

Deliberazione n° 969 del 22 novembre 2018

OGGETTO:

Studio clinico: "Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli, per valutare l'efficacia e la sicurezza di evinacumab in pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote" – provvedimenti

**UFFICIO DI SEGRETERIA AFFERENTE ALLA SEGRETERIA CENTRALE
DEL COMITATO ETICO CAMPANIA NORD**

A conclusione di specifica istruttoria, descritta nella narrazione che segue, si rappresenta che ricorrono i presupposti finalizzati all'adozione del presente provvedimento, ai sensi dell'art. 2 della Legge n. 241/1990 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 AA.SS.LL. di Avellino, Benevento e Caserta, le Case di Cura del territorio di competenza, le AA.OO.RR.NN. "S.G. Moscati" di Avellino, "G. Rummo" di Benevento e "S. Anna e S. 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. S.G. Moscati di Avellino, è stato istituito e rinnovato il "Comitato Etico Campania Nord", con sede presso la stessa A.O.R.N. "S.G. Moscati" di Avellino;

Precisato

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 C.R.O. – ICON Plc, per conto del promotore dello studio – Regeron Pharmaceutical Inc. –, allegata alla presente della quale costituisce parte integrante e sostanziale, per l'effettuazione dello studio clinico dal titolo "Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli, per valutare l'efficacia e la sicurezza di evinacumab in pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote" – Codice protocollo: R1500-CL-1629 –, nella quale viene individuato quale sperimentatore il prof. Paolo Calabrò, Direttore della Unità Operativa Complessa di Cardiologia clinica a direzione universitaria;

Preso atto che

- la dichiarazione di accettazione alla conduzione dello studio, resa dal prof. Paolo Calabrò, allegata alla presente, ne costituisce parte integrante e sostanziale;
- per lo studio de quo e le attività connesse non sono previsti costi e/o oneri aggiuntivi per questa 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 nella delibera n.745 del 12.11.2008, esecutiva ai sensi di legge;

Acquisito

nella riunione del 18.07.2018, il prescritto parere del Comitato Etico Campania Nord, formulato sul protocollo di studio di cui trattasi, previa verifica della documentazione prodotta;

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 in merito;

Attestata

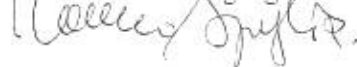
la legittimità della presente proposta di deliberazione, che è conforme alla vigente normativa in materia;

PROPONE

1. di autorizzare il prof. Paolo Calabrò, Direttore della Unità Operativa Complessa di Cardiologia clinica a direzione universitaria, ad effettuare lo studio clinico dal titolo "Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli, per valutare l'efficacia e la sicurezza di evinacumab in pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote" – Codice protocollo: R1500-CL-1629;
2. 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 nella delibera n.745 del 12.11.2008, esecutiva ai sensi di legge;
3. di trasmettere copia della presente deliberazione al Collegio Sindacale, ai sensi di legge, nonché all'Unità Operativa Complessa Gestione Economico-Finanziaria e della Progettualità Europea ed all'Ufficio di Segreteria Aziendale del Comitato Etico Campania Nord;
4. di rendere la stessa immediatamente eseguibile.

Il Referente Qualificato (RQ) A.O.R.N. Caserta

Dott. Tommaso Sgueglia

**ATTESTAZIONE DI REGISTRAZIONE CONTABILE**

Il costo derivante dal presente atto:

- è di competenza dell'esercizio _____ imputabile al conto economico _____ ed è da imputare al preventivo di spesa _____ / _____ che presenta la necessaria disponibilità;
- è relativo ad acquisizione cespiti di cui alla Fonte di Finanz. _____

Il Direttore UOC GEF
Dr.

Vista la suesposta proposta di deliberazione, si esprime parere favorevole.

IL DIRETTORE SANITARIO
Dott.ssa Antonietta Siciliano



IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO
Dott. Gaetano Gubitosa





A Symbol of Excellence

Spett.le

Comitato Etico Campania Nord

Azienda Ospedaliera San Giuseppe Moscati di Avellino
Contrada Amoretta Citta' Ospedaliera
83100 Avellino

Sede secondaria

ICON Plo

Via Bologno Crespi 23

20159 Milano

Italia

P.IVA: 05000540962

C.F. 97412000156

R.E.A. 1793678

Tel. +39 02 46571100

Web: ICONplo.com

e p.c.: Chiarissimo

Prof. Paolo Calabrò

U.O.C di Cardiologia Clinica

a Direzione Universitaria

Dipartimento di Scienze Cardiotoraciche e Respiratorie

Università degli studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

A.O.R.N. Sant'Anna e San Sebastiano,

Via Ferdinando Palasciano

81100, Caserta

Spett.le

Segreteria tecnico-scientifica

dell' A.O.R.N. Sant'Anna e San Sebastiano,

Via Ferdinando Palasciano

81100, Caserta

Egregio

Direttore Generale

dell' A.O.R.N. Sant'Anna e San Sebastiano,

Via Ferdinando Palasciano

81100, Caserta

Milano, 29 maggio 2018

OGGETTO:	Richiesta di autorizzazione alla conduzione della Sperimentazione Clinica
TITOLO PROTOCOLLO:	Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli, per valutare l'efficacia e la sicurezza di evinacumab in pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote
CODICE PROTOCOLLO:	R1500-CL-1629
NUMERO EUDRACT:	2017-001388-19
RICHIEDENTE:	Icon Public Limited Company
SPONSOR:	Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
CENTRO COORDINATORE	Prof. Paolo Rubba - Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia dell'Università degli Studi di Napoli Federico II Via Sergio Pansini 5, 80131 Napoli



A Symbol of Excellence

Spettabile Comitato Etico,
con la presente ICON Plc, per conto di Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Sponsor dello studio sopra citato, sottometta la domanda di **Parere Etico** (art. 7 del DLgs 211/2003) e la richiesta di **autorizzazione a condurre** lo studio R1500-CL-1629 presso la **U.O.C di Cardiologia Clinica dell' A.O.R.N. Sant'Anna e San Sebastiano** di Caserta, sotto la responsabilità del **Prof. Paolo Calabrò**.

CARATTERISTICHE DELLO STUDIO

Si tratta di un studio internazionale, multicentrico, di fase III, in doppio cieco, randomizzato, per gruppi paralleli, controllato versus placebo per valutare l'efficacia e la sicurezza di evinacumab in pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote.

L'ipercolesterolemia familiare omozigote è una malattia genetica ereditaria che provoca la presenza di livelli elevati di colesterolo nel sangue.

FARMACI IN STUDIO

Evinacumab (denominato anche REGN1500) è un eterotetramero covalente costituito da due catene pesanti umane unite da ponti disolfuro, ciascuna legata covalentemente a una catena leggera kappa completamente umana mediante un ponte disolfuro.

Evinacumab è un anticorpo monoclonale (mAb) umano anti-ANGPTL3, che lega la proteina 3 angiopoietino-simile (ANGPTL3) con affinità elevata impedendo di conseguenza l'inibizione della lipoproteina lipasi (LPL).

OBIETTIVI

Questo studio viene condotto per testare l'efficacia e la sicurezza di evinacumab rispetto al placebo come terapia aggiuntiva all'attuale regime di trattamento modificante il profilo lipidico dei partecipanti allo studio. Alcuni pazienti in questo studio R1500-CL-1629 saranno arruolati direttamente da un altro studio sulla riduzione lipidica, R727-CL-1628. Tutti questi pazienti di roll-over saranno trattati con l'inibitore PCSK9, alirocumab, nell'ambito del loro regime di trattamento modificante il profilo lipidico e continueranno questo trattamento per l'intera durata di R1500-CL-1629.

Attualmente alirocumab non è indicato per il trattamento dei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH). Tuttavia, alirocumab è indicato per il trattamento di una popolazione molto simile, quella dei pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH), e poiché la HeFH è il prosieguo della ipercolesterolemia familiare (FH), si prevede che alirocumab sia efficace nella popolazione HoFH. Si prevede inoltre che alirocumab sia ben tollerato e che abbia un profilo di sicurezza accettabile nei pazienti affetti da HoFH considerato il suo profilo di sicurezza osservato nei pazienti affetti da HeFH. Le informazioni sulla sicurezza raccolte mostrano che gli eventi avversi emersi dal trattamento (TEAE), manifestati più comunemente con alirocumab, sono stati: nasofaringite, reazioni sul sito di iniezione, influenza, mialgia, dolore muscolo-scheletrico e contusioni. Inoltre, i tassi di questi eventi avversi (EA) sono stati relativamente bassi, dall'11,3% al 2,1% per il gruppo di trattamento con alirocumab (rispetto all'11,1% - 1,6% nel gruppo del placebo). Di conseguenza, nonostante alirocumab sia considerato sperimentale nella popolazione HoFH, lo sponsor ritiene che sia appropriato far continuare ai pazienti alirocumab nell'ambito del loro regime di trattamento modificante il regime lipidico di base.

Per quanto riguarda il farmaco in studio evinacumab, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., in qualità di Sponsor, ha emesso la versione 9 dell' IMPD revisionata e datata 4 gennaio 2018 a supporto dell'uso di evinacumab e del placebo corrispondente nello Studio R1500-CL-1643 (EudraCT number 2017-001508-31).

Si noti che la versione 6 dell'IMPD era stata presentata precedentemente a supporto dell'uso di evinacumab derivato da una linea cellulare iniziale e processo di fabbricazione associato (designato come C1P1) sotto forma di polvere liofilizzata in fiale. Nella presente sottomissione è incusa la versione 9 dell'IMPD per evinacumab derivato da una linea cellulare e un processo



A Symbol of Excellence

di fabbricazione (C2P1) nuovi sotto forma di una nuova formulazione liquida in fiale. Rispetto a un aggiornamento delle precedenti informazioni sull'attuale prodotto farmaceutico liofilizzato prodotto dalla sostanza farmaceutica C1P1 (descritto nella versione 6 dell'IMPD), questo IMPD fornisce informazioni sul nuovo prodotto farmaceutico (DP) che consiste in una nuova formulazione liquida prodotta dalla sostanza farmaceutica formulata (FDS) C2P1. Pertanto, è stato considerato non applicabile fornire una versione con modifiche evidenziate dell'IMPD. Una sintesi delle modifiche tra la versione 6 e la versione 9 dell'IMPD viene fornito nel documento allegato.

N° E TIPOLOGIA DEI PAZIENTI RICHIESTI

Si prevede l'arruolamento di circa n. 57 pazienti nel mondo, circa 20 pazienti in Italia e circa 7 presso il centro. La popolazione dello studio sarà composta da pazienti di ambo i sessi di età \geq 12 anni, con diagnosi di FH omozigote (HoFH), in trattamento stabile con terapia lipido-modificante (LMT), laddove applicabile.

DURATA DEL TRATTAMENTO

La massima durata del trattamento sarà di 78 settimane come da protocollo.

Lo studio sarà composto di un periodo di trattamento in doppio cieco seguito da un periodo di trattamento in aperto.

Lo studio consta di 4 periodi: un periodo di run-in della durata di massimo 8 settimane (per i pazienti che potrebbero richiedere la genotipizzazione della HoFH, nonché per i pazienti il cui trattamento medico di base con terapia lipido-modificante [LMT] non era stabile prima dello screening o i cui parametri e/o programma di aferesi non sono rimasti stabili per almeno 8 settimane prima dello screening); un periodo di screening di 2 settimane; un periodo di trattamento in doppio cieco (DBTP) di 24 settimane e un periodo di trattamento in aperto (OLTP) di 24 settimane; infine seguirà un periodo di follow-up di 24 settimane dopo l'ultima dose di farmaco dello studio per quei pazienti che scelgono di non accedere allo studio in aperto.

DURATA DELLO STUDIO E NUMERO CENTRI PARTECIPANTI

Inizio della sperimentazione a livello internazionale: 18 gennaio 2018

Inizio previsto della sperimentazione in Italia: 13 aprile 2018

Fine prevista del periodo di arruolamento (LPFV): 25 giugno 2019

Fine prevista della sperimentazione (LPLV): 16 novembre 2020

N. centri partecipanti in Italia: 3

COPERTURA ASSICURATIVA

Si segnala che lo Sponsor ha stipulato idonea copertura assicurativa con la compagnia Chubb European Group Limited (polizza n° ITCANQ19072).

Il certificato assicurativo è redatto in conformità con il decreto "Polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali" del 14 luglio 2009.

ASPETTI ETICI

Per la partecipazione allo studio dovrà essere richiesto ad ogni paziente un consenso informato scritto secondo quanto raccomandato dagli accordi di Helsinki e successivi emendamenti, dalle Norme di Buona Pratica Clinica e dalla legislazione vigente.

Si evidenzia che dopo l'approvazione dei Fogli Informativi/Moduli di Consenso Informato da parte del Comitato Etico, i campi bianchi di tali documenti potranno essere compilati in elettronico da ICON prima dell'invio ai centri, oppure a mano da questi ultimi, senza che venga cambiato il contenuto, la versione e la data dei Consensi Informati approvati dal Comitato Etico.

ASPETTI ECONOMICI

Quale corrispettivo per l'attività oggetto della presente sperimentazione, ICON per conto dello Sponsor si impegna a corrispondere all'amministrazione della struttura un compenso pari a € **9.343,11 euro** per ogni paziente che abbia completato l'intero ciclo di visite previste dal protocollo e **che abbia completato la visita di Run-in**, e **9.067,61 euro** per ogni paziente che abbia completato l'intero ciclo di visite previste dal protocollo e **che NON abbia completato la visita di Run-in**. Tale compenso verrà maturato come indicato nella bozza di contratto allegata.

La somma complessiva, calcolata sulla base del numero dei pazienti inclusi e valutabili, verrà versata nei modi e nei tempi previsti dalla convenzione, dietro presentazione di fattura da parte dell'Amministrazione della struttura.

Lo Sponsor fornirà inoltre, a titolo gratuito, tutta la documentazione, i materiali ed i farmaci necessari per la conduzione della sperimentazione. Non ci saranno dunque costi aggiuntivi né per il paziente né per il Servizio Sanitario Nazionale.

RIMBORSO SPESE PER I PAZIENTI

In accordo al Decreto Ministeriale 21 dicembre 2007, poiché la sperimentazione clinica riguarda una patologia rara e può determinare in taluni casi la necessità di lunghi tragitti da parte dei pazienti per recarsi nei centri altamente specializzati, il presente studio prevede, da parte dello Sponsor, il rimborso delle spese "vive" sostenute e documentate dai pazienti arruolati per recarsi dal proprio domicilio al Centro di sperimentazione, fatta salva la necessità che la procedura di rimborso passi attraverso l'amministrazione della struttura e venga preventivamente approvata dal Comitato Etico.

Si segnala che ICON Plc si impegna a versare un contributo pari a € 3002,00 relativo alla valutazione del protocollo di studio in oggetto.

Si prega di voler emettere fattura, intestandola a:	La fattura dovrà quindi essere inviata a:
Protocollo R1500-CL-1629 ICON Clinical Research Ltd South County Business Park Leopardstown Dublin 18 - Ireland Partita IVA n.: IE 8201978R	Laura Negrini ICON Plc MAC 9 - 6° piano Via Benigno Crespi, 23 20159 Milano

Per ogni richiesta di chiarimento e/o eventuali altri documenti utili all'ottenimento dell'autorizzazione si prega di far riferimento a:

Dr.ssa Lara Santucci
 ICON Plc
 MAC 9 - 6° piano
 Via Benigno Crespi, 23 - 20159 Milano
 Tel: 02 46571104 - Fax: 02 80581834
 Email: lara.santucci@iconplc.com



A Symbol of Excellence

Ringraziando anticipatamente, restiamo in attesa che il Comitato Etico esprima il parere in merito alla procedura in oggetto, comunicando la propria decisione attraverso il verbale firmato scaricato dall'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione clinica dei Medicinali.

Cordiali saluti

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Lara Santucci', written over a horizontal line.

Dr.ssa Lara Santucci
Study Start Up Associate
ICON Plc

Allegati

- n. 1 copia cartacea della presente + n. 1 CD-ROM per il Comitato Etico
- n. 1 copia cartacea della presente + n. 1 CD-ROM per lo Sperimentatore
- n.1 copia cartacea della presente + n. 2 CD-ROM per la Segreteria Tecnico-Scientifica dell'A.O.R.N. Sant'Anna e San Sebastiano
- n. 1 copia cartacea della presente + n. 1 CD-ROM per il Direttore Generale dell' A.O.R.N. Sant'Anna e San Sebastiano

Documentazione core

1. Lettera che autorizza il richiedente ad operare per conto dello Sponsor datata 05 dicembre 2017
2. Email di conferma del numero Eudract datata 30 marzo 2017
3. Protocollo, versione PA 2B datato 08 dicembre 2017 + pagina firma Protocollo datata 08 dicembre 2017
4. Sintesi del protocollo in italiano, versione PA 2B datata 08 dicembre 2017
5. Scheda Raccolta Dati (CRF) (draft version) datata 20 dicembre 2017
6. Investigator's Brochure di Evinacumab (REGN1500) Ed n. 7 datata 12 ottobre 2017
7. Addendum n.1 all' IB di Evinacumab (Ed. 7 datata 12 ottobre 2017) del 9 aprile 2018
8. Investigator's Brochure di Alirocumab Ed n. 11 del 18 gennaio 2018
9. Placebo Justification datata 20 dicembre 2017
10. Appendice 5 (CTA Form) firmata in data 29 maggio stampata dall'OsSC

Documentazione centro-specifica a tutti i CE partecipanti

1. Lettera di trasmissione datata 29 maggio 2018
2. Modulo di consenso informato principale per adulti/genitori V 1.0_08-dic-2017_IT_V1.0_18-dic-2017
3. Modulo di Consenso principale per la genomica_V1.0_08-Dic-2017_IT_V1.0_18-dic-2017
4. Modulo informativo e di assenso principale per gli adolescenti, 12-17 anni, Globale V 1.0_08-dic-2017_IT_V1.0_18-dic-2017
5. Modulo di consenso informato principale per la compagna in gravidanza V1.0_08dic2017_IT_V1.0_18dic2017
6. Consenso al trattamento dei dati personali per ClinCierge v1.0 datato 15 dicembre 2017
7. Materiale da consegnare al paziente:
 - 7.1 R1500-CL-1629_Patient training video del 2 febbraio 2017 (trasmesso solo in formato elettronico)
 - 7.2 R1500-CL-1629_Cooler Bag Specs, V1 del 16 ottobre 2017
 - 7.3 Linee guida per il trasporto di alirocumab, V1.0 del 30 marzo 2017
 - 7.4 Istruzioni per l'uso di alirocumab, V1.0 del 30 marzo 2017
 - 7.5 Istruzioni per viaggiare con il prodotto sperimentale, V1.0 del 05 ottobre 2017
 - 7.6 Scheda di emergenza paziente V1.0, del 05 ottobre 2017
 - 7.7 Lettera al medico di base, V1.0 del 16 ottobre 2017
 - 7.8 Sharp bin spec sheet_EU_V1 del 16 Ottobre 2017
 - 7.9 Lettera di interruzione per il soggetto, V2.0 del 18 dicembre 2017
 - 7.10 Modello di Lettera certificata V1 del 18 dicembre 2017
 - 7.11 Questionario sulla Salute Q-5D-3L V1 del 27 dicembre 2017
 - 7.12 Questionario sulla depressione e sull'ansia durante la degenza ospedaliera (HADS) del 27 dicembre 2017

Documenti correlati a ClinCierge:

- 7.13 Modulo di richiesta di assistenza del paziente, v1 del 09 gennaio 2018
- 7.14 Certificazione di mancata ricezione v1 del 09 gennaio 2018
- 7.15 Guida introduttiva del ClinCierge Pay Portal v1 del 09 gennaio 2018
- 7.16 R1500-CL-1629_Travel Policy v1 del 09 gennaio 2018



A Symbol of Excellence

- 7.17 Clinierge Welcome letter v1 del 09 gennaio 2018
- 7.18 Modulo di rimborso spese v1 del 09 gennaio 2018

- 8. CV dello sperimentatore principale datato 13 febbraio 2018 e dichiarazione sul conflitto di interessi datata 13 febbraio 2018
- 9. Copia certificato di assicurazione per sperimentazione clinica polizza n. ITCANQ19072 con Chubb European Group Limited, datato 24 novembre 2017, valida dal 1 gennaio 2018 al 30 giugno 2021
- 10. Proposta di contratto tra lo Sponsor e il centro clinico (*bozza di contratto centro specifica*)
- 11. Attestazione di avvenuto bonifico a favore del Comitato Etico per l'istruzione della pratica (*Verrà fornita non appena disponibile*)

DOMANDA DI AUTORIZZAZIONE AZIENDALE E RICHIESTA DI PARERE PER SPERIMENTAZIONE CLINICA

di tipo commerciale

**MODULISTICA A CURA DELLO SPERIMENTATORE RESPONSABILE
E DEL DIRETTORE DELLA UO COINVOLTA**

*Per ulteriori informazioni consultare:
il Portale della Ricerca Clinica dell'AIFA
la segreteria del Comitato Etico*

AIFA:
<http://ricerca-clinica.agenziafarmaco>

- Sezione A: Modulo per l'analisi dei costi correlati allo studio
- Sezione B: Modulo di previsione di impiego del compenso per lo studio
- Sezione C: Modulo relativo al coinvolgimento del personale di assistenza
- Sezione D: Assunzione di responsabilità a cura dello Sperimentatore Responsabile dello studio e del Direttore dell'Unità Operativa

I sottoscritti

➤ Prof. Paolo Calabrò

in qualità di Direttore

della UO di UOC di Cardiologia Clinica a direzione universitaria
Presidio Ospedaliero A.O.R.N. Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta
Dipartimento Dipartimento di Scienze Cardiologiche e Vascolari
tel 0823232395 fax 0823232395 e-mail paolo.calabro@unicampania.it
cell 3346622790

➤ Prof. Paolo Calabrò

in qualità di Medico Responsabile dello Studio

Indipendente presso la UO di UOC di Cardiologia Clinica a direzione universitaria
Presidio Ospedaliero A.O.R.N. Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta
Dipartimento Dipartimento di Scienze Cardiologiche e Vascolari
tel 0823232395 fax 0823232395 e-mail paolo.calabro@unicampania.it
cell 3346622790

CHIEDE/CHIEDONO

il parere del Comitato Etico e l'autorizzazione del Direttore Generale all'esecuzione del seguente studio sperimentale clinico:

Codice Studio: R1500-CL-1629

Codice EUDRACT: 2017-001388-19

Data dello studio: 08 dicembre 2017

Versione n. PA2B

Titolo dello Studio: Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli, per valutare l'efficacia e la sicurezza di evinacumab in pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote

Tipologia dello Studio:

- | | |
|--------------------|-------------------------------------|
| FASE I | <input type="checkbox"/> |
| FASE II | <input type="checkbox"/> |
| FASE III | <input checked="" type="checkbox"/> |
| FASE IV | <input type="checkbox"/> |
| ACCESSO ALLARGATO | <input type="checkbox"/> |
| DISPOSITIVI MEDICI | <input type="checkbox"/> |
| ALTRO _____ | <input type="checkbox"/> |

Sperimentazione clinica di medicinale con Promotore di tipo Profit

(Specificare tipologia)

PROMOTORE/SPONSOR (se presente):

Ditta/Ente Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Referente Aziendale del Promotore a cui indirizzare tutte le comunicazioni:

Dott. Yunji Kim

Indirizzo 777 OLD SAW MILL RIVER ROAD, TARRYTOWN, 10591, Stati Uniti d'America

Tel 001 914 8477312 Fax 001 914 8477688 E-mail: yunji.kim@regeneron.com

C.R.O. (Clinical Research Organization) (se presente):

Ditta Icon Public Limited Company

Referente Aziendale del Promotore a cui indirizzare tutte le comunicazioni:

Dr.ssa Lara Santucci

ICON Plc

MAC 9 – 6° piano

Via Benigno Crespi, 23 – 20159 Milano

Tel: 02 46571104- Fax: 02 80581834

Email: lara.santucci@iconplc.com

STUDIO MULTICENTRICO

SI NO

Se SI: CENTRO COORDINATORE:

Prof Paolo Rubba Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, dell'Università degli Studi di Napoli Federico

II, Via Sergio Pansini 5, 80131, Napoli

Tel: 0817462300 fax: 0817462300 e-mail: rubba@unina.it

L'esecuzione dello studio prevede l'utilizzo o la trasmissione di **dati personali**

allo Sponsor/Promotore

SI NO

Sezione A: Modulo per l'analisi dei costi correlati allo studio

N.B.: Resta inteso che il costo di prestazioni studio-specifiche non può gravare né sul SSN né sul paziente e pertanto non può essere previsto il pagamento di alcun ticket da parte di quest'ultimo

Corrispettivo a paziente proposto dal Promotore	9.343,11 euro per ogni paziente che abbia completato l'intero ciclo di visite previste dal protocollo e che abbia completato la visita di Run-in, e 9.067,61 euro per ogni paziente che abbia completato l'intero ciclo di visite previste dal protocollo e che NON abbia completato la visita di Run-in
N° pazienti previsti nel centro	7

Altre strutture/UE coinvolte nell'esecuzione dello studio

Elencare, le strutture/UE eventualmente coinvolte e le attività svolte nell'ambito del presente studio
 Es. UE cardiologia per l'esecuzione di 2 ECG/paziente, UE radiologia per l'esecuzione di 1 TAC/paziente,
 laboratorio centralizzato per l'esecuzione di analisi ..., 1 biostatistico afferente a ... per l'analisi statistica, etc.

Struttura/UE coinvolta	Attività svolta
1 ...	
2 ...	
3 ...	
...	

Studio in regime:

- Ambulatoriale Sì NO
- di Ricovero Sì NO

Prestazioni studio specifiche:

- **Laboratorio Analisi** Sì NO
 - A) esami previsti in termini quantitativi e temporali e concordati per il processo diagnostico e terapeutico standard della patologia in esame Sì NO
 - B) Vengono svolte prestazioni che non fanno parte di una normale gestione del paziente con la patologia in studio (o del normale follow up) ma sono eseguite, come tipologia della prestazione o come frequenza, ai fini specifici dello studio (es. ricoveri, visite, esami strumentali o di laboratorio)? Sì NO

Se sì, elencarle di seguito:

Tipologia di prestazione	Quantità/paziente	Tariffa come da Nomenclatore Regionale
1 ...		
2 ...		
3 ...		
...		

(In QUESTO CASO allegare parere favorevole del Direttore della UE Laboratorio Analisi /Microbiologia)

- **Strutture radiologiche** Sì NO
 - A) esami previsti in termini quantitativi e temporali e concordati per il processo diagnostico e terapeutico standard della patologia in esame Sì NO
 - B) Vengono svolte prestazioni che non fanno parte di una normale gestione del paziente con la patologia in studio (o del normale follow up) ma sono eseguite, come tipologia della prestazione o come frequenza, ai fini specifici dello studio (es. ricoveri, visite, esami strumentali o di laboratorio)? Sì NO

Se sì, elencarle di seguito:

Tipologia di prestazione	Quantità/paziente	Tariffa come da Nomenclatore Regionale
1 ...		
2 ...		
3 ...		
...		

(In QUESTO CASO allegare parere favorevole del Direttore della UE Radiologia)

- **Altro:** _____ Sì NO
 - A) esami previsti in termini quantitativi e temporali e concordati per il processo diagnostico e terapeutico standard della patologia in esame Sì NO
 - B) Vengono svolte prestazioni che non fanno parte di una normale gestione del paziente con la patologia in studio (o del normale follow up) ma sono eseguite, come tipologia della prestazione o come frequenza, ai fini specifici dello studio

Sperimentazione clinica di medicinale con Promotore di tipo Profit

(es. ricoveri, visite, esami strumentali o di laboratorio)?

SÌ NO

Se sì, elencarle di seguito:

Tipologia di prestazione	Quantità/paziente	Tariffa come da Nomenclatore Regionale
1 ...		
2 ...		
3 ...		
...		

(In QUESTO CASO allegare parere favorevole del Direttore del Dipartimento/UO coinvolto)

Coinvolgimento della UO di Farmacia

Lo studio prevede il coinvolgimento diretto della Farmacia?

SÌ NO

Se SÌ, il coinvolgimento della Farmacia è richiesto per (*barrare tutte le voci pertinenti*):

- la preparazione del/i farmaco/i sperimentale/i (compreso il placebo) per:
 - ricostituzione prima dell'uso;
 - operazioni di confezionamento primario, secondario e di presentazione;
 - operazioni di preparazione che non richiedano particolari procedimenti di fabbricazione/imballaggio, se realizzate con specialità medicinali provviste di AIC;
- controllo, gestione, distribuzione, recupero dei farmaci e dei dispositivi medici specialistici;
- la randomizzazione.

In caso di allestimento dei farmaci presso i laboratori di Farmacia, il personale della UO Farmacia, responsabile del procedimento, va indicato di seguito:

Si precisa che la preparazione di cui sopra dovrà essere eseguita secondo Norme di Buona Preparazione e limitata al singolo centro per il quale la Farmacia opera.

La disponibilità ad effettuare le attività suindicate è stata preventivamente concordata direttamente con la Farmacia? SÌ NO

Se sì, fornire il parere del referente della Farmacia e dare riscontro nella bozza di convenzione economica del compenso concordato per l'esecuzione delle suddette attività.

SEZIONE A CURA DEL FARMACISTA RESPONSABILE DELLA PRODUZIONE

(se applicabile)

Preso visione dell'impegno richiesto alla Farmacia da parte dello Sperimentatore, si dichiara la disponibilità nell'esecuzione delle attività di cui sopra.

Il Farmacista Responsabile

Materiali/attrezzature/servizi necessari per lo svolgimento dello studio

È previsto l'utilizzo di materiali e/o attrezzature necessari allo studio attualmente non disponibili presso il centro? SÌ NO

Se sì, elencarli di seguito:

Tipologia	Quantità
1 ...	

Sperimentazione clinica di medicinale con Promotore di tipo Profit

2 ...	
3 ...	
...	

N.B.: Resta inteso che gli oneri connessi alla fornitura di tali materiali/attrezzature/servizi sono da intendersi a totale carico del Promotore.

Copertura assicurativa

In base a quanto previsto dal D.M. 14/7/2009 "Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali" pubblicato sulla G.U. n. 213 del 14/9/2009 è stata stipulata una polizza Assicurativa¹? SÌ NO

Se la risposta è affermativa

La copertura assicurativa è garantita da Chubb European Group Limited

Polizza n. ITCANQ19072 valida dal 01 gennaio 2018 al 30 giugno 2021

Se la risposta è negativa indicarne le ragioni: _____

In questo caso la copertura assicurativa, redatta in base alla precitata normativa, è stata richiesta alla Direzione Generale SÌ NO
(in caso affermativo allegare documentazione specifica)

Indagine clinica con dispositivi medici:

SÌ NO

La ricerca clinica è svolta con il dispositivo recante la marcatura CE, non modificato in alcuna parte e sperimentato nella stessa indicazione d'uso presa in considerazione nelle procedure di valutazione di conformità seguite ai fini dell'apposizione di tale marcatura SÌ NO

Il dispositivo medico è a carico dell'Azienda SÌ NO

➤ Se SÌ

Il dispositivo medico in oggetto è utilizzato nella corrente pratica clinica SÌ NO

La struttura è già in possesso del quantitativo sufficiente SÌ NO

È necessario procedere all'acquisto del dispositivo SÌ NO

La sperimentazione inciderà sulla quantità routinaria usata nella UO SÌ NO

Indicare il costo presumibile di ogni dispositivo e la quantità necessaria

¹ Art. 1 Il promotore della sperimentazione clinica deve presentare al comitato etico un certificato assicurativo, redatto in lingua italiana e sottoscritto dalla compagnia assicuratrice, in applicazione del vigente contratto assicurativo, che faccia esplicito riferimento allo studio interventistico proposto, con la descrizione degli elementi essenziali, previsti dal presente decreto. Il comitato etico, nel rilasciare il proprio parere, tiene conto del certificato assicurativo presentato dal promotore della sperimentazione clinica che viene redatto conformemente ai requisiti di cui al presente decreto.

Sezione B: Modulo di previsione di impiego del compenso per lo studio

PREVISIONE IMPIEGO CORRISPETTIVO	
PREVISIONE DI RIPARTIZIONE DEL CORRISPETTIVO COMPLESSIVO	IMPORTO COMPLESSIVO (EURO)
	VALORE PERCENTUALE
COMPENSI AL PERSONALE MEDICO COINVOLTO NELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA <i>(specificare il/i nominativo/i del personale interessato)</i>	
COMPENSI AL PERSONALE NON MEDICO COINVOLTO NELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA	
ATTIVAZIONE DI CONTRATTI/BORSE DI STUDIO	
ACQUISIZIONE DI BENI E SERVIZI <i>(specificare)</i>	
ACQUISIZIONE DI ATTREZZATURE <i>(specificare la tipologia, es. sanitarie, arredi, informatiche)</i>	
CONGRESSI, CORSI DI AGGIORNAMENTO, ALTRE INIZIATIVE DI FORMAZIONE	
ALTRO <i>(specificare)</i>	
TOTALE	100%

Sezione C: Modulo relativo al coinvolgimento del personale

C1 Personale escluso personale dell'assistenza

Elencare il personale coinvolto (si intende personale dipendente e non), l'impegno orario e globale richiesto per l'espletamento della sperimentazione:

Nome	Qualifica	Impegno orario presunto (fuori orario di servizio)	Impegno globale

C2 Personale di assistenza (escluso il personale medico)

Per l'espletamento del presente studio deve essere coinvolto personale dell'Assistenza? Sì NO X

1. Se sì, specificare il ruolo d'appartenenza:

- infermieri
- tecnici di laboratorio
- tecnici di radiologia
- fisioterapisti
- altro

2. Servizi/Sezioni coinvolti.....

3. Il coinvolgimento è relativo a:

- supporto all'informazione al paziente/volontario sano
- sorveglianza al paziente
- somministrazione terapia
- attività diagnostica
- valutazione dei risultati
- altro

4. Breve elenco delle AZIONI richieste e loro entità/frequenza

(es: 3 prelievi/di, 1 radiografia/settimana, 5 centrifughe di provette/di, somministrazione di farmaci sperimentali, somministrazione farmaci, rilevazione parametri)

5. Il tipo di coinvolgimento riguarda tutta la componente assistenziale? Sì NO

Se NO quante persone saranno coinvolte?

6. Le attività richieste sono svolte

- Totalmente in orario di servizio
- Totalmente fuori orario di servizio
- Parzialmente in orario di servizio indicare %
- Parzialmente fuori orario di servizio indicare %

7. Durata prevista del coinvolgimento.....

SEZIONE A CURA DEL COORDINATORE INFERMIERISTICO/TECNICO

Preso visione dell'impegno richiesto alla componente assistenziale da parte dello Sperimentatore, si dichiara la compatibilità con le attività assistenziali di reparto.

Il/Il Coordinatore/i della/e UO coinvolte

Sezione D: Assunzione di responsabilità a cura dello Sperimentatore Responsabile dello studio e del Direttore della UO

Il sottoscritto Sperimentatore Responsabile e il sottoscritto Direttore della UO coinvolta nello studio dichiarano, sotto la propria responsabilità, che:

- La sperimentazione inizierà solamente dopo l'autorizzazione con determina del Direttore Generale e terminerà il _____ (Eventuali modifiche al periodo della sperimentazione verranno immediatamente comunicate).
- Non sono previsti oneri a carico del paziente arruolato nello studio
- Nessuno dei ricercatori coinvolti a vario titolo nella ricerca ha interessi diversi da quelli di tipo scientifico con lo sponsor della ricerca.
- visti i criteri per l'arruolamento dei pazienti previsti dal presente protocollo, essi non confliggono con i criteri di arruolamento di altri protocolli attivati presso la UO;
- il personale coinvolto (sperimentatore principale e collaboratori) è competente ed idoneo;
- la UO presso cui si svolge la ricerca è appropriata;
- la conduzione della sperimentazione non ostacolerà la pratica assistenziale;
- lo studio verrà condotto secondo il protocollo di studio, in conformità ai principi della Buona Pratica Clinica, della Dichiarazione di Helsinki e nel rispetto delle normative vigenti;
- ai soggetti che parteciperanno allo studio, al fine di una consapevole espressione del consenso, verranno fornite tutte le informazioni necessarie, inclusi i potenziali rischi correlati alla sperimentazione;
- l'inclusione del paziente nello studio sarà registrata sulla cartella clinica o su altro documento ufficiale, unitamente alla documentazione del consenso informato;
- si assicurerà che ogni emendamento o qualsiasi altra modifica al protocollo che si dovesse verificare nel corso dello studio, rilevante per la conduzione dello stesso, verrà inoltrato al Comitato Etico da parte del Promotore;
- comunicherà ogni evento avverso serio al Promotore secondo normativa vigente o secondo quanto indicato nel protocollo di studio;
- ai fini del monitoraggio e degli adempimenti amministrativi, verrà comunicato al Comitato Etico l'inizio e la fine dello studio nonché inviato, **almeno annualmente**, il rapporto scritto sull'avanzamento dello studio e verranno forniti, se richiesto dal Comitato Etico, rapporti ad interim sullo stato di avanzamento dello studio;
- la documentazione inerente lo studio verrà conservata in conformità a quanto stabilito dalle Norme di Buona Pratica Clinica e alle normative vigenti (Decreto Legislativo n. 200 del 6/11/2007 art. 18 – 19 – 20):
 - a conservare, sotto la diretta responsabilità e per un periodo di tempo di almeno 7 anni, copia dei documenti originali utilizzati per le registrazioni dei dati e trasmessi allo sponsor; a non fornire in nessun caso allo sponsor o a qualsiasi richiedente copia delle documentazioni cliniche;

Sperimentazione clinica di medicinale con Promotore di tipo Profit

- a conservare i documenti essenziali relativi alla sperimentazione clinica per almeno 7 anni dal completamento della medesima (debbono conservarli per un periodo più lungo qualora ciò sia richiesto da altre norme applicabili o da un accordo tra il promotore e lo sperimentatore). Qualsiasi trasferimento di proprietà dei dati o dei documenti deve essere documentato. Il nuovo proprietario assume la responsabilità della conservazione e dell'archivio dei dati. Qualsiasi modifica dei dati deve essere rintracciabile.
- la ricezione del medicinale sperimentale utilizzato per lo studio avverrà attraverso la farmacia della struttura sanitaria e, successivamente, il medicinale stesso verrà conservato presso il centro sperimentale separatamente dagli altri farmaci;
- non sussistono vincoli di diffusione e pubblicazione dei risultati dello studio nel rispetto delle disposizioni vigenti in tema di riservatezza dei dati sensibili e di tutela brevettuale e, non appena disponibile, verrà inviata copia della relazione finale e/o della pubblicazione inerente;
- la convenzione economica sarà stipulata tra e (se applicabile);
- lo studio verrà avviato soltanto **dopo** aver ricevuto:
 - formale comunicazione di parere favorevole del Comitato Etico
 - l'autorizzazione, con determina, della Direzione Generale.

Data: 27-06-2018

Firma dello Sperimentatore Responsabile

AORN SANT'ANNAE SAN SEBASTIANO
UNIVERSITA' VANVITELLI

Firma del Direttore della UO
Dipartimento di
Scienze Cardiologiche e Vascolari
U.O.C. di Cardiologia Clinica e
Direzione Universitaria
Direttore: Prof. Paolo CALABRO

**MODULO DI COMUNICAZIONE AL RICHIEDENTE E AD AIFA DELLA DECISIONE DEL
COMITATO ETICO RELATIVA ALL'EMENDAMENTO SOSTANZIALE**

A. IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE

- A.1 Numero EudraCT 2017-001388-19
 A.2 Titolo completo della sperimentazione Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli, per valutare l'efficacia e la sicurezza di evinacumab in pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote
 A.3 Codice di identificazione del protocollo promotore R1500-CL-1629
 A.4 Versione del protocollo promotore PA 2B
 A.5 Data del protocollo promotore 08/12/2017

B. IDENTIFICAZIONE DEL COMITATO ETICO (CE)

(costituito ai sensi del DM 8 febbraio 2013)

- B.1 Denominazione del CE COMITATO ETICO CAMPANIA NORD
 B.2 Nome del Presidente NICOLA
 B.3 Cognome del Presidente CANTORE
 B.4 Indirizzo del CE AZIENDA OSPEDALIERA "S. GIUSEPPE MOSCATI" DI AVELLINO- C/DA AMORETTA-CITTÀ OSPEDALIERA - PAL.UFFICI
 B.5 Numero di telefono 0825203025
 B.6 Numero di fax 0825203083
 B.7 E-mail comitatoeticoav@gmail.com

C. IDENTIFICAZIONE DELLO SPERIMENTATORE

- C.1 Nome Paolo
 C.2 Cognome Calabrò
 C.3 Centro clinico *Caserta*
 C.4 Indirizzo del centro clinico *Strada S. Anna e S. Sebastiano Caserta*
 C.5 Reparto *Cardiologia*



D. DOCUMENTAZIONE ESAMINATA

(Legenda: NA, Non Applicabile)

- D.1 Data di ricezione della domanda 29/05/2018
 D.2 Domanda di emendamento (Appendice 9) specificare:
 D.2.1 Codice emendamento 201700138819-001
 D.2.2 Versione emendamento
 D.2.3 Data emendamento 08/12/2017
 D.3 Modulo della domanda iniziale modificato (appendice 5), se modificato dall'emendamento

Si
 No
 NA

E. DECISIONE DEL COMITATO ETICO

- E.1 Parere favorevole
 E.2 Parere non favorevole
 E.3 Sperimentazione da condurre presso:
 E.3.1 Stessa struttura
 E.3.2 Altra struttura

F. ASPETTI PARTICOLARI DELL'EMENDAMENTO CONSIDERATI DAL CE NEL PROCESSO DI VALUTAZIONE

(testo libero)

F.1 Aspetti particolari dell'emendamento considerati dal CE nel processo di valutazione **IL CE ESPRIME PARERE FAVOREVOLE**
DI EFFICACIA A CONDIZIONE COME DA DOCUMENTO ALLEGATO AL PRESENTE VERBALE.

G. MOTIVAZIONI DEL CE CHE HANNO DETERMINATO IL RIFIUTO DELL'EMENDAMENTO

- | | |
|---|--------------------------|
| G.1 Protocollo | <input type="checkbox"/> |
| G.2 Informazione dei soggetti e procedure per il consenso informato | <input type="checkbox"/> |
| G.3 Aspetti etici | <input type="checkbox"/> |
| G.4 Dati clinici | <input type="checkbox"/> |
| G.5 Dati di farmacologia non clinica e tossicologia | <input type="checkbox"/> |
| G.6 Polizza assicurativa | <input type="checkbox"/> |
| G.7 Fattibilità locale | <input type="checkbox"/> |
| G.8 Altro, specificare | <input type="checkbox"/> |

H. DESCRIZIONE DELLE MOTIVAZIONI DEL CE CHE HANNO DETERMINATO IL RIFIUTO DELL'EMENDAMENTO

(testo libero)

H.1 Descrizione delle motivazioni del CE che hanno determinato il rifiuto dell'emendamento

I. SEDUTA DEL COMITATO ETICO

- I.1 Data della seduta 18/07/2018
- I.2 Numero del registro dei pareri del CE CECN/894
- I.3 Componenti del CE e qualifiche ELENCO ALLEGATO
- I.4 Componenti del CE presenti e qualifiche ELENCO ALLEGATO
- I.4.1 Sostituti permanenti che hanno partecipato alla seduta in vece dei membri ex officio NA
- I.5 Consulenti esterni presenti e qualifiche (ove applicabile) NA
- I.6 Componenti del CE presenti che non hanno partecipato alla votazione (ove applicabile) NA

L. FIRMA DEL PRESIDENTE DEL COMITATO ETICO

Il Comitato Etico ha espresso il parere sat: FAVOREVOLE

L.1 Il Comitato Etico ha espresso il parere sull'emendamento sostanziale verificata la sussistenza del numero legale, essendo presenti membri n. ____ (Si allega al presente parere copia del modulo di domanda (appendice 9) nella forma prescritta) 16

L.1.1 su n. ____ 25

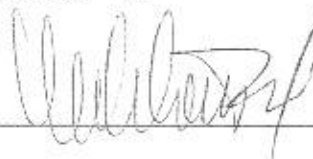
Tenuto conto di eventuali osservazioni ricevute dai comitati etici collaboratori NA

L.2 Nome NICOLA

L.3 Cognome CANTORE

L.4 Data 18/07/2018

L.6 Firma



COMITATO ETICO CAMPANIA NORD

SEDUTA DEL 18/07/2018

CECN/894

SPERIMENTAZIONE :

STUDIO R1500-CL-1629

(OSSC)

Il comitato etico ha espresso parere favorevole di eticità a condizione che vengano modificati/chiariti i seguenti punti:

- “Sottolineare maggiormente nel Consenso Informato, la scarsità di dati sulla sicurezza della sperimentazione sugli adolescenti.”

COMITATO ETICO CAMPANIA NORD

SEDUTA DEL 18/07/2018



NOMINATIVO	FIRMA	TIPOLOGIA	QUALIFICA
DR. NICOLA CANTORE	PRESENTE	CLINICO	DIRETTORE U.O.C. EMATOLOGIA CON TMO A.O.R.N. "S.G. MOSCATTI" DI AVELLINO
DR. VINCENZO ROCCO	PRESENTE	CLINICO	DIRETTORE U.O.C. DI PATOLOGIA CLINICA A.O.R.N. "BURNI" DI BENEVENTO
DR. FRANCO MASCIÀ	PRESENTE	CLINICO	DIRETTORE U.O.C. DI CARDIOLOGIA D'EMERGENZA CON UTIC A.O.R.N. "S. ANNA E S. SEBASTIANO" CASERTA
DR. ELZIANO VARRICCHIO	PRESENTE	PEDIATRA	MEDICO SPECIALISTA IN PEDIATRIA
PROF. MARIA CATERINA TURCO	PRESENTE	ISTATISTICO	DOCENTE FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA SALERNO
PROF. BRUNO D'AGOSTINO	PRESENTE	FARMACOLOGO	DIRETTORE DI FARMACOLOGIA UNIVERSITA' DEGLI STUDI DELLA CAMPANIA "LUIGI VANVITELLI"
PROF. DOMENICO DEL FORNO	PRESENTE	ESPERTO DI IERISTICA	RESP. U.O.S. SEIT. ACCERT. DEL DANNO PSICOPATLOGICO - AREA FUNZIONALE MED. LEG. DAI DIAGNOSTICA ANGI. E FLEB. RADIODIAGN. - MED. LEG. DELLA O.U. FEDERICO II NAPOLI
DR. MARIO DOMENICO ROSSI	ASSENTE	RAPPRESENTANTE DEL VOLONTARIATO ASSOC. DI TUTELA DEI PAZIENTI	PRESDENTE A.V.D. DI BENEVENTO
DR. NICOLA GUARENTE	PRESENTE	CLINICO	COMPONENTE COMMISSIONE SOCIO SANITARIA "AUDI" REGIONE CAMPANIA
ING. FEDERICA ADDABBO	PRESENTE	INGEGNERE CLINICO	INGEGNERE SERVIZIO INGENNERIA CLINICA - CONSULTANTE SOCIETA' POLIEDRA
DR. CARMINE VECCHIONE	ASSENTE	CLINICO ESPERTO DI D.SPOSITIVI MEDICI	PROFESSORE ORDINARIO DIPARTIMENTO DI MEDICINA, CHIRURGIA E ODONTOLOGIA - UNIVERSITA' DI SALERNO
DR. NICOLA ACONE	PRESENTE	CLINICO	EX DIRETTORE U.O.C. MALATTIE INFETTIVE A.O.R.N. "S.G. MOSCATTI" DI AVELLINO
DR. MAURO GIORDANO	ASSENTE	CLINICO ESPERTO IN RELAZIONE A STUDI DI NUOVA FARMACOLOGIA TRAPIANTI ORGANI E TERAPIE CELLULARE, INGENNERIA E NANOBIOTECN. CLINICO ESPERTO IN RELAZIONE A STUDI DI NUOVE FARMACOLOGIE TRAPIANTI ORGANI E TERAPIE CELLULARE, INGENNERIA E NANOBIOTECN.	PROFESSORE UNIVERSITA' VANVITELLI - MEDICINA INTERNA E EMERGENZA
DR. RAFFAELE MARPELLA	ASSENTE	CLINICO ESPERTO IN RELAZIONE A STUDI DI NUOVE FARMACOLOGIE TRAPIANTI ORGANI E TERAPIE CELLULARE, INGENNERIA E NANOBIOTECN.	ORDINARIO DI MEDICINA INTERNA UNIVERSITA' DEGLI STUDI DELLA CAMPANIA "LUIGI VANVITELLI"
DR. FRANCESCO TONTOLI	ASSENTE	MEDICO DI MEDICINA GENERALE E TERRITORIALE	MEDICO DI MEDICINA GENERALE ASL CASERTA
DR. FIORE CARPENITO	PRESENTE	MEDICO DI MEDICINA GENERALE E TERRITORIALE	MEDICO DI MEDICINA GENERALE ASL AVELLINO
DR. SSA ANNAMARIA TAMBURRINO	PRESENTE	FARMACISTA	QUATTRORE U.O.C. FARMACIA TERRITORIALE CONVULSIONATA ASL CASERTA
DR. SSA ANNA DELLO STRITTO	ASSENTE	FARMACISTA	QUATTRORE U.O.C. FARMACIA OSPEDALIERA
DR. DOMENICO TARTAGLIA	PRESENTE	FARMACISTA	FARMACISTA ASL AVELLINO
DR. SSA LUCIANA GIANNELLI	ASSENTE	FARMACISTA	DIRETTORE U.O.C. FARMACIA OSPEDALIERA A.O.R.N. "S.G. MOSCATTI" AVELLINO

DR. SSA ANTONIETTA SICILIANO	ASSENTE	DIRETTORE SANITARIO	DIRETTORE SANITARIO A.O.R.N. "S. ANNA E S. SEBASTIANO" CASERTA
AVV. GIORGIO SILVESTRI	PRESENTE	ESPERTO IN MATERIA GIURIDICA E ASSICURATIVA	EX DIRETTORE U.O.C. AFFARI GENERALI E AFFARI LEGALI A.O.R.N. "S.G. MOSCATTI" AVELLINO
DR. GIANLUCA MARINO	PRESENTE	RAPPRESENTANTE DELLE PROFESSIONI SANITARIE	DOTTORE MAGISTRALE IN SCIENZE INDIRIZZISTICHE ED OSTETRICHE - ASL CASERTA
DR. ANTONIO GASPARO	PRESENTE	RAPPRESENTANTE DELLE PROFESSIONI SANITARIE	DOTTORE MAGISTRALE IN SCIENZE INDIRIZZISTICHE ED OSTETRICHE - ASL CASERTA
DR. MARIO NICOLA VITTORIO FERBRANTE	ASSENTE	DIRETTORE GENERALE	CONTORE GENERALE A.O.R.N. "S. ANNA E SAN SEBASTIANO" CASERTA



COMITATO ETICO CAMPANIA NORD
A.O.R.N. "S.G. MOSCATTI"
Contrada Amorelli (Caserta Ospedaliere)
83100 AVELLINO
SEGRETARIA

COMITATO ETICO CAMPANIA NORD
A.O.R.N. "S.G. MOSCATTI" AVELLINO
COORDINATORE RESPONSABILE
SEGRETARIA TECNICO-SCIENTIFICA
DR. FERNANDO SALERNO
(MEDICO LEGALE)



IN N. 049225 202 7
P. IV 0501
C.F. 0741200156

CLINICAL TRIAL AGREEMENT	CONTRATTO DI SPERIMENTAZIONE CLINICA
<p>AGREEMENT BETWEEN THE AZIENDA OSPEDALIERA SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO DI CASERTA AND REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. REGARDING THE CONDITIONS AND METHODS FOR CONDUCTING THE CLINICAL TRIAL "A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia"</p> <p>Whereas:</p> <ul style="list-style-type: none">- with application dated 29 May 2018, Regeneron Pharmaceuticals Inc., with offices in 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591 United States (Sponsor), has requested from Azienda Ospedaliera S. Anna e S. Sebastiano di Caserta the relevant authorization to conduct the clinical Trial entitled "A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia", with protocol No. R1500-CL-1629, EudraCT number 2017-001388-19 (hereinafter the "Trial");- Trial may start following the issuance of the favorable opinion of the Ethics Committee and the authorization by AIFA in accordance with Leg. Decree No. 211 of 24/06/2003, Leg. Decree No. 200 of 6/11/2007, MD of 21/12/2007, law No. 189 of 08/11/2012 and the other applicable regulations;- the clinical Trial on patients within all the facilities of the Azienda Ospedaliera S. Anna e S.	<p>CONVENZIONE TRA L'AZIENDA OSPEDALIERA SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO DI CASERTA E REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. CONCERNENTE CONDIZIONI E MODALITA' PER L'ESECUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA "Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli, per valutare l'efficacia e la sicurezza di evinacumab in pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote"</p> <p>Premesso:</p> <ul style="list-style-type: none">- che con istanza datata 29 maggio 2018 Regeneron Pharmaceuticals Inc., con sede in 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591 Stati Uniti (Sponsor), ha richiesto all'Azienda Ospedaliera S. Anna e S. Sebastiano di Caserta la pertinente autorizzazione ad effettuare la Sperimentazione clinica titolo "Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli, per valutare l'efficacia e la sicurezza di evinacumab in pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote", codice protocollo n. R1500-CL-1629, numero EudraCT 2017-001388-19 (di seguito la "Sperimentazione");- che la Sperimentazione potrà iniziare successivamente all'emanazione del parere favorevole del Comitato Etico e all'autorizzazione dell'AIFA in conformità al D.Lgs n. 211 del 24.06.2003, al D.Lgs n. 200 del 6.11.2007, al DM del 21.12.2007, alla legge n. 189 dell'08.11.2012 e alle altre norme vigenti in materia;- che la Sperimentazione clinica sui pazienti nell'ambito di tutte le strutture dell'Azienda

Sebastiano di Caserta may be conducted only in full respect of human dignity and fundamental human rights as set out by the "Declaration of Helsinki" and subsequent amendments, by the standards of "Good Clinical Practice" (GCP) issued by the European Community (as implemented by the Italian Government and in accordance with the Guidelines issued by these bodies), in implementation also of the provisions of the Council of Europe Convention for the Protection of Human Rights and Dignity in the application of Biology and Medicine signed in Oviedo on 4 April 1997, and finally, in accordance with the content of the Italian codes of medical ethics relating to healthcare professions and current applicable Regulations.

- Sponsor has engaged, pursuant to a separate contract, ICON Clinical Research Limited ("CRO"), having an address at South County Business Park, Leopardstown, Dublin 18, Ireland, to act as Sponsor's agent and contract research organization in managing, coordinating and carrying out Sponsor's responsibilities in connection with the Trial contemplated by this agreement. The parties hereto acknowledge and agree that Sponsor shall have the right to delegate any of its rights and obligations hereunder to CRO, including those relating to payments, regulatory submissions and communications but shall remain the liable party under this agreement.

BETWEEN

the Azienda Ospedaliera S. Anna e S. Sebastiano di Caserta (hereinafter "Hospital" for short), with offices offices at Via F. Palasciano, 81100 Caserta. Tax ID and VAT No. 02201130610, represented by its Managing Director, Dr. Mario Nicola Vittorio

Ospedaliera S. Anna e S. Sebastiano di Caserta potrà essere operata solo nel pieno rispetto della dignità dell'uomo e dei suoi diritti fondamentali così come dettato dalla "Dichiarazione di Helsinki" e successivi emendamenti, dalle norme di "Good Clinical Practice" (GCP) emanate dalla Comunità Europea (così come recepite dal Governo Italiano ed in accordo con le Linee Guida emanate dagli stessi organismi), in attuazione di quanto prevede inoltre la Convenzione del Consiglio d'Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano nell'applicazione della biologia e della medicina fatta ad Oviedo il 4 aprile del 1997 e, infine, secondo i contenuti dei codici italiani di deontologia medica delle professioni sanitarie e dei Regolamenti vigenti in materia.

- lo Sponsor ha ingaggiato, in virtù di un contratto separato, ICON Clinical Research Limited ("CRO"), avente sede presso South County Business Park, Leopardstown, Dublino 18, Irlanda, a fungere da agente dello Sponsor e da organizzazione di ricerca a contratto per la gestione, il coordinamento e l'esecuzione delle responsabilità del Promotore in connessione con la Sperimentazione contemplata dalla presente convenzione. Le parti riconoscono e convengono che il Promotore ha il diritto di delegare alla CRO qualunque dei propri diritti ed obblighi qui descritti, compresi quelli relativi ai pagamenti, alle sottomissioni alle autorità regolatorie e alle comunicazioni, ma resterà parte responsabile ai sensi della presente Convenzione.

TRA

l'Azienda Ospedaliera S. Anna e S. Sebastiano di Caserta (di seguito per brevità "Azienda"), con sede in Via F. Palasciano, 81100 Caserta, C.F./P.I. 02201130610, nella persona del Direttore Generale Dott. Mario Nicola Vittorio Ferrante

Ferrante

AND

Regeneron Pharmaceuticals Inc. (hereinafter "**Sponsor**"), with registered offices at 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591 United States, VAT and Tax Code No. 325410 in the person of its legal representative, Moctaz Albizem

individually or collectively, as the case may be, referred hereto as the "**Party**" or "**Parties**".

IT IS HEREBY AGREED AS FOLLOWS

Art. 1 – Preamble

The recitals and any attachments are an integral part of this Agreement (hereinafter the "**Agreement**").

Art. 2 - Trial Contacts

The Hospital appoints as the Trial Supervisor referenced in the Preamble, following formal acceptance, Prof. Paolo Calabrò, working at U.O.C di Cardiologia, in the capacity of Investigator ("Trial Supervisor" or "Principal Investigator").

The technical scientific contact for the Trial on behalf of the Sponsor shall be Dr. Irina Naumenkova, who may appoint a project manager and have contact with the medical personnel in charge of planning and conducting the Study in compliance with the provisions of the regulations referenced in the preamble.

The Hospital agrees to the monitoring visits that will be conducted at U.O.C di Cardiologia Clinica

E

Regeneron Pharmaceuticals Inc. (di seguito "**Promotore**"), con sede legale in 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591 Stati Uniti, P.IVA e C.F. n. 325410, in persona del Legale Rappresentante Moctaz Albizem

a cui nella presente convenzione si fa riferimento, individualmente o collettivamente a seconda del caso, con "**Parte**" o "**Parti**".

SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE

Art. 1 – Premesse

Le premesse e gli eventuali allegati costituiscono parte integrante della presente Convenzione (di seguito la "**Convenzione**").

Art. 2 - Referenti della Sperimentazione

L'Azienda nomina quale Responsabile della Sperimentazione richiamata in premessa, a seguito di formale accettazione, il Prof. Paolo Calabrò in servizio presso l'U.O.C di Cardiologia ("Responsabile della Sperimentazione" o "Sperimentatore Principale").

Il referente tecnico scientifico della Sperimentazione per conto del Promotore sarà la Dott.ssa Irina Naumenkova, la quale potrà nominare un responsabile di progetto ed avere contatti con i sanitari incaricati di programmare e di eseguire la Sperimentazione nel rispetto di quanto previsto dalla normativa richiamata in premessa.

L'Azienda accetta le visite di monitoraggio che verranno eseguite presso la U.O.C di Cardiologia

3


by the staff of the Sponsor or of the third party company appointed by the Sponsor, to verify the proper conduct of the Trial.

At the end of the Trial, the Trial Supervisor must submit all of the case report forms (CRFs), correctly filled out and signed, as specified by the protocol and by the applicable regulations. In order to ensure that the data recorded on the Case Report Forms corresponds to what is contained in the original documents (clinical records), the Hospital and the Trial Supervisor grant direct access to the source data during monitoring visits and in the course of any audits and inspections by competent authorities, provided that they do not violate the regulations regarding confidentiality and protection of privacy.

Art. 3 – Trial Commencement and number of patients

The Trial shall start after the required authorizations have been obtained, pursuant to the applicable laws and internal regulations in force.

The Ethics Committee approved the Trial during the meeting on 18 July 2018.

At the Hospital's trial site approximately 7 patients will be enrolled by June 2019 (estimated date). Recruitment shall continue in any case until the total number of patients specified by the protocol is reached, unless otherwise communicated during the study. The maximum total number, among all the participating sites shall be 57 patients worldwide and 20 in Italy.

As a multicenter Trial with competitive enrollment, the number of patients per site may be higher or lower, depending on the enrollment capacity of each site.

The Parties acknowledge that any increase in the number of patients to be enrolled at the Hospital's

Clinica da parte del personale del Promotore o di società terza incaricata dal Promotore, al fine di verificare il corretto andamento della Sperimentazione.

Al termine della Sperimentazione, il Responsabile della Sperimentazione deve consegnare tutte le schede di raccolta dati (CRF), correttamente compilate e sottoscritte, secondo quanto previsto dal protocollo e dalla normativa applicabile. Per verificare la corrispondenza tra i dati registrati nelle Schede Raccolta Dati e quelli contenuti nei documenti originali (cartelle cliniche), l'Azienda e il Responsabile della Sperimentazione consentono l'accesso diretto ai dati sorgente durante le visite di monitoraggio e nel corso di eventuali audit e ispezioni da parte delle autorità competenti, purché non vengano violate le norme in materia di riservatezza e di tutela della privacy.

Art. 3 – Inizio Sperimentazione e numero pazienti

La Sperimentazione avrà inizio dopo l'ottenimento delle necessarie autorizzazioni ai sensi della normativa vigente e dei regolamenti interni.

Il Comitato Etico ha approvato la Sperimentazione in data 18 luglio 2018.

Presso il centro sperimentale dell'Azienda saranno arruolati circa 7 pazienti entro giugno 2019 (data stimata). Il reclutamento continuerà in ogni caso fino al raggiungimento del numero globale di pazienti previsti da protocollo, salvo diversa comunicazione in corso di studio. Il numero complessivo massimo, tra tutti i centri partecipanti, sarà di n. 57 pazienti nel mondo e 20 in Italia.

Essendo una Sperimentazione multicentrica ad arruolamento competitivo, il numero di pazienti per centro può variare, in più o in meno, in funzione della capacità d'arruolamento di ciascuno.

Le Parti prendono atto che un eventuale aumento del numero di pazienti da arruolare presso il centro



trial site shall be subject to written agreement between the parties.

The Sponsor shall inform the Investigator in a timely manner in writing of the closing date for enrollment, either when the total number of patients required internationally has been reached or when the time frames specified have expired, and the Investigator shall then be required to conduct the Trial only on those patients already enrolled on the date of said communication.

The Sponsor shall not be liable for and shall not pay any compensation for patients enrolled by the Investigator, at his own initiative, beyond the maximum number agreed upon or after the date of notification of the end of enrollment.

Art. 4 – Obligations of the parties

The Sponsor undertakes:

- to provide at its own expense to the Hospital, through the Hospital Pharmacy (pursuant to art. 20, para. 2, Leg. Decree 211/03 and subsequent amendments), the investigational products (IMP and PeIMP) as specified by the protocol and in accordance with the definition of the MD of 21 December 2007, or Evinacumab and placebo, in the quantities and modalities necessary for conducting the Trial, packaged and labeled as described by the Protocol and by the applicable regulations. The drugs must be accompanied by a standard shipping document featuring the description of the products, quantities, preparation lot, expiration date, trial protocol reference, the department for which it is intended, and the name of the Trial Supervisor. The Hospital's Pharmaceutical Service ensures the proper storage of the trial product, adopting all measures necessary, until distribution to the investigator in charge who, upon taking possession of them, shall become the consignee. The consignee shall ensure that an appropriate loading

sperimentale dell'Azienda dovrà essere oggetto di accordo scritto tra le parti.

Il Promotore comunicherà tempestivamente per iscritto allo Sperimentatore la data di chiusura degli arruolamenti, o per raggiungimento del numero di pazienti complessivamente richiesto a livello internazionale o per scadenza dei tempi previsti, e lo Sperimentatore sarà quindi tenuto a svolgere la Sperimentazione solo su quei pazienti già arruolati alla data di detta comunicazione.

Il Promotore non avrà alcuna responsabilità e non riconoscerà alcun compenso per i pazienti arruolati dallo Sperimentatore, su sua iniziativa, oltre il numero massimo concordato o in data successiva a quella della comunicazione di interruzione dell'arruolamento.

Art. 4 - Obbligazioni delle parti

Il Promotore si impegna:

- a fornire, a propria cura e spese, all'Azienda, tramite la Farmacia Ospedaliera (ai sensi dell'art. 20, c. 2, D.Lgs. 211/03 e succ. modd.), i prodotti sperimentali (IMP e PeIMP), come previsto dal protocollo e in accordo alla definizione del DM 21 dicembre 2007, ovvero Evinacumab e placebo, nelle quantità e modalità necessarie all'esecuzione della Sperimentazione, confezionati ed etichettati secondo quanto descritto dal Protocollo e dalla normativa applicabile. I farmaci debbono essere accompagnati da regolare documento di trasporto riportante descrizione dei prodotti, quantità, lotto di preparazione, data di scadenza, il riferimento del protocollo sperimentale, il reparto a cui sono destinati, il nome del Responsabile della Sperimentazione. Il Servizio Farmaceutico dell'Azienda assicura l'idonea conservazione del prodotto da sperimentare adottando tutte le misure necessarie, fino alla distribuzione allo sperimentatore responsabile che dalla presa in carico ne risulterà consegnatario. Il consegnatario

and unloading record is kept and constantly updated.

The Hospital shall use the investigational products provided by the Sponsor only and exclusively for the purposes of the Trial also committing to provide the remaining volumes at the end of the Trial at the expense of the Sponsor.

The Hospital's Pharmaceutical Service ensures the proper preservation of the products to be tested by adopting all necessary measures.

For the conduct of the Trial, the Sponsor further undertakes to provide free of charge the case report forms (if hard copies) and other materials which may be required by the Trial or which are in any case necessary for conducting the Trial.

- to pay the Hospital as follows:

As coverage of the costs resulting from and/or generated by the Trial, for each eligible and assessable patient enrolled and treated in accordance with the Protocol and for whom the related CRF ("Case Report Form"), completed and deemed valid by the Sponsor, shall be delivered/transmitted (in electronic format), the amounts indicated below, based on the activities performed (amounts in Euros, exclusive of VAT).

The payment for patient will be paid according to Exhibit B hereto.

The Sponsor shall proceed, additionally, to reimburse the Hospital for all the additional costs arising from the medical/diagnostic activities not provided for in the Protocol or subsequent amendments thereto, and not already covered by the above-listed payments, whenever these activities become essential following a change in the clinical status of the patient caused by the Trial itself, subject to the prior written approval by the Sponsor. The reimbursement shall be made only on the condition that these activities and the related

cura la tenuta di un apposito registro di carico e scarico costantemente aggiornato.

L'Azienda utilizzerà i prodotti sperimentali forniti dal Promotore solo ed esclusivamente ai fini della Sperimentazione impegnandosi inoltre a restituire allo stesso i volumi residuali al termine della Sperimentazione stessa, con spesa a carico del Promotore.

Il Dipartimento Farmaceutico dell'Azienda assicura l'idonea conservazione dei prodotti da sperimentare adottando tutte le necessarie misure.

Per l'esecuzione della Sperimentazione il Promotore si impegna inoltre a fornire gratuitamente le schede raccolta dati (se in forma cartacea) ed altro materiale eventualmente previsto dalla Sperimentazione o comunque necessario allo svolgimento della stessa.

- a corrispondere all'Azienda quanto segue:

A copertura dei costi derivanti e/o generati dalla Sperimentazione, per ogni paziente eleggibile e valutabile incluso e trattato secondo il Protocollo e per il quale sarà consegnata/trasmessa (in formato elettronico) la relativa CRF ("Case Report Form") completata e ritenuta valida dal Promotore, gli importi sotto indicati, in base alle attività svolte (importi in euro, IVA esclusa).

L'importo maturato a paziente sarà corrisposto secondo gli schemi indicati nell'Allegato B.

Il Promotore provvederà, inoltre, a rimborsare all'Azienda tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche non previste nel Protocollo o successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dai compensi sopra elencati, qualora tali attività si rendano indispensabili a seguito di un'alterazione dello stato clinico del paziente causata dalla Sperimentazione stessa, soggetti a preventiva approvazione scritta del Promotore. Il rimborso sarà effettuato solo a condizione che tali attività e i relativi costi come da tariffario

costs per the Hospital's fee scale have been communicated in a timely manner, justified, approved and documented in writing to the Sponsor (without prejudice to the patient's anonymity).

If in the course of the conduct of the Trial it should become necessary to increase the financial support to the Hospital, the Sponsor may implement this Agreement, providing the appropriate increase in the above-cited remuneration.

The amounts per patient/visit of this article shall be paid to the Hospital based on Exhibit B.

All the instructions, guidelines and recommendations specified in the Ethics Committee opinion shall be observed.

The Hospital and the Principal Investigator undertake to observe all the instructions, guidelines and recommendations specified in the Ethics Committee opinion. The Principal Investigator, moreover, shall keep the Sponsor and the Ethics Committee informed of the progress of the Trial, and shall be required to report any occurrence, during the Trial, of adverse events and serious adverse reactions in accordance with Leg. Decree 211/2003, art. 16 and 17. The documentation pertaining to the Trial that remains in the Hospital's possession shall be kept for the period provided for by the regulations in force (seven years from the date of the Trial's conclusion). At the Sponsor's request and at its expense, the storage of the documentation may take place at third party facilities for the subsequent period of eight years. The Sponsor is obligated to notify the Hospital when the required storage period ends.

Art. 5 - Responsibility for patient personal data processing

Pursuant to and for all effects of the Leg. Decree

dell'Azienda siano stati tempestivamente comunicati, giustificati, approvati e documentati per iscritto al Promotore (fermo restando l'anonimato del paziente).

Se nel corso dello svolgimento della Sperimentazione si rendesse necessario aumentare il supporto economico a favore dell'Azienda, il Promotore potrà integrare la presente Convenzione, prevedendo l'adeguato aumento del compenso di cui sopra.

Gli importi per visita/paziente del presente articolo, saranno corrisposti all'Azienda così come descritto nell'Allegato B.

Ad osservare tutte le istruzioni, le direttive e le raccomandazioni precisate nel parere del Comitato Etico.

L'Azienda e lo Sperimentatore Principale s'impegnano ad osservare tutte le istruzioni, le direttive e le raccomandazioni precisate nel parere del Comitato Etico. Lo Sperimentatore Principale inoltre, terrà informato il Promotore e il Comitato Etico sull'andamento della Sperimentazione e sarà tenuto a comunicare l'eventuale verificarsi, nel corso della Sperimentazione, di eventi avversi e reazioni avverse serie in accordo al D.Lgs 211/2003, art. 16 e 17. La documentazione inerente alla Sperimentazione che rimarrà in possesso dell'Azienda dovrà essere conservata per il periodo previsto dalla normativa vigente (sette anni dalla data di conclusione della Sperimentazione). Su richiesta del Promotore e a spese dello stesso, la conservazione della documentazione potrà avvenire presso strutture terze per l'ulteriore periodo di otto anni. Il Promotore ha l'obbligo di comunicare all'Azienda il termine dell'obbligo della conservazione.

Art. 5 - Responsabilità in ordine al trattamento di dati personali dei pazienti

Ai sensi e a tutti gli effetti del D.Lgs 196/2003

<p>196/2003 “<i>Personal data protection code</i>”, as well as the Resolution on Data Protection (Res. 52 of 24/7/2008), the Hospital and the Sponsor are, each within the scope of their competence, autonomous Controllers of the data processing operations related to conducting the Trial that is the subject of this Agreement.</p> <p>The Principal Investigator or the Principal Investigator mentioned in the preceding art. 2 is the party responsible for the data processing of which the Hospital is the Controller.</p> <p>The Principal Investigator, before starting the Trial, must obtain from the patient the prescribed written informed consent document, which must be provided also pursuant to and for the purposes of Leg. Decree 196/03. The Hospital shall be responsible for the storage of this document.</p> <p>The CRO has been appointed by the Sponsor as the processing supervisor (“Supervisor”) for performing all the data processing activities related to the conduct of the Trial, including monitoring activities, access to the Trial documentation and communication of data in compliance with the applicable regulations, including notifications to competent authorities and national and potentially foreign regulatory bodies.</p> <p>The Sponsor and the Supervisor may also communicate personal data to other companies of their respective groups and to companies that collaborate with them internationally in the performance of specific activities related to the Trial. The data may be transmitted to countries located outside of the European Union. The Sponsor, the Supervisor and the recipients of communications shall adopt adequate measures for the protection of the data thus transferred.</p> <p>The Supervisor shall carry out only the processing operation necessary for conducting the Trial, shall</p>	<p>“<i>Codice in materia di protezione dei dati personali</i>”, nonché della Deliberazione del Garante (Del. 52 del 24/7/2008) l’Azienda e il Promotore sono, ciascuno per gli ambiti di propria competenza, Titolari autonomi delle operazioni di trattamento di dati correlate all’effettuazione della Sperimentazione oggetto della presente Convenzione.</p> <p>Responsabile del trattamento dei dati dei quali l’Azienda è Titolare è il Responsabile della Sperimentazione o Sperimentatore Principale di cui al precedente art. 2.</p> <p>Lo Sperimentatore Principale, prima di iniziare la Sperimentazione, deve acquisire dal paziente il prescritto documento di consenso informato scritto che dovrà essere prestato anche ai sensi e per gli effetti del D. Lgs 196/03. L’Azienda sarà responsabile della conservazione di tale documento.</p> <p>La CRO è stata nominata dal Promotore responsabile del trattamento (“Responsabile”) per lo svolgimento di tutte le attività di trattamento dei dati relativi allo svolgimento della Sperimentazione, comprese le attività di monitoraggio, accesso alla documentazione della Sperimentazione e comunicazione di dati in ottemperanza alla normativa applicabile, comprese le comunicazioni alle competenti autorità ed enti regolatori nazionali ed eventualmente esteri.</p> <p>Il Promotore e il Responsabile potranno inoltre comunicare i dati personali ad altre società dei rispettivi gruppi ed a società che collaborano con loro a livello internazionale per l’esecuzione di specifiche attività relative alla Sperimentazione. I dati potranno essere trasmessi in territori situati al di fuori dell’Unione Europea. Il Promotore, il Responsabile ed i destinatari di comunicazioni adotteranno adeguate misure per la tutela dei dati rispettivamente trasferiti.</p> <p>Il Responsabile dovrà eseguire solo le operazioni di trattamento necessarie allo svolgimento della</p>
---	---



designate as processing personnel the physical persons employed in the Trial who handle personal data.

The obligations and provisions of this article shall continue to be fully valid and effective even after the termination or discontinuance for any reason of this Agreement.

Art. 6 – Personal Data of the Parties

By signing this Agreement, each Party states that it has been informed of the use of its personal data, and gives its express consent, for the following purposes: personal data of each Party, and of the persons who are acting on their behalf, are collected, recorded, sorted, stored and used for functional activities in the drawing up and execution of the contractual relationship existing between these Parties. This data may also be communicated to third parties (such as by way of example but not limited thereto, companies of the Sponsor's Group, legal or regulatory authorities, service provider companies and/or companies of which the Parties may avail themselves in the performance of their activities), in Italy and/or abroad even outside of the European Union, whenever such communication is necessary in terms of the requirements, rights and obligations related to the implementation of this Agreement.

The Parties also take note of the rights to which they are entitled by art. 7 of Leg. Decree 196/2003 (Personal Data Protection Code) and in particular the right to request the updating, addition, modification, correction and deletion thereof.

The provisions mentioned in this article satisfy the requirements of information and consent as per the above-cited Legislative Decree.

Sperimentazione, dovrà designare incaricati del trattamento le persone fisiche impiegate nella Sperimentazione che trattano dati personali.

Gli obblighi e le disposizioni del presente articolo continueranno ad essere pienamente validi ed efficaci anche a seguito della risoluzione o cessazione per qualsiasi causa della presente Convenzione.

Art. 6 - Dati personali delle Parti

Con la sottoscrizione della presente Convenzione, ciascuna Parte dichiara di essere informata sull'utilizzo dei suoi dati personali, e dà il proprio esplicito consenso, per i seguenti fini: i dati personali di ciascuna Parte, e delle persone che per essa agiscono, sono raccolti, registrati, riordinati, memorizzati ed utilizzati per attività funzionali alla stipula ed alla esecuzione del rapporto contrattuale in essere tra le medesime Parti. Tali dati potranno altresì essere comunicati a terzi (quali a titolo esemplificativo ma non esaustivo società del Gruppo del Promotore, autorità legislative o regolatorie, società fornitrici di servizi e/o di cui le Parti si avvalgano nell'esecuzione delle proprie attività), in Italia e/o all'estero anche al di fuori dell'Unione Europea, qualora tale comunicazione sia necessaria in funzione degli adempimenti, diritti e obblighi, connessi all'esecuzione della presente Convenzione.

Le Parti prendono altresì atto dei diritti a loro riconosciuti dall'art. 7 del D.Lgs 196/2003 (Codice in materia di protezione dei dati personali) ed in particolare del diritto di richiederne l'aggiornamento, l'integrazione, la modifica, la rettifica o la cancellazione.

Le previsioni di cui al presente articolo assolvono i requisiti d'informativa e consenso di cui al succitato Decreto Legislativo.

Art. 7 – Confidentiality, Data publication policy, Ownership of the data and the Results

7.1 Except as provided for in this article 7, the Hospital shall keep information related to the Trial in the strictest confidence and shall not disclose such confidential information to third parties without the Sponsor's consent. The Hospital ensures that the obligation of confidentiality will be extended to the Principal Investigator and to his collaborators. These obligations of privacy and confidentiality shall remain in force until the information is made publicly available by the Sponsor.

7.2 The disclosure of the data should take place as provided for by the MD of 12 May 2006, MD of 21 December 2007 and subsequent updates.

The Sponsor also assumes responsibility for the preparation of the final Clinical Report, for entering the report in the appropriate section of the OsSC [National Observatory on Clinical Trials of Medicinal Products] and for its timely submission to the Principal Investigator.

In order to ensure the proper collection and processing of the data resulting from the Trial, the Principal Investigator shall submit to the Sponsor, at least 60 days prior to the publication of the manuscript, what he intends to disclose. The Sponsor shall have 45 days, from receipt of the manuscript, during which time it may suggest changes to the Principal Investigator or give written approval of no changes. The Principal Investigator shall agree to incorporate comments in the publication that do not conflict with the reliability of the data, with the rights, safety and well-being of the patients.

Principal Investigator shall remove any Sponsor confidential information and delay submission of

Art. 7 – Segretezza, Politica di pubblicazione dei dati, Proprietà dei dati e dei Risultati

7.1 Salvo quanto disposto dal presente articolo 7, l'Azienda manterrà le informazioni correlate alla Sperimentazione nel più stretto riserbo e non divulgherà tali informazioni riservate a terzi senza il consenso del Promotore. L'Azienda garantisce che l'obbligo alla riservatezza sarà esteso allo Sperimentatore Principale e ai suoi collaboratori. I presenti obblighi di riservatezza e confidenzialità rimarranno in vigore finché le informazioni non saranno rese di dominio pubblico da parte del Promotore.

7.2 La divulgazione dei dati dovrà avvenire secondo quanto previsto dal DM del 12 maggio 2006, DM 21 dicembre 2007 e successivi aggiornamenti.

Il Promotore si assume inoltre la responsabilità della preparazione del Rapporto Clinico finale, dell'inserimento dello stesso nell'apposita sezione dell'OsSC e dell'invio tempestivo allo Sperimentatore Principale.

Affinché sia garantita la corretta raccolta e rielaborazione dei dati risultanti dalla Sperimentazione, lo Sperimentatore Principale dovrà sottoporre al Promotore, almeno 60 giorni prima della pubblicazione del manoscritto, ciò che ritiene di divulgare. Il Promotore avrà 45 giorni, dal ricevimento del manoscritto, durante i quali potrà suggerire modifiche allo Sperimentatore Principale o fornire approvazione scritta che nessun cambiamento è richiesto. Lo Sperimentatore Principale accetterà di incorporare nella pubblicazione commenti che non siano in contrasto con l'attendibilità dei dati, con i diritti, con la sicurezza ed il benessere dei pazienti.

Lo Sperimentatore Principale dovrà rimuovere qualsiasi informazione confidenziale e ritardare la

such publication for an additional 60 days if Sponsor requires additional time to protect its intellectual property.

If the Trial is multicenter, it is understood that any publication by the Principal Investigator may take place only after the multicenter publication made by the Sponsor, or by third parties designated by it. If the multicenter publication to be made by the Sponsor, or by third parties designated by it, has not been made within twelve (12) months of the finalization of the clinical study report, the Principal Investigator may publish the results obtained at the Hospital, in compliance with the contents of this art. 7.

7.3 All the data and elements produced in relation to the Trial, including all of the case report forms, the documentation, information, materials and results in any form generated during the conducting of the Trial shall be the property of the Sponsor, to which they shall be transferred under this Agreement.

Any results likely to be patented, arising directly from the Trial, shall in any case be the property of the Sponsor in compliance with the regulations in force. The investigators who took part in the Trial shall also be allowed in this case to publish the results, without prejudice to the verification procedures cited in the preceding point 7.2, as well as the Sponsor's right to have the time needed to obtain adequate protection of the intellectual property and trade secrets.

Art. 8 – Insurance Coverage

It is acknowledged that the Sponsor, in accordance with the rules in force, in particular pursuant to MD 14/07/2009, has taken out a suitable civil liability insurance policy to cover death and all temporary

sottomissione della pubblicazione di ulteriori 60 giorni se il Promotore richiede ulteriore tempo per proteggere la propria proprietà intellettuale.

Laddove la Sperimentazione sia multicentrica, resta inteso che ogni eventuale pubblicazione da parte dello Sperimentatore Principale potrà avvenire solo dopo la pubblicazione multicentrica effettuata dal Promotore, o da terzo da questi designato. Laddove la pubblicazione multicentrica ad opera del Promotore, o del terzo da questi designato, non venga effettuata entro dodici (12) mesi dalla finalizzazione del clinical study report, lo Sperimentatore Principale potrà pubblicare i risultati ottenuti presso l'Azienda, nel rispetto di quanto contenuto nel presente art. 7.

7.3 Tutti i dati e quanto prodotto in relazione alla Sperimentazione, incluse tutte le schede raccolta dati, la documentazione, le informazioni, i materiali ed i risultati in qualsiasi forma generati nel corso dell'esecuzione della Sperimentazione, saranno di proprietà del Promotore, al quale verranno trasferiti in virtù della presente Convenzione.

Eventuali risultati suscettibili di brevettazione, derivanti direttamente dalla Sperimentazione, saranno in ogni caso di proprietà del Promotore nel rispetto delle normative vigenti. E' consentita anche in questo caso la pubblicazione dei risultati della Sperimentazione agli sperimentatori che vi abbiano preso parte fermo restando le procedure di verifica di cui al punto 7.2 precedente, nonché il diritto del Promotore di avere il tempo necessario per ottenere un'adeguata tutela della proprietà intellettuale e del segreto industriale.

Art. 8 - Copertura assicurativa

Si dà atto che il Promotore, conformemente alle normative vigenti, in particolare ai sensi del DM 14.07.2009, ha acceso idonea polizza assicurativa di responsabilità civile, a copertura della morte e di

and/or permanent impairments of the state of health of the patient involved in the Trial, related financial damages that are a direct result of the Trial and attributable to the civil liability of all the individuals who work in the performance the Trial. The Sponsor has taken out a Clinical Trial Civil Liability Insurance Policy no. 99504277 with the company Chubb Insurance Company of Europe SE.

Art. 9 – Agreement Period

The Parties agree that this instrument shall be valid beginning with the date of the last signing of the agreement, and shall remain in force until the closing of the trial site at the Hospital.

Art. 10 - Withdrawal – Early termination

Each of the Parties to this Agreement reserves the right at any time, with written notice of 30 days, to withdraw from this Agreement. Said notice shall be forwarded by registered letter with return receipt and shall have effect from the time of receipt by the other Party.

Each of the Parties to this Agreement also reserves the right to immediately terminate the Trial for grave and documented breaches by the other Party and at any time if there is a valid and documentable reason to believe that the continuation of the Trial may represent an unacceptable risk for the patients involved. In this case, the Principal Investigator and/or the Hospital shall bring all of the activities not yet concluded to an end, working to ensure the maximum protection of the patient.

Upon verification of the early termination of the

tutte le menomazioni temporanee e/o permanenti dello stato di salute del paziente coinvolto nella Sperimentazione, dei danni patrimoniali correlati che siano conseguenza diretta della Sperimentazione e riconducibili alla responsabilità civile di tutti i soggetti che operano nella realizzazione della Sperimentazione stessa. Il Promotore ha stipulato con la compagnia Chubb Insurance Company of Europe SE una Polizza di Assicurazione responsabilità civile Sperimentazioni cliniche n. 99504277.

Art. 9 – Durata della Convenzione

Le Parti convengono che la presente scrittura avrà validità a decorrere dalla data di ultima sottoscrizione della stessa, e rimarrà in vigore fino alla chiusura del centro sperimentale presso l'Azienda.

Art. 10 - Recesso - Interruzione anticipata

Ciascuna delle Parti della presente Convenzione si riserva il diritto in qualunque momento, con preavviso scritto di 30 giorni, di recedere dalla Convenzione stessa. Tale preavviso verrà inoltrato tramite lettera raccomandata a/r ed avrà effetto dal momento del ricevimento dell'altra Parte.

Ciascuna delle Parti della presente Convenzione si riserva inoltre il diritto di interrompere immediatamente la Sperimentazione per gravi e documentate inadempienze dell'altra Parte e in qualunque momento nel caso si abbia motivo, valido e documentabile, di ritenere che la prosecuzione della Sperimentazione possa rappresentare un rischio non accettabile per i pazienti coinvolti. In tale caso, lo Sperimentatore Principale c/o l'Azienda porteranno a termine tutte le attività non ancora concluse, operando per garantire la massima tutela del paziente.

Al verificarsi dell'interruzione anticipata della



Trial, the Sponsor shall pay the Hospital reimbursement for expenses and the remuneration effectively accrued up to that time.

Art. 11 - Anti-corruption Discipline

In the execution of the Trial, the Parties shall refrain from engaging in illegal conduct, active or failure to act, pledging to refrain from keeping any behavior contrary to the anti corruption legislation (Law 06.11.2012 No. 190) and as required by the administration with the Regulation drawn up for the Hospital.

Art. 12 - Registration and stamp duties

This Agreement, which is drawn up in three original copies (1 stamped original) is subject to registration only in the event of use. The stamp duty expenses shall be paid by the Sponsor.

Art. 13 - Jurisdiction and applicable law

The law applicable to this agreement is that of the Italian State.

For any dispute arising from the implementation and interpretation of this Agreement, the Court of Napoli shall have exclusive jurisdiction, with express exclusion of any other Court, either general or optional.

Art. 14 - Amendments and additions

Any amendments to this Agreement may be made, by prior agreement between the Parties, only through the drafting of suitable written amendments.

The Parties mutually acknowledge that the Agreement has been negotiated in its entirety and

Sperimentazione, il Promotore corrisponderà all'Azienda i rimborsi spese e i compensi effettivamente maturati fino a quel momento.

Art. 11 - Disciplina Anticorruzione

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

Art. 12 - Registrazione e bolli

La presente Convenzione, redatta in tre originali (n. 1 originale in bollo) è soggetta a registrazione solo in caso di uso. Le spese di bollo sono a carico del Promotore.

Art. 13 - Foro competente e normativa applicabile

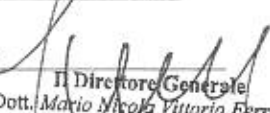

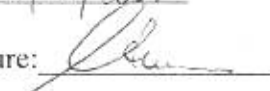


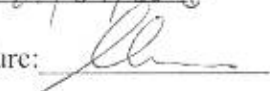
La normativa applicabile alla presente Convenzione è quella dello Stato Italiano.

Per qualsiasi controversia derivante dall'applicazione ed interpretazione della presente Convenzione, sarà competente in via esclusiva il Foro di Napoli, con espressa esclusione di qualsiasi altro Foro, generale e facoltativo.

Art. 14 - Modifiche ed integrazioni

Eventuali modifiche alla presente Convenzione potranno essere effettuate, previo accordo fra le Parti, solo tramite stesura di apposite modifiche scritte.

Le Parti si danno reciprocamente atto che la Convenzione è stata negoziata in ogni sua parte e

<p>that the provisions cited in art. 1341 and art. 1342, C.C. therefore do not apply. Read, approved and signed.</p> <p>For the Hospital: Azienda Ospedaliera S. Anna e S. Sebastiano di Caserta The General Manager Dr. Mario Nicola Vittorio Ferrante</p> <p>Date: <u>22.10.2018</u></p> <p>Signature:  Il Direttore Generale Dott. Mario Nicola Vittorio Ferrante</p> <p>For the Sponsor: Regeneron Pharmaceuticals Inc. The Legal Representative/Attorney</p> <p>Name: <u>Prof. B</u></p> <p>Date: <u>11 Sep 2018</u></p> <p>Signature:  Moetaz B. Albizem, MD Sr. Director, Clinical Trial Management Regeneron Pharmaceuticals, Inc.</p> <p>For acknowledgement Prof. Paolo Calabrò, Principal Investigator</p> <p>Date: <u>27/09/2018</u></p> <p>Signature: </p>	<p>che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui agli artt. 1341 e 1342, c.c. Letto, approvato e sottoscritto.</p> <p>p. l'Azienda: Azienda Ospedaliera S. Anna e S. Sebastiano di Caserta Il Direttore Generale Dott. Mario Nicola Vittorio Ferrante</p> <p>Data: ^{Il Direttore Generale} <u>Dott. Mario Nicola Vittorio Ferrante</u> <u>22.10.2018</u></p> <p>Firma: </p> <p>p. il Promotore: Regeneron Pharmaceuticals Inc. il Legale Rappresentante/Procuratore</p> <p>Nome: <u>Prof. B</u></p> <p>Data: <u>11 Sep 2018</u></p> <p>Firma:  Moetaz B. Albizem, MD Sr. Director, Clinical Trial Management Regeneron Pharmaceuticals, Inc.</p> <p>Per presa visione Prof. Paolo Calabrò, Sperimentatore Principale</p> <p>Date: <u>27/09/2018</u></p> <p>Signature: </p>
--	--

Approved as to legal form,
per Regeneron Policy #950

R1500-CL-1629
Exhibit B – ITALY
Budget and Payment Terms
Version 2.0, dated 09 Jan 2018

Sponsor provides funding for Investigator(s) and Hospital's participation in this Trial. Sponsor shall forward payments for services performed by the Investigator(s) and Hospital to the Payee identified in Section P, below as follows:

A. TRIAL SUBJECT PAYMENTS:

The Payee shall receive up to a maximum payment of **EUR 9,343.11** per Completed Trial Subject who has completed the Run-In Visit and a maximum payment of **EUR 9,067.61** per Completed Trial Subject who has not completed the Run-In Visit (as defined below) which shall include all costs associated with the Trial, including, without limitation, overhead, salaries, etc. During the performance of the Trial, subsequent payments of 85% of the per visit cost (see schedule below) will be paid monthly for each qualified subject who has completed the respective visit, after respective data are entered into Electronic Data Capture ("**EDC**"). Site monitor or Sponsor designee may source verify such EDC entry at a later scheduled site visit. Payment reconciliation will be performed at the end of the Trial against Final Payment.

"Completed Trial Subject": all Trial subjects will be considered to have completed the Trial upon completion

R1500-CL-1629
Allegato B – ITALIA
Budget e termini di pagamento
Versione 2.0, datata 09 gennaio 2018

Il Promotore fornisce i finanziamenti per la partecipazione dello/degli Sperimentatore/i e dell'Azienda alla presente Sperimentazione. Il Promotore effettuerà i pagamenti per i servizi prestati dallo/dagli Sperimentatore/i e dall'Azienda al Beneficiario individuato nella Sezione P nel seguente modo:

A. PAGAMENTI PER I SOGGETTI IN SPERIMENTAZIONE:

Il Beneficiario riceverà un pagamento massimo di **9.343,11 EUR** per Soggetto in Sperimentazione completato che abbia completato la Visita di run-in e un pagamento massimo di **9.067,61 EUR** per Soggetto in studio completato che non abbia completato la Visita di Run-In (come definita di seguito) che includerà tutti i costi associati alla Sperimentazione, inclusi, senza limitazioni, spese generali, stipendi, ecc. Nel corso dell'esecuzione della Sperimentazione, pagamenti susseguenti dell'85% del costo per visita (consultare il programma sottostante) saranno eseguiti mensilmente per ciascun soggetto idoneo che abbia completato la rispettiva visita, dopo che i rispettivi dati siano stati inseriti nel sistema di Inserimento elettronico dei dati raccolti ("**EDC**"). Il responsabile del monitoraggio del centro o il delegato del Promotore possono verificare alla fonte tale inserimento EDC in

of follow up assessment and procedures at Visit 20.

occasione di una visita al centro programmata successivamente. La riconciliazione del pagamento sarà effettuata al termine della Sperimentazione in occasione del Pagamento finale.

“Soggetto in Sperimentazione completato”: si riterrà che tutti i Soggetti in Sperimentazione abbiano completato la Sperimentazione una volta completate la valutazione e le procedure di follow-up alla Visita 20.

<u>Patients Completing Run-In Visit</u>	<u>Patients Not Completing Run-In Visit</u>
EUR 275,50 x 85% x Total number of subjects completing Optional Run-In Visit; Plus	
EUR 659,27 x 85% x Total number of subjects completing Screening Visit 1; Plus	EUR 659,27 x 85% x Total number of subjects completing Screening Visit 1; Plus
EUR 621,05 x 85% x Total number of subjects completing Visit 2; Plus	EUR 621,05 x 85% x Total number of subjects completing Visit 2; Plus

<u>Pazienti che completano la Visita di run-in</u>	<u>Pazienti che non completano la Visita di run-in</u>
275,50 EUR x 85% x Numero totale di soggetti che completano la Visita di run-in facoltativa; più	
659,27 EUR x 85% x Numero totale di soggetti che completano la Visita di screening 1; più	659,27 EUR x 85% x Numero totale di soggetti che completano la Visita di screening 1; più
621,05 EUR x 85% x Numero totale di soggetti che completano la Visita 2; più	621,05 EUR x 85% x Numero totale di soggetti che completano la Visita 2; più



<p>EUR 258,25 x 85% x Total number of subjects completing Visit 3; Plus</p>	<p>EUR 258,25 x 85% x Total number of subjects completing Visit 3; Plus</p>
<p>EUR 530,96 x 85% x Total number of subjects completing Visit 4; Plus</p>	<p>EUR 530,96 x 85% x Total number of subjects completing Visit 4; Plus</p>
<p>EUR 530,96 x 85% x Total number of subjects completing Visit 5; Plus</p>	<p>EUR 530,96 x 85% x Total number of subjects completing Visit 5; Plus</p>
<p>EUR 537,86 x 85% x Total number of subjects completing Visit 6; Plus</p>	<p>EUR 537,86 x 85% x Total number of subjects completing Visit 6; Plus</p>
<p>EUR 530,96 x 85% x Total number of subjects completing Visit 7; Plus</p>	<p>EUR 530,96 x 85% x Total number of subjects completing Visit 7; Plus</p>

<p>258,25 EUR x 85% x Numero totale di soggetti che completano la Visita 3; più</p>	<p>258,25 EUR x 85% x Numero totale di soggetti che completano la Visita 3; più</p>
<p>530,96 EUR x 85% x Numero totale di soggetti che completano la Visita 4; più</p>	<p>530,96 EUR x 85% x Numero totale di soggetti che completano la Visita 4; più</p>
<p>530,96 EUR x 85% x Numero totale di soggetti che completano la Visita 5; più</p>	<p>530,96 EUR x 85% x Numero totale di soggetti che completano la Visita 5; più</p>
<p>537,86 EUR x 85% x Numero totale di soggetti che completano la Visita 6; più</p>	<p>537,86 EUR x 85% x Numero totale di soggetti che completano la Visita 6; più</p>
<p>530,96 EUR x 85% x Numero totale di soggetti che completano la Visita 7; più</p>	<p>530,96 EUR x 85% x Numero totale di soggetti che completano la Visita 7; più</p>

EUR 478,06 x 85% x Total number of subjects completing Visit 8; Plus	EUR 478,06 x 85% x Total number of subjects completing Visit 8; plus
EUR 637,95 x 85% x Total number of subjects completing Visit 9; Plus	EUR 637,95 x 85% x Total number of subjects completing Visit 9; Plus
EUR 471,16 x 85% x Total number of subjects completing Visit 10; Plus	EUR 471,16 x 85% x Total number of subjects completing Visit 10; Plus
EUR 517,16 x 85% x Total number of subjects completing Visit 11; Plus	EUR 517,16 x 85% x Total number of subjects completing Visit 11; Plus
EUR 484,96 x 85% x Total number of subjects completing Visit 12; Plus	EUR 484,96 x 85% x Total number of subjects completing Visit 12; Plus
EUR 536,94 x 85% x Total number of subjects completing Visit	EUR 536,94 x 85% x Total number of subjects completing Visit

478,06 EUR x 85% x Numero totale di soggetti che completano la Visita 8; più	478,06 EUR x 85% x Numero totale di soggetti che completano la Visita 8; più
637,95 EUR x 85% x Numero totale di soggetti che completano la Visita 9; più	637,95 EUR x 85% x Numero totale di soggetti che completano la Visita 9; più
471,16 EUR x 85% x Numero totale di soggetti che completano la Visita 10; più	471,16 EUR x 85% x Numero totale di soggetti che completano la Visita 10; più
517,16 EUR x 85% x Numero totale di soggetti che completano la Visita 11; più	517,16 EUR x 85% x Numero totale di soggetti che completano la Visita 11; più
484,96 EUR x 85% x Numero totale di soggetti che completano la Visita 12; più	484,96 EUR x 85% x Numero totale di soggetti che completano la Visita 12; più
536,94 EUR x 85% x Numero totale di soggetti che completano	536,94 EUR x 85% x Numero totale di soggetti che completano

13; Plus	13; Plus
EUR 464,26 x 85% x Total number of subjects completing Visit 14; Plus	EUR 464,26 x 85% x Total number of subjects completing Visit 14; Plus
EUR 457,84 x 85% x Total number of subjects completing Visit 15; Plus	EUR 457,84 x 85% x Total number of subjects completing Visit 15; Plus
EUR 234,51 x 85% x Total number of subjects completing Visit 16; Plus	EUR 234,51 x 85% x Total number of subjects completing Visit 16; Plus
EUR 206,91 x 85% x Total number of subjects completing Visit 17 Phone Visit; Plus	EUR 206,91 x 85% x Total number of subjects completing Visit 17 Phone Visit; Plus
EUR 241,41 x 85% x Total number of subjects completing Visit 18;	EUR 241,41 x 85% x Total number of subjects completing Visit 18;
Plus EUR 206,91 x 85% x Total	Plus EUR 206,91 x 85% x Total

la Visita 13; più	la Visita 13; più
464,26 EUR x 85% x Numero totale di soggetti che completano la Visita 14; più	464,26 EUR x 85% x Numero totale di soggetti che completano la Visita 14; più
457,84 EUR x 85% x Numero totale di soggetti che completano la Visita 15; più	457,84 EUR x 85% x Numero totale di soggetti che completano la Visita 15; più
234,51 EUR x 85% x Numero totale di soggetti che completano la Visita 16; più	234,51 EUR x 85% x Numero totale di soggetti che completano la Visita 16; più
206,91 EUR x 85% x Numero totale di soggetti che completano la Visita 17 telefonica; più	206,91 EUR x 85% x Numero totale di soggetti che completano la Visita 17 telefonica; più
241,41 EUR x 85% x Numero totale di soggetti che completano la Visita 18;	241,41 EUR x 85% x Numero totale di soggetti che completano la Visita 18;
più 206,91 EUR x 85% x Numero	più 206,91 EUR x 85% x Numero

number of subjects completing Visit 19 Phone Visit;	number of subjects completing Visit 19 Phone Visit;
Plus	Plus
EUR 424,26 x 85% x Total number of subjects completing Visit 20;	EUR 424,26 x 85% x Total number of subjects completing Visit 20;
Minus	Minus
The sum of all payments made to date	The sum of all payments made to date

totale di soggetti che completano la Visita 19 telefonica; più	totale di soggetti che completano la Visita 19 telefonica; più
424,26 EUR x 85% x Numero totale di soggetti che completano la Visita 20; meno	424,26 EUR x 85% x Numero totale di soggetti che completano la Visita 20; meno
La somma di tutti i pagamenti già effettuati	La somma di tutti i pagamenti già effettuati

B. SCREEN FAILURES:

Screen Failures (as defined below) will be reimbursed at a maximum charge of **EUR 179.08** per Screen Failure for Patients who complete the Optional Run-In Visit and a maximum payment of **EUR 428.52** per Screen Failure for Patients who complete Visit 1. If a Patient has completed both Optional Run-In Visit 1A and Visit 1, Hospital will be reimbursed the total amount of **EUR 607.60** per Screen failure. Hospital may be reimbursed for up to a maximum of one (1) Screen Failure for every one (1) subjects randomized. During the performance of the Trial, the Payee shall receive 85% of the Screen Failure payment for such Screen Failure, after data are entered into EDC. Reimbursement for each Screen Failure shall be limited to 65% of

B. MANCATI SUPERAMENTI DELLO SCREENING:

I Mancati superamenti dello screening (come definiti di seguito) saranno rimborsati a un costo massimo di **179,08 EUR** per Mancato superamento dello screening per i Pazienti che completano la Visita di Run-In facoltativa e un pagamento massimo di **428,52 EUR** per Mancato superamento dello screening per i Pazienti che completano la Visita 1. Se un paziente ha completato sia la Visita di Run-In facoltativa 1A che la Visita 1, l'Azienda sarà rimborsata del totale di **607,60 EUR** per Mancato superamento dello screening. L'Azienda potrà essere rimborsata fino a un massimo di un (1) Mancato superamento dello screening per ciascun (1) soggetto randomizzato. Durante la conduzione della Sperimentazione, il Beneficiario riceverà l'85% del pagamento previsto per il



Screening Visit in connection with the Screen Failure. A **“Screen Failure”** refers to a subject who has signed the informed consent but failed to meet the inclusion/exclusion criteria during the screening phase or who has signed informed consent, meets the inclusion/exclusion criteria, but who was not randomized. No payment will be made for subjects, if any, who are inappropriately or improperly screened. Hospital must obtain prior written approval from Sponsor to be reimbursed for more than 10 Screen Failures.

Mancato superamento dello screening dopo che i dati saranno stati inseriti nel sistema EDC. Il rimborso per ciascun Mancato superamento dello screening sarà limitato al 65% della Visita di screening in relazione al Mancato superamento dello screening. Un **“Mancato superamento dello screening”** fa riferimento a un soggetto che abbia firmato il modulo di consenso informato ma che non abbia soddisfatto i criteri di inclusione/esclusione durante la fase dello screening oppure a un soggetto che abbia firmato il modulo di consenso informato, che soddisfi i criteri di inclusione/esclusione ma non sia stato randomizzato. Nessun pagamento verrà effettuato per i soggetti, se ve ne sono, che sono sottoposti allo screening in modo inadeguato o inappropriato. Per poter ottenere il rimborso di più di 10 Mancati superamenti dello screening, l’Azienda deve ottenere il previo consenso scritto del Promotore.

C. FINAL PAYMENTS: At the conclusion of the Trial as a whole (data received from all sites, all queries resolved, database locked), Sponsor shall perform a final reconciliation of Investigator(s) and Hospital’s remaining 15% entitlement of the total per subject amount earned based on the total set forth herein and approximately 15% of the total amount earned in connection with screen failures and payments made to date.

C. PAGAMENTI FINALI: Alla conclusione dell’intera Sperimentazione (dati ricevuti da tutti i centri, chiarimenti forniti per tutte le domande, chiusura della banca dati), il Promotore dovrà eseguire una riconciliazione finale del 15% rimanente a cui ha/hanno diritto lo/gli Sperimentatore/i e l’Azienda sul totale dell’importo per soggetto maturato sulla base del totale stabilito dalla presente e approssimativamente il 15% dell’importo totale maturato in relazione ai mancati superamenti dello screening e ai pagamenti già effettuati.

D. ADDITIONAL PROCEDURES:

Additional Procedures listed below, completed in accordance with the protocol will be paid to Hospital monthly after respective data is entered into Electronic Data Capture (EDC). Site monitor or Sponsor designee may source verify such EDC entry at a later scheduled site visit. Payment reconciliation will be performed at the end of the Trial against Final Payment.

	<u>EURO</u>
Urine Pregnancy Test	6.90
Serum Pregnancy Test	34.50
Optional DNA Collection	51.42
Re-Consent Fee	24.73
Tanner Sexual Development Stage	23.00
Sex Hormone	63.72
Inclusion/Exclusion Criteria Occurring at Visit 2	21.00
Informed Consent Process Occurring at Visit 2	43.00

E. UNSCHEDULED VISITS: Unscheduled visits that occur after randomization and not on the same date as a regularly scheduled study visit will be paid per procedure based on the budget table, attached. Sponsor will pay Hospital

D. PROCEDURE AGGIUNTIVE: Le

Procedure aggiuntive elencate di seguito, completate in conformità al protocollo, saranno pagate all'Azienda mensilmente dopo che i rispettivi dati sono stati inseriti nel sistema di inserimento elettronico dei dati raccolti (EDC). Il responsabile del monitoraggio del centro o il delegato del Promotore possono verificare alla fonte tale inserimento EDC in occasione di una visita al centro programmata successivamente. La riconciliazione del pagamento sarà effettuata al termine della Sperimentazione in occasione del Pagamento finale.

	<u>EURO</u>
Test di gravidanza sulle urine	6,90
Test di gravidanza su siero	34,50
Prelievo facoltativo di DNA	51,42
Spese per il nuovo consenso	24,73
Scala Tanner di sviluppo sessuale	23,00
Ormone sessuale	63,72
Criteri di inclusione/esclusione che si verificano alla Visita 2	21,00
Consenso Informato sottoposto alla Visita 2	43,00

E. VISITE NON PROGRAMMATE: Le visite non programmate che hanno luogo dopo la randomizzazione e quelle che avvengono in date diverse dalle visite di studio programmate regolarmente saranno

within thirty (30) days of receipt of an itemized invoice with supporting documentation of procedure(s) performed.

pagate per procedura sulla base della tabella relativa al budget, quivi acclusa. Il Promotore pagherà l'Azienda entro trenta (30) giorni dalla ricezione di una fattura dettagliata, accompagnata dalla documentazione di supporto della/e procedura/e eseguita/e.

	EURO
Initial Visit	121.90
Brief Visit	23.00
Follow-Up Visit	41.40
Inclusion/Exclusion Criteria	24.15
IV Infusion	154.10
Review Concomitant Medications	17.25
Adverse Event Assessment	20.70
ECG	80.50
Venipuncture	23.00
Specimen Handling	6.90
Urinalysis	11.50
Physician Fee	30.00
Study Coordinator Fee	73.00
Urine Pregnancy	6.90
Serum Pregnancy	34.50
Re-Consent	24.73
EQ-5D	15.11

	EURO
Visita iniziale	121,90
Breve visita	23,00
Visita di follow-up	41,40
Criteri di inclusione/esclusione	24,15
Infusione endovenosa	154,10
Analisi dei farmaci concomitanti	17,25
Valutazione degli eventi avversi	20,70
ECG	80,50
Puntura venosa	23,00
Manipolazione dei campioni	6,90
Analisi delle urine	11,50
Compenso dei medici	30,00
Compenso del coordinatore dello studio	73,00
Test di gravidanza sulle urine	6,90
Test di gravidanza su siero	34,50
Nuovo consenso	24,73
EQ-5D	15,11

Menstrual History and Confirmation of Contraception Use	25.71
HADS	33.58
Dietary Intake Questionnaire	14.95

Anamnesi mestruale e conferma sull'uso di contraccezione	25,71
HADS	33,58
Questionario sulla dieta	14,95

F. PHARMACY FEES: Pharmacy fees shall be paid as a one-time payment of **EUR 1,594.82** and will be payable upon receipt of an itemized invoice with supporting documentation. Sponsor will pay Hospital within thirty (30) days of receipt of an itemized invoice. Such fees shall include all cost associated with the pharmacy, including, without limitation, setup, drug storage, dispensing and accountability, annual maintenance and close-out.

F. SPESE DI FARMACIA: Le spese di farmacia saranno pagate con un pagamento una tantum per un importo di **1.594,82 EUR** e saranno pagabili in seguito al ricevimento di una fattura dettagliata accompagnata dalla documentazione di supporto. Il Promotore pagherà l'Azienda entro trenta (30) giorni dalla ricezione di una fattura dettagliata. Tali spese includeranno tutti i costi associati alla farmacia, incluso, senza limitazioni, l'avviamento, la conservazione del farmaco, la dispensazione e la contabilità, il mantenimento annuale e la chiusura.

G. EC FEES: Central Ethics Committee ("EC") is defined as the EC selected by the Sponsor, and to whom CRO is making submission on behalf of sites using this Central EC. Central EC fees will be reimbursed directly to the EC by CRO.

G. SPESE CE: Il Comitato Etico ("CE") Centrale è il CE selezionato dal Promotore, a cui la CRO invia richieste per conto dei centri che si avvalgono di questo CE Centrale. Le spese del CE Centrale verranno rimborsate direttamente al CE dalla CRO.

H. RECORD RETENTION/ARCHIVING FEE: The Payee shall receive a one time, record retention fee of **EUR 2,797.55**. Sponsor, will pay Hospital within thirty (30) days of receipt of an itemized invoice.

H. SPESE PER LA CONSERVAZIONE/ARCHIVIAZIONE DEI DOCUMENTI: Il Beneficiario riceverà un pagamento una tantum a copertura delle spese di conservazione dei documenti di **2.797,55 EUR**. Il Promotore pagherà l'Azienda entro trenta (30) giorni dalla ricezione di una fattura dettagliata.



I. PATIENT REIMBURSEMENT / TRANSPORTATION

ASSISTANCE: Sponsor shall assist the Hospital for Transportation costs up to a total of **EUR 24.00** per visit/per subject (subject to the terms of the Agreement and receipt by Sponsor/CRO of an invoice on Hospital letterhead).

Payments will be made within thirty (30) days of receipt of an itemized invoice with supporting documentation.

J. SERIOUS ADVERSE EVENTS:

Sponsor agrees to pay Hospital for actual costs incurred in the processing and reporting of SAEs that occur in connection with the Trial, up to **EUR 95.25** per SAE event. Payments will be made within 30 days of receipt of an itemized invoice.

K. INFUSION PUMPS: The Hospital will not be provided any Sponsor owned equipment, but shall be reimbursed for the rental of an infusion pump (the "Equipment") for the strict and sole purpose of conducting the Trial. Hospital shall be responsible for the costs of repairing or replacing any parts of the Equipment that are damaged while in Hospital's possession, other than resulting from Hospital's use of the Equipment in accordance with the Protocol and employing the same degree of care as it uses its own equipment, but in no event less than a reasonable degree of care, to keep the Equipment in working order. The Sponsor, or their designee, may audit the condition of the equipment periodically.

I. RIMBORSO DEL PAZIENTE/ASSISTENZA NEL

TRASPORTO: Il Promotore assisterà l'Azienda con riguardo ai costi di trasporto fino a un totale di **24,00 EUR** per visita/soggetto (secondo i termini della Convenzione e dietro ricezione da parte del Promotore/CRO di una fattura su carta intestata dell'Azienda). I pagamenti saranno effettuati entro trenta (30) giorni dal ricevimento di una fattura dettagliata accompagnata da documentazione di supporto.

J. EVENTI AVVERSI GRAVI:

Il Promotore accetta di pagare all'Azienda i costi effettivi sostenuti per il trattamento e la segnalazione dei SAE che si verificano in relazione alla Sperimentazione, fino a **95,25 EUR** per evento SAE. I pagamenti saranno effettuati entro 30 giorni dalla ricezione di una fattura dettagliata.

K. POMPE D'INFUSIONE: L'Azienda non riceverà alcuna attrezzatura di proprietà del Promotore, ma verrà rimborsata per il noleggio di una pompa d'infusione (l'"Attrezzatura") al solo ed esclusivo scopo della conduzione della Sperimentazione. L'Azienda sarà responsabile dei costi di riparazione o sostituzione delle parti dell'Attrezzatura danneggiate mentre si trovano in possesso dell'Azienda, a meno che ciò non derivi dall'uso dell'Attrezzatura da parte dell'Azienda in conformità con il Protocollo e con la stessa attenzione con cui utilizzerebbe le proprie attrezzature, ma ad ogni modo con un ragionevole livello di attenzione che preservi il corretto funzionamento dell'Attrezzatura. Il

Promotore, o un suo incaricato, può controllare periodicamente le condizioni dell'Attrezzatura.

L. SHARPS CONTAINERS: The Hospital will be provided Sharps Containers by Sponsor for the use by patients enrolled in the Trial for the duration of the Study, in accordance with the Protocol. The Sponsor, or their designee, may audit the condition of the equipment periodically. Hospital must return unused Sharps Containers to Sponsor or its designee within thirty (30) days of the end of the Trial.

L. CONTENITORI PER RIFIUTI TAGLIENTI: Lo Sponsor fornirà all'Azienda i Contenitori per rifiuti taglienti destinati all'uso da parte dei pazienti arruolati nella Sperimentazione per la durata della stessa, conformemente al Protocollo. Lo Sponsor, o un suo incaricato, può controllare periodicamente le condizioni dell'attrezzatura. L'Azienda deve restituire ogni Contenitore per rifiuti taglienti inutilizzato allo Sponsor o al suo incaricato entro trenta (30) giorni dalla fine della Sperimentazione.

M. ANCILLARY SITE COSTS AND SERVICES: The Trial Budget Proposal is intended to include all costs and services related to the Trial. In the event that the Investigator(s) or Hospital wishes to be reimbursed for costs relating to Trial subject treatment or site expenses that are not specified in the per subject budget or fixed costs (Ancillary Costs and Services"), the site must obtain prior written approval from Sponsor.

M. COSTI E SERVIZI ACCESSORI DEL CENTRO: La Proposta di budget della Sperimentazione intende comprendere tutti i costi e i servizi correlati alla Sperimentazione. Se lo/gli Sperimentatore/i o l'Azienda desiderano essere rimborsati per i costi relativi al trattamento del Soggetto in Sperimentazione o per le spese del centro che non sono specificate nel budget relativo al soggetto o nei costi fissi ("Costi e servizi accessori"), il centro deve ottenere la previa approvazione scritta da parte del Promotore.

Examples of "Ancillary Costs and Services" include, but are not be limited to, Trial-related supplies, and shipping materials related to biological samples.

Esempi di "Costi e servizi accessori" includono, a titolo esemplificativo e non esaustivo, le forniture relative alla Sperimentazione e i materiali di trasporto relativi ai campioni biologici.

In the event Investigator(s) or Hospital incur such Costs or Services prior to receipt of Sponsor's approval, Sponsor

Se lo/gli Sperimentatore/i o l'Azienda sostengono tali Costi o servizi prima di ricevere l'approvazione del Promotore, il

will not be required to pay for such Costs or Services.

If Ancillary Costs or Services have been approved by Sponsor, Investigator(s) or Hospital will invoice Sponsor for the approved Costs and/or Services without mark-up as they are incurred. Sponsor will reimburse the Investigator(s) or Hospital up to a maximum of **EUR 931.83** after receiving reasonable documentation regarding the approved Ancillary Costs or Services. Investigator(s) or Hospital must obtain written approval from Sponsor before exceeding this amount.

N. INVOICES: Investigator(s) and Hospital will have 30 days from the receipt of the final payment under this Agreement to identify discrepancies and resolve any payment disputes.

Send invoices to:

Invoices should be billed to:

Regeneron Pharmaceuticals Inc.
777 Old Saw Mill Road
Tarrytown
NY 10591
United States

AND:

Should be sent electronically to CRO for payment for the following email address:

INVOICESSUBMISSION0456013704560
13804560136@iconplc.com

Promotore non sarà obbligato a corrispondere tali Costi o servizi.

Se i Costi o servizi accessori sono stati approvati dal Promotore, lo/gli Sperimentatore/i o l'Azienda fattureranno al Promotore i Costi e/o i servizi approvati senza maggiorazioni, quando vengono sostenuti. Il Promotore rimborserà lo/gli Sperimentatore/i o l'Azienda fino a un massimo di **931,83 EUR** dopo la ricezione della necessaria documentazione relativa ai Costi o servizi accessori approvati. Lo/gli Sperimentatore/i o l'Azienda devono ottenere l'approvazione scritta del Promotore prima di superare tale importo.

N. FATTURE: Lo/gli Sperimentatore/i e l'Azienda avranno 30 giorni dal ricevimento del pagamento finale previsto dalla presente Convenzione per individuare discrepanze e risolvere dispute relative ai pagamenti.

Inviare le fatture a:

Le fatture dovranno essere intestate a:

Regeneron Pharmaceuticals Inc.
777 Old Saw Mill Road
Tarrytown
NY 10591
Stati Uniti

E:

Devono essere inviate in formato elettronico alla CRO al seguente indirizzo e-mail per il pagamento:

INVOICESSUBMISSION0456013704560
13804560136@iconplc.com

O. PROTOCOL VIOLATIONS: Sponsor retains the absolute right to deny payment or offset against sums due hereunder for a payment previously due for a Trial subject when a Protocol Violation has occurred.

P. PAYMENTS: Payments should be made payable by wired bank transfers to the bank account indicated on the Beneficiary Details Form provided separately.

O. VIOLAZIONI DEL PROTOCOLLO: Il Promotore si riserva il pieno diritto di negare il pagamento o la compensazione di somme dovute in virtù della presente Convenzione per un pagamento precedentemente maturato per un Soggetto in Sperimentazione quando si è verificata una violazione del Protocollo.

P. PAGAMENTI: i Pagamenti verranno fatti tramite bonifico bancario utilizzando i dati bancari indicati nel Modulo con i dettagli del Beneficiario fornito separatamente.

Exhibit C	Allegato C
Equipment	Apparecchiature
EQUIPMENT FORM	MODULO DELLE APPARECCHIATURE

EQUIPMENT DESCRIPTION/ DESCRIZIONE DELL'APPARECCHIATURA	# OF UNITS PROVIDED TO INVESTIGATIVE SITE/N. DI UNITÀ FORNIRE AL CENTRO SPERIMENTALE	VALUE PER UNIT/ VALORE UNITARIO	TOTAL VALUE/ VALORE TOTALE	TOTAL FAIR MARKET VALUE AT END OF STUDY†/VALORE EQUO DI MERCATO TOTALE ALLA FINE DELLO STUDIO†
Not Applicable / Non applicabile				



IL DIRETTORE GENERALE

Dott. Mario Nicola Vittorio Ferrante

nominato con D.G.R.C. n. 297 del 23.05.2017

impresso nelle funzioni con D.P.G.R.C. n.212 del 30.05.2017
deliberazione D.G. n. 1 del 31.05.2017 – immissione in servizio

- Vista la proposta di deliberazione che precede, a firma del Referente Qualificato (RQ) A.O.R.N. Caserta;
- Visto i pareri favorevoli resi sulla stessa dal Direttore Sanitario e dal Direttore Amministrativo;

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:

1. **AUTORIZZARE** il prof. Paolo Calabrò, Direttore della Unità Operativa Complessa di Cardiologia clinica a direzione universitaria, ad effettuare lo studio clinico dal titolo "Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli, per valutare l'efficacia e la sicurezza di evinacumab in pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote" – Codice protocollo: R1500-CL-1629;
2. **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 nella delibera n.745 del 12.11.2008, esecutiva ai sensi di legge;
3. **TRASMETTERE** copia della presente deliberazione al Collegio Sindacale, ai sensi di legge, nonché all'Unità Operativa Complessa Gestione Economico-Finanziaria e della Progettualità Europea ed all'Ufficio di Segreteria Aziendale del Comitato Etico Campania Nord;
4. **RENDERE** la stessa immediatamente eseguibile.

IL DIRETTORE GENERALE
Dott. Mario Nicola Vittorio Ferrante



