della costituzione e della sede del succitato comitato;

Vista

- la richiesta della CRO – IQVIA – 103, Aleksandar Stramboliyski Blvd – Sofia Tower, 8 floor – 1303 Sofia - Bulgaria, costituente parte integrante e sostanziale del presente atto, per l’effettuazione dello Studio clinico dal titolo “Studio sull’utilizzo del farmaco (DUS) alirocumab in Europa volto a valutare l’efficacia delle raccomandazioni posologiche per evitare livelli di LDL-C molto bassi – Sanofi DUS – Numero di protocollo OBS14697 – YXA48517” che individua la Dr.ssa Claudia

Deliberazione del Direttore Generale

Concilio – Dirigente medico presso l’Unità Operativa Complessa di Cardiologia Clinica a Direzione Universitaria - quale Sperimentatore;

Acquisiti

- il prescritto parere favorevole del Comitato Etico Campania Nord, costituente parte integrante e sostanziale del presente atto, espresso nella Seduta del 07.09.2020 - Registro CECN/1301, rimesso a quest’Azienda a mezzo mail dall’USC di Avellino in data 08.09.2020, relativo al protocollo di Studio in parola, previa verifica di tutta la documentazione prodotta;
- la dichiarazione di accettazione alla conduzione dello studio, resa dalla Dr.ssa Concilio in data 04.11.2020, costituente parte integrante e sostanziale del presente atto;
- la sottoscrizione del Contratto, pervenuto dalla CRO e acquisito con Prot. n. 30297/E del 17.10.2020, già firmato dallo Sperimentatore locale in data 17.10.2020, anch’esso parte integrante e sostanziale del presente atto;

Preso atto

- che per lo studio de quo e per le attività connesse non sono previsti costi e/o oneri aggiuntivi per quest’Azienda, la quale, al termine dello Studio, ripartirà il compenso definitivo che il Promotore avrà corrisposto, al netto delle spese effettivamente sostenute dalla struttura sanitaria, secondo le percentuali stabilite con atto deliberativo n. 197 del 04.11.2019, esecutivo ai sensi di legge;

Considerato

- che il citato Comitato, avendo accertato che gli adempimenti di carattere etico-amministrativi, connessi alla corretta conduzione dello studio in oggetto, sono stati formalmente assicurati, ha, unanimemente, espresso parere positivo in merito alle valutazioni etiche, riferite alle dichiarazioni di Helsinki, nonché, ove applicabili, alle raccomandazioni del Comitato Nazionale di Bioetica ed, altresì, alla valutazione scientifico-metodologica della sperimentazione, facendo riferimento alle norme di Good Clinical Practice, per le sperimentazioni dei medicinali, alla bibliografia esistente sull’argomento, come da verbale regolarmente sottoscritto dai membri partecipanti, agli atti dell’Ufficio Segreteria Centrale del Comitato medesimo;

Ritenuto

- di dover provvedere ad autorizzare la Dr.ssa Claudia Concilio – Dirigente medico presso l’Unità Operativa Complessa di Cardiologia Clinica a Direzione Universitaria, individuata quale Sperimentatore, per la conduzione dello studio clinico dal titolo “Studio sull’utilizzo del farmaco (DUS) alirocumab in Europa volto a valutare l’efficacia delle raccomandazioni posologiche per evitare livelli di LDL-C molto bassi – Sanofi DUS – Numero di protocollo OBS14697 – YXA48517”;

Deliberazione del Direttore Generale

Il presente atto, in formato digitale e firmato elettronicamente, costituisce informazione primaria ed originale ai sensi dei combinati disposti degli artt. 23-ter, 24 e 40 del D.Lgs. n. 82/2005. Eventuale riproduzione analogica, costituisce valore di copia semplice a scopo illustrativo.

Attestata

la legittimità della presente proposta, che è conforme alla vigente normativa in materia;

PROPONE

1. di autorizzare la Dr.ssa Claudia Concilio – Dirigente medico della Unità Operativa Complessa di Cardiologia Clinica a Direzione Universitaria – alla conduzione dello studio clinico dal titolo “Studio sull’utilizzo del farmaco (DUS) alirocumab in Europa volto a valutare l’efficacia delle raccomandazioni posologiche per evitare livelli di LDL-C molto bassi – Sanofi DUS – Numero di protocollo OBS14697 – YXA48517”;
2. di approvare il Contratto di conduzione della sperimentazione clinica, già sottoscritto dallo Sperimentatore locale;
3. di specificare che, per lo studio de quo e le attività connesse non sono previsti costi e/o oneri aggiuntivi per l’Azienda Ospedaliera Sant’Anna e San Sebastiano, al termine del quale l’Azienda stessa ripartirà il compenso definitivo che il Promotore avrà corrisposto, al netto delle spese effettivamente sostenute dalla struttura sanitaria, secondo le percentuali stabilite con atto deliberativo n. 197 del 04.11.2019, esecutivo ai sensi di legge;
4. di trasmettere copia del presente atto al Collegio Sindacale, ai sensi di legge, al Comitato Etico, alla UOC Cardiologia Clinica a Direzione Universitaria, alla UOC Gestione Economico-Finanziaria, alla UOC Farmacia;
5. di rendere lo stesso immediatamente eseguibile, stante il rallentamento delle procedure autorizzative imputabile alla situazione emergenziale determinata dal SARS CoV-2.

**IL REFERENTE QUALIFICATO DELL’UFFICIO DI SEGRETERIA AFFERENTE
ALLA SEGRETERIA CENTRALE DEL COMITATO ETICO CAMPANIA NORD**

Dr.Tommaso Sgueglia

Deliberazione del Direttore Generale

Il presente atto, in formato digitale e firmato elettronicamente, costituisce informazione primaria ed originale ai sensi dei combinati disposti degli artt. 23-ter, 24 e 40 del D.Lgs. n. 82/2005. Eventuale riproduzione analogica, costituisce valore di copia semplice a scopo illustrativo.

IL DIRETTORE GENERALE

Dr. Gaetano Gubitosa

nominato con D.P.G.R.C. n. 76 del 10/06/2020
insediatosi giusta deliberazione n. 1 del 11/06/2020

Vista la proposta di deliberazione che precede, a firma del Referente Qualificato (RQ) A.O.R.N. Caserta – Dr. Tommaso Sgueglia;

Acquisiti i pareri favorevoli del Direttore Sanitario e del Direttore Amministrativo sotto riportati:

Il Direttore Sanitario Dr.ssa Angela Annecchiarico _____

Il Direttore Amministrativo Avv. Amalia Carrara _____

DELIBERA

per le causali in premessa, che qui si intendono integralmente richiamate e trascritte, di prendere atto della proposta di deliberazione che precede e, per l'effetto, di:

6. di autorizzare la Dr.ssa Claudia Concilio – Dirigente medico della Unità Operativa Complessa di Cardiologia Clinica a Direzione Universitaria – alla conduzione dello studio clinico dal titolo "Studio sull'utilizzo del farmaco (DUS) alirocumab in Europa volto a valutare l'efficacia delle raccomandazioni posologiche per evitare livelli di LDL-C molto bassi – Sanofi DUS – Numero di protocollo OBS14697 – YXA48517;
- 1 di approvare il Contratto di conduzione della sperimentazione clinica, già sottoscritto dallo sperimentatore locale;
7. di specificare che, per lo studio de quo e le attività connesse non sono previsti costi e/o oneri aggiuntivi per l'Azienda Ospedaliera Sant'Anna e San Sebastiano, al termine del quale l'Azienda stessa ripartirà il compenso definitivo che il Promotore avrà corrisposto, al netto delle spese effettivamente sostenute dalla struttura sanitaria, secondo le percentuali stabilite con atto deliberativo n. 197 del 04.11.2019, esecutivo ai sensi di legge;
- 2 di trasmettere copia del presente atto al Collegio Sindacale, ai sensi di legge, al Comitato Etico, alla UOC Cardiologia Clinica a Direzione Universitaria, alla UOC Gestione Economico-Finanziaria, alla UOC Farmacia;
- 3 di rendere lo stesso immediatamente eseguibile, stante il rallentamento delle procedure autorizzative imputabile alla situazione emergenziale determinata dal SARS CoV-2.

Il Direttore Generale

Deliberazione del Direttore Generale

Il presente atto, in formato digitale e firmato elettronicamente, costituisce informazione primaria ed originale ai sensi dei combinati disposti degli artt. 23-ter, 24 e 40 del D.Lgs. n. 82/2005. Eventuale riproduzione analogica, costituisce valore di copia semplice a scopo illustrativo.



REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE
“SANT’ANNA E SAN SEBASTIANO”
CASERTA

Gaetano Gubitosa

Deliberazione del Direttore Generale

Il presente atto, in formato digitale e firmato elettronicamente, costituisce informazione primaria ed originale ai sensi dei combinati disposti degli artt. 23-ter, 24 e 40 del D.Lgs. n. 82/2005. Eventuale riproduzione analogica, costituisce valore di copia semplice a scopo illustrativo.



17/10/2020 12.50-2029600296*

Sanofi DUS_OBS14697
 Initial Submission Cover Letter
 Comitato Etico Campania Nord
 07 Jul 2020

Pagina 1 di 6

Alla Segreteria tecnico-scientifica
 A.O. S. Anna e S. Sebastiano
 Dott. Tommaso Sgueglia

Al Comitato Etico Campania Nord
 c/o A.O. "San Giuseppe Moscati" di Avellino

Allo Sperimentatore principale
 Dott. Claudia Concilio
 A.O.R.N. S. Anna e S. Sebastiano
 Dipartimento Cardo-Vascolare
 Via Palasciano - 81100 Caserta

Al Direttore Generale
 A.O.R.N. S. Anna e S. Sebastiano
 Via Palasciano - 81100 Caserta

Sofia, 07 Luglio 2020

Oggetto: Sottomissione Iniziale per l'approvazione di uno Studio non Interventistico

Titolo dello studio:	Studio sull'utilizzo del farmaco (DUS) alirocumab in Europa volto a valutare l'efficacia delle raccomandazioni posologiche per evitare livelli di LDL-C molto bassi <i>Sanofi DUS</i>
Numero di protocollo:	OBS14697 – YXA48517
Registro PAS UE:	EUPAS21314
Sponsor:	Sanofi-Aventis Recherche & Developpement ("Sanofi") 1, Avenue Pierre Brossolette 91385 Chilly Mazarin Cedex Francia
Nome del centro:	A.O.R.N. S. Anna e S. Sebastiano Dipartimento Cardo-Vascolare Via Palasciano - 81100 Caserta Italia Tel.: 0823232395 E-mail: claudiaconcilio@gmail.com

Egregio Comitato Etico,

per conto della società Sanofi, con la presente desideriamo sottomettere lo studio sopra citato.

Il medico partecipante è il Dott. Mario Crisci del Dipartimento di Cardiologia Interventistica dell’Ospedale Monaldi. Vi preghiamo di notare che, a causa della natura retrospettiva dello studio, il Coordinatore nazionale non è richiesto dal punto di vista normativo.

Questo studio di sicurezza post-autorizzazione (Post Authorization Safety Study, PASS), non interventistico, fa parte del Piano europeo di gestione del rischio per Praluent® (alirocumab) ed è stato progettato per soddisfare i requisiti dell’EMA (Agenzia europea per i medicinali). In quanto tale, il protocollo dello studio è stato sottoposto al Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza dell’UE ed è stato approvato il 12 gennaio 2018.

Trattasi di uno studio retrospettivo non interventistico. Non è richiesta alcuna procedura diagnostica o di monitoraggio integrativa. Il paziente che accetterà di partecipare a questo studio non sarà sottoposto a ulteriori procedure diagnostiche o di monitoraggio (ad esempio, non saranno prelevati campioni di sangue supplementari né verranno eseguiti ulteriori ECG). La revisione delle cartelle cliniche sarà eseguita al fine di estrarre i dati; pertanto, non è previsto alcun contatto diretto con il paziente.

L’obiettivo primario di questo studio retrospettivo sull’utilizzo del farmaco è valutare l’efficacia delle raccomandazioni posologiche di Praluent® (alirocumab) per i 3 schemi posologici approvati finora, ossia 75 mg una volta ogni due settimane, 150 mg una volta ogni due settimane e 300 mg una volta ogni 4 settimane (una volta al mese) per evitare livelli di LDL-C molto bassi. Questo studio è pianificato per essere condotto in Paesi europei e consisterebbe di 3 ondate: Germania, Regno Unito, Belgio e Paesi Bassi parteciperanno all’Ondata 1 e 2; Italia, Spagna e Austria parteciperanno all’Ondata 2. Germania è stata eliminata dall’Ondata 3.

Si prevede di arruolare un totale di circa 890 pazienti. Tuttavia, saranno arruolati in modo casuale fino a 8 pazienti per ogni medico partecipante. Se il numero di pazienti trattati dal medico è inferiore a 8, non sarà necessaria una selezione casuale. Se vi sono 2 medici di uno stesso ambulatorio/istituto che partecipano alla stessa ondata dello studio, il numero totale combinato di pazienti selezionati tra questi 2 medici sarà limitato a 10 e sarà eseguita una selezione casuale dei 10 pazienti.

Per i pazienti idonei che si ripresenteranno in ambulatorio entro 1 mese, il Modulo di consenso informato (Informed Consent Form, ICF) dovrà essere firmato e datato durante questa visita (purché i pazienti acconsentano). Tuttavia, poiché i pazienti potrebbero non visitare regolarmente il centro, i pazienti idonei che non devono ripresentarsi in ambulatorio entro 1 mese dal momento dell’attivazione del centro saranno contattati telefonicamente dal centro e rilasceranno il consenso da remoto. La procedura di rilascio del consenso da remoto è descritta in dettaglio nel documento intitolato *Istruzioni per il progetto di consenso da remoto*, allegato alla presente per la Vostra disamina. Di seguito sono elencati i documenti allegati a supporto della Vostra disamina.

Vi chiediamo cortesemente di dare conferma dell’avvenuta ricezione del presente pacchetto di presentazione completando il seguente elenco e rinviandocelo o usando qualsiasi altro mezzo appropriato in base alla Vostra procedura.

Sanofi DUS_OBS14697
Initial Submission Cover Letter
Comitato Etico Campania Nord
07 Jul 2020

Pagina 3 di 6

Desidero, inoltre, informarVi che sono il referente principale per questo studio. Chiedo, cortesemente, di inviare a me (tramite email o fax) tutta la comunicazione relativa allo studio, utilizzando i recapiti indicati sotto, in firma.

Vi preghiamo di usare il seguente indirizzo di fatturazione:

IQVIA RDS Switzerland Sàrl
Route de Pallatex 29
1162 St. Prex
Svizzera

Se è richiesta una copia cartacea della fattura, si prega di inviarla all'indirizzo riportato nella mia firma sotto.

Restiamo a Vostra disposizione per fornire eventuali ulteriori documenti o informazioni che dovessero rendersi necessari.

Distinti saluti,

Anna Asenova

Site Manager 1

Site and Patient Services

Real-World Evidence Solutions



103, Aleksandar Stamboliyski Blvd.

Sofia Tower, 8th floor

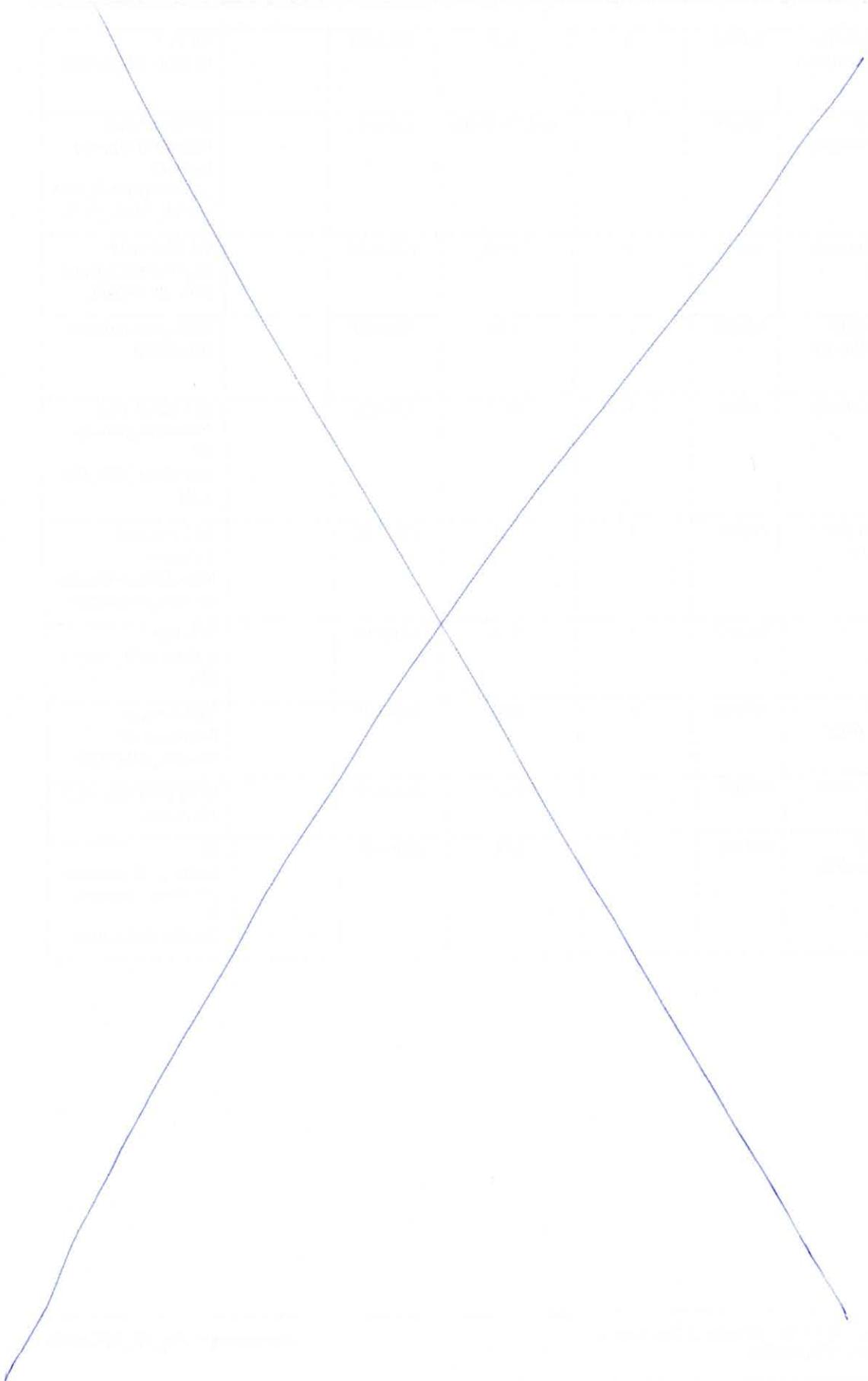
1303 Sofia

Bulgaria

O: +359 2 939 44 46 | Toll free (Italy): 800-786302 | F: +302111980302

Titolo dello studio:	Studio sull'utilizzo del farmaco (DUS) alirocumab in Europa volto a valutare l'efficacia delle raccomandazioni posologiche per evitare livelli di LDL-C molto bassi Sanofi DUS					
Cliente:	Sanofi					
Numero di protocollo:	OBS14697 – YXA48517					
Registro PAS UE:	EUPAS21314					
Nome del centro:	<i>Dr. Claudia Concilio</i> AORN "Sant'Anna e San Sebastiano"					
Documenti	Lingua	Numero di copie (Formato elettronico)	Versione	Data	Contrassegnare se presente (da compilarsi esclusivamente a cura del CE)	Nome di archiviazione su supporto elettronico
1. Lettera di presentazione	Italiano	1	N/A	07Jul20		1.0 OBS14697_Submission Cover Letter_Concilio_07Jul 2020
2. Notifica AIFA	Italiano	1	N/A	17Apr19		2.0 OBS14697 modulo AIFA nuovo studio osservazionale FINALE 17-04-2019
3. Lettera di delega dallo sponsor alla CRO	Inglese	1	N/A	13Feb19		3.0 Sanofi DUS_Power of Attorney (PoA)_28JAN19_FINAL_IT_signed_13FEB2019
4. Bozza di convenzione economica	Bilingue	1	NA	24Jun20		4.0 Sanofi_DUS_Wave3_ex-US CTA_Italy_Bilingual_Dr. Claudia Concilio_24Jun2020
5. Protocollo	Inglese	1	01	21Dec18		5.0. obs14697-16-1-1-pass-amended-protocol01-21DEC2018
6. Sinossi del protocollo	Italiano	1	01	21Dec18		6.0 OBS14697-16-1-1-pass-amended-protocol01_version2 1Dec2018 - EXTENDED SYNOPSIS_IT-IT

<i>7. Curriculum Vitae dello Sperimentatore Principale</i>	<i>Inglese</i>	<i>1</i>	<i>N/A</i>	<i>09Jun20</i>		<i>7.0 CV PI Concilio_09Jun2020</i>
<i>8. Modulo di consenso informato</i>	<i>Italiano</i>	<i>1</i>	<i>V3.0ITA(it)v1.0</i>	<i>19Mar19</i>		<i>8.0 Sanofi DUS OBS14697 Country Main ICF _v3.0ITA(it)v1.0_19Mar2019_FINAL_IT-IT</i>
<i>9. Scheda Raccolta Dati (eCRF)</i>	<i>Inglese</i>	<i>1</i>	<i>V6.0</i>	<i>27Nov19</i>		<i>9.0 2019-NOV-27_YXA48517_Bank CRFs_V6.0 FINAL</i>
<i>10. Scheda delle caratteristiche del prodotto</i>	<i>Inglese</i>	<i>1</i>	<i>N/A</i>	<i>10Jan20</i>		<i>10.0 smpc-praluent 10Jan2020</i>
<i>11. Linee guida ICF da remoto</i>	<i>Inglese</i>	<i>1</i>	<i>V1.0</i>	<i>13Apr18</i>		<i>11.0 Sanofi DUS OBS14697_Remote ICF Guidelines_V01_13Apr18</i>
<i>12. Pagina di firma del Protocollo</i>	<i>English</i>	<i>1</i>	<i>4.0</i>	<i>05Jun20</i>		<i>12.0 Protocol Signature Page_Italy_PI Claudia Concilio_05Jun2020</i>
<i>13. Lista S</i>	<i>Italiano</i>	<i>1</i>	<i>N/A</i>	<i>17Apr19</i>		<i>13.0 LIST S_OBS14697_17Apr2019</i>
<i>14. Prova di pagamento al CE</i>	<i>Italiano</i>	<i>1</i>	<i>N/A</i>	<i>07Jul20</i>		<i>14.0 Prova di Pagamento PI Concilio_07Jul2020</i>
<i>15. Lista dei centri partecipanti</i>	<i>Italiano</i>	<i>1</i>	<i>8.0</i>	<i>23Jun20</i>		<i>15.0 List of sites v8.0 23Jun2020</i>
<i>16. Modulo di Assenza di conflitto di interessi</i>	<i>Italiano</i>	<i>1</i>	<i>N/A</i>	<i>05Jun20</i>		<i>16.0 App15_Dichiarazione_Conflitto_Interessi_PI Concilio_05Jun2020</i>



Firmato
digitalmente da

NICOLA
CANTORE



SAN GIUSEPPE MOSCATI - AVELLINO
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALITÀ

C = IT

Contrada Amoretta – Città Ospedaliera - Pal. Uffici - 83100 AVELLINO

COMITATO ETICO CAMPANIA NORD
per la sperimentazione e ricerca biomedica

Sede e Ufficio di Segreteria centrale:

AZIENDA OSPEDALIERA “SAN GIUSEPPE MOSCATI” DI AVELLINO

PRESIDENTE: DR. NICOLA CANTORE

SEGRETERIA AMMINISTRATIVA TEL. 0825/203025 - CELL. 3289426451

TELEFAX 0825/203083 E-MAIL: comitatoeticoav@gmail.com

OGGETTO: VALUTAZIONE STUDIO CLINICO OSSERVAZIONALE
PROT. “OBS14697 – YXA48517”

SEDUTA 07/09/2020. REGISTRO CECN/1301

IL COMITATO ETICO CAMPANIA NORD

recepisce le linee guida, “per quanto applicabili”, dettate ai fini dell’istituzione e del funzionamento dei Comitati Etici dal D.M. 15.7.1997, dal D.M. 18.3.1998, dal D.L. 24.6.2003, dal D.M. 12.05.2006, dal Decreto 21 Dicembre 2007, dal decreto ministeriale 8 febbraio 2013 - pubblicato in G.U. n. 96 del 24 aprile 2013 -, dalla delibera della Giunta Regionale Campania n. 16 del 23/01/2014 avente ad oggetto: “Recepimento ed esecuzione del decreto del ministero della salute 8 febbraio 2013 - Riorganizzazione e funzionamento dei comitati etici in Regione Campania” - pubblicata sul burc n. 7 del 27 gennaio 2014, nonché dalle disposizioni comunitarie, nazionali e regionali che regolano le attività di sperimentazione clinica; in particolare quelle contenute nella Dichiarazione di Helsinki e le norme europee di buona pratica clinica.

Il Comitato Etico si ispira al rispetto della vita umana, così come indicato nelle Carte dei Diritti dell’Uomo, nei Codici della deontologia medica nazionale e internazionale e in particolare nella revisione corrente della Dichiarazione di Helsinki e nella Convenzione di Oviedo.

Nella sua attività il Comitato Etico Campania Nord tiene conto dei documenti del Comitato Nazionale per la Bioetica, degli organismi internazionali in materia di tutela dell’uomo negli ambiti della ricerca biomedica e della pratica clinica.

Il Comitato Etico Campania Nord, istituito con delibera n. 670 del 14/08/2017 e con delibera di integrazione n. 605 del 29/06/2020, è costituito dai componenti di cui all’Allegato del presente verbale.

Valutazione studio clinico osservazionale

Titolo dello studio:	Studio sull'utilizzo del farmaco (DUS) alirocumab in Europa volto a valutare l'efficacia delle raccomandazioni posologiche per evitare livelli di LDL-C molto bassi Sanofi DUS
Numero protocollo:	OBS14697 – YXA48517
Registro PAS UE:	EUPAS21314
Sponsor:	Sanofi-Aventis Recherche & Developpement ("Sanofi") CRO: IQVIA
Nome del centro:	A.O.R.N. S. Anna e S. Sebastiano Dipartimento Cardo-Vascolare Via Palasciano - 81100 Caserta Italia SPERIMENTATORE PRINCIPALE: DR.SSA CLAUDIA CONCILIO

DOCUMENTI ESAMINATI:

1. Lettera di presentazione
2. Notifica AIFA
3. Lettera di delega dallo sponsor alla CRO
4. Bozza di convenzione economica
5. Protocollo
6. Sinossi del protocollo
7. Curriculum Vitae dello Sperimentatore Principale
8. Modulo di consenso informato
9. Scheda Raccolta Dati (eCRF)
10. Scheda delle caratteristiche del prodotto
11. Linee guida ICF da remoto
12. Pagina di firma del Protocollo
13. Lista S
14. Prova di pagamento al CE
15. Lista dei centri partecipanti
16. Modulo di Assenza di conflitto di interessi

IL COMITATO ETICO ESPRIME PARERE FAVOREVOLE DI ETICITA'

IL PRESIDENTE
COMITATO ETICO CAMPANIA NORD
DR. NICOLA CANTORE
(FIRMA DIGITALE)

ANNOTAZIONE:

Si raccomanda di stimare la potenza dello studio in base al sample size.

IL PRESIDENTE
COMITATO ETICO CAMPANIA NORD
DR. NICOLA CANTORE
(FIRMA DIGITALE)

COMITATO ETICO CAMPANIA NORD

SEDUTA DEL 07/09/2020

23/25

NOMINATIVO	FIRMA	TIPOLOGIA	QUALIFICA
DR. NICOLA CANTORE	PRESENTE	CLINICO	EX DIRETTORE U.O.C. EMATOLOGIA CON TMO A.O.R.N. "S.G. MOSCATI" DI AVELLINO
DR. VINCENZO ROCCO	PRESENTE	CLINICO	DIRETTORE U.O.C. DI PATOLOGIA CLINICA A.O. R.N."RUMMO" DI BENEVENTO
DR. FRANCO MASCIA	PRESENTE	CLINICO	EX DIRETTORE U.O.C. DI CARDIOLOGIA D'EMERGENZA CON UNITA' Q.M. S. ANNA E.S. SEBASTIANO CASERTA
DR. ELZIARIO VARRICCHIO	PRESENTE	PEDIATRA	MEDICO SPECIALISTA IN PEDIATRIA COMITATO ETICO CAMPANIA NORD
PROF. MARIA CATERINA TURCO	PRESENTE	BIOSTATISTICO	DOCENTE FACOLTA' DI MEDICINA GIROLAMO FRANCESCO CAVOUR NORD
PROF. BRUNO D'AGOSTINO	PRESENTE	FARMACOLOGO	DOCENTE DI FARMACOLOGIA UNIVERSITA' DEGLI STUDI DEI FAMIGLI LUIGI VANVITELLI
PROF. DOMENICO DEL FORNO	PRESENTE	ESPERTO DI BIOETICA	GIA' RESP. U.O.S. SETT. ACCERT. DEL DANNO PSICOPATOLOGICO - AREA FUNZIONALE MED. LEG. DAI DI DIAGNOSTICA MORE. E FUNZ. RADIOTERAPIA - MED. LEG. DELLA O.U. FEDERICIO I IN NAPOLI
DR. MARIO DOMENICO ROSSI	PRESENTE	RAPPRESENTANTE DEL VOLONTARIATO / ASSOC. DI TUTELA DEI PAZIENTI	PRESIDENTE A.V.O. DI BENEVENTO
DR. NICOLA GUARENTE	PRESENTE	CLINICO	COMPONENTE COMMISSIONE SOCIOSANITARIA "AUDIT" REGIONE CAMPANIA
DR. NICOLA ACONE	PRESENTE	CLINICO	EX DIRETTORE U.O.C. MALATTIE INFETTIVE A.O.R.N. "S.G. MOSCATI" DI AVELLINO
DR. RAFFAELE MARFELLA	PRESENTE	CLINICO	CLINICO ESPERTO IN RELAZIONE A STUDI DI NUOVE PROCEDURE TECNICHE DIAGNOSTICHE E TERAPЕUTICHE, INVASIVE E SEMI INVASIVE
DR. FIORE CARPENTITO	PRESENTE	CLINICO	ORDINARIO DI MEDICINA INTERNA UNIVERSITA' DEGLI STUDI DELLA CAMPANIA "LUIGI VANVITELLI"
DR. LUCIANI VINCENZO	PRESENTE	CLINICO	MEDICO DI MEDICINA GENERALE E TERRITORIALE
DR. SSA ANNA DELLO STRITTO	PRESENTE	CLINICO	MEDICO DI MEDICINA GENERALE E TERRITORIALE
DR. DOMENICO TARTAGLIA	PRESENTE	FARMACISTA	DIRETTORE UOC FARMACIA OSPEDALIERA
DR. Ssa LUCIANA GIANNELLI	PRESENTE	FARMACISTA	DIRETTORE U.O.C. FARMACIA OSPEDALIERA A.O.R.N. "S.G. MOSCATI" AVELLINO
DR. Ssa CARMEN SEMENTA	PRESENTE	DIRETTORE SANITARIO	DELEGATO DEL DIRETTORE SANITARIO A.O.R.N. "S.G. MOSCATI" AVELLINO (DR. ROSARIO LANZETTA)
DR. Ssa ANGELA ANNECCHIARICO	ASSENTE	DIRETTORE SANITARIO	DIRETTORE SANITARIO A.O.R.N. "S. ANNA E.S. SEBASTIANO" CASERTA
AVV. GIORGIO SILVESTRÌ	PRESENTE	ESPERTO IN MATERIA GIURIDICA E ASSICURATIVA	EX DIRETTORE U.O.C. AFFARI GENERALI E AFFARI LEGALI A.O.R.N. "S.G. MOSCATI" AVELLINO
DR. Ssa ANNA MARIA CAIAZZA	PRESENTE	DIRETTORE SANITARIO	DELEGATO DEL DIRETTORE SANITARIO ASL CASERTA (DR. PASQUALE DI GIROLAMO FARAOONE)

DR. GIANLUCA MARINO	PRESENTE	RAPPRESENTANTE DELLE PROFESSIONI SANITARIE	DOTTORE MAGISTRALE IN SCIENZE INFERNIERISTICHE ED OSTETRICHE - ASL CE
DR. ANTONIO GASPARO	PRESENTE	RAPPRESENTANTE DELLE PROFESSIONI SANITARIE	DOTTORE MAGISTRALE IN SCIENZE INFERNIERISTICHE ED OSTETRICHE - ASL AV
DR. GAETANO GUBITOSA	ASSENTE	DIRETTORE GENERALE	COMMISSARIO STRAORDINARIO A.O.R.N. SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO CASERTA
DR. VINCENZO CASTALDO	PRESENTE	DIRETTORE GENERALE	DELEGATO DIRIGENTI: GENERALE A.O.R.N. "S.G. MOSCATI" AVELLINO (DR. RENATO PIZZUTI)
DR. AMERICO ZOTTI	PRESENTE	RAPPRESENTANTE DELLE PROFESSIONI SANITARIE	DOTTORE MAGISTRALE IN SCIENZE INFERNIERISTICHE ED OSTETRICHE - ASL BN



A.O.O. UOC Affari Generali - Ufficio Protocollo Generale
Protocollo: 0032558/I Data: 04/11/2020 20:31
Ufficio: COMITATO ETICO
Classifica:



Modello domanda per la proposta di studio osservazionale
profit × no-profit da parte dello sperimentatore

PROPOSTA DI STUDIO OSSERVAZIONALE

A)

1. TITOLO DELLO STUDIO

Studio sull'utilizzo del farmaco (DUS) alirocumab in Europa volto a valutare l'efficacia delle raccomandazioni posologiche per evitare livelli di LDL-C molto bassi
Sanofi DUS

2. IDENTIFICAZIONE DEL FARMACO (se applicabile)

Nome commerciale	Praluent®
Ditta	Sanofi – aventis groupe
Principio attivo	Alirocumab Codice ATC: C10AX14
Preparazione farmaceutica (compresse, fiale, ecc.)	Soluzione iniettabile

B)

CARATTERISTICHE DELLA RICERCA

1. Sintesi delle premesse tecniche dello studio

Questo studio di sicurezza post-autorizzazione (Post Authorization Safety Study, PASS), non interventistico, fa parte del Piano europeo di gestione del rischio per Praluent® (alirocumab) ed è stato progettato per soddisfare i requisiti dell'EMA (Agenzia europea per i medicinali). In quanto tale, il protocollo dello studio è stato sottoposto al Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza dell'UE ed è stato approvato il 12 gennaio 2018.

Razionale e contesto:

• Livelli di colesterolo delle lipoproteine a bassa densità nei pazienti trattati con Praluent®

Nel contesto di valutazione di livelli plasmatici di colesterolo delle lipoproteine a bassa densità (LDL-C) molto bassi, negli studi clinici di Praluent (nome commerciale di alirocumab), nel dossier di presentazione sono state stabilite e valutate 2 soglie:

- Una soglia di 25 mg/dl (0,65 mmol/l) basata sul documento di consenso 2008 della Fondazione American College of Cardiology e dell'American Diabetes Association (1) in cui si indica che: 1) il limite inferiore per una riduzione sicura ed efficace del colesterolo non è stato stabilito; 2) gli individui con mutazioni genetiche che provocano livelli di LDL-C molto bassi per tutta la vita sembrano non solo evitare la malattia cardiovascolare (Cardiovascular Disease, CVD) ma anche rimanere indenni da altre anomalie che potrebbero plausibilmente essere collegate ai propri livelli di colesterolo plasmatico molto bassi e 3) un livello plasmatico di 25 mg/dl (0,65 mmol/l) per l'LDL-C è stato stimato come sufficiente a fornire il fabbisogno di colesterolo periferico sulla base di colture cellulari in vitro (2).

- Una soglia di 15 mg/dl (0,39 mmol/l) è stata scelta in modo arbitrario.

Nel gruppo globale di studi di fase 2 e fase 3, un totale di 1426 (42,7%) pazienti trattati con Praluent (alirocumab) ha avuto almeno 1 valore di LDL-C < 25 mg/dl (0,65 mmol/l), compresi 839 (25,2%) pazienti con 2 valori consecutivi di LDL-C < 25 mg/dl a distanza di almeno 21 giorni. Livelli di LDL-C < 25 mg/dl (< 0,65 mmol/l) si sono verificati principalmente nello studio LTS11717 (A LUNGO TERMINE), in cui in tutti i pazienti è stata avviata e mantenuta una dose di 150 mg una volta ogni due settimane (Q2S), indipendentemente dal valore di LDL-C basale o dalla risposta al trattamento. In questo sottogruppo di pazienti non è stato osservato alcun problema di sicurezza particolare (3).

Tuttavia, a causa dei dati limitati raccolti da pazienti con livelli di LDL-C molto bassi (< 25 mg/dl) esposti a Praluent per oltre 18 mesi, "L'impatto clinico di livelli di LDL-C molto bassi per un periodo di tempo prolungato" è considerata un'informazione mancante nel Piano di gestione dei rischi (RPM) di Praluent.

2. Sintesi dei dati della letteratura già disponibili (massimo 5 referenze bibliografiche)

1. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Apr 15;51(15):1512-24.
2. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science.* 1986 Apr 4;232(4746):34-47.
3. SAR236553/REGN727-Alirocumab [Investigator's Brochure, 9th edition] Tarrytown, NJ, Chilly-Mazarin, FR; Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi-aventis Recherche & Developpement. 05 April 2016. 192 p.
4. Praluent [Summary of product characteristics]. Paris, FR: sanofi-aventis groupe; 14 Nov 2016. 69 p.

3. Obiettivo della ricerca

L'obiettivo primario di questo studio sull'utilizzo del farmaco è valutare l'efficacia delle raccomandazioni posologiche di Praluent per i 3 regimi posologici approvati finora, ossia, 75 mg una volta ogni due settimane, 150 mg una volta ogni due settimane e 300 mg una volta ogni 4 settimane per evitare livelli di LDL-C molto bassi.

L'obiettivo secondario è descrivere il modello di utilizzo di Praluent nella pratica clinica del mondo reale in relazione alle raccomandazioni posologiche riportate nell'etichettatura dei 3 regimi posologici approvati finora ossia, 75 mg una volta ogni due settimane, 150 mg una volta ogni due settimane e 300 mg una volta ogni 4 settimane per evitare livelli di LDL-C molto bassi.

4. Fase della ricerca

Fase 4

C)

Studio policentrico SI ×
N. centri: 221 in Italia

NO

N. pazienti totali: 180 in Italia

Altri centri partecipanti (nomi e sedi)

Dott. Sergio Agosti
Ospedale Civile San Giacomo Dipartimento di Cardiologia
Via Edilio Raggio 12 15067, Novi Ligure (AL) Italia

Prof. Claudio Ferri
Ospedale San Salvatore Dipartimento MeSVA
Via Petrini 67100 Coppito (L'Aquila) Italia

Dott. Alessandro Sciahbasi
Ospedale Sandro Pertini
UOC Cardiologia – Via dei Monti Tiburtini 385- 00157 (Roma) Italia

Dott.ssa Gabriella
Malfatto Istituto Auxologico Italiano
IRCCS Ospedale San Luca Scienze Cardiologiche, Neurologiche eMetaboliche
Piazzale Brescia 20 20149 -Milano Italia

Dott. Carmine Mazzone
Ospedale Maggiore
S.C. CARDIOVASCOLARE
DIP.CARDIOTORACOVASCOLARE
Via Slapater 9 34100- Trieste Italia

Dott.ssa Giulia Russo

Ospedale Maggiore
S.C. CARDIOVASCOLARE
DIP.CARDIOTORACOVASCOLARE
Via Slapater 9 34100- Trieste Italia

Dott.ssa Denti Licia
Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma
Via Gramsci, 14 43126 – Parma Italia

Dott. Vinci Pierandrea
Ospedale di Cattinara
DAI -Istituto di Clinica Medica ASUITS Trieste
Strada di Fiume 447 34149 Trieste Italia

Dott.ssa Marina Alimento
IRCCS Centro Cardiologico Monzino
UO Scompenso,
Cardiologia Clinica e Riabilitativa,
Via Parea 4 20139 Milano - Italia

Dott. Giuseppe Ando
Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico G. Martino
Via Consolare Valeria 1 98125 Messina - Italia

Dott. Claudio Bilato
Ospedali dell'Ovest Vicentino
Via del Parco 1 36071 Arzignano Vicenza - Italia

Dott. Vincenzo Capuano
Ospedale "Gaetano Fucito"
U.O.C. Cardiologia e UTIC
Corso Umberto 1 85125 – Mercato S. Severino (SA)

Prof. Federico Guerra
Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona
Dipartimento di Scienze Cardiovascolari
Via Conca, 71 60126 Ancona Italia

Prof. Carlo Gaudio
Policlinico Umberto I
Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche Anestesiologiche e Cardiovascolari
Viale del Policlinico 155 00161 Roma Italia

Dott. Mauro Scanferlato
P.O. Portogruaro Venezia
Dip. Medicina
via Piemonte 1 30026 Portogruaro (VE) Italia

Dott.sa Laura Adelaide Dalla Vecchia
IRCCS ICS MAUGERI
Dipartimento MEDICO-RIABILITATIVO
Via CAMALDOLI 29138 Milano (MI) Italia

Dott. Gavino Casu
Ospedale San Francesco
UOC Cardiologia

Via Mannironi 1 08100 Nuoro (NU) Italia

Dott.sa Maria Mattioli

Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma

UOC Cardiologia - SSD Coordinamento attività specialistiche cardiologiche ambulatoriali

Via Gramsci, 14 43126 Parma Italia

Dott. Mario Crisci

Ospedale Monaldi

Cardiologia interventistica

Via L. Bianchi 41 80131 Napoli Italia

Dott.ssa Claudia Concilio

Azienda Ospedaliera Sant'anna e San Sebastiano

Dipartimento Cardio-Vascolare

Via Ferdinando Palasciano 81100 – Caserta

Dott. Antonino Nicosia

Ospedale Giovanni Paolo II

Dipartimento cardio-neuro-vascolare

c.da Cisternazza 97100 - Ragusa

Dott. Daniele Nassiacos

ASST Valle OLona - PO Saronno

UO SC Cardiologia

P.Le Borella, 1 21047 - Saronno

D)

Coordinatore della ricerca policentrica	NON APPLICABILE
Istituto di appartenenza	
Sede	

E)

1. Struttura presso cui si svolge la ricerca

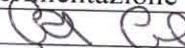
Dott.ssa Claudia Concilio

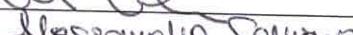
Azienda Ospedaliera Sant'anna e San Sebastiano

Dipartimento Cardio-Vascolare

Via Ferdinando Palasciano 81100 – Caserta

2. Responsabile e partecipanti alla sperimentazione (nomi, ruoli e firme)

Dr.ssa Claudia Concilio (PI) 

Dr.ssa Alessandra Schiavo (Sub -I) 

Dr Fabio Fimiani (SC)

3. Nome del monitor organizzativo della sperimentazione

Anna Asenova

4. Nome del responsabile della struttura nella quale si svolge la sperimentazione

Dr.ssa Claudia Concilio

F)

N. previsione pazienti arruolati localmente: 8

Pazienti ricoverati: SI NO Ambulatoriali: SI NO Entrambi: SI NO

E' previsto il calcolo del campione: SI NO

E' descritta un'analisi statistica: SI NO Se SI con quale(i) metodo(i)

G)

CRITERI DI AMMISSIONE ALLO STUDIO

Criteri di inclusione

Potranno partecipare a questo studio i medici che soddisfano il seguente criterio di inclusione:

01. Almeno una prescrizione iniziale di Praluent durante il periodo di ammissibilità.

I pazienti idonei per la raccolta retrospettiva dei dati saranno quelli che soddisfano i seguenti criteri:

02. Avviato con Praluent a seguito di una prima prescrizione durante il periodo di ammissibilità.

03. Consenso informato scritto firmato

CRITERI DI ESCLUSIONE DALLO STUDIO (SINTESI)

Criteri di esclusione

I medici che soddisfano uno o più dei seguenti criteri di esclusione saranno esclusi da questo studio:

01. Hanno partecipato a studi clinici randomizzati con Praluent (alirocumab).

02. Hanno partecipato a una precedente ondata di questo studio.

I pazienti che soddisfano uno o più dei seguenti criteri di esclusione saranno esclusi da questo studio:

03. Hanno partecipato a studi clinici randomizzati con Praluent (alirocumab).

04. Cartella clinica non recuperabile, vuota o mancante.

H)

DURATA PREVISTA DELLO STUDIO: 3 anni

PRESUMIBILE DATA D'INIZIO: Novembre 2020

I)

CONSENSO INFORMATO (OBBLIGATORIO) Scritto SI NO

L)

Sezione amministrativa

1. Stima del costo presunto della ricerca suddiviso in:

a - oneri aggiuntivi per l'Ente (ad es., esami non di routine, ecc.)

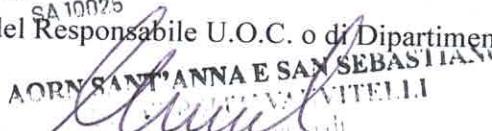
b - compensi per gli sperimentatori, specificando se la ricerca viene eseguita fuori o dentro l'orario di lavoro.

Se fuori orario: indicare l'impegno orario presunto: _____

2. Proposte di utilizzazione della somma resa disponibile

Firma del Responsabile della sperimentazione e dei Collaboratori consenzienti


A.O.R.N. Sant'Anna e San Sebastiano
CASERTA
U.O.C. Cardiologia Clinica
a Direzione Universitaria con UTIC
Dott.ssa Claudio Concilio
SA 10025

Nulla Osta del Responsabile U.O.C. o di Dipartimento

AORN SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
Giovanna Vitelli
Scienze Cardiologiche - Nucoduri
U.O.C. di Cardiologia Clinica e
Direzione Universitaria
Direttore: Prof. Paolo CALABRO'

INSTITUTION CONTRACT

CONTRATTO ENTE

This contract ("the Contract") is made by and among:

The Azienda Ospedaliera "Sant' Anna e San Sebastiano" di Caserta, Fiscal Code and VAT n. 2201130610, having its registered office in Via Ferdinando Palasciano, 81100 Caserta in the person of his legal representative Dr. Gaetano Gubitoda – General Director, domiciled for the post at the head office

Il presente contratto (di seguito "il Contratto") è stipulato da e tra:

Azienda Ospedaliera "Sant' Anna e San Sebastiano" di Caserta, Codice Fiscale e Partita IVA n. 2201130610, con sede in Via Ferdinando Palasciano, 81100 Caserta, nella persona del legale rappresentante Dr Gaetano Gubitosa – Direttore Generale, domiciliato per la carica presso la sede

Hereinafter the "**INSTITUTION**"

Di seguito "**ENTE**",

AND

E

IQVIA RDS Switzerland Sàrl, having its registered office at Route de Pallatex 29, 1162 St-Prex, Switzerland,

IQVIA RDS Switzerland Sàrl, con sede legale in Route de Pallatex 29, 1162 St-Prex, Svizzera,

Hereinafter "**CRO**"

Di seguito la "**CRO**"

the INSTITUTION and CRO are hereinafter individually referred to as a "**Party**" or collectively referred to as the "**Parties**".

l'ENTE e la CRO sono qui di seguito indicati singolarmente come la "**Parte**" o collettivamente come le "**Parti**".

WITNESSETH:

SI ATTESTA QUANTO SEGUE:

Sanofi-Aventis Recherche & Developpement, a French corporation having its Head Office at 1, avenue Pierre Brossolette – 91385 CHILLY MAZARIN Cedex, FRANCE (« SAR&D ») (hereinafter the "**SPONSOR**") is sponsoring a multi-center study (hereinafter the "**Study**") to evaluate alirocumab in accordance with the following protocol and its amendments Protocol Number **OBS14697**, entitled, " **A drug utilization study (DUS) of alirocumab in Europe to assess the effectiveness of the dosing recommendation to avoid very low LDL-C levels**" (hereinafter the "**Protocol**" which term shall include any amendments made to the Protocol from time to time).

PREMESSO CHE, Sanofi Aventis, Ricerca e Sviluppo, una società francese con sede principale in 1, avenue Pierre Brossolette – 91385 CHILLY MAZARIN Cedex (FRANCE) (« SAR&D ») (di seguito lo "**SPONSOR**") sta promuovendo uno studio multicentrico (di seguito lo "**Studio**") volto a valutare alirocumab in conformità al seguente protocollo e ai relativi emendamenti Numero di protocollo **OBS14697**, intitolato " **Studio sull'utilizzo del farmaco (DUS) alirocumab in Europa** volto a valutare l'efficacia delle raccomandazioni posologiche per evitare livelli di LDL-C molto bassi(di seguito, il "**Protocollo**", il cui termine includerà eventuali modifiche apportate al Protocollo di volta in volta).

WHEREAS, the SPONSOR has entered into an agreement with CRO under which it has

PREMESSO CHE lo SPONSOR ha stipulato un accordo con la CRO con il



entrusted the latter with the negotiation and execution of clinical trials agreements with sites/institutions participating in the Study.

WHEREAS, CRO represents and warrants that it has all necessary authority to enter into this Contract and that SPONSOR has authorized CRO to agree to the SPONSOR's obligations specified herein on SPONSOR's behalf.

WHEREAS, the SPONSOR may also conduct substudies as part of the overall Study and all references to the Study shall include any substudies that are conducted on the participating patients and the references to the Protocol shall include any protocols related to such substudies.

WHEREAS, the INSTITUTION and the INVESTIGATOR having each received and reviewed the Protocol for the Study to evaluate their interest in participating in the Study, wish to participate in the Study and undertakes that they have sufficient authority, competence and experience in clinical trials, along with the necessary infrastructure and technical means to perform the Study,

In consideration of the undertakings and commitments set forth herein, the Parties agree to enter into the Contract, which provisions shall apply in compliance with those of the Protocol.

ARTICLE 1 - PROTOCOL

The Study shall be performed in strict compliance with the Protocol, as is submitted to the relevant Independent Ethic Committee (« IEC/IRB ») for favorable opinion/ approval and as amended from time to time thereafter. A copy of the Protocol has been provided and signed by the INVESTIGATOR.

A.O.R.N.
Any amendment to the Protocol shall be notified to the relevant IEC/IRB according to local

quale ha affidato a quest'ultima la negoziazione e l'esecuzione di accordi di sperimentazione clinica con i centri/gli istituti che partecipano allo Studio.

PREMESSO CHE la CRO dichiara e garantisce di avere l'autorità necessaria per stipulare il Contratto e che lo SPONSOR ha autorizzato la CRO ad accettare gli obblighi dello SPONSOR qui specificati a nome dello SPONSOR.

PREMESSO CHE lo SPONSOR potrà anche eseguire sottostudi come parte dello Studio complessivo e tutti i riferimenti allo Studio includeranno eventuali sottostudi eseguiti sui pazienti partecipanti, così come i riferimenti al Protocollo includeranno i protocolli relativi ai sottostudi.

PREMESSO CHE, l'ENTE e lo SPERIMENTATORE, avendo entrambi ricevuto e preso visione del Protocollo dello Studio per valutare il loro interesse a partecipare allo Studio, desiderano partecipare allo Studio e confermano di avere l'autorità, la competenza e l'esperienza nelle sperimentazioni cliniche sufficienti, nonché le infrastrutture e i mezzi tecnici necessari all'esecuzione dello Studio.

In considerazione delle promesse e degli impegni contenuti nella presente scrittura le Parti accettano di stipulare il Contratto, le cui disposizioni si applicheranno in conformità a quelle del Protocollo.

ARTICOLO 1 - PROTOCOLLO

Lo Studio verrà eseguito in stretta conformità al Protocollo, come sopposto per l'opinione favorevole/ l'approvazione da parte del relativo Comitato Etico Indipendente ("CE indipendente") incluse le successive modifiche. Una copia del Protocollo è stata fornita e firmata dallo SPERIMENTATORE.

Le modifiche al Protocollo devono essere comunicate al relativo CE indipendente

regulations. All terms of the Protocol and any further amendments to the Protocol are incorporated hereunder and are part of the Contract.

To the extent that there may be any inconsistency between this Contract and the Protocol, this Contract shall control, except with respect to medical or clinical matters for which the Protocol shall take precedence.

ARTICLE 2 - STUDY SITE

The Study shall be performed at the **INSTITUTION**(hereafter the « **Study Site**»). The INVESTIGATOR and the INSTITUTION hereby represents warrants and covenants that they will obtain and maintain any necessary authorization from the representatives of the Study Site.

For the avoidance of doubt, the sums paid under Exhibit A of the Contract include global compensation for the performance of the Study carried out at the Study Site,, including but not limited to the costs of the Collaborators (as defined in article 5.2).

ARTICLE 3 – COMPLIANCE

3.1 The Study shall be performed in accordance with (i) the Protocol (ii) all applicable laws, rules and regulations (iii) the Guideline for Good Clinical Practice of the International Council on Harmonization (hereinafter the « ICH – GCP »), (iv) the Declaration of Helsinki, as amended and all applicable amendments laid down by the World Medical Assemblies, and (v) the specific procedures provided by the SPONSOR applicable for conducting the Study.

3.2 The INVESTIGATOR and the INSTITUTION shall ensure that all procedures defined in the Protocol are complied with, so that all data coming from the Study Site are reliable and have been processed correctly.

come previsto dalla regolamentazione locale. Tutti i termini del Protocollo e qualsiasi successiva modifica al Protocollo sono inclusi nel presente Contratto e sono parte dello stesso.

In caso di contraddizioni tra il Contratto e il Protocollo, prevorrà il Contratto, con l'esclusione delle questioni mediche o cliniche per cui avrà precedenza il Protocollo.

ARTICOLO 2 - CENTRO DELLO STUDIO

Lo Studio sarà eseguito presso l'ENTE (di seguito il "Centro dello studio"). Lo SPERIMENTATORE e l'ENTE dichiarano, garantiscono e si impegnano a ottenere e mantenere tutte le autorizzazioni necessarie dai rappresentanti del Centro dello Studio.

Per fugare ogni dubbio, gli importi previsti dall'Allegato A al Contratto includono l'indennità globale per l'esecuzione dello Studio presso il Centro dello Studio, compresi, a titolo non esaustivo, i costi dei collaboratori (come descritti nell'articolo 5.2).

ARTICOLO 3 - CONFORMITÀ

3.1 Lo Studio dovrà essere eseguito come previsto (i) dal Protocollo, (ii) da tutte le leggi, regole e regolamenti vigenti, (iii) dalle Linee guida della buona pratica clinica (GCP) del Consiglio internazionale sull'armonizzazione (ICH) (di seguito "**ICH – GCP**"), (iv) dalla Dichiarazione di Helsinki e sue modifiche e da tutte le modifiche applicabili emesse dalle Assemblee dell'Associazione medica mondiale e (v) dalle procedure specifiche fornite dallo SPONSOR applicabili per l'esecuzione dello Studio.

3.2 Lo SPERIMENTATORE e l'ENTE
dovranno garantire che tutte le procedure definite nel Protocollo siano rispettate, in modo che tutti i dati provenienti dal Centro dello Studio risultino affidabili e siano stati

(especially the randomization lists, and the blind character of the Study as the case may be) and will ensure that the content of the case report form (CRF) /electronic case report form (e-CRF) will accurately reflect source documents.

3.3 The INVESTIGATOR shall and the INSTITUTION shall ensure the INVESTIGATOR submits CRF/eCRFs to the SPONSOR.

The INVESTIGATOR and any Collaborator (as such term is defined in article 5.2) will be trained by CRO with respect to the use of CRF/eCRFs. Before the training process, the INVESTIGATOR and each Collaborator shall sign an acknowledgment agreement which shall contain statements of understanding and acceptance of their obligations regarding the CRF/eCRF process.

ARTICLE 4 - TERM

This Contract is being entered into force on its last date of signature (hereinafter the "**Effective Date**"). The Contract shall expire upon receipt by the SPONSOR of all data generated under this Contract and after completion of the close-out visit.

The Parties estimate that the whole Study will take approximately 12 months from the first visit of the first Patient (as defined below) to the last visit of the last Patient. The Study duration can be modified upon written notice from SPONSOR and CRO.

ARTICLE 5 - ITEMS SUPPLIED BY THE SPONSOR

5.1 SPONSOR (or its designee) shall provide the INVESTIGATOR and/or the INSTITUTION with all necessary information, documents and materials, including but not limited to:

Template – 10 October 2018
Study version date : 30 January 2020
Site version date : 28 September 2020

trattati correttamente (in particolare gli elenchi della randomizzazione e la forma in cieco dello Studio, a seconda dei casi) e faranno in modo che il contenuto della scheda raccolta dati ("CRF")/scheda raccolta dati elettronica ("e-CRF") rifletta accuratamente i documenti originali.

3.3 Lo SPERIMENTATORE e l'ENTE si impegnano a garantire l'invio da parte dello SPERIMENTATORE delle CRF/e-CRF allo SPONSOR.

Lo SPERIMENTATORE e qualsiasi collaboratore (come meglio definiti nell'articolo 5.2) verranno formati dalla CRO sull'uso delle CRF/e-CRF. Prima della procedura di formazione, lo SPERIMENTATORE e ogni Collaboratore firmeranno una dichiarazione in cui indicheranno di aver compreso e accettato i propri obblighi riguardanti la procedura delle CRF/eCRF.

ARTICOLO 4 - TERMINE

Il presente Contratto entra in vigore a partire dalla data di apposizione dell'ultima delle firme (di seguito "**Data di decorrenza**"). Il Contratto terminerà su ricezione da parte dello SPONSOR di tutti i dati generati in virtù del presente Contratto e dopo il completamento della visita di chiusura.

Le Parti stimano che la durata dello Studio sarà di circa 12 mesi a partire dalla prima visita del primo paziente (come di seguito definito) fino all'ultima visita dell'ultimo paziente. La durata dello Studio può essere modificata con notifica scritta da parte dello SPONSOR e della CRO.

ARTICOLO 5 - ARTICOLI FORNITI DALLO SPONSOR

5.1 Lo SPONSOR (o il suo incaricato) fornirà allo SPERIMENTATORE e/o all'ENTE tutte le informazioni, i documenti e i materiali necessari, inclusi a titolo non esaustivo:

- the Protocol,
- the CRF/e-CRF

- il Protocollo;
- le CRF/e-CRF.

5.2 The INVESTIGATOR, the Collaborators and the INSTITUTION shall use the information and documents provided by the SPONSOR, solely for the purpose of the Study or to fulfill their own regulatory obligations, to the exclusion of any use for their own or for a third party's benefit.

For the purpose of the Contract, the term "**Collaborators**" shall mean any person involved in the Study including but not limited to associates, sub-investigators, biologists, assistants and nurses.

Unless otherwise instructed by the SPONSOR or required by applicable laws and regulations, the information and documents shall, upon completion of the Study be returned to the SPONSOR or put at its disposal for removal.

The INSTITUTION and/or INVESTIGATOR shall bind the Collaborators with obligations at least as stringent as those provided for in the Contract. Therefore, the INSTITUTION and/or INVESTIGATOR shall be held liable should any of the Collaborators fail to comply with any of the obligations provided for in this Contract.

ARTICLE 6- PATIENTS RECRUITMENT

6.1

The INVESTIGATOR has estimated that he/she can recruit a maximum of 8 Patients (the "**Patients**"), within 5 months. This target of recruitment can be increased or decreased only upon written notice from the SPONSOR or CRO.

The INVESTIGATOR undertakes to comply with the Sponsor's or CRO's instructions in regards to the Patient recruitment target.

6.2 Especially in case of multicenter studies, the SPONSOR reserves the right to

5.2 Lo SPERIMENTATORE, i collaboratori e l'ENTE utilizzeranno le informazioni e i documenti forniti dallo SPONSOR solo per gli obiettivi dello Studio o per adempiere agli obblighi normativi e comunque non a proprio beneficio o a beneficio di terzi.

Per gli scopi del Contratto, il termine "**Collaboratori**" indica ogni persona coinvolta nello Studio inclusi, a titolo non esaustivo, soci, co-sperimentatori, biologi, assistenti e infermieri.

Se non altrimenti richiesto dallo SPONSOR o previsto dalle leggi e dai regolamenti vigenti, al termine dello Studio le informazioni e i documenti verranno restituiti allo SPONSOR o messi a sua disposizione per il trasferimento.

L'ENTE e/o lo SPERIMENTATORE si impegnano a vincolare i collaboratori con obblighi non meno rigorosi di quelli previsti nel Contratto. Pertanto l'ENTE e/o lo SPERIMENTATORE saranno ritenuti responsabili nel caso in cui i collaboratori non osservassero gli obblighi previsti dal presente Contratto.

ARTICOLO 6 - ARRUOLAMENTO DEI PAZIENTI

6.1

Lo SPERIMENTATORE ha stimato di poter arruolare un massimo di 8 Pazienti (i "**Pazienti**"), nel termine di 5 mesi. Tale obiettivo di arruolamento può essere aumentato o diminuito solo previa notifica scritta da parte dello SPONSOR o della CRO.

Lo SPERIMENTATORE si impegna a osservare le istruzioni dello SPONSOR o della CRO in merito all'obiettivo di arruolamento dei pazienti.

6.2 Specialmente nel caso di studi multicentrici, lo SPONSOR si riserva il



request the INVESTIGATOR to limit the recruitment of further Patients or cease the recruitment, notably in case the global recruitment target for the Study has been reached. In such case, the SPONSOR and/or CRO shall notify the INVESTIGATOR he has to stop the recruitment of any patient who has not yet signed informed consent. The INVESTIGATOR shall upon receipt of such notice immediately stop further recruitment of Patients. Payments shall only be made according to the number of Patients recruited up to the date of receipt of the notice. CRO or the SPONSOR will not take any responsibility and make any payment for the Patients recruited after this date

diritto di chiedere allo SPERIMENTATORE di limitare o cessare l'arruolamento di ulteriori pazienti, in particolare nel caso in cui sia stato raggiunto l'obiettivo di arruolamento globale per lo Studio. In tal caso, lo SPONSOR e/o la CRO dovranno informare lo SPERIMENTATORE della necessità di interrompere l'arruolamento dei pazienti che non abbiano ancora firmato il consenso informato. Lo SPERIMENTATORE, al ricevimento di tale notifica, dovrà interrompere immediatamente l'ulteriore arruolamento dei pazienti. I pagamenti saranno effettuati solo in base al numero di pazienti arruolati alla data di ricevimento della notifica. La CRO o lo SPONSOR non si assume alcuna responsabilità e non effettuerà alcun pagamento per i pazienti arruolati dopo tale data.

ARTICLE 7 - CONSENT OF THE PATIENTS

Before any Patient's participation in the Study, the INVESTIGATOR shall fully inform any Patient and/or, as the case may be, his/her legal representative, in language understandable to them, of all pertinent aspects of the Study.

The INVESTIGATOR shall ensure that all Patients participating in the Study and/or their legal representative (i) have received a copy of the Patient informed consent form, and (ii) have expressed their prior consent by signing the informed consent form, without the undue influence or coercion of any person directly involved in the Study, and only after having been duly informed.

ARTICOLO 7 - CONSENSO DEI PAZIENTI

Prima di qualsiasi partecipazione dei pazienti allo Studio, lo SPERIMENTATORE fornirà informazioni complete sugli aspetti riguardanti lo Studio a tutti i pazienti e/o, a seconda dei casi, ai relativi rappresentanti legali, in un linguaggio comprensibile agli stessi.

Lo SPERIMENTATORE si impegna a garantire che tutti i pazienti partecipanti allo Studio e/o i loro rappresentanti legali (i) abbiano ricevuto copia del Modulo di consenso informato del paziente e (ii) abbiano espresso anticipatamente il loro consenso firmando il Modulo di consenso informato, senza impropria influenza o coercizione da parte di qualsiasi soggetto direttamente coinvolto nello Studio e solo dopo aver ricevuto le dovute informazioni.

ARTICLE 8 - MONITORING OF THE STUDY

8.1 CRO will appoint monitor(s), bound by a professional confidentiality obligation, who will work with the INVESTIGATOR and the INSTITUTION to ensure proper conduct of the Study (hereinafter the « **Monitor(s)** »).

ARTICOLO 8 - MONITORAGGIO DELLO STUDIO

8.1 La CRO incaricherà uno o più responsabili del monitoraggio, vincolati da obblighi di riservatezza professionale, che lavoreranno con lo SPERIMENTATORE e con l'ENTE per assicurare la corretta

esecuzione dello Studio (di seguito "Responsabile del monitoraggio").

8.2 The Monitor shall be entitled to visit the Study Site and be regularly informed about the performance of the Study and shall collect all the documents and information about the Study in accordance with the Protocol and the ICH-GCP. He/she shall have access to all records on the Patients and all information pertaining to the Study, as well as, copies thereof, if needed.

8.2 Il Responsabile del monitoraggio sarà autorizzato a visitare il Centro dello Studio e sarà regolarmente informato sull'esecuzione dello Studio; raccoglierà inoltre tutta la documentazione relativa allo Studio come previsto dal Protocollo e dalla ICH-GCP. Avrà accesso a tutti i dati dei pazienti e a tutte le informazioni relative allo Studio e alle relative copie, ove necessario.

ARTICLE 9 - DUTY OF INFORMATION

The INVESTIGATOR shall and the INSTITUTION shall ensure the INVESTIGATOR immediately informs the SPONSOR of any serious adverse event or other adverse events as defined in the Protocol.

ARTICOLO 9 - DOVERE DI INFORMAZIONE

Lo SPERIMENTATORE e l'ENTE dovranno garantire che lo SPERIMENTATORE informi immediatamente lo SPONSOR di qualsiasi evento avverso grave o di altri eventi avversi come definito nel Protocollo.

ARTICLE 10 - FINANCIAL TERMS AND CONDITIONS

10.1 As consideration for the proper performance by the INVESTIGATOR and the INSTITUTION of their obligations under the Contract, CRO shall pay and/or reimburse on behalf of SPONSOR the INSTITUTION in compliance with the payment terms defined in Exhibit A. [INVESTIGATOR and/or the INSTITUTION] shall be responsible for reimbursing any Study Site costs with the amount set forth in the Exhibit A.

10.1 In considerazione della corretta esecuzione da parte dello SPERIMENTATORE e dell'ENTE dei propri obblighi previsti dal Contratto, la CRO pagherà e/o rimborserà per conto dello SPONSOR, l'ENTE in conformità ai termini di pagamento definiti nell'Allegato A. L'ENTE sarà responsabile per il rimborso di tutti i costi del Centro, secondo gli importi indicati nell'Allegato A.

10.2 The INSTITUTION will bear the responsibility for the declaration of these sums and for the payment of all taxes and social contributions on the fees received hereunder.

10.2 L'Ente sarà responsabile per la dichiarazione di tali somme e per il pagamento di tutte le imposte e i contributi sociali sugli importi ricevuti in virtù del presente accordo.

10.3 Once payments set forth in Exhibit A are made, SPONSOR or CRO shall have no further obligation toward the INVESTIGATOR and/or the INSTITUTION.

10.3 Al saldo dei pagamenti indicati nell'Allegato A, lo SPONSOR o la CRO non avrà ulteriori obblighi nei confronti dello SPERIMENTATORE e/o dell'ENTE.

10.4 Patient is considered as having completed the Study when he/she has completed the specified Study period, and has been evaluated as per the Protocol. It is

10.4 Si considera che il paziente avrà terminato lo Studio quando avrà completato il periodo di Studio specificato e sarà stato sottoposto alla valutazione prevista dal

A.O.R.N.
SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
CAGLIARI
CCM ITALIA ETICA CAMPANIA NORD
Il Referente Qualificato: Dr. Tommaso Sgueglia

understood and agreed that no reimbursement will be provided for patients who are randomized into the Study and do not conform to the Protocol's inclusion and exclusion criteria or for whom serious deviations from the Protocol are made. If Patients are enrolled in the Study but haven't completed it, the amount to be paid will be calculated according to the fees of the visits actually performed by this Patient. No payment will be made for an ineligible Patient incorrectly randomized into the Study or in case the Patient did not complete the Study due to negligence, malpractice, breach of Protocol, willfully wrong act or omission on the part of the INVESTIGATOR and/or INSTITUTION.

Protocollo. Resta inteso che non verrà fornito alcun rimborso per i pazienti che siano stati randomizzati nello Studio senza essere conformi ai criteri di inclusione ed esclusione previsti dal Protocollo o per cui siano state fatte gravi deviazioni rispetto al Protocollo. Per i pazienti arruolati nello Studio ma che non abbiano completato lo stesso, l'importo pagato verrà calcolato in base agli importi delle visite effettivamente eseguite sul paziente. Nessun pagamento verrà effettuato per eventuali pazienti non idonei che siano stati incorrettamente randomizzati nello Studio o per i pazienti che non abbiano completato lo Studio per negligenza, colpa o violazione del Protocollo, atto doloso od omissione attribuibile allo SPERIMENTATORE e/o all'ENTE.

10.5 SPONSOR provides funding for this Study. SPONSOR has undertaken to provide CRO with funds sufficient for CRO to make payments to the the INSTITUTION in accordance with the terms of this Contract. Notwithstanding anything in this Contract which may be construed to the contrary, all payments to be made by CRO under this Contract shall be contingent on CRO's actual receipt of such payment amounts from the SPONSOR.

10.5 Lo SPONSOR si fa carico dei fondi necessari allo Studio. Lo SPONSOR si è impegnato a fornire alla CRO fondi sufficienti affinché la CRO possa effettuare i pagamenti all' ENTE come previsto dai termini del presente Contratto. Fatto salvo quanto diversamente disposto nel presente Contratto, tutti i pagamenti previsti da parte della CRO ai sensi del presente Contratto saranno subordinati alla effettiva ricezione, da parte della CRO, di tali importi dovuti dallo SPONSOR.

ARTICLE 11 - CONFIDENTIALITY AND RESTRICTED USE

11.1 All information disclosed or provided by the SPONSOR and/or CRO or produced during the Study, including but not limited to the Protocol and CRF/e-CRF, the results obtained during the course of the Study, the financial terms of the Contract (hereafter the « Confidential Information »), is confidential. The INVESTIGATOR and the INSTITUTION agree to keep confidential and not to disclose the Confidential Information to any third party without the prior written approval of the SPONSOR. The INVESTIGATOR and the INSTITUTION shall use the Confidential Information solely for the purposes of the Study.

ARTICOLO 11 - RISERVATEZZA E LIMITAZIONI D'USO

11.1 Tutte le informazioni divulgate o fornite dallo SPONSOR e/o dalla CRO o prodotte durante lo Studio, inclusi a titolo non esaustivo il Protocollo, le CRF/e-CRF, i risultati ottenuti durante lo Studio, le condizioni economiche del Contratto (di seguito le "Informazioni riservate"), sono riservate. Lo SPERIMENTATORE e l'ENTE si impegnano a mantenere riservate e a non divulgare le Informazioni riservate a terzi senza previa autorizzazione scritta da parte dello SPONSOR. Lo SPERIMENTATORE e l'ENTE useranno le Informazioni riservate solo per gli obiettivi dello Studio.

11.2 Confidential Information shall not include information that: (1) is at the time of disclosure, or thereafter becomes, publicly available through no fault of INVESTIGATOR or INSTITUTION; (2) is disclosed to INVESTIGATOR or to INSTITUTION by a third party entitled to disclose such information in a non-confidential manner; (3) is known to INVESTIGATOR or to INSTITUTION prior to disclosure under this Contract, as shown by INVESTIGATOR's or INSTITUTION's prior written records; (4) can be documented to have been independently developed by Study Site's personnel without reliance on Confidential Information; or (5) is required by applicable law to be disclosed, provided that INVESTIGATOR or INSTITUTION gives SPONSOR prompt notice of such fact so that it may obtain a protective order or other appropriate remedy concerning any such disclosure, cooperate fully with SPONSOR in connection with its efforts to obtain any such order or other remedy, and disclose, where disclosure is necessary, only the information legally required to be disclosed.

11.3 The obligations of confidentiality and restricted use contained herein are applicable during the term of the Contract and shall survive for 10 (ten) years from its date of termination, whether by expiration or by early termination.

ARTICLE 12 - RECORD RETENTION

The INVESTIGATOR and the INSTITUTION through the Study Site shall retain and preserve one (1) copy of the study file containing the essential documents related to the Study and records generated during the Study ("Study File") for the longest of the two following periods (the «Retention Period»):

11.2 Le informazioni riservate non includeranno informazioni che: (1) al momento della divulgazione, o in seguito alla stessa, siano pubblicamente disponibili non a causa dello SPERIMENTATORE o dell'ENTE; (2) siano state comunicate allo SPERIMENTATORE o all'ENTE da soggetti terzi autorizzati a divulgare tali informazioni in modo non riservato; (3) siano note allo SPERIMENTATORE o all'ENTE prima della divulgazione ai sensi del presente Contratto, come dimostrato dai rapporti scritti precedenti dello SPERIMENTATORE o dell'ENTE; (4) siano state indipendentemente sviluppate dal personale del Centro dello Studio, come dimostrato dallo stesso, indipendentemente dalle Informazioni riservate; o (5) debbano essere divulgate ai sensi della normativa vigente, sempre che lo SPERIMENTATORE o l'ENTE abbia comunicato tempestivamente allo SPONSOR tale requisito per l'ottenimento di un ordine protettivo o di un rimedio adeguato in merito a tale divulgazione, abbia offerto piena collaborazione allo SPONSOR in relazione ai suoi sforzi tesi all'ottenimento di tale ordine o rimedio, e abbia divulgato, laddove la divulgazione sia obbligatoria, solo le informazioni richieste dalla legge.

11.3 Gli obblighi di riservatezza e le limitazioni d'uso qui previsti sono applicabili durante il periodo contrattuale e rimarranno in vigore per 10 (dieci) anni dalla data di risoluzione dello stesso, sia essa anticipata o meno.

ARTICOLO 12 - CONSERVAZIONE DELLA DOCUMENTAZIONE

Lo SPERIMENTATORE e l'ENTE, tramite il Centro dello studio, conserveranno e preserveranno una (1) copia dell'archivio dello studio contenente la documentazione essenziale correlata allo Studio e i documenti generati durante lo Studio ("Archivio dello Studio") per il più lungo dei due seguenti periodi (il "Periodo di

A.O.R.N.
SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
C.C.M.TATO ETICO COMPAGNIA NORD
II Referente Qualificato Dr. Tommaso Squeglia



- twenty-five (25) years after the signature of the final Study report or,
- such longer period as required by applicable regulatory requirements.

If during the Retention Period, the INSTITUTION is no longer able to retain the Study File due to exceptional circumstances (such as bankruptcy), the INSTITUTION shall contact the SPONSOR to organize the transfer of the Study File to the SPONSOR's designee at SPONSOR's expense.

Following the Retention Period, the INVESTIGATOR and/or the INSTITUTION are responsible to dispose of the Study File according to the applicable regulations.

Patient medical records shall be retained in compliance with local regulations

conservazione"):

- twenty-five (25) years after the signature of the final Study report or,
- such longer period as required by applicable regulatory requirements.

Se durante il Periodo di conservazione, l'ENTE non è più in grado di conservare l'Archivio dello Studio a causa di circostanze eccezionali (come la bancarotta), l'ENTE dovrà contattare lo SPONSOR per organizzare il trasferimento dell'Archivio dello Studio all'incaricato dello SPONSOR, a spese dello SPONSOR.

Trascorso il Periodo di conservazione, lo SPERIMENTATORE e/o l'ENTE sono responsabili dello smaltimento dell'Archivio dello Studio in conformità alle normative applicabili.

Le cartelle cliniche dei pazienti dovranno essere conservate in conformità alle normative locali.

ARTICLE 13 - DATA PROTECTION

13.1 The INVESTIGATOR, the INSTITUTION, the CRO and SPONSOR shall comply with all applicable laws and regulations related to the protection of such data, by taking appropriate measures as required to safeguard and prevent unlawful access to these data by a third party. The INVESTIGATOR, the INSTITUTION, the CRO and SPONSOR will in particular protect the privacy of the Patients.

Notwithstanding the above, the aforementioned Personal Data may be communicated or disclosed to a regulatory authority or on a public repository as required by applicable regulations on the conduct of clinical trials and/or transparency.

13.2 INSTITUTION shall Inform the INVESTIGATOR and the Collaborators that:

ARTICOLO 13 - PROTEZIONE DEI DATI

13.1 Lo SPERIMENTATORE, l'ENTE, la CRO e lo SPONSOR si conformeranno alle leggi e normative in vigore relative alla protezione di tali dati adottando le misure adeguate richieste per tutelare e prevenire un accesso illegale a questi dati da parte di terzi. Lo SPERIMENTATORE, l'ENTE, la CRO e lo SPONSOR proteggeranno in particolare la privacy dei pazienti.

Fermo restando quanto sopra, i Dati personali sopra citati possono essere comunicati o divulgati a un'autorità regolatoria o su archivi pubblici, come richiesto dalle normative in vigore sulla conduzione di sperimentazioni cliniche e/o sulla trasparenza.

13.2 L'ENTE deve informare lo SPERIMENTATORE e i Collaboratori del

- Their personal data may be communicated to (i) SPONSOR, its affiliates, CRO and their partners and service providers involved in the conduct of the Study, and (ii) any Regulatory Authorities to comply with legal or regulatory requirements or judicial or administrative orders.
- They will not be able to request from SPONSOR to stop processing their personal data in the framework of the Study.
- Their personal data may be transferred towards entities located outside the Economic European Area, in countries where the legislation does not necessarily offer the same level of data protection or in countries not recognized by the European Commission as offering an adequate level of protection. In order to adequately protect their personal data, those transfers are safeguarded by SPONSOR in accordance with the requirement of European law including notably: (i) the standard contractual clauses of the European Commission for transfers towards our partners or service providers and (ii) Sanofi's Binding Corporate Rules for intra-group transfers.
- In accordance with the rights granted to them by law, they are entitled to: (i) Access by simple request to their personal data; (ii) to request a rectification of their personal data if such is inaccurate, incomplete or obsolete; (iii) Should a difficulty arise, they can send an information request directly to Sanofi Data Protection Officer (iv) They can also lodge a complaint with Sanofi lead authority, the "Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés" or to any competent local Regulatory Authority.

13.3 Sanofi Data Protection Officer contact address is: Sanofi DPO - 54 rue La Boétie - 75008 PARIS – France (to contact SPONSOR by email, visit sanofi.com or send email to the Study Monitor).

fatto che:

- I loro dati personali possono essere comunicati (i) allo SPONSOR, le sue affiliate, la CRO e i loro partner e fornitori di servizi nella conduzione dello Studio e (ii) a qualsiasi Autorità regolatoria per conformarsi ai requisiti legali o normativi o alle disposizioni giudiziarie o amministrative.
- Non potranno chiedere allo SPONSOR di interrompere il trattamento dei loro dati personali nell'ambito dello Studio.
- I loro dati personali possono essere trasferiti a entità che si trovano al di fuori dello Spazio Economico Europeo, in Paesi in cui la legislazione non offre necessariamente lo stesso livello di protezione dei dati o in Paesi che secondo la Commissione Europea non offrono un livello di protezione adeguato. Al fine di proteggere in modo adeguato i loro dati personali, questi trasferimenti sono tutelati dallo SPONSOR in conformità con i requisiti della legislazione europea, incluso in particolare: (i) le clausole contrattuali standard della Commissione europea sul trasferimento verso i nostri partner o fornitori di servizi e (ii) le regole vincolanti aziendali di Sanofi per i trasferimenti intragruppo.
- In conformità con i diritti a loro garantiti dalla legge, sono autorizzati a: (i) accedere tramite semplice richiesta ai loro dati personali; (ii) richiedere una rettifica dei loro dati se sono imprecisi, incompleti od obsoleti; (iii) in caso di difficoltà, possono inviare una richiesta di informazioni direttamente al Responsabile della protezione dei dati di Sanofi; (iv) possono inoltre presentare un reclamo all'autorità principale di Sanofi, la "Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés" o qualsiasi autorità regolatoria locale competente.

13.3 Il Responsabile della protezione dei dati di Sanofi è: Sanofi DPO – 54 rue de La Boétie – 75008 PARIS – Francia (per contattare lo SPONSOR via mail, recarsi sul sito sanofi.com o inviare un'e-mail al Responsabile del monitoraggio dello Studio).

A.O.R.E.
A.O.R.E SAN SEBASTIÃO
CASERTA
COMITATO ETICO CAMPOVIE NORD
Il Referente Qualificato dr. Tommaso Scuglia

ARTICLE 14 - PUBLICATIONS AND COMMUNICATIONS

14.1 The INVESTIGATOR and the INSTITUTION undertake not to make any publication or release pertaining to the Study and/or results of the Study without SPONSOR's prior written consent, being understood that the SPONSOR will not unreasonably withhold its approval.

As the Study is being conducted at multiple sites, the INVESTIGATOR and the INSTITUTION agree that, consistent with scientific standards, first presentation or publication of the results of the Study shall be made only as part of a publication of the results obtained by all sites performing the Protocol.

However, if no multicenter publication has occurred within twelve (12) months following the completion of this Study at all sites, the INVESTIGATOR and the INSTITUTION shall have the right to publish or present independently the results of this Study subject to the review procedure set forth herein.

The INVESTIGATOR and the INSTITUTION shall provide the SPONSOR with a copy of any such presentation or publication derived from the Study for review and comment at least thirty (30) days in advance of any presentation or submission for publication. In addition, if requested by the SPONSOR, any presentation or submission for publication shall be delayed for a limited time, not to exceed ninety (90) days, to allow for filing of a patent application or such other measures as the SPONSOR deems appropriate to establish and preserve its proprietary rights.

14.2 The INVESTIGATOR and the INSTITUTION shall not use the name(s) of the

ARTICOLO 14 - PUBBLICAZIONI E COMUNICAZIONI

14.1 Lo SPERIMENTATORE e l'ENTE si impegnano a non effettuare alcuna pubblicazione o comunicazione riguardante lo Studio e/o i risultati dello Studio, senza il previo consenso scritto da parte dello SPONSOR, fermo restando che lo SPONSOR non negherà irragionevolmente la propria approvazione.

Poiché lo Studio viene condotto presso più centri, lo SPERIMENTATORE e l'ENTE convengono che, coerentemente agli standard scientifici, la prima presentazione o la pubblicazione dei risultati dello Studio debba essere effettuata esclusivamente come parte di una pubblicazione dei risultati ottenuti da tutti i centri che aderiscono al Protocollo.

Tuttavia, se non sarà stata fatta alcuna pubblicazione multicentrica nei dodici (12) mesi successivi al completamento del presente Studio presso tutti i centri, lo SPERIMENTATORE e l'ENTE avranno il diritto di pubblicare o presentare in modo indipendente i risultati relativi ai soggetti in Studio alla procedura di revisione qui stabilita.

Lo SPERIMENTATORE e l'ENTE dovranno fornire allo SPONSOR una copia di tale eventuale presentazione o pubblicazione derivata dallo Studio, per revisione e commento, almeno trenta (30) giorni prima di qualsiasi presentazione o trasmissione per la pubblicazione. Inoltre, se richiesto dallo SPONSOR, qualsiasi presentazione o trasmissione per la pubblicazione verrà ritardata per un periodo limitato, che non superi i novanta (90) giorni, per permettere il deposito di una domanda di brevetto o altra azione ritenuta idonea dallo SPONSOR per rivendicare e proteggere i propri diritti di proprietà intellettuale.

14.2 Lo SPERIMENTATORE e l'ENTE non utilizzeranno il/i nome/i dello

SPONSOR and/or of its employees in advertising or promotional material or publication without the prior written consent of the SPONSOR. The SPONSOR shall not use the name(s) of the INVESTIGATOR, the INSTITUTION and/or the Collaborators in advertising or promotional material or publication without having received their prior written consent(s).

14.3 The SPONSOR has the right at any time to publish the results of the Study.

ARTICLE 15 - PROPERTY RIGHTS

15.1 All information, documents, materials (hereinafter collectively "Information") provided by the SPONSOR are and shall remain the sole and exclusive property of the SPONSOR or its designee

The INVESTIGATOR and INSTITUTION shall not and shall cause the Collaborators not to mention any Confidential Information in any application for a patent or any other intellectual property rights whatsoever.

15.2 All the results, data, documents, discoveries and inventions which arise directly or indirectly from the Study in any form, shall be the immediate and exclusive property of the SPONSOR or its designee. For this purpose, the INVESTIGATOR, and the INSTITUTION presently assign and warrant Collaborators will assign to the SPONSOR (or its designee) all intellectual property rights (including all patents, copyrights, databases and any application or right to apply for registration of any of those rights) which may arise directly or indirectly from the Study and all existing or future materials created in relation to the Study.

15.3 The SPONSOR may use or exploit all the results at its own discretion, without any limitation to its property right (territory, field, continuance...), and without any additional payment. The SPONSOR shall be under no

SPONSOR e/o dei suoi dipendenti all'interno di materiali promozionali o pubblicitari né li pubblicheranno senza previo consenso scritto da parte dello SPONSOR. Lo SPONSOR non utilizzerà il/i nome/i dello SPERIMENTATORE, dell'ENTE e/o dei collaboratori all'interno di materiali promozionali o pubblicitari né li pubblicherà senza previo consenso scritto da parte dello SPONSOR.

14.3 Lo SPONSOR ha il diritto di pubblicare in qualsiasi momento i risultati dello Studio.

ARTICOLO 15 - DIRITTI DI PROPRIETÀ

15.1 Tutte le informazioni, i documenti e i materiali (di seguito unitamente denominati "Informazioni") forniti dallo SPONSOR sono e saranno di esclusiva proprietà dello SPONSOR o dei suoi incaricati

Lo SPERIMENTATORE e l'ENTE non dovranno, e non dovranno chiedere ai propri collaboratori di menzionare alcuna Informazione riservata in nessuna domanda di brevetto o in nessun altro diritto di proprietà intellettuale di alcun tipo.

15.2 Tutti i risultati, dati, documenti, scoperte e invenzioni direttamente o indirettamente derivanti dallo Studio in qualsiasi forma, saranno di immediata ed esclusiva proprietà dello SPONSOR o dei suoi incaricati. A questo scopo lo SPERIMENTATORE e l'ENTE sin d'ora cedono, e garantiscono la cessione da parte dei collaboratori, allo SPONSOR (o al suo incaricato) tutti i diritti di proprietà intellettuale (inclusi tutti i brevetti, diritti d'autore, banche dati e qualsiasi applicazione o diritto per la richiesta di registrazione di uno qualsiasi di tali diritti) che possano derivare direttamente o indirettamente dallo Studio e tutti i materiali esistenti o futuri creati in relazione allo stesso.

15.3 Lo SPONSOR potrà usare o sfruttare tutti i risultati a sua esclusiva discrezione, senza limitazione alcuna ai propri diritti di proprietà intellettuale (territorio, campo, durata...) e senza alcun

A.O.R.N.
SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
CASSIBETTA
COMITATO ETICO COMPAGNA NORD
Il Referente Qualificato di Torino e Seguglia



obligation to patent, develop, market or otherwise use the results of the Study, issued under this Contract.

15.4 As the case may be, the INVESTIGATOR, the INSTITUTION and/or the Collaborators shall provide all assistance required by the SPONSOR, at the SPONSOR's expense, for obtaining and defending any patent, including signature of all legal documents.

ARTICLE 16 - LIABILITY - INDEMNIFICATION - INSURANCE

16.1 SPONSOR has subscribed to a liability insurance policy to cover its liability as required by applicable law. CRO will provide the INVESTIGATOR and/or the INSTITUTION with a copy of SPONSOR's certificate of insurance in the countries where this document is required.

16.2 Notwithstanding the subscription by the SPONSOR to a liability insurance policy as provided above, the INVESTIGATOR and the INSTITUTION shall subscribe to or maintain their own liability insurance policy to cover their liability under this Agreement.

pagamento aggiuntivo. Lo SPONSOR non ha nessun obbligo di brevettare, sviluppare, commercializzare o altrimenti utilizzare i risultati dello Studio, ai sensi del presente Contratto.

15.4 Come di volta in volta necessario, lo SPERIMENTATORE, l'ENTE e/o i collaboratori forniranno allo SPONSOR tutta l'assistenza richiesta, con relativi costi a carico dello SPONSOR, per l'ottenimento e la difesa di qualsiasi brevetto, inclusa la firma di tutti i documenti legali.

ARTICOLO 16 - RESPONSABILITÀ - INDENNIZZO – ASSICURAZIONE

16.1 Lo SPONSOR ha stipulato una polizza di responsabilità civile per la copertura richiesta dalla legge vigente. La CRO fornirà allo SPERIMENTATORE e/o all'ENTE una copia del certificato di assicurazione dello SPONSOR nei Paesi in cui è richiesto tale documento.

16.2 A prescindere dalla sottoscrizione da parte dello SPONSOR di una polizza di responsabilità civile come sopra descritta, lo SPERIMENTATORE e l'ENTE sono tenuti a sottoscrivere o mantenere la propria polizza di responsabilità civile a copertura delle proprie responsabilità ai sensi del presente Contratto.

ARTICLE 17 - AUDITS AND INSPECTIONS

17.1 For the purpose of ensuring compliance with the Protocol, Good Clinical Practice, applicable regulatory requirements and Anti-Bribery Provisions (as defined in Article 21.2 below), the INVESTIGATOR and the INSTITUTION shall permit investigations and audits by or on behalf of the SPONSOR, subject to the provisions below, and inspections by any health or regulatory authority, including but not limited to European Medicines Agency and U.S. Food and Drug Administration ("Regulatory Authorities"). The INVESTIGATOR and the INSTITUTION shall prepare for the aforementioned investigations, audits and

ARTICOLO 17 - CONTROLLI E ISPEZIONI

17.1 Allo scopo di garantire la conformità con il Protocollo, la Buona pratica clinica, i requisiti normativi applicabili e le norme Anti-corruzione (come definito nell'Articolo 21.2 di seguito), lo SPERIMENTATORE e l'ENTE dovranno consentire controlli e ispezioni da parte o per conto dello SPONSOR, in conformità alle disposizioni di seguito, e ispezioni da parte di qualsiasi stato di salute o autorità regolatoria, tra cui, a titolo non esaustivo, l'Agenzia europea per i medicinali e l'Ente statunitense preposto alla tutela di alimenti e farmaci ("Autorità regolatoria"). Lo

inspections in case where they are informed in advance, and shall make their best efforts to facilitate their conduct.

17.2 Upon prior notice, the INVESTIGATOR and the INSTITUTION shall give access to the SPONSOR or CRO (or their appointed representatives), during normal business hours and at SPONSOR's own reasonable expense, to the facilities in which the Study has been performed for the conduct by SPONSOR or CRO (or their appointed representatives) of an investigation and/or audit of said facilities.

The INVESTIGATOR agrees to allow the auditors and/or inspectors to have direct access to his/her Study records, to Patients files and to any other records (but only to the extent that these relate to the performance of his/her obligations under this Contract) for review, being understood that this personnel is bound by professional secrecy, and as such will not disclose any personal identity or personal medical information.

17.3 As soon as the INVESTIGATOR and/or the INSTITUTION is notified of an inspection by any Regulatory Authorities which is related to the Study or may affect its conduct, they shall, to the extent permitted by applicable regulations or the relevant Authorities (i) promptly inform the SPONSOR or CRO of the inspection (ii) prepare for such inspections in collaboration with the SPONSOR or CRO, (iii) provide in advance the SPONSOR or CRO, for review and comment, with any draft of written answer to a question of an Regulatory Authority, (iv) authorize the SPONSOR and CRO to participate to the aforementioned inspections, (v) provide the SPONSOR or CRO with a copy of any and all documents given to, sent or collected by the Regulatory Authorities in the framework of said inspections, and (vi) provide the SPONSOR or CRO with any reports, result or analyses issued by the Regulatory Authorities in the framework of said inspections.

SPERIMENTATORE e l'ENTE dovranno prepararsi per le summenzionate indagini, controlli e ispezioni nel caso in cui ne vengano informati anticipatamente e faranno del proprio meglio per facilitare la loro conduzione.

17.2 Con previa comunicazione, lo SPERIMENTATORE e l'ENTE daranno accesso allo SPONSOR o alla CRO (o ai loro rappresentanti incaricati), nel normale orario di lavoro e ai costi ragionevoli sostenuti dallo SPONSOR, alle strutture in cui viene eseguito lo Studio, affinché questi possano eseguire un'ispezione e/o un controllo delle suddette strutture.

Lo SPERIMENTATORE accetta di permettere ai soggetti incaricati del controllo e/o dell'ispezione l'accesso diretto alla documentazione dello Studio, alle cartelle dei pazienti e a qualsiasi altra documentazione (ma solo nei limiti in cui siano connessi all'esecuzione dei rispettivi obblighi previsti dal presente Contratto) per la revisione, fermo restando che tali soggetti siano vincolati dal segreto professionale e pertanto non divulgheranno alcuna identità o informazione medica personale.

17.3 Non appena lo SPERIMENTATORE e/o l'ENTE ricevono l'avviso di un'ispezione da parte di una qualsiasi Autorità regolatoria associata allo Studio o che potrebbe influenzarne la conduzione, essi dovranno, nella misura consentita dalle normative applicabili o dalle autorità pertinenti (i) informare tempestivamente lo SPONSOR o la CRO dell'ispezione, (ii) prepararsi per tali ispezioni in collaborazione con lo SPONSOR o la CRO, (iii) fornire in anticipo allo SPONSOR o alla CRO, per revisione e commenti, qualsiasi bozza di risposta scritta a una domanda di un'autorità regolatoria, (iv) autorizzare lo SPONSOR e la CRO a partecipare a tali ispezioni, (v) fornire allo SPONSOR o alla CRO una copia di tutti i documenti consegnati, inviati o raccolti dalle Autorità regolatoria nel quadro di tali ispezioni, e (vi) fornire allo SPONSOR o alla CRO eventuali relazioni, risultati o analisi.

forniti dalle Autorità regolatoria nel quadro di tali ispezioni.

17.4 The INVESTIGATOR and the INSTITUTION shall take appropriate measures required by the SPONSOR or CRO to take corrective actions without delay in order to solve all problems found during the audits, investigations or inspections.

17.5 It is expressly agreed between the Parties that the SPONSOR will not compensate the INVESTIGATOR and/or INSTITUTION for the audits, investigations and inspections and that the assistance and availability of the INVESTIGATOR or the INSTITUTION for said audits, investigations and inspections is included in the amount mentioned in Exhibit A.

17.6 The rights and obligations under this Section shall remain in effect for fifteen (15) years after the end of the Study.

ARTICLE 18 - TERMINATION OF THE CONTRACT

This Contract may be terminated: (1) by a joint decision of the INVESTIGATOR and INSTITUTION upon thirty (30) days prior written notice if Study Site, INSTITUTION or INVESTIGATOR for any reason becomes unable to perform or complete this Study; or (2) by CRO or SPONSOR upon written notice.

In the event this Contract is terminated, CRO will be responsible for compensating INVESTIGATOR and/or the INSTITUTION for activities effectively performed hereunder at the Contract effective termination date in accordance with the terms of this Contract and reasonable non-cancellable expenses incurred prior to notice of termination if such expenses were required under the Protocol and listed in Exhibit A. Any funds paid in advance will be prorated and any excess funds shall be returned by the INVESTIGATOR and/or INSTITUTION, as applicable, to CRO. No later than ninety (90) days after the completion or early termination of

17.4 Lo SPERIMENTATORE e l'ENTE dovranno adottare immediatamente le misure correttive necessarie richieste dallo SPONSOR o dalla CRO al fine di risolvere tutti i problemi riscontrati durante i controlli, le indagini o le ispezioni.

17.5 Le Parti convengono espressamente che lo SPONSOR non rimborserà lo SPERIMENTATORE e/o l'ENTE per i controlli, le indagini e le ispezioni e che l'assistenza e la disponibilità dello SPERIMENTATORE o dell'ENTE per i controlli e le ispezioni saranno incluse negli importi citati nell'Allegato A.

17.6 I diritti e gli obblighi descritti in questa Sezione rimarranno in vigore per quindici (15) anni dal completamento dello Studio.

ARTICOLO 18 - RISOLUZIONE DEL CONTRATTO

Il Contratto potrebbe essere risolto: (1) con decisione congiunta da parte dello SPERIMENTATORE e dell'ENTE con preavviso di trenta (30) giorni nel caso in cui il Centro dello Studio, l'ENTE o lo SPERIMENTATORE per qualsiasi ragione non siano più in grado di eseguire o completare lo Studio; o (2) dalla CRO o dallo SPONSOR con preavviso scritto.

In caso di risoluzione del presente Contratto, la CRO sarà responsabile della compensazione allo SPERIMENTATORE e/o all'ENTE delle attività effettivamente svolte in virtù del presente Contratto alla data di risoluzione del presente Contratto, conformemente ai termini ivi contenuti, e delle spese ragionevoli non cancellabili sostenute prima della notifica di risoluzione se tali spese erano previste dal Protocollo ed elencate nell'Allegato A. I fondi pagati anticipatamente verranno ripartiti proporzionalmente ed eventuali fondi in esubero saranno restituiti dallo

the Contract, the INVESTIGATOR shall provide SPONSOR with all Study documentation and materials as per SPONSOR's or CRO's instructions and in accordance with applicable laws and regulations

SPERIMENTATORE e/o dall'ENTE, come applicabile, alla CRO. Non oltre i novanta (90) giorni dalla data di conclusione o risoluzione anticipata del Contratto, lo SPERIMENTATORE fornirà allo SPONSOR tutta la documentazione dello Studio e i materiali secondo le istruzioni ricevute dallo SPONSOR o dalla CRO e conformemente alle leggi e ai regolamenti vigenti

The terms and conditions of sections 3, 11, 13, 14, 15, 16, 19 shall survive the expiration or earlier termination of this Contract.

I termini e le condizioni delle sezioni 3, 11, 13, 14, 15, 16, 19 sopravvivranno alla conclusione o risoluzione anticipata del presente Contratto.

ARTICLE 19 - DEBARMENT AND SENTENCING FOR MALPRACTICE

The INVESTIGATOR and the INSTITUTION represent and warrants that neither INVESTIGATOR nor any Collaborators involved in conducting the Study, has been debarred, excluded, disqualified or restricted in their ability to practice medicine, participate in a clinical trial/research, or perform services in connection with the evaluation of a pharmaceutical product under any laws, regulations or professional code of conduct including without limitation United States 21 U.S.C. §335a and 21 CFR §312.70.

ARTICOLO 19 - INTERDIZIONE E CONDANNA PER NEGLIGENZA

Lo SPERIMENTATORE e l'ENTE dichiarano e garantiscono che né lo SPERIMENTATORE né i suoi collaboratori coinvolti nell'esecuzione dello Studio sono stati interdetti, esclusi, squalificati o limitati in relazione alla pratica medica, alla partecipazione a sperimentazioni/ricerche cliniche o all'esecuzione di servizi connessi alla valutazione di prodotti farmaceutici secondo qualsivoglia legge, regolamento o codice di condotta professionale incluse, a titolo non esaustivo, le leggi statunitensi 21 U.S.C. §335a e 21 CFR §312.70.

The INVESTIGATOR shall immediately notify SPONSOR should he/she or any Collaborators involved in conducting the Study, be so debarred, excluded, disqualified or restricted, or should a procedure or action be initiated against any of them that could result in their being so debarred, excluded, disqualified or restricted, at any time during the term of this Contract and during the twelve months following the expiration or termination of the Contract.

Lo SPERIMENTATORE si impegna a informare immediatamente lo SPONSOR nel caso in cui lo SPERIMENTATORE o i suoi collaboratori coinvolti nello Studio siano interdetti, esclusi, squalificati o limitati o nel caso in cui abbia inizio un procedimento o un'azione volti all'interdizione, esclusione, squalificazione o limitazione in qualunque momento durante la durata del presente Contratto e nei dodici mesi successivi alla conclusione o risoluzione del Contratto.

ARTICLE 20 - FINANCIAL DISCLOSURE

20.1 In the interest of transparency relating to SPONSOR's financial relationships with investigators and institutions, SPONSOR may publicly disclose the funding associated with this

ARTICOLO 20 - INFORMATIVA FINANZIARIA

20.1 Ai fini della trasparenza delle relazioni finanziarie dello SPONSOR con gli sperimentatori e gli istituti, lo SPONSOR potrebbe divulgare pubblicamente

A.Q.R.N.
SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
CISSETTA
COMITATO STICO CAMPANIA NORD
Referente Qualifica: Dr. Tommaso Squeglia



Contract, including payments made to INSTITUTION and payments made to individuals, if required by applicable law.

finanziamenti associati al presente Contratto, inclusi i pagamenti all'ENTE e quelli a favore di persone fisiche, ove previsto dalla normativa vigente.

ARTICLE 21 – ANTI-BRIBERY

21.1 The INVESTIGATOR and the INSTITUTION agree that the compensation provided (i) constitutes the fair market value and fair compensation for the services rendered in light of their expertise; (ii) is not an inducement to, or in return for, the past, present or future prescribing, purchasing, recommending, using, obtaining preferential formulary status, or dispensing any SPONSOR product or in any way contingent or dependent upon any such activity; and, (iii) will not affect INVESTIGATOR's and the INSTITUTION's judgment with respect to the advice and care of each Subject.

21.2 The INVESTIGATOR and the INSTITUTION represent and warrant that neither INVESTIGATOR nor any of INVESTIGATOR's and/or INSTITUTION's personnel are officials, agents, representatives or employees of any government or political party or any international public organization where they may be in positions of official government authority able to use that position to help CRO or SPONSOR obtain or maintain business or obtain a business advantage.

21.3 The INVESTIGATOR and the INSTITUTION further represent and warrant that they have not made and agree that they shall not make any payment or any offer or promise for payment, either directly or indirectly, of money or other assets, or transfer anything of value, to government or political party officials, officials of international organizations, candidates for public office, or representatives of other businesses or persons acting on behalf of any of the foregoing for the purpose of influencing decisions or actions or where such payment or advantage would constitute violation of any applicable anti-bribery legislation,

ARTICOLO 21 - ANTI-CORRUZIONE

21.1 Lo SPERIMENTATORE e l'ENTE convengono che l'indennità prevista (i) costituisce il valore equo di mercato e l'equa indennità per i servizi resi alla luce della loro esperienza; (ii) non è un incentivo o compenso per la prescrizione, l'acquisto, la raccomandazione, l'utilizzo, l'ottenimento dello status di formulario preferenziale o l'erogazione in passato, al momento presente o in futuro di nessun prodotto dello SPONSOR né è in alcun modo contingente o dipendente da alcuna attività di tale natura; (iii) non influenzerà il giudizio dello SPERIMENTATORE e dell'ENTE rispetto alla consulenza e alla cura di ciascun soggetto.

21.2 Lo SPERIMENTATORE e l'ENTE dichiarano e garantiscono che né lo SPERIMENTATORE né il personale dello SPERIMENTATORE e/o dell'ENTE sono funzionari, agenti, rappresentanti o dipendenti di alcun partito politico od organizzazione pubblica internazionale in cui potrebbero trovarsi nella posizione di autorità governativa ufficiale in grado di usare tale posizione per aiutare la CRO o lo SPONSOR a ottenere o mantenere relazioni o vantaggi professionali.

21.3 Lo SPERIMENTATORE e l'ENTE inoltre dichiarano e garantiscono di non aver effettuato o concordato alcun pagamento, offerta o promessa di pagamento, sia direttamente sia indirettamente, in denaro o beni o trasferito valori a funzionari politici o del governo, funzionari di organizzazioni internazionali, candidati ai pubblici uffici o rappresentanti di altre imprese o soggetti che agiscono in nome dei precedenti ai fini di prendere decisioni influenti o nei casi in cui tali pagamenti o vantaggi costituiscano violazione di qualsiasi legge, regolamento

regulations and/or codes, both national and foreign, including but not limited to, the US Foreign Corrupt Practices Act and the UK Bribery Act (hereinafter and above designated by "Anti-Bribery Provisions").

e/o codice anti-corruzione nazionale o internazionale, inclusi a titolo esemplificativo e non esaustivo, la legge statunitense per la lotta alla corruzione "Foreign Corrupt Practices Act" e la legge inglese anti-corruzione "UK Bribery Act" (di seguito e in precedenza definite "Disposizioni anti-corruzione").

21.4 The INVESTIGATOR and the INSTITUTION agree that the compensation provided (i) constitutes the fair market value and fair compensation for the services rendered in light of their expertise; (ii) is not an inducement to, or in return for, the past, present or future prescribing, purchasing, recommending, using, obtaining preferential formulary status, or dispensing any SPONSOR product or in any way contingent or dependent upon any such activity; and, (iii) will not affect INVESTIGATOR's and the INSTITUTION's judgment with respect to the advice and care of each Subject.

21.5 The INVESTIGATOR and the INSTITUTION represent and warrant that they have not accepted nor been offered any payment of money or other assets, or anything of value, for the purpose of influencing their decisions or actions to help CRO or SPONSOR obtain or maintain business or obtain a business advantage where such payment or advantage would constitute violation of any applicable anti-bribery legislation, regulations and/or codes, both national and foreign, including but not limited to, the US Foreign Corrupt Practices Act and the UK Bribery Act (hereinafter and above designated by "Anti-Bribery Provisions").

21.6 The INVESTIGATOR and the INSTITUTION further represent and warrant that they have not made and agree that they shall not make any payment or any offer or promise for payment, either directly or indirectly, of money or other assets, or transfer anything of value, to government or political party officials, officials of international organizations, candidates for public office, or representatives of other businesses or

21.4 Lo SPERIMENTATORE e l'ENTE convengono che l'indennità prevista (i) costituisce il valore equo di mercato e l'equa indennità per i servizi resi alla luce della loro esperienza; (ii) non è un incentivo o compenso per la prescrizione, l'acquisto, la raccomandazione, l'utilizzo, l'ottenimento dello status di formulario preferenziale o l'erogazione in passato, al momento presente o in futuro di nessun prodotto dello SPONSOR né è in alcun modo contingente o dipendente da alcuna attività di tale natura; (iii) non influenzera il giudizio dello SPERIMENTATORE e dell'ENTE rispetto alla consulenza e alla cura di ciascun soggetto

21.5 Lo SPERIMENTATORE e l'ENTE inoltre dichiarano e garantiscono di non aver accettato e che non è stato offerto loro alcun pagamento in denaro o in beni o in valori ai fini di influenzare le loro decisioni o azioni per aiutare la CRO o lo SPONSOR a ottenere o mantenere l'attività o ad ottenere vantaggi finanziari, dove tali pagamenti o vantaggi costituirebbero una violazione di qualsiasi legge, regolamento e/o codice anti-corruzione nazionale o internazionale, inclusi a titolo esemplificativo e non esaustivo, la legge statunitense per la lotta alla corruzione "Foreign Corrupt Practices Act" e la legge inglese anti-corruzione "UK Bribery Act" (di seguito e in precedenza definite "Disposizioni anti-corruzione")

21.6 Lo SPERIMENTATORE e l'ENTE dichiarano e garantiscono inoltre di non aver fatto e concordano che non faranno alcun pagamento, offerta o promessa di pagamento, direttamente o indirettamente, in denaro, in beni o valori a rappresentanti

APP.R.N.
ANTONIO SEAN SEBASTIANO
COMITATO ETICO COMPAGNA NC RD
Il Referente Qualificato: Dr. Tommaso Squeglia

persons acting on behalf of any of the foregoing for the purpose of influencing decisions or actions or where such payment or advantage would constitute violation of any applicable Anti-Bribery Provisions.

di partiti polici o governativi, funzionari di organizzazioni internazionali, candidati a cariche pubbliche o rappresentanti altre aziende o persone che agiscono per conto di una qualsiasi di quelle sopra citate ai fini di influenzare le decisioni o le azioni, o dove tale pagamento o vantaggio costituirebbe una violazione di qualsiasi disposizione anti-corruzione applicabile.

ARTICLE 22 - MISCELLANEOUS

22.1 The Protocol, the Contract and all other documents exchanged between the Parties constitute the whole undertaking of the Parties. All appendices attached hereto shall be deemed to be incorporated herein.

22.2 Any work performed by the INVESTIGATOR, the Collaborators and/or the INSTITUTION under this Contract shall be considered to be performed by them as independent contractors and not as employees, partners or agents of CRO or the SPONSOR and neither CRO nor SPONSOR will be responsible for any employment-related taxes, benefits or insurance. No Party shall have the authority, either express, implied or apparent, to bind the other Party, except to the extent that same may be consistent with the performance of that Party's obligations in accordance with the terms of this Contract.

22.3 Except as otherwise expressly mentioned hereinabove; any notification shall be made by mail or fax.

22.4 If either Party is prevented from fulfilling its obligations in accordance with the terms of this Contract due to force majeure (as defined by competent law and/or competent court), this Party shall be released from performance to the extent that it is prevented from doing so for the duration of force majeure. The Party wishing to claim relief on the grounds of the said force majeure shall notify the other Party in writing without delay on the intervention or cessation

ARTICOLO 22 - VARIE

22.1 Il Protocollo, il Contratto e qualsiasi altro documento scambiato tra le Parti costituiscono l'intero accordo tra le Parti. Tutti gli allegati alla presente scrittura devono essere considerati parte della stessa.

22.2 Qualsiasi incarico portato a termine dallo SPERIMENTATORE, dai collaboratori e/o dall'ENTE ai sensi del presente Contratto sarà considerato come effettuato da contraenti indipendenti e non da dipendenti, partner commerciali o agenti della CRO o dello SPONSOR e pertanto né la CRO né lo SPONSOR sono responsabili di eventuali imposte per lavoro dipendente, benefici o assicurazioni. Nessuna delle Parti ha l'autorità, sia essa espressa, implicita o evidente, di vincolare le altre Parti, se non nei limiti previsti per l'esecuzione degli obblighi di tale Parte secondo i termini del presente Contratto.

22.3 Se non altrimenti espressamente previsto nella presente scrittura, le notifiche dovranno essere effettuate tramite posta o fax.

22.4 Se una delle Parti fosse impossibilitata a onorare gli obblighi previsti dal presente Contratto a causa di forza maggiore (come definita dalla normativa di riferimento e/o dal foro competente), tale Parte verrà sollevata dall'obbligo per la durata dell'evento di forza maggiore. La Parte che desidera chiedere una dispensa per la citata forza maggiore comunicherà all'altra Parte per iscritto e senza ritardi

thereof. The Party so prevented from fulfilling its obligation shall devote its best endeavors to remove or avoid the impediment as soon as possible. If a Party is prevented from fulfilling its obligations under this Contract due to force majeure for a period exceeding two (2) running months, each Party shall have the right to terminate this Contract by registered mail with acknowledgment of receipt. The termination will become effective forthwith.

22.5 No indulgence granted by either Party to the other in relation to any term hereof shall be deemed a waiver of such term or prejudice the later enforcement of that or any other term hereof.

22.6 Should a provision of this Contract in any manner whatsoever contravene any applicable laws and regulations, such provision shall be deemed to be severable and shall not affect any other provision of this Contract, nor affect the enforceability of those remaining provisions which are not in contravention of any law and regulation.

22.7 The INVESTIGATOR and the INSTITUTION shall not be allowed to transfer totally or partially the obligations CRO charged them with, nor to subcontract them without the prior written consent of CRO. The INVESTIGATOR and the INSTITUTION shall, where applicable, transmit to the Collaborators the Contract and shall cause them to abide by its terms and conditions. CRO may transfer this Contract to the SPONSOR or an affiliate of the SPONSOR or to a successor in interest to its business, or to the SPONSOR's business, by reason of any merger, acquisition, partnership, license agreement or otherwise, provided that the assignee is subject to the terms and obligations provided in this Contract. For this purpose, it shall be understood that an affiliate company is one in which Sanofi (holding company of SPONSOR with a trade registered number: Paris B 395 030 844) holds at least direct or indirect control of 50% of the voting share.

l'occorrenza o la cessazione della stessa. La Parte impossibilitata a onorare gli obblighi dovrà fare quanto possibile per rimuovere o evitare l'impedimento il prima possibile. Se una Parte è impossibilitata a onorare i propri obblighi contrattuali a causa di forza maggiore per un periodo superiore a due (2) mesi, ciascuna Parte ha diritto alla risoluzione del presente Contratto tramite lettera raccomandata con ricevuta di ritorno. La risoluzione avrà efficacia immediata.

22.5 L'eventuale indulgenza di una delle Parti nei confronti di un'altra in relazione a qualsiasi termine qui previsto non sarà considerata una rinuncia a tale termine né potrà pregiudicare l'applicazione futura dello stesso o di qualsiasi altro termine qui previsto.

22.6 Nel caso in cui una disposizione del presente Contratto fosse contraria alle leggi o ai regolamenti vigenti, tale disposizione verrà considerata separata e non inciderà su alcun'altra disposizione del presente Contratto, né inciderà sull'applicabilità delle restanti disposizioni non contrarie alle leggi e ai regolamenti.

22.7 Lo SPERIMENTATORE e l'ENTE non sono autorizzati a trasferire parzialmente o completamente gli obblighi imposti dalla CRO e tanto meno a concedere subappalti senza previo consenso scritto da parte della CRO. Lo SPERIMENTATORE e l'ENTE, ove applicabile, trasmetteranno ai collaboratori il Contratto e faranno in modo che gli stessi osservino i termini e le condizioni del medesimo. La CRO può trasferire il presente Contratto allo SPONSOR, a una società affiliata dello SPONSOR o a un aente causa, o alla società dello SPONSOR per qualsiasi ragione dovuta a fusione, acquisizione, partenariato, accordo di licenza o altro, sempre che il cessionario sia soggetto ai termini e agli obblighi previsti nel presente Contratto. A tal fine, resta inteso che una società affiliata è una società di cui Sanofi (holding dello SPONSOR con numero di registrazione: Paris B 395 030

SAN SEBASTIANO
CASSARANO
NORD
Regione Calabria Q/Totimesco Squaglia



844) controlla direttamente o indirettamente almeno il 50% delle quote con diritto di voto.

22.8 This Contract constitutes the entire agreement between the Parties relative to the subject matter hereof and supersedes all representations, warranties, agreements or undertakings previously made relative to such subject matter, and no such representations, warranties, agreements or undertakings shall have any force and effect unless contained herein. No variation of any terms and conditions of this Contract will be binding upon the Parties unless committed in writing and signed by them respectively.

22.9 This Contract shall be governed by the law of Italy and the competent court shall be Neapol. The Parties waive any other forum to which they may be entitled by reason of their present or future address or for any other reason. Prior to taking any legal action, the Parties shall endeavor to settle by amicable arrangement any disputes arising between them regarding this Contract. Should the Parties fail to reach an amicable settlement within two (2) months from the occurrence of the dispute the parties agree to submit the dispute to the exclusive jurisdiction of the competent court.

22.10 This Contract is drafted in both Italian and English. In case of discrepancy between the two versions, the Italian version shall prevail.

22.8 Il presente Contratto costituisce l'intero accordo tra le Parti e prevarrà su ogni altra dichiarazione, garanzia, accordo o impegno precedentemente assunto in merito all'oggetto qui trattato, e tali dichiarazioni, garanzie, accordi o impegni non avranno valore o efficacia se non contenuti nella presente scrittura. Nessuna variazione dei termini e delle condizioni del presente Contratto sarà vincolante per le Parti se non approvata per iscritto e firmata dalle stesse.

22.9 Il presente Contratto verrà interpretato in base alla legge italiana e il foro competente sarà Napoli. Le Parti rinunciano a qualsiasi altro foro competente per via del loro indirizzo attuale o futuro o per qualsiasi altra ragione. Prima di intraprendere qualsiasi azione legale le Parti faranno quanto possibile per raggiungere una composizione amichevole delle controversie che dovessero insorgere in relazione al presente Contratto. Qualora le Parti non fossero in grado di comporre la controversia amichevolmente entro due (2) mesi dalla data di inizio della stessa, le Parti concordano di sottoporre la controversia alla giurisdizione esclusiva del foro competente.

22.10 Il presente Contratto è stato redatto sia in Italiano sia in lingua inglese. In caso di incongruenza tra le due versioni prevarrà la versione in Italiano.



Institution agreement
Protocol No: OBS14697
Country: Italy
PI Name: Dr. Claudia Concilio

IN WITNESS WHEREOF, the Parties hereto have caused this Contract to be duly executed on their behalf in three counterparts, each of which shall be deemed to be an original, as of the Effective Date.

IN TESTIMONIANZA DI QUANTO SOPRA ESPOSTO, le Parti hanno disposto la corretta esecuzione del Contratto a loro nome e in triplice copia, ciascuna delle quali dovrà essere considerata un originale, a partire dalla Data di decorrenza.

Read and acknowledged/Letto e acconsentito

CRO / CRO

Name / Nome:

Titolo / Titolo:

Date / Data:

Signature / Firma:

**Judit Veres
MANAGER**

05.10.2020



THE INSTITUTION / L'ENTE

Name / Nome: GAETANO SARTOROSA
Title / Titolo: DIRETTORE GENERALE
Date / Data:
Signature / Firma:


28 OTT. 2020

THE INVESTIGATOR / LO SPERIMENTATORE

Name / Nome: Claudia Concilio

Title / Titolo: Dr.

Date / Data: 05/10/2020

Signature / Firma: 

A.O.R.N.
SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
CASSIBETTA
COMITATO STICO CAMPAGNA NORD
// Referente Giudizio: Dr. Tommaso Squeglia

EXHIBIT A

CONDITIONS OF PAYMENT

NOTE - SPONSOR will not compensate the INVESTIGATOR and/or INSTITUTION for the audits and inspections and that the assistance and availability of the INVESTIGATOR or the INSTITUTION for the audits and inspections is included in the amount mentioned in Exhibit A.

ALLEGATO A

CONDIZIONI DI PAGAMENTO

NOTA - Lo SPONSOR non rimborserà lo SPERIMENTATORE e/o l'ENTE per i controlli e le ispezioni e l'assistenza e la disponibilità dello SPERIMENTATORE o dell'ENTE per i controlli e le ispezioni saranno incluse negli importi citati nell'Allegato A.



EXHIBIT B
BUDGET & PAYMENT SCHEDULE

STUDY NAME: OBS14697

A. PAYEE DETAILS

Site agrees that the payee designated below is the proper payee for this Agreement, and that payment under this Agreement to the payee designated below will not violate any rules or policies of the Site, will not violate applicable national, state, or local laws or regulations, and that payment under this Agreement will be made only to the following payee (the "Payee"):

ALLEGATO B
BUDGET E PROSPETTO DEI PAGAMENTI

NOME DELLO STUDIO: OBS14697

A. DATI DEL BENEFICIARIO

Il Centro conferma che il beneficiario di seguito indicato è il beneficiario corretto del presente Contratto e che i pagamenti previsti dal presente Contratto a suo favore non violeranno alcuna regola o politica del Centro, né violeranno leggi o regolamenti nazionali, statali o locali applicabili, e saranno corrisposti esclusivamente al seguente beneficiario (il "Beneficiario"):

PAYEE NAME:	Azienda Ospedaliera "Sant'Anna e San Sebastiano" di Caserta	NOME DEL BENEFICIARIO:	Azienda Ospedaliera "Sant'Anna e San Sebastiano" di Caserta
PAYEE ADDRESS:	Via Ferdinando Palasciano 81100 Caserta	INDIRIZZO DEL BENEFICIARIO:	Via Ferdinando Palasciano 81100 Caserta
PAYEE EMAIL ADDRESS	ragioneria@ospedale.caserta.it gestioneeconomicafinanziaria@ospedalecasertapec.it	INDIRIZZO E-MAIL DEL BENEFICIARIO	ragioneria@ospedale.caserta.it gestioneeconomicafinanziaria@ospedalecasertapec.it
BANK NAME	UNICREDIT SPA	NOME DELL'ENTE DI CREDITO	UNICREDIT SPA
BANK ADDRESS	Agenzia Caserta Vanvitelli- Piazza Vanvitelli 81100 Caserta	INDIRIZZO DELL'ISTITUTO DI CREDITO	Agenzia Caserta Vanvitelli- Piazza Vanvitelli 81100 Caserta
BANK ACCOUNT NUMBER	00040006504	NUMERO DI CONTO CORRENTE	00040006504
IBAN NUMBER	IT17B0200814903000400006504	CODICE IBAN	IT17B0200814903000400006504
SWIFT CODE / BRANCH CODE	UNCRITM1N9	CODICE SWIFT/CODICE FILIALE	UNCRITM1N9
VAT/GST/TAX ID NUMBER	2201130610	P. IVA/TASSA SU BENI E SERVIZI/CODICE FISCALE	2201130610

SAN SEBASTIANO
Città di Caserta - Provincia di Caserta - Italia
Data: 10/10/2020
Autore: Tommaso Sgueglia

In case of changes in the Payee's bank details, Site is obliged to inform IQVIA in writing by sending an email to: IPA-EMEA@IQVIA.com. Site shall contact its IQVIA study team member to provide signed documentation of changes to payee's bank details. Parties agree that in case

In caso di modifiche alle coordinate bancarie del Beneficiario, il Centro è tenuto a informare IQVIA per iscritto, inviando un'email all'indirizzo: IPA-EMEA@IQVIA.com. Il Centro dovrà contattare il proprio membro del personale dello studio IQVIA per fornirgli la



of changes in bank details which do not involve a change of payee or change of country location of bank account, no further amendments are required.

Mailing address:
IQVIA RDS Slovakia s.r.o
Investigator payments EMEA

Professional Service Centre
Polus Tower II, Vajnorska 100/B
831 04 Bratislava, Slovakia

If the Investigator is not the Payee, then the Payee's obligation to reimburse the Principal Investigator, if any, shall be determined by a separate agreement between Investigator and Payee, which may involve different payment amounts and different payment intervals than the payments made by Company to the Payee. Investigator acknowledges that if Investigator is not the Payee, Company will not pay Investigator even if the Payee fails to reimburse Investigator.

B PAYMENT TERMS

Company, or a Company affiliate on behalf of Company, will reimburse the Payee QUARTERLY, in accordance with this agreement and attached budget. Compensation will be based upon completed Case Report Forms ("CRFs").

Services performed that result in disqualified data due to major, disqualifying Protocol violations are not payable under this Agreement.

Any expense or cost incurred by Site in performing this Agreement that is not specifically designated as reimbursable by Company or Sponsor under the Agreement (including this Budget and Payment Schedule) is Site's sole responsibility.

documentazione firmata relativa alle modifiche delle coordinate bancarie del Beneficiario. Le Parti convengono che, in caso di modifiche delle coordinate bancarie che non comprendono modifiche del Beneficiario o del Paese del conto corrente bancario, non saranno necessari ulteriori emendamenti.

Indirizzo postale:
IQVIA RDS Slovakia s.r.o
*Pagamenti agli sperimentatori della
regione EMEA*
Professional Service Centre
Polus Tower II, Vajnorska 100/B
831 04 Bratislava, Slovacchia

Qualora lo Sperimentatore non dovesse essere il Beneficiario, l'eventuale obbligo del Beneficiario di rimborsare lo Sperimentatore principale sarà stabilito tramite un accordo separato, stipulato tra lo Sperimentatore e il Beneficiario, che potrà implicare importi e intervalli di pagamento differenti rispetto ai pagamenti effettuati dalla Società al Beneficiario. Lo Sperimentatore riconosce che se lo Sperimentatore non è il Beneficiario, la Società non pagherà lo Sperimentatore neanche nel caso in cui il Beneficiario non dovesse rimborsare lo Sperimentatore.

B. TERMINI DI PAGAMENTO

La Società, o un'affiliata della Società per conto della Società, provvederà a rimborsare il Beneficiario CON CADENZA TRIMESTRALE, in conformità al presente Contratto e al Budget allegato. L'indennità sarà basata sulle CRF completate.

I servizi prestati che dovessero produrre dati non ammissibili a causa di violazioni gravi e invalidanti del Protocollo non saranno compensabili in virtù del presente Contratto.

Qualsiasi spesa o costo sostenuto dal Centro per l'esecuzione del presente Contratto che non sia specificatamente indicato come rimborsabile dalla Società o dallo Sponsor in virtù del presente Contratto (incluso il presente Budget e schema dei pagamenti) sarà di sola responsabilità del Centro.

C. PAYMENT DISPUTE

Site will have thirty (30) days from the receipt of final payment to dispute any payment discrepancies during the course of the Study.

D. DISCONTINUED OR EARLY TERMINATION PAYMENTS

Reimbursement for discontinued or early termination of Study participants will be prorated based on the number of completed visits for those Study participants in accordance with the protocol.

E. INVOICES

Invoices pertaining to this Study **must always be emailed** to: PSC_Supplier.invoices.EU@iqvia.com (scanned invoices or electronic invoices).

The invoice must be **issued** to:
IQVIA RDS Switzerland Sàrl
Attn: Finance Department
Route de Pallatex 29
1162 St-Prex
Switzerland

If for any reason sending the invoice per email is not possible, as a last resort you can post the paper invoices to the following address:

*IQVIA RDS Slovakia s.r.o
Investigator payments EMEA*

*Professional Service Centre
Polus Tower II, Vajnorska 100/B
831 04 Bratislava, Slovakia*

Payee is responsible for the correct calculation of VAT, if applicable, on all submitted Invoices. VAT is only applicable to Invoices that are addressed from within Switzerland from Payees that are VAT registered. All other Invoices shall be issued without the addition of VAT.

Invoices will not be processed unless they

C. CONTESTAZIONI IN MERITO AI PAGAMENTI

Eventuali contestazioni da parte del Centro, relative a discrepanze nei pagamenti nel corso dello Studio, potranno essere effettuate entro trenta (30) giorni dalla ricezione del pagamento finale.

D. PAGAMENTI IN CASO DI INTERRUZIONE O RISOLUZIONE ANTICIPATA

Il rimborso per i partecipanti che abbandonano o interrompono anticipatamente lo Studio sarà corrisposto proporzionalmente al numero di visite completate per tali partecipanti allo Studio conformemente al protocollo.

E. FATTURE

Le fatture attinenti al presente Studio **devono essere sempre inviate tramite e-mail a: PSC_Supplier.invoices.EU@iqvia.com** (fatture scansionate o elettroniche).

La fattura deve essere **intestata** a:
IQVIA RDS Switzerland Sàrl
Att.ne: Finance Department
Route de Pallatex 29
1162 St-Prex
Svizzera

Qualora, per qualsiasi ragione, non fosse possibile inviare per e-mail la fattura, in ultima istanza sarà possibile inviare quella cartacea al seguente indirizzo:

*IQVIA RDS Slovakia s.r.o
Pagamenti agli sperimentatori della regione EMEA
Professional Service Centre
Polus Tower II, Vajnorska 100/B
831 04 Bratislava, Slovacchia*

Il Beneficiario è responsabile del calcolo corretto dell'IVA, ove applicabile, su tutte le fatture inviate. L'IVA è applicabile solo alle fatture che sono intestate a un soggetto all'interno della Svizzera da beneficiari con P.IVA. Tutte le altre fatture saranno emesse senza aggiunta di IVA.

A.Q.R.N,
SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
CASSERIA
COMITATO ETICO CAMPANIA NORD
N Referente Quincato dr. Tommaso Sguaglia

reference the Sponsor name, Study name, Protocol number and Principal Investigator. After receipt and verification, reimbursement for invoices will be included with the next regularly scheduled payment for Study activity.

All government taxes are the sole responsibility of the Payee. Local bank charges, bank charges from intermediate banks and any other local charges are also covered by the Payee.

Si procederà al pagamento delle fatture soltanto se queste riporteranno il nome dello Sponsor, il nome dello Studio, il numero del Protocollo e il nome dello Sperimentatore principale. A seguito di ricezione e verifica, il rimborso delle fatture sarà incluso nel successivo pagamento regolarmente programmato per l'attività dello Studio.

Tutte le tasse governative sono di sola responsabilità del beneficiario. Le commissioni bancarie locali, le commissioni di banche intermediarie e qualsiasi altra commissione locale saranno anch'esse a carico del beneficiario.

• **Institutional Review Boards (“IRB”)/Ethics Committee (“EC”) Payments**

IRB/EC costs will be reimbursed on a pass-through basis and are not included in the below budget. Any subsequent re-submissions or renewals, upon approval by Company and Sponsor, will be reimbursed upon receipt of appropriate documentation and original invoice.

I costi per il CE saranno rimborsati su base aggiuntiva e non sono compresi nel budget indicato di seguito. Eventuali ripresentazioni o rinnovi successivi, previa approvazione della Società e dello Sponsor, saranno rimborsati alla ricezione della documentazione appropriata e della fattura originale.

NO OTHER ADDITIONAL FUNDING REQUESTS WILL BE CONSIDERED.

NON SARANNO PRESE IN CONSIDERAZIONE ULTERIORI RICHIESTE DI RIMBORSO.

F. BUDGET

The Budget is as follows:

Task / Attività	Amount (EUR) / Importo (EUR)
Observational period / Periodo osservazionale	161.00 / 161,00
Total per completed Subject / Totale per soggetto completato	EUR 161.00 per Subject* / 161,00 EUR per soggetto*

*All amounts are inclusive of any overhead. / Tutti gli importi includono le spese generali.

G. CONDITIONAL PROCEDURES

• **Stamp Fees**

A Stamp Fee payment of **Seven euros (7.00 EUR)** will be made on a pass-through basis upon receipt of original supporting invoices from a third-party vendor and are not included in the attached Budget.

Data Entry Fees

G. PROCEDURE CONDIZIONALI

• **Oneri fiscali**

Un pagamento per le forniture di importo massimo di **sette euro (7,00 EUR)** sarà effettuato su base aggiuntiva alla ricezione di fatture di supporto originali emesse da un fornitore terzo, e non è incluso nel Budget allegato.

• **Compenso per l'inserimento dei dati**

Institution agreement
Protocol No: OBS14697
Country: Italy
PI Name: Dr. Claudia Concilio

A Data Entry payment of **Ninety euros (90.00 EUR)**, which includes overhead, per visit for data entered in the eCRF by Investigator. Data Entry will be payable upon receipt of an original invoice and upon verification and acceptance of relevant CRF pages by CRO. Invoices must include Patient numbers and visit dates.

Un pagamento per l'inserimento dei dati di **novanta euro (90,00 EUR)**, che include le spese generali, per visita, per i dati inseriti nell'eCRF dallo Sperimentatore. L'inserimento dei dati sarà pagabile dietro ricezione di una fattura originale e previa verifica e accettazione delle pagine rilevanti delle CRF da parte della CRO. Le fatture devono includere i numeri del paziente e le date delle visite.

Template – 10 October 2018
Study version date : 30 January 2020
Site version date : 28 September 2020

- 29 -



5
ANS
A.O.R.N.
SANTA ANNA E SAN SEBASTIANO
CASERTA
COMITATO ETICO CAMPANIA NORD
Qualificato dr. Tommaso Squeglia