

Deliberazione n° 368 del 14 maggio 2019

OGGETTO: Studio clinico: "Studio di fase 3 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo a gruppi paralleli per valutare l'efficacia e sicurezza di CSL112 in soggetti affetti da sindrome coronarica acuta" – 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. – Covance Clinical and Periapproval Services Ltd – per conto promotore dello studio – CSL Behring LLC. –, allegata alla presente della quale costituisce parte integrante e sostanziale, per l'effettuazione dello studio clinico dal titolo "Studio di fase 3 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo a gruppi paralleli per valutare l'efficacia e sicurezza di CSL112 in soggetti affetti da sindrome coronarica acuta" – Codice protocollo: CSL112_3001 –, 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 16.01.2019, 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

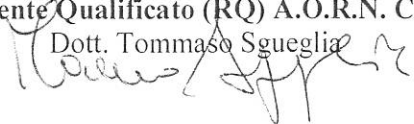
di dover provvedere in merito;

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 di fase 3 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo a gruppi paralleli per valutare l'efficacia e sicurezza di CSL112 in soggetti affetti da sindrome coronarica acuta" – Codice protocollo: CSL112_3001;
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.


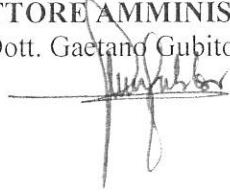
Il Referente Qualificato (RQ) A.O.R.N. CasertaDott. Tommaso Sgueglia
**ATTESTAZIONE DI REGISTRAZIONE CONTABILE**

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 SANITARIODott.ssa Antonietta Siciliano
**IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO**Dott. Gaetano Gubitosa


Roma, 11 Giugno 2018

Spett.le**Comitato Etico Campania Nord**
c/o Azienda Ospedaliera San Giuseppe Moscati Di Avellino
Contrada Amoretta Citta' Ospedaliera Pal. Uffici
83100 Avellino**Egr. Direttore Generale Dott. Mario Nicola Vittorio Ferrante**
Azienda Ospedaliera Sant'Anna e San Sebastiano
Via F. Palasciano 1, 81100 CasertaE p.c.
Prof. Paolo CALABRÒ
Azienda Ospedaliera Sant'Anna e San Sebastiano
UOC Cardiologia Clinica a direzione universitaria
Via F. Palasciano 1, 81100 Caserta**Oggetto:** Richiesta di parere e autorizzazione per la sperimentazione clinica di fase 3
in Italia

Numero EudraCT	2017-000996-98
Numero VHP*:	VHP1241 (VHP2018017)
Titolo del protocollo	Studio di fase 3 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo a gruppi paralleli per valutare l'efficacia e sicurezza di CSL112 in soggetti affetti da sindrome coronarica acuta
Codice del protocollo	CSL112_3001
Sponsor	CSL Behring LLC
Richiedente	Covance CAPS Ltd.
Centro coordinatore	Dott. Giancarlo PIOVACCARI Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna - Ospedale "Infermi" di Rimini - U.O. Cardiologia e UTIC

Con la presente lettera, COVANCE CAPS Ltd., un'organizzazione di ricerca a contratto con sede presso Osprey House, Westacott Way, Maidenhead, SL6 3QH, Regno Unito, per conto dello Sponsor della sperimentazione clinica, CSL Behring LLC, richiede il rilascio dell'autorizzazione per la conduzione della sperimentazione clinica summenzionata ai sensi del D.lgs n. 211 del 24 giugno 2003, del D.lgs n. 200 del 6 novembre 2007 e della legge n. 189 dell'8 novembre 2012.

Lo studio verrà condotto presso l' **UOC Cardiologia Clinica a direzione universitaria dell'Azienda Ospedaliera Sant'Anna e San Sebastiano**, sotto la responsabilità del **Prof. Paolo CALABRÒ**, che è stato designato dallo Sponsor come Sperimentatore Principale e centro collaboratore in Italia.

Le malattie cardiovascolari (CV) sono la principale causa di morte a livello globale con 17,3 milioni di decessi all'anno, un numero che si prevede salga ad oltre 23,6 milioni entro il 2030. Il processo patologico responsabile della maggior parte dei decessi correlati alle malattie CV è l'aterosclerosi, che può portare a svariate manifestazioni acute a seconda del letto arterioso interessato e della gravità. Di esse, le 2 più comuni sono la sindrome coronarica acuta (*Acute Coronary Syndrome, ACS*) e l'ictus ischemico. La sindrome coronarica acuta è una condizione potenzialmente letale causata più comunemente dalla rottura o erosione di una placca aterosclerotica con conseguente formazione di trombi all'interno di un'arteria coronaria. La formazione di un trombo all'interno di un'arteria coronaria può causare angina instabile, un infarto miocardico (*Myocardial Infarction, MI*; attacco di cuore) o la morte improvvisa. Anche dopo il recupero da un episodio acuto di ACS, i pazienti continuano ad essere esposti ad un rischio elevato, soprattutto nelle settimane e nei mesi immediatamente successivi all'evento. Di conseguenza, per i pazienti con ACS sono necessarie terapie efficaci e sicure che forniscano riduzioni clinicamente significative degli eventi cardiovascolari ricorrenti oltre alla profilassi secondaria attuale.

La lipoproteina ad alta densità (*High Density Lipoprotein, HDL*) esercita un effetto protettivo in modelli sperimentali di malattia cardiovascolare aterosclerotica. Si ritiene che l'HDL abbia effetti benefici soprattutto mediante il processo di trasporto inverso del colesterolo, in cui il colesterolo in eccesso viene rimosso dalle arterie che contengono placche aterosclerotiche e trasportato al fegato per l'escrezione. La rimozione del colesterolo è mediata dalla proteina dominante dell'HDL, l'**apolipoproteina A-I (ApoA-I)**, e la rimozione del colesterolo dalla parete arteriosa riduce le dimensioni della placca.

È stato suggerito che le terapie farmacologiche che aumentano la capacità di efflusso del colesterolo potrebbero avere maggiori probabilità di apportare benefici ai pazienti rispetto a quelle che aumentano il colesterolo HDL [*Siddiqi et al, 2015*]. L'ipotesi centrale del programma è che l'aumento dell'efflusso del colesterolo mediante

l'infusione di CSL112 ridurrà gli eventi ricorrenti nel periodo di rischio elevato successivo a un MI.

Al fine di supportare la valutazione, nella presente lettera è fornita una sintesi di questo studio:

- **Informazioni sul prodotto medicinale sperimentale (IMP)**

CSL112 è una nuova formulazione endovenosa (e.v.) dell'apolipoproteina A-I (ApoA-I), il principale componente funzionale della lipoproteina ad alta densità. È purificato a partire da plasma umano, formulato per somministrare l'ApoA-I esogena. È in fase di sviluppo per l'uso in pazienti affetti da ACS (con diagnosi di infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST [*ST-Segment Elevation Myocardial Infarction*, STEMI] o di infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST [*Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction*, NSTEMI], esclusa l'angina instabile) per ridurre il rischio di morte cardiovascolare, MI e ictus.

CSL112 sarà fornito al centro sotto forma di polvere liofilizzata sterile. La formulazione di CSL112 comprende ApoA-I (attiva), fosfatidilcolina, colato di sodio e saccarosio come eccipienti. Prima dell'uso, ciascun flacone di CSL112 sarà ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili. La somministrazione del prodotto deve essere completata entro 6 ore dalla preparazione della soluzione. Il prodotto ricostituito viene somministrato per via endovenosa in una vena (periferica o centrale) nell'arco di 2 ore.

- **Placebo e acqua per preparazioni iniettabili**

Il prodotto placebo sarà prodotto dallo Sponsor in conformità alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione e ai requisiti normativi locali. Il placebo utilizzato in questo studio sarà costituito da albumina al 25% diluita con destrosio al 5% in acqua (D5W) per infusione endovenosa. Un quantitativo di placebo equivalente a CSL112 sarà somministrato per via endovenosa nell'arco di 2 ore. La somministrazione del placebo deve essere completata entro 6 ore dalla diluizione. L'inclusione di un gruppo placebo è considerata essenziale per il disegno dello studio CSL112_3001 in quanto la presenza di un braccio trattato con il placebo è necessaria per consentire una valutazione obiettiva dell'effetto del trattamento sperimentale sugli eventi avversi, le misurazioni di laboratorio e gli eventi avversi cardiovascolari maggiori (*Major Adverse Cardiovascular Events*, MACE). Inoltre, non esiste alcun comparatore attivo approvato per CSL112.

L'acqua per preparazioni iniettabili e il D5W sterili disponibili in commercio saranno acquistati dai centri di studio per l'uso nella preparazione rispettivamente di CSL112 e del placebo.

- **Precedente esperienza con esseri umani**

CSL112 è stato già studiato in 6 studi clinici completati (tre studi di fase 1 e tre di fase 2). A oggi, in questi studi, 1.018 soggetti hanno ricevuto almeno un'infusione di CSL112.

- **Studio previsto**

Si tratta di uno studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo e a gruppi paralleli, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di CSL112 nel ridurre il rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) in soggetti affetti da sindrome coronarica acuta (ACS) con diagnosi di infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) o di infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI), al fine di ridurre il rischio di morte cardiovascolare (CV), infarto miocardico (MI) e ictus in seguito alla somministrazione di CSL112.

Le evidenze emerse nello studio AEGIS-I di fase 2b hanno dimostrato che la somministrazione di ApoA-I aumenta l'efflusso del colesterolo nei pazienti con MI.

Nello studio verranno arruolati circa 17.400 soggetti colpiti di recente da MI, fino a un massimo di circa 20.600 soggetti, che verranno randomizzati secondo un rapporto di assegnazione equivalente (1:1) a uno dei 2 gruppi di trattamento (CSL112 6 g o placebo).

La randomizzazione basale sarà stratificata in base al tipo di indice di MI dei soggetti (STEMI rispetto a NSTEMI), alla gestione dell'indice di MI (intervento coronarico percutaneo rispetto a terapia medica) e regione (America del Nord, America Latina, Europa occidentale, Europa centro-orientale o Asia Pacifica). In Italia è previsto l'arruolamento di circa 15 pazienti per centro, per un totale di 391 soggetti. L'arruolamento è competitivo.

L'obiettivo primario di questo studio è la valutazione dell'efficacia di CSL112 nel ridurre il rischio di MACE (morte cardiovascolare, MI o ictus) dal momento della randomizzazione fino al giorno 90 in soggetti con ACS (con diagnosi di STEMI o NSTEMI).

Si prevede che lo studio venga condotto in circa 1.000 centri in tutto il mondo. La durata complessiva dello studio (cioè dalla prima visita di screening del soggetto all'ultima visita di fine studio del soggetto) sarà di circa 50 mesi.

Lo studio consisterà in un periodo di screening, un periodo di trattamento attivo (in cui il prodotto sperimentale verrà somministrato mediante infusione endovenosa una volta alla settimana per 4 settimane consecutive) e un periodo di follow-up, per un totale di 11 visite.

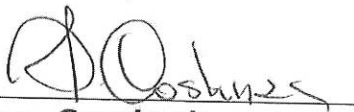
Il sottoscritto comunica che:

- La sperimentazione è stata esaminata in una procedura di armonizzazione volontaria (*Voluntary Harmonization Procedure, VHP*) in cui l'Italia ha partecipato. Le fasi di valutazione 1 e 2 sono state completate e i documenti essenziali inviati all'Amministratore della VHP il 26 febbraio 2018, così come i successivi aggiornamenti della sezione del Dossier del prodotto medicinale sperimentale (*Investigational Medicinal Product Dossier, IMPD*) relativa alla qualità, sono stati approvati il 7 maggio 2018. I documenti essenziali presentati con la domanda in oggetto sono identici a quelli esaminati nell'ambito della VHP.
- Sebbene il protocollo preveda una valutazione di farmacocinetica/farmacodinamica e la raccolta/conservazione dei campioni per ricerche biomediche future, tali procedure NON saranno eseguite in Italia.
- I farmaci in studio (CSL112 e il placebo) saranno forniti dallo Sponsor. Il centro dovrà fornire il materiale necessario per la preparazione e la somministrazione del farmaco in studio (ad es. sacche EVA, soluzioni per la diluizione). Il costo di questo materiale è coperto dallo Sponsor attraverso il compenso per paziente.
- La sperimentazione sarà monitorata da Covance CAPS Ltd., una CRO che lavora per conto dello Sponsor, al fine di garantire un monitoraggio adeguato dello studio presso i centri che partecipano a questa sperimentazione clinica.
- A copertura di questo studio, lo Sponsor ha stipulato la polizza assicurativa n. ITLSCQ37114 con la compagnia assicurativa Chubb European Group Limited Insurance Company, che sarà valida fino all'1 dicembre 2022.
- Per quanto riguarda l'importo della remunerazione, lo Sponsor verserà € 6.084,02 per ciascun paziente completato e valutabile che partecipa allo studio in conformità al protocollo. Il pagamento verrà effettuato in seguito all'emissione di una fattura valida, come previsto dal contratto specifico sottoscritto dalle parti. Per i pazienti che non completano l'intero ciclo dello studio, lo Sponsor corrisponderà all'Ospedale solo un importo proporzionale alla durata effettiva del trattamento ricevuto da ciascun paziente.
- Le informazioni di riferimento sulla sicurezza, relative alla valutazione delle sospette reazioni avverse serie inattese (*Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR*), sono reperibili nell'Appendice 1 (sezione 7, tabella 6) del Dossier per lo sperimentatore, edizione 10 datata 26 gennaio 2018.

COVANCE

- Lo studio sarà condotto in conformità alla Dichiarazione di Helsinki, al protocollo di studio, al Decreto legislativo n. 211 del 24 giugno 2003 (pubblicato nella Gazzetta ufficiale n. 184 dell'8 settembre 2003), alla Direttiva europea 2001/20/CE relativa all'applicazione della Buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano, nonché alle attuali normative applicabili in materia di sperimentazioni cliniche.
- Tutte le fatture relative al pagamento degli oneri del Comitato Etico devono essere emesse a nome di:
COVANCE, Inc.
206 Carnegie Center
Princeton, New Jersey 08540 Stati Uniti d'America
Partita IVA n. 22-3265977
- Tutte le fatture relative al Comitato Etico e le comunicazioni correlate alla presente sperimentazione devono essere inviate a:
Laura Moretti
Covance CAPS Ltd.
Via Luca Gaurico 9/11, Torretta A, 00143 Roma, Italia
Tel.: +39 06 87501357| Fax: +39 06 5914556
laura.moretti@covance.com

Confidando nell'accettazione favorevole della nostra domanda, Vi porgiamo i nostri più cordiali saluti,



pp **Mauro Germinario**
Rappresentante legalmente autorizzato e Direttore Generale
Covance CAPS

Elenco dei documenti allegati (1 copia cartacea + 1 CD-ROM):

DOCUMENTAZIONE CORE

A. Informazioni Generali

1. Appendice 5 firmata e datata
2. Lettera di delega datata_02Apr2018
3. Lettera per il legale rappresentante datata_18Apr2018
4. Ricevuta conferma numero EudraCT
5. Lista degli studi con lo stesso IMP
6. Lista centri datata 8 Giugno 2018
7. CSL112_3001 – Approvazione VHP1241 - 07 Maggio 2018

B. Informazioni relative al Protocollo

8. CSL112_3001 - Protocollo - 23 Gen 2018
9. CSL112_3001 - Placebo Justification - 13 Feb 2018
10. CSL112_3001 - Contraception + Pregnancy Testing - 13 Feb 2018
11. Sinossi del Protocollo, Versione 1.0, 23 Gennaio 2018; Tradotta in Italiano per l'Italia il 15 Marzo 2018
12. Valutazione Etica Sperimentatore responsabile del coordinamento datata 11Apr2018
13. Draft CRF - Annotated_20-Mar-2018 (*solo versione elettronica*)

C. Informazioni relative all'IMP

14. IB Apolipoprotein A-I - Editione 10 - 26 Gen 2018
15. US Package Insert - AlbuRx25 (Placebo) - Set 2014

DOCUMENTAZIONE CENTRO-SPECIFICA A TUTTI I PARTECIPANTI (COMPRESO IL CE CHE ESPRIME IL PARERE UNICO)

A. Informazioni Generali

16. Lettera di trasmissione datata 11 giugno 2018
17. Ricevuta del versamento della tariffa CE

B. Informazioni relative ai soggetti

18. Scheda informativa per il paziente e modulo di consenso informato principale in inglese per l'Italia, versione 1.0, 4 maggio 2018. Tradotto in italiano per l'Italia il 23 maggio 2018

19. Scheda informativa per la partner in gravidanza e modulo di consenso informato per l'Italia, versione 2.0, 15 maggio 2018; Tradotto in italiano per l'Italia il 18 maggio 2018
20. Lettera per il medico di base in inglese per l'Italia v. 1.0 datata 4apr2018. Tradotta in italiano per l'Italia in data 16mag2018

PS: Le schede informative/consensi informati e la lettera per il medico curante presentano al proprio interno delle istruzioni di compilazione; tali istruzioni verranno rimosse nel momento dell'invio al centro delle versioni finali approvate, per l'implementazione.

21. Nota esplicativa del materiale per i pazienti e per lo staff medico
22. Questionario sulla Salute EQ-5D-3L, datato 1997
23. Ausilio visivo per il consenso informato in inglese per l'Italia V1.0 datata 14mag2018. Tradotta in italiano per l'Italia in data 29mag2018
24. Guida per il partecipante in inglese per l'Italia V1.0 datata 14mag2018 tradotta in italiano per l'Italia in data 29mag2018
25. Tessera di identificazione del partecipante V01 28feb2018. Tradotta in italiano per l'Italia in data 29mag2018
26. Informativa per il paziente in inglese per l'Italia V1.0 datata 14mag2018 tradotta in italiano per l'Italia in data 29mag2018
27. English Informed Consent Talking Points for Italy V1.0 dated 14May2018
28. Investigator Pocket Cards V01 28Feb2018
29. Country Site Welcome Letter_Italy _v 1.0 dd 20Mar2018

C. Informazioni relative a strutture e personale

30. Informazioni sul personale e sulle strutture per l'esecuzione dello studio – 23 Maggio 2018
31. Appendice 15

D. Informazioni relative alle questioni finanziarie

32. Polizza assicurativa + Appendice 1 e 2 e certificato assicurativo datato 04/05/2018
33. Bozza contratto



SPERIMENTAZIONE CLINICA DEI MEDICINALI DI TIPO COMMERCIALE

**MODULISTICA A CURA DELLO SPERIMENTATORE RESPONSABILE
E DEL DIRETTORE DELL'UNITÀ OPERATIVA COINVOLTA**

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

<http://ricerca-clinica.agenziafarmaco>

**MODULISTICA A CURA DELLO SPERIMENTATORE RESPONSABILE
E DEL DIRETTORE DELL'UNITÀ OPERATIVA COINVOLTA**

Titolo dello studio e codice protocollo: "Studio di fase 3 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo a gruppi paralleli per valutare l'efficacia e sicurezza di CSL112 in soggetti affetti da sindrome coronarica acuta" - CSL112_3001

Numero EudraCT: 2017-000996-98

Promotore dello studio: CSL Behring LLC

Unità Operativa Coinvolta: UOC Cardiologia Clinica a direzione universitaria

Direttore dell'Unità Operativa: Prof. Paolo Calabrò

Sperimentatore Responsabile della sperimentazione: Prof. Paolo Calabrò

Tel: 0823 232395 Fax: 0823 232395 e-mail: paolo.calabro@unicampania.it

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

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 ...	
2 ...	
3 ...	
...	

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

Coinvolgimento della 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 randomizzazione;
- 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

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

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%

Sperimentazione clinica di medicinale con Promotore di tipo Profit

Sezione C: Modulo relativo al coinvolgimento del personale di assistenza (escluso il personale medico)

Per l'espletamento del presente studio deve essere coinvolto personale dell'Assistenza?

Sì NO

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/dì, 1 radiografia/settimana, 5 centrifughe di provette/dì, 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 U.O. coinvolte
.....

Sezione D: Assunzione di responsabilità a cura dello Sperimentatore Responsabile dello studio e del Direttore dell'Unità Operativa

Il sottoscritto Sperimentatore Responsabile e il sottoscritto Direttore dell'Unità Operativa coinvolta nello studio dichiarano, sotto la propria responsabilità, che:

- 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 l'Unità Operativa;
- il personale coinvolto (sperimentatore principale e collaboratori) è competente ed idoneo;
- l'Unità Operativa 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;
- 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 lo Sponsor (CSL Behring) e l'Azienda Ospedaliera Sant'Anna e San Sebastiano;
- lo studio verrà avviato soltanto dopo aver ricevuto formale comunicazione di parere favorevole del Comitato Etico.

Data, 25.03.2019

AORN SANT'ANNA F. CO. SEBASTIANO
UNIVERSITA' VANVITELLI
Dipartimento di Scienze Cardiovascolari
U.O.C. di Cardiologia Clinica
Direzione Universitaria
Direttore: Prof. Paolo CALABRO

Firma dello Sperimentatore Responsabile

AORN SANT'ANNA F. CO. SEBASTIANO
UNIVERSITA' VANVITELLI
Dipartimento di Scienze Cardiovascolari
U.O.C. di Cardiologia Clinica
Direzione Universitaria
Direttore: Prof. Paolo CALABRO

Firma del Direttore dell'Unità Operativa
(se applicabile Direttore Universitario: DAS)

AORN SANT'ANNA F. CO. SEBASTIANO
UNIVERSITA' VANVITELLI
Dipartimento di Scienze Cardiovascolari
U.O.C. di Cardiologia Clinica
Direzione Universitaria
Direttore: Prof. Paolo CALABRO

Appendice 8

Modulo da utilizzare per la gestione transitoria a seguito della sospensione dei sistemi informativi dell'OsSC a partire dal 1.1.2013

MODULO DI COMUNICAZIONE AL RICHIEDENTE DELLA DECISIONE DEL COMITATO ETICO RELATIVA ALL'ACCETTAZIONE/RIFIUTO DEL PARERE UNICO

Da completare e stampare a cura del Comitato etico del centro collaboratore:

A. IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE

A.1 Numero EudraCT: 2017-000996-98

A.2 Titolo completo della sperimentazione: "Studio di fase 3 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo a gruppi paralleli per valutare l'efficacia e la sicurezza di CSL 112 in soggetti affetti da sindrome coronarica acuta".

A.3 Codice, versione e data del protocollo del promotore

Codice : CSL112_3001

Versione: originale

Data: 23/11/2018

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 e cognome del Presidente: DR. NICOLA CANTORE

B.3 Indirizzo del CE: AZIENDA OSPEDALIERA "SAN GIUSEPPE MOSCATI"
DI AVELLINO - Contrada Amoretta - Città Ospedaliera –
Pal. Uffici 83100 AVELLINO

B.4 Numero di telefono: 0825/203058

B.5 Numero di fax: 0825/203083

B.6 E-mail: comitatoeticoav@gmail.com; cecampanianord@gmail.com

C. IDENTIFICAZIONE DELLO SPERIMENTATORE

(SE STUDIO MONOCENTRICO, DELLO SPERIMENTATORE PRINCIPALE)

C.1 Nome: DR. PAOLO

C.2 Cognome: CALABRO'

C.3 Centro clinico: A.O.R.N. "S.ANNA E S.SEBASTIANO"

C.4 Indirizzo del centro clinico: VIA F. PALASCIANO – 81100 CASERTA

C.5 Reparto: U.O. CARDIOLOGIA

Appendice 8

Modulo da utilizzare per la gestione transitoria a seguito della sospensione dei sistemi informativi dell'OsSC a partire dal 1.1.2013

D. DOCUMENTAZIONE ESAMINATA

D. 1	Data di ricezione della domanda: 11/06/2018	
D. 2	Modulo di domanda (Appendice 5)	X
D. 3	Documentazione riportata nella lista di controllo Ib del modulo di domanda	X
D. 4	Modulo di consenso informato, data e versione (se diverso dal modulo approvato dal CE coordinatore):	

E. DECISIONE DEL COMITATO ETICO

E.1 Riferimenti del parere unico:			
COMITATO ETICO DELLA ROMAGNA			
numero di registro: CE 2140			
data della seduta: 18/07/2018			
E.2 Accettazione del parere unico			X
E.2.1 Data di invio osservazioni al CE coordinatore (ove applicabile):			
E.2.2 In caso di richiesta di parere su una sperimentazione non commerciale il CE ha accertato la sussistenza dei requisiti del DM 17 dicembre 2004			
	<input type="radio"/> Si	<input type="radio"/> No	<input checked="" type="radio"/> NA
E.3 Rifiuto del parere unico		<input type="radio"/>	
E.3.1 Data di invio osservazioni al CE coordinatore (ove applicabile):			
E.4 Modifiche alla formulazione del consenso informato (ove applicabile)		<input type="radio"/>	
E.4.1 Specificare:			
E.5 Sperimentazione da condurre presso			
E.5.1 Stessa struttura		<input type="radio"/>	
E.5.2 Altra struttura		<input checked="" type="radio"/>	
E.6 Numero di pazienti previsti nel centro:			

F. ASPETTI PARTICOLARI DELLO STUDIO CONSIDERATI DAL CE COLLABORATORE NELL'ACCETTAZIONE DEL RILASCIO DEL PARERE UNICO (ove applicabile)

--

Appendice 8

Modulo da utilizzare per la gestione transitoria a seguito della sospensione dei sistemi informativi dell'OsSC a partire dal 1.1.2013

G. MOTIVAZIONI DEL CE COLLABORATORE CHE HANNO DETERMINATO IL RIFIUTO DEL PARERE UNICO O LA REVOCA DELL'ACCETTAZIONE DEL PARERE UNICO (si può selezionare più di un'opzione)

G.1	Protocollo	<input type="radio"/>
G.2	Informazione dei soggetti e procedure per il consenso informato	<input type="radio"/>
G.3	Aspetti etici	<input type="radio"/>
G.4	Dati clinici	<input type="radio"/>
G.5	Dati di farmacologia non clinica e tossicologia	<input type="radio"/>
G.6	Dati di qualità del medicinale sperimentale	<input type="radio"/>
G.7	Copertura assicurativa insufficiente	<input type="radio"/>
G.8	Altro, specificare:	<input type="radio"/>

H. DESCRIZIONE DELLE MOTIVAZIONI DEL CE COLLABORATORE CHE HANNO DETERMINATO IL RIFIUTO DEL PARERE UNICO (testo libero)

I. SEDUTA DEL COMITATO ETICO

I.1 Data della seduta: 16/01/2019

I.2 Numero del registro dei pareri del CE: CECN/982

I.3 Componenti del CE presenti e qualifiche:
VEDI ELENCO ALLEGATO

I.3.1 Sostituti permanenti che hanno partecipato alla seduta in vece dei membri ex officio:

I.4 Consulenti esterni presenti e qualifiche (*ove applicabile*):

I.5 Componenti del CE presenti che non hanno partecipato alla votazione(*ove applicabile*):

Appendice 8

Modulo da utilizzare per la gestione transitoria a seguito della sospensione dei sistemi informativi dell'OsSC a partire dal 1.1.2013

L. FIRMA DEL PRESIDENTE DEL COMITATO ETICO

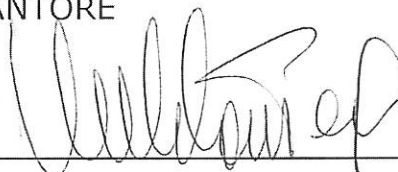
L.1 Il comitato etico ha espresso il parere verificata la sussistenza del numero legale, essendo presenti membri CONVOCATI n. 17 su n. 25 :

Si allega al presente parere l'elenco dei documenti esaminati (Appendice 5 - lista di controllo Ib) fornito dal richiedente nella forma prescritta.

L.2 Nome e Cognome: DR. NICOLA CANTORE

L.3 Data: 16/01/2019

L.4 Firma:



COMITATO ETICO CAMPANIA NORD

SEDUTA DEL 16/01/2019

NOMINATIVO	FIRMA	TIPOLOGIA	QUALIFICA
DR. NICOLA CANTORE	PRESENTE	CLINICO	DIRETTORE U.O.C. EMATOLOGIA CON TMO A.O.R.N. "S.G. MOSCATI" AVELLINO
DR. VINCENZO ROCCO	PRESENTE	CLINICO	DIRETTORE U.O.C. DI PATOLOGIA CLINICA A.O.R.N. "RUMMO" DI BENEVENTO
DR. FRANCO MASCIA	PRESENTE	CLINICO	DIRETTORE U.O.C. DI CARDIOLOGIA D'EMERGENZA CON UTIC A.O.R.N. "S. ANNA E S. SEBASTIANO" CASERTA
DR. ELZIARIO VARRICCHIO	PRESENTE	PIEDIATRA	MEDICO SPECIALISTA IN PEDIATRIA
PROF. MARIA CATERINA TURCO	PRESENTE	BIOSTATISTICO	DOCENTE FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA SALERNO
PROF. BRUNO D'AGOSTINO	PRESENTE	FARMACOLOGO	DOCENTE DI FARMACOLOGIA UNIVERSITA' DEGLI STUDI DELLA CAMPANIA "LUIGI VANVITELLI"
PROF. DOMENICO DEL FORNO	ASSENTE	ESPERTO DI BIOETICA	RESP. U.O.S. SETT. ACCERT. DEL DANNO PSICOPATOLOGICO - AREA FUNZIONALE MED. LEG. DAI DIAGNOSTICA MORF. E FUNZ. RADIOTERAPIA - MED. LEG. DELL'A.O.U. FEDERICO II NAPOLI
DR. MARIO DOMENICO ROSSI	PRESENTE	RAPPRESENTANTE DEL VOLONTARIATO / ASSOC. DI TUTELA DEI PAZIENTI	PRESIDENTE A.V.O. DI BENEVENTO
DR. NICOLA GUARENTE	PRESENTE	CLINICO	COMPONENTE COMMISSIONE SOCIOSANITARIA "AUDIT" REGIONE CAMPANIA
DR. CARMINE VECCHIONE	ASSENTE	CLINICO ESPERTO IN DISPOSITIVI MEDICI	PROFESSORE ORDINARIO DIPARTIMENTO DI MEDICINA, CHIRURGIA E ODONTOIATRIA - UNIVERSITA' DI SALERNO
DR. NICOLA ACONE	PRESENTE	CLINICO	EX DIRETTORE U.O.C. MALATTIE INFETTIVE A.O.R.N. "S.G. MOSCATI" DI AVELLINO
DR. MAURO GIORDANO	ASSENTE	CLINICO ESPERTO IN RELAZIONE A STUDI DI NUOVE PROCEDURE TECNICHE DIAGNOSTICHE E TERAPEUTICHE, INVASIVE E SEMI INVASIVE	PROFESSORE UNIVERSITA' VANVITELLI - MEDICINA INTERNA E D'URGENZA
DR. RAFFAELE MARFELLA	ASSENTE	CLINICO ESPERTO IN RELAZIONE A STUDI DI NUOVE PROCEDURE TECNICHE DIAGNOSTICHE E TERAPEUTICHE, INVASIVE E SEMI INVASIVE	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. LUCIANI VINCENZO	PRESENTE	MEDICO DI MEDICINA GENERALE E TERRITORIALE	MEDICO DI MEDICINA GENERALE ASL BENEVENTO
DR.SSA ANNA DELLO STRITTO	ASSENTE	FARMACISTA	DIRETTORE UOC FARMACIA OSPEDALIERA
DR. DOMENICO TARTAGLIA	PRESENTE	FARMACISTA	FARMACISTA ASL AVELLINO
DR.SSA LUCIANA GIANNELLI	PRESENTE	FARMACISTA	DIRETTORE U.O.C. FARMACIA OSPEDALIERA A.O.R.N. "S.G. MOSCATI" AVELLINO
DR.SSA CARMEN SEMENTA	PRESENTE	DIRETTORE SANITARIO	DELEGATO DIRETTORE SANITARIO A.O.R.N. "S.G. MOSCATI" AVELLINO (DR.SSA MARIA CONCETTA CONTE)
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. MOSCATI" AVELLINO
DR. GIANLUCA MARINO	PRESENTE	RAPPRESENTANTE DELLE PROFESSIONI SANITARIE	DOTTORE MAGISTRALE IN SCIENZE INFERMIERISTICHE ED OSTETRICHE
DR. AMERICO ZOTTI	PRESENTE	RAPPRESENTANTE DELLE PROFESSIONI SANITARIE	DOTTORE MAGISTRALE IN SCIENZE INFERMIERISTICHE ED OSTETRICHE
DR. ANTONIO GASPARO	PRESENTE	RAPPRESENTANTE DELLE PROFESSIONI SANITARIE	DOTTORE MAGISTRALE IN SCIENZE INFERMIERISTICHE ED OSTETRICHE
DR. MARIO NICOLA VITTORIO FERRANTE	ASSENTE	DIRETTORE GENERALE	DIRETTORE GENERALE A.O.R.N. SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO CASERTA

COMITATO ETICO CAMPANIA NORD
A.O.R.N. "S.G. MOSCATI"
Contrada Amoretta (Città Ospedaliera)
83100 AVELLINO
SEGRETARIA

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



CLINICAL TRIAL RESEARCH AGREEMENT

CONTRATTO DI RICERCA PER SPERIMENTAZIONE CLINICA

This Clinical Trial Research Agreement (“**Agreement**”) is dated as of the date last indicated on the signature page below (“**Effective Date**”) by and among **CSL Behring GmbH** having its principal place of business at Emil-von-Behring-Str 76, 35041 Marburg, Germany (“**Sponsor**”) and Azienda Ospedaliera Sant’Anna e San Sebastiano having its principal place of business address at Via F. Palasciano 1, 81100 Caserta (“**Institution**”);

Questo Contratto di ricerca per Sperimentazione Clinica (“**Contratto**”) è stipulato alla data da ultimo indicata nella pagina delle firme in calce (“**Data di efficacia**”) fra **CSL Behring GmbH** con sede operativa principale in Emil-von-Behring-Str 76, 35041 Marburg, Germania (“**Sponsor**”), e Azienda Ospedaliera Sant’Anna e San Sebastiano con sede operativa principale in Via F. Palasciano 1, 81100 Caserta (“**Istituto**”),

collectively referred to as “the parties”.

collettivamente indicati come “le parti”.

The parties desire to conduct a clinical trial (the “**Study**”) to gather information regarding the performance of CSL112 (the “**Study Drug**”) according to the clinical protocol number CSL112_3001, entitled, “A Phase 3, Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Investigate the Efficacy and Safety of CSL112 in Subjects with Acute Coronary Syndrome” (“**the Protocol**”) attached hereto in Appendix 1 as modified from time to time. The Study is of mutual interest and benefit to the parties because it furthers instructional and research objectives and may benefit patient care.

Le parti intendono condurre una sperimentazione clinica (lo “**Studio**”) al fine di acquisire informazioni relative alle prestazioni di CSL112 (il “**Farmaco in studio**”) secondo il protocollo clinico numero CSL112_3001, intitolato “Studio di fase 3 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo a gruppi paralleli per valutare l’efficacia e sicurezza di CSL112 in soggetti affetti da sindrome coronarica acuta” (“**il Protocollo**”) qui allegato in Appendice 1 come modificato di volta in volta. Lo Studio è d’interesse e beneficio reciproco per le parti in quanto esso pone ulteriori obiettivi istruttivi e di ricerca e può fornire benefici alla cura dei pazienti.

Therefore, the parties agree as follows:

Di conseguenza, le parti si accordano come segue:

1.0 Institution

1.0 Istituto

Institution shall be responsible for the conduct and direct supervision of all employees (including Investigators (as defined in Section 2.1)), agents, and contractors participating in the Study (collectively “**Research Personnel**”), including ensuring Research Personnel’s compliance with the terms and conditions of this Agreement. Institution shall, and shall ensure that all Research Personnel (a) perform the Study at the Institution according to the Protocol and this Agreement; (b) are qualified by training and experience to participate in pharmaceutical clinical research; and (c) comply with all applicable local, state, national and federal

L’Istituto sarà responsabile della direzione e della supervisione diretta di tutti i dipendenti (compresi gli sperimentatori (come definiti nell’Articolo 2.1)), degli agenti e degli appaltatori che partecipano allo Studio (collettivamente “**il Personale di ricerca**”), e di garantire che il Personale di ricerca ottemperi alle condizioni generali del presente Contratto. L’Istituto farà in modo e garantirà che tutto il Personale di ricerca (a) esegua lo Studio presso l’Istituto in base al Protocollo e al presente Contratto; (b) sia qualificato per formazione ed esperienza per partecipare alla ricerca clinica farmaceutica; e (c) rispetti tutte le leggi

laws and regulations relating to the conduct of the Study. Institution, through the Principal Investigator, shall ensure the Study is conducted in accordance with good clinical practices (“GCPs”) as applicable to drug studies including, without limitation the requirements for obtaining prior written informed consent (“Informed Consent”) in accordance with the requirements of the Food and Drug Administration (“FDA”), the ICH Harmonized Tripartite Guideline, Guideline for Good Clinical Practice, Step 5 (CPMP/ICH/135/95) and the relevant Ethics Committee (“EC”) reviewing the Study, in a form reasonably acceptable to Sponsor; and the requirements for obtaining prior written authorization to use and disclose health information for research in accordance with the health information privacy standards promulgated under all applicable laws. Institution, through the Principal Investigator, shall only conduct the Study at facilities listed on the FDA Form 1572 and which have been found adequate by Sponsor. Institution shall ensure such facilities remain adequate during the term of the Study.

2.0 Investigators

2.1 Investigators. Institution designates Prof. Paolo CALABRO’ (the “Principal Investigator”). Subject to Sponsor’s prior approval, Institution, through the Principal Investigator, may appoint collaborating physicians (“Sub-Investigators” and collectively with the Principal Investigator, “Investigator” or “Investigators”) to participate in the Study. All Sub-Investigators shall work under the supervision of Principal Investigator and shall be bound by the same terms that bind Principal Investigator under this Agreement. Institution has delegated the Principal Investigator to verify that each Investigator is qualified by training and experience in pharmaceutical clinical research and has expertise in the field of clinical

e i regolamenti applicabili locali, statali, nazionali e federali relativi alla conduzione dello Studio. L’Istituto, attraverso lo Sperimentatore principale, garantirà che lo Studio sia condotto in conformità con la buona pratica clinica (Good Clinical Practice, “GCP”) applicabili agli studi sui farmaci, tra cui, a mero titolo esemplificativo ma non esaustivo, i requisiti per ottenere il preventivo consenso informato scritto (“Consenso informato”) in conformità con i requisiti dell’Ente statunitense preposto al controllo di alimenti e farmaci (Food and Drug Administration, “FDA”), le Linee guida tripartite armonizzate della International Conference on Harmonisation (“ICH”), le Linee guida per la buona pratica clinica, Fase 5 (CPMP/ICH/135/95) e il relativo Comitato Etico (“CE”) che esamina lo Studio, in una forma ragionevolmente accettabile per lo Sponsor; e i requisiti per ottenere la preventiva autorizzazione scritta per utilizzare e divulgare le informazioni sulla salute per la ricerca in conformità con gli standard in materia di privacy delle informazioni sanitarie sanciti da tutte le leggi applicabili. L’Istituto, attraverso lo Sperimentatore principale, condurrà lo Studio solo presso le strutture elencate nel Modulo 1572 della FDA e che sono state ritenute idonee dallo Sponsor. L’Istituto dovrà garantire che dette strutture restino adeguate per tutta la durata dello Studio.

2.0 Sperimentatori

2.1 Sperimentatori. L’Istituto designa Prof. Paolo CALABRO’ (lo “Sperimentatore principale”). Previo consenso dello Sponsor, l’Istituto, attraverso lo Sperimentatore principale, può designare collaboratori medici (“Co-sperimentatori” e insieme con lo Sperimentatore Principale, “Sperimentatore” o “Sperimentatori”) che parteciperanno allo Studio. Tutti i Co-sperimentatori lavoreranno sotto la supervisione dello Sperimentatore Principale e saranno vincolati dalle stesse condizioni che vincolano lo Sperimentatore Principale ai sensi del presente Contratto. L’Istituto ha delegato lo Sperimentatore principale di verificare che ogni Sperimentatore sia qualificato per formazione ed esperienza nella

research relating to the Study. Institution has delegated the Principal Investigator to collect from Investigators the following documents (a) a copy of each Investigator's current curriculum vitae; (b) a copy of the Investigator's current medical license; (c) a description of each Investigator's experience relevant to the Study, including the dates, location, extent and type of that experience; and (d) a financial disclosure statement completed and signed by each Investigator. Institution, through the principal Investigator, represents and certifies that the foregoing information is correct and complete and that each Investigator is licensed to practice medicine in the jurisdiction where the Institution is located. Institution is responsible to Sponsor for compliance of all Investigators and Research Personnel with the terms of this Agreement. Institution, through Principal Investigator, will provide to each Investigator a copy of the Protocol and all other information furnished by the Sponsor to the Institution. Institution, through Principal Investigator, will ensure that the Investigators are fully informed about the Study Drug, the Protocol and the terms of this Agreement, as applicable to the activities that they perform. Institution will determine which of the obligations in this Agreement it will delegate to Principal Investigator, if not expressly detailed here. However the Principal Investigator will, at minimum, assume all those responsibilities assigned to principal investigators by GCP and applicable regulations.

2.2 Replacement of Principal Investigator. In the event the Principal Investigator becomes either unwilling or unable to perform the duties required by this Agreement Institution, through the Principal Investigator, shall notify Sponsor in writing within ten (10) days, and Institution and Principal Investigator will cooperate, in good faith and expeditiously, to find a replacement investigator acceptable to Sponsor. In

ricerca clinica farmaceutica e abbia esperienza nel campo della ricerca clinica relativamente allo Studio. L'Istituto ha delegato lo Sperimentatore principale di raccogliere dagli Sperimentatori i seguenti documenti: (a) una copia del curriculum vitae aggiornato di ciascuno Sperimentatore; (b) una copia recente della licenza medica dello Sperimentatore; (c) una descrizione dell'esperienza di ciascun Sperimentatore rilevante per lo Studio, comprendente le date, la sede, la portata e il tipo di esperienza; e (d) una dichiarazione di trasparenza finanziaria compilata e firmata da ciascun Sperimentatore. L'Istituto, attraverso lo Sperimentatore principale, dichiara e certifica che le informazioni precedenti sono corrette e complete e che ogni Sperimentatore è munito della licenza di esercizio della professione medica nella giurisdizione in cui si trova l'Istituto. L'Istituto è responsabile nei confronti dello Sponsor della conformità di tutti gli Sperimentatori e del Personale di ricerca ai termini del presente Contratto. L'Istituto, attraverso lo Sperimentatore principale, fornirà a ogni Sperimentatore una copia del Protocollo e tutte le altre informazioni fornite dallo Sponsor all'Istituto. L'Istituto, attraverso lo Sperimentatore principale, garantirà che gli Sperimentatori siano pienamente informati sul Farmaco in studio, sul Protocollo e sui termini del presente Contratto, come applicabili alle attività che gli stessi conducono. L'Istituto determinerà quali tra gli obblighi del presente Contratto saranno delegati allo Sperimentatore Principale se non qui espressamente dettagliato. Tuttavia, lo Sperimentatore Principale dovrà assolvere come minimo a tutte le responsabilità assegnate agli sperimentatori principali dalle GCP e dai regolamenti applicabili.

2.2 Sostituzione dello Sperimentatore Principale. Nel caso in cui lo Sperimentatore Principale non sia più disposto o non sia più in grado di svolgere i compiti previsti dal presente Contratto, l'Istituto, attraverso lo Sperimentatore principale, ne informerà lo Sponsor per iscritto entro dieci (10) giorni, e l'Istituto e lo Sperimentatore Principale agiranno di concerto, in buona fede e celermente, per reperire uno

the event an acceptable substitute is not found, this Agreement may be terminated by Sponsor in accordance with Section 11 of this Agreement. Institution's cooperation in finding an acceptable replacement investigator does not modify or alter its obligation to perform its obligations and duties pursuant to this Agreement. In the event of continuation, the substitute principal investigator shall sign documentation provided by Sponsor acknowledging his or her new duties as Principal Investigator.

2.3 Conflict of Interest. Institution represents and warrants that each Investigator has not and shall not, during the enrollment period of the Study, enter into any contractual agreement or relationship that would conflict with the obligations to perform the Study or comply with the terms of this Agreement. If Research Personnel are members of a committee that sets formularies or develops clinical guidelines, such Research Personnel shall disclose to the committee the existence and nature of Research Personnel's relationship with Sponsor. Such obligation shall remain in effect for the term of this Agreement and for a period of two (2) years after termination.

2.4 Privacy Notice. Sponsor shall comply with the Privacy Notice attached hereto as Appendix 2 in the handling of Research Personnel personal information.

3.0 Ethics Committee

3.1 EC Approval. The Study shall not commence until Institution has obtained in writing EC approval of the terms and conditions of the Study, including the Informed Consent and related instructions for use; the Protocol; and the participation of Institution and any Research Personnel in the Study. All modifications to the Protocol shall be made by the Sponsor and shall not be implemented by any Investigator until receipt of

Sperimentatore sostitutivo accettabile allo Sponsor. Nel caso in cui non venga reperito un sostituto accettabile, questo Contratto potrà essere risolto dallo Sponsor ai sensi dell'Articolo 11 di questo Contratto. La cooperazione dell'Istituto nella ricerca di uno Sperimentatore sostitutivo accettabile non modifica né altera l'obbligo di adempiere ai propri obblighi e doveri ai sensi di questo Contratto. In caso di continuazione, lo Sperimentatore Principale sostituto firmerà la documentazione fornita dallo Sponsor riconoscendo i suoi nuovi compiti come Sperimentatore Principale.

2.3 Conflitto d'interessi. L'Istituto dichiara e garantisce che ogni Sperimentatore non ha concluso e non concluderà, durante il periodo di arruolamento nello Studio, alcun accordo contrattuale o rapporto che risulti in contrasto con gli obblighi di condurre lo Studio e di rispettare i termini del presente Contratto. Se un qualsiasi componente del Personale di ricerca è membro di un comitato che definisce formulari o sviluppa linee guida cliniche, tale componente del Personale di ricerca comunicherà al comitato l'esistenza e la natura del proprio rapporto con lo Sponsor. Tale obbligo rimarrà in vigore per la durata del presente Contratto e per un periodo di due (2) anni dopo la risoluzione.

2.4 Informativa sulla Privacy. Lo Sponsor si impegna a rispettare l'Informativa sulla Privacy allegata alla presente come Appendice 2 nel trattamento dei dati personali del Personale di Ricerca.

3.0 Comitato Etico

3.1 Approvazione del CE. Lo Studio non avrà inizio fino a quando l'Istituto non abbia ottenuto per iscritto l'approvazione del CE dei termini e delle condizioni dello Studio, tra cui il Consenso informato e le relative istruzioni per l'uso; il Protocollo; e la partecipazione dell'Istituto e del Personale di ricerca nello Studio. Tutte le modifiche al Protocollo saranno fatte dallo Sponsor e non verranno implementate dallo Sperimentatore fino al



any necessary regulatory or EC approvals. Modifications to the Informed Consent shall be agreed upon by the Sponsor and the Principal Investigator, and shall not be implemented by any Investigator until receipt of EC written approval. Institution agrees that any conditions of approval imposed by the EC shall be adhered to.

3.2 Withdrawal of EC Approval.

Institution and Principal Investigator shall notify Sponsor within three (3) days if the EC withdraws or alters its approval of the Study, and within twenty-four (24) hours by telephone, facsimile or email (with a follow-up by mail) if the EC withdraws or alters its approval.

3.3 Correspondence with EC.

Institution and Principal Investigator shall send Sponsor a copy of all correspondence with the EC, including any correspondence relating to continuing review.

4.0 Privacy of Personal Health Information

Institution shall ensure that all Research Personnel conduct the Study in accordance with all applicable national, federal, state and local laws and regulations governing the confidentiality and privacy of personal health information ("PHI"). Institution shall ensure that Investigators obtain from each Study subject at the time of enrollment, a signed consent for the confidential disclosure, processing and transfer of Study subject's PHI in a form reasonably acceptable to Sponsor (which form shall be submitted to Sponsor for prior review and approval, such approval not to be unreasonably withheld), and shall give timely notice to Sponsor of any failure to do so. Such consent shall, in addition to such other provisions as required by law, provide that Sponsor be permitted to use and disclose the Study subject's PHI as permitted by the Informed Consent. Any subsequent modification to the consent used in the Study must be reasonably

ricevimento di tutte le necessarie approvazioni regolatorie e del CE. Le modifiche al Consenso Informato devono essere concordate con lo Sponsor e lo Sperimentatore Principale, e non verranno implementate dallo Sperimentatore fino al ricevimento dell'approvazione scritta del CE. L'Istituto garantisce che verrà rispettata qualsiasi condizione di approvazione imposta dal CE.

3.2 Revoca dell'Approvazione del CE.

L'Istituto e lo Sperimentatore Principale notificheranno allo Sponsor entro tre (3) giorni l'eventuale revoca o modifica all'approvazione dello Studio da parte del CE, ed entro ventiquattro (24) ore per telefono, fax o e-mail (seguiti da apposita lettera) l'eventuale revoca o modifica all'approvazione da parte del CE.

3.3 Corrispondenza con il CE.

L'Istituto e lo Sperimentatore Principale sono tenuti a inviare allo Sponsor una copia di tutta la corrispondenza con il CE, inclusa la corrispondenza relativa alla verifica continua.

4.0 Privacy delle Informazioni sanitarie personali

L'Istituto garantirà che tutto il Personale di ricerca conduca lo Studio in conformità con tutte le leggi e i regolamenti applicabili, nazionali, federali statali o locali, che disciplinano la riservatezza e la privacy delle informazioni sanitarie personali (Personal Health Information, "PHI"). L'Istituto garantirà che gli Sperimentatori ottengano da ogni soggetto dello Studio, al momento dell'arruolamento, un consenso firmato per la comunicazione, il trattamento e il trasferimento riservati delle PHI del soggetto dello Studio in un modulo ragionevolmente accettabile per lo Sponsor (tale modulo verrà inviato allo Sponsor per controllo e approvazione preliminari, e detta approvazione non sarà irragionevolmente negata), e darà tempestiva comunicazione allo Sponsor di eventuali inadempienze a riguardo. Tale consenso conterrà, in aggiunta alle altre disposizioni previste dalla legge, il permesso per lo Sponsor di utilizzare e

acceptable to Sponsor. All original signed consents shall be retained by Institution, through the Principal Investigator, and be available for inspection by Sponsor, Sponsor representative and the FDA or any other governmental or regulatory authorities (each an "Agency" or collectively "Agencies"). Institution shall ensure the Principal Investigator submits a copy of the signed consent to any health care provider from whom any Investigator requests PHI about a research Study subject. Institution, through the Principal Investigator, will obtain such authorizations or consents as may be required under applicable national, federal state, and local laws, and regulations to permit the Sponsor, Sponsor representative, and Agencies to exercise the rights set forth in this Agreement.

divulgare le PHI del soggetto dello Studio, come consentito dal Consenso informato. Ogni eventuale modifica al consenso prestato nello Studio deve essere ragionevolmente accettabile per lo Sponsor. Tutti i consensi originali sottoscritti sono conservati dall'Istituto, attraverso lo Sperimentatore principale, e disponibili per un'ispezione da parte dello Sponsor, un rappresentante dello Sponsor e la FDA o altre autorità governative o regolatorie (ciascuna una "Agenzia" o collettivamente le "Agenzie"). L'Istituto si accerterà che lo Sperimentatore principale invii una copia del consenso firmato a qualsiasi operatore di assistenza sanitaria cui uno Sperimentatore richieda le PHI su un soggetto dello Studio di ricerca. L'Istituto, attraverso lo Sperimentatore principale, otterrà le autorizzazioni o i consensi eventualmente necessari ai sensi delle leggi e dei regolamenti applicabili nazionali, federali, statali e locali per consentire allo Sponsor, al rappresentante dello Sponsor, e alle Agenzie di esercitare i diritti riconosciuti nel presente Contratto.

5.0 Sponsor Materials and Equipment

5.1 Sponsor Materials. Sponsor or Sponsor representative shall provide all Study Drug (CSL112 and placebo) or other materials as provided for in the Protocol (collectively, "Materials") to the Institution at no charge. Institution and Research Personnel shall at all times hold, store, handle, and transport the Materials in compliance with all applicable laws, rules, and regulations. Institution shall keep the Materials in a locked, secured area at all times, and shall maintain accurate records showing the disposition and return of the Materials, including recording the dates and amounts of Materials (a) received; (b) dispensed or administered, including the Study subjects to whom the Materials were dispensed or administered; (c) disposed of, damaged, or lost; and (d) returned to Sponsor, as directed, ("Inventory Data"). The Materials provided by or on behalf of Sponsor to Institution and/or Investigators in connection with this Agreement or the Study shall be and remain the exclusive property of Sponsor. Institution and Investigators shall use the Materials only to conduct

5.0 Materiali e attrezzature dello Sponsor

5.1 Materiali dello Sponsor. Lo Sponsor o il rappresentante dello Sponsor fornirà il Farmaco in studio (CSL112 e placebo) o altri materiali, come previsto dal Protocollo (collettivamente, i "Materiali") all'Istituto senza addebiti. L'Istituto e il Personale di ricerca dovranno in ogni momento tenere, conservare, gestire e trasportare i Materiali nel rispetto di tutte le leggi, le norme e i regolamenti applicabili. L'Istituto conserverà i Materiali in un'area protetta e sicura in ogni momento, e manterrà registrazioni accurate che indicheranno la disposizione e la restituzione dei Materiali, tra cui la registrazione delle date e delle quantità di Materiali (a) ricevuti; (b) dispensati o somministrati, incluso i soggetti in Studio cui i materiali sono stati dispensati o somministrati; (c) smaltiti, danneggiati o persi; e (d) restituiti allo Sponsor, come indicato ("Dati di inventario"). I Materiali forniti da o per conto dello Sponsor all'Istituto e/o agli Sperimentatori, in relazione a questo Contratto o allo Studio, sono e rimangono di unica ed esclusiva proprietà dello Sponsor. L'Istituto e gli sperimentatori utilizzeranno

the Study and for no other purpose. Upon termination or completion of the Study, termination or expiration of this Agreement, or upon request by Sponsor, all Materials shall be returned to Sponsor as directed, or destroyed at Sponsor's sole option and expense. If the remaining Study Drug expires, the Institution shall arrange for its destruction - at the Sponsor's expense - undertaking to provide the Sponsor with a certification of disposal, in accordance with the provisions in force. To dispose of any stocks of expired products and perform the related procedures, the Sponsor through its designee shall pay the Institution a total sum of € 150,00 (one hundred-fifty/00) on a one-off basis

i Materiali solo per condurre lo Studio e per nessun altro scopo. Alla risoluzione o al completamento dello Studio o alla risoluzione o alla scadenza di questo Contratto, o su richiesta dello Sponsor, tutti i Materiali saranno restituiti allo Sponsor come indicato, o distrutti a esclusiva scelta e a spese dello Sponsor. Se il Farmaco in studio residuo scade, l'Istituto provvederà alla sua distruzione (a spese dello Sponsor) impegnandosi a fornire allo Sponsor una certificazione di smaltimento, conformemente alle disposizioni vigenti. Per lo smaltimento di eventuali scorte di prodotti scaduti e l'espletamento delle procedure relative lo Sponsor, per il tramite del suo incaricato, corrisponderà all'Istituto un importo complessivo di € 150,00 (centocinquanta/00) una tantum.

6.0 Reports and Study Conduct

6.1 Study Data and Source Records.

Institution shall cause its Investigators to submit to Sponsor complete and accurate case report forms and any other records, reports, and data that may be required to be delivered to Sponsor pursuant to the Protocol (collectively "Study Data") in accordance with the schedules set forth therein. All other information and data collected or created pursuant to or prepared in connection with the Protocol other than Study Data, including medical records, x-rays, biopsy reports, ultrasound photographs or other diagnostic images, and all other primary data sources underlying data recorded on the case report forms (collectively "Source Records") shall remain at and be the property of the Institution and shall be available for inspection in accordance with Section 7.0. In addition, Institution agrees to provide any additional data, access or assistance reasonably requested by Sponsor in connection with the approval or clearance of the Study Drug.

6.2 Adverse Events. Institution and all Investigators shall notify Sponsor of all adverse events. If the adverse event is serious or unexpected, or requires action by Sponsor to prevent an

6.0 Rapporti e Conduzione dello Studio

6.1 Dati dello Studio e RegISTRAZIONI originali.

L'Istituto chiederà ai propri Sperimentatori di inviare allo Sponsor schede di raccolta dati complete e accurate e tutti gli altri registri, rapporti e dati che debbano essere consegnati allo Sponsor ai sensi del Protocollo (collettivamente "Dati dello Studio") in conformità con le tempistiche ivi stabilite. Tutti gli altri dati e informazioni raccolti o creati ai sensi del Protocollo, o preparati in relazione ad esso, diversi dai Dati dello Studio, incluso le cartelle cliniche, le radiografie, i rapporti sulle biopsie, le ecografie e altre immagini diagnostiche e tutte le altre principali fonti di dati alla base dei dati registrati nelle schede di raccolta dati (collettivamente, le "RegISTRAZIONI originali") resteranno presso l'Istituto e di proprietà dello stesso, e saranno disponibili per l'ispezione ai sensi dell'Articolo 7.0. Inoltre, l'Istituto accetta di fornire tutti i dati aggiuntivi, l'accesso o l'assistenza ragionevolmente richiesti dallo Sponsor in connessione con l'approvazione o l'autorizzazione del Farmaco dello Studio.

6.2 Eventi avversi. L'Istituto e tutti gli Sperimentatori dovranno notificare allo Sponsor qualunque evento avverso. Se l'evento avverso è grave o inatteso, o richiede un'azione da parte dello

unreasonable risk of substantial harm to the public health, then notice shall be given immediately (but in no event later than twenty-four (24) hours after learning of such event) by telephone, facsimile or email to Sponsor and, to the extent required by applicable FDA regulations and EC policy, the EC. Any notices made by telephone shall be confirmed in writing within two (2) days of the initial notification. Institution and Investigators shall provide Sponsor with all associated documentation (e.g., lab reports, death summary, operative reports, etc.) for each adverse event.

6.3 Protocol Deviations. In the event of any deviation from the Protocol, Investigators shall record such deviation on a protocol deviation log (e.g., late or missed visits, tests not performed) and, in the event of a major deviation (e.g., enrollment of a Study subject not meeting all enrollment criteria), Institution and Investigators shall notify Sponsor and EC as soon as possible, but in no event later than five (5) working days after the deviation occurs. Deviation from the Protocol arising out of medical necessity for Study subject safety shall not be deemed a failure to adhere to the Protocol or a breach of this Agreement provided that the Principal Investigator shall, within twenty-four (24) hours, notify the Sponsor of any such deviations and confirm in writing the reason for such deviation within a reasonable time thereafter.

6.4 Study Subject Withdrawal. In the event a Study subject does not report for a scheduled follow-up visit, Institution shall cause the Principal Investigator to contact the Study subject within ten (10) days after the date of the scheduled visit regarding the failure to keep the appointment. If a Study subject withdraws from the Study, Institution shall cause the Principal Investigator to use reasonable measures to follow up with the Study subject in person or by telephone (if possible), otherwise by certified mail, to determine the reason for the discontinuance and complete the

Sponsor per evitare un rischio irragionevole di danno grave alla salute pubblica, la notifica verrà data immediatamente (ma in nessun caso oltre ventiquattro (24) ore dopo aver appreso di tale evento) per telefono, fax o e-mail allo Sponsor e, ove previsto dalle norme FDA applicabili e dalla politica del CE, al CE. Tutte le notifiche effettuate per telefono devono essere confermate per iscritto entro due (2) giorni dalla notifica iniziale. L'Istituto e gli Sperimentatori metteranno a disposizione dello Sponsor tutta la documentazione relativa (per es., i rapporti di laboratorio, le relazioni sui decessi, i rapporti operativi, ecc.) per ogni evento avverso.

6.3 Scostamenti dal Protocollo. In caso di scostamento dal Protocollo, gli Sperimentatori registreranno tale scostamento su un registro degli scostamenti dal protocollo (per es., le visite in ritardo o perse, gli esami non eseguiti) e, in caso di scostamento significativo (per es., l'arruolamento di un soggetto dello Studio che non soddisfa tutti i criteri di arruolamento), l'Istituto e gli Sperimentatori ne invieranno notifica allo Sponsor e al CE al più presto possibile, ma in ogni caso non oltre cinque giorni (5) lavorativi dal verificarsi dello scostamento. Lo scostamento dal Protocollo derivante da necessità medica per la sicurezza del soggetto in Studio non verrà considerato come inosservanza del Protocollo o violazione del presente Contratto, a condizione che lo Sperimentatore Principale, entro ventiquattro (24) ore, informi lo Sponsor di tali deviazioni e successivamente confermi per iscritto entro un termine ragionevole la ragione di tale scostamento.

6.4 Ritiro del soggetto in Studio. Nel caso in cui un soggetto in Studio non si presenti per una visita di follow-up programmata, l'Istituto incaricherà lo Sperimentatore Principale di contattare il soggetto dello Studio entro dieci (10) giorni dalla data della visita programmata in merito al mancato rispetto dell'appuntamento. Se un soggetto dello Studio si ritira dalla Studio, l'Istituto incaricherà lo Sperimentatore principale di adottare le misure ragionevoli per seguire il soggetto in Studio di persona o per telefono (se possibile), altrimenti per posta certificata, per determinare il



termination form.

motivo di tale interruzione e completare il modulo di cessazione.

7.0 Data Storage and Access

7.0 Conservazione e accesso ai dati

7.1 Collection and Storage of Data.

7.1 Raccolta e conservazione dei dati.

With respect to the Study subject's medical files, the parties agree to exercise measures to hold in confidence the identity of Study subjects in accordance with applicable laws. In addition to any collection, security and storage provisions imposed under applicable laws, Institution shall and shall cause the Principal Investigator to ensure the prompt, complete, and accurate reporting and labeling of the Study Data, Source Records, and Inventory Data and shall cooperate with Sponsor and Sponsor representative in promptly resolving any data inquiries. Institution shall, and shall ensure that all Research Personnel maintain and store the Study Data, Source Records and Inventory Data in a secure manner with physical and electronic access restrictions, and environmental controls appropriate to the applicable data type and in accordance with applicable industry standards. Institution shall, and shall ensure Research Personnel will protect the Study Data, Source Records and Inventory Data from unauthorized use, access, duplication, disclosure, loss or damage. Institution, through the Principal Investigator, shall maintain all Study Data, Source Records and Inventory Data for the longer of fifteen (15) years or applicable legal requirements. Institution shall not, and shall ensure that Research Personnel do not destroy any Study Data, Source Records or Inventory Data without Sponsor's prior written permission. Institution agrees to ensure that the Research Personnel maintains all versions of the Protocol in Institution's Study files.

Per quanto riguarda le cartelle cliniche dei soggetti dello Studio, le parti convengono di adottare misure idonee a mantenere riservata l'identità dei soggetti dello Studio in conformità alle leggi applicabili. In aggiunta a tutte le disposizioni sulla raccolta, la sicurezza e la conservazione previste dalle leggi applicabili, l'Istituto garantirà e chiederà allo Sperimentatore principale di garantire la tempestiva, completa e accurata notifica e nomenclatura dei Dati dello Studio, delle RegISTRAZIONI originali e dei Dati di inventario e coopererà con lo Sponsor e il rappresentante dello Sponsor per gestire prontamente qualsiasi richiesta sui dati. L'Istituto provvederà e farà in modo che il Personale di ricerca si adoperi per mantenere e conservare i Dati dello Studio, le RegISTRAZIONI originali e i Dati di inventario in modo sicuro con restrizioni di accesso sia fisico sia elettronico, e controlli ambientali adeguati alla relativa tipologia di dati e ai sensi degli standard di settore applicabili. L'Istituto proteggerà e garantirà che il Personale di ricerca protegga i Dati dello Studio, le RegISTRAZIONI originali e i Dati di inventario dall'utilizzo, l'accesso, la duplicazione, la divulgazione non autorizzati, nonché dalla perdita o dal danneggiamento. L'Istituto, attraverso lo Sperimentatore principale, conserverà tutti i Dati dello Studio, le RegISTRAZIONI originali e i Dati di inventario per il periodo più lungo tra quindici (15) anni o i requisiti di legge applicabili. L'Istituto non distruggerà, e garantirà che il Personale di ricerca non distrugga, i Dati dello Studio, le RegISTRAZIONI originali o i Dati di inventario senza previa autorizzazione scritta dello Sponsor. L'Istituto si impegna a garantire che il Personale di ricerca mantenga tutte le versioni del Protocollo nei documenti dello Studio dell'Istituto.

7.2 Monitoring. Institution shall allow the Sponsor and Sponsor representative reasonable access to Institution and Research Personnel's, as applicable, facilities and/or records to permit

7.2 Monitoraggio. L'Istituto consentirà allo Sponsor e al rappresentante dello Sponsor un ragionevole accesso alle strutture e/o alle registrazioni dell'Istituto e del Personale di ricerca, a

SCHEGLIA

monitoring of the Study and reviewing, inspection and copying of Study Data, Source Records, Inventory Data, and signed Informed Consents and PHI consents, to the extent not prohibited by applicable law. Such access shall be strictly limited to the facilities involved in the performance of the Study and shall be scheduled in advance at mutually agreed upon times. Institution shall provide reasonable access to relevant Research Personnel and Research Personnel shall reasonably assist in addressing data queries.

7.3 Agency Audits. Institution and Principal Investigator shall notify Sponsor immediately by telephone, facsimile, or email (with a follow-up by mail) upon, but not later than twenty-four (24) hours after, learning that an Agency inspection is scheduled to take place, or, if there is no prior notice by an Agency, that an inspection has commenced. Institution shall make all reasonable efforts to coordinate any scheduling of Agency inspections to permit Sponsor and Sponsor representative to attend such inspections. Institution and Principal Investigator shall provide Sponsor with copies of all Study Data, Source Records, and any other materials, correspondence and documents which such party receives, obtains, or generates pursuant to any such inspection or in connection with any inquiries, communications or correspondence from any Agency. Institution shall make, and shall ensure that Research Personnel make reasonable efforts to segregate, and not disclose, any Study Data, Inventions (as defined in Section 9.0), Source Records and other materials, correspondence and documents that are not required to be disclosed during such an inspection, including financial data and pricing information. If FDA issues Form FDA-483 Notice of Observations or a warning letter relating to the Study or another Agency issues a similar regulatory document, Institution or Principal Investigator, as applicable, shall send a copy of such document promptly to Sponsor, and obtain Sponsor's approval of the draft response to such document before it is sent to the applicable Agency.

seconda dei casi, per consentire il monitoraggio dello Studio e la verifica, l'ispezione e la copia dei Dati dello Studio, delle RegISTRAZIONI originali, dei Dati di inventario, nonché dei Consensi informati firmati e dei consensi relativi alle PHI, ove non vietato dalla legge applicabile. Tale accesso sarà strettamente limitato alle strutture coinvolte nello svolgimento dello Studio e verrà programmato in anticipo nei tempi reciprocamente concordati. L'Istituto fornirà un accesso ragionevole al Personale di ricerca interessato e il Personale di ricerca fornirà un ragionevole aiuto per rispondere alle richieste relative ai dati.

7.3 Controlli delle agenzie. L'Istituto e lo Sperimentatore Principale segnaleranno allo Sponsor immediatamente per telefono, fax o e-mail (seguiti da apposita lettera), entro e non oltre le ventiquattro (24) ore dopo aver appreso che è stato programmato un controllo di un'Agenzia, o, se non vi è alcun obbligo di preavviso da parte dell'Agenzia, che è iniziata un'ispezione. L'Istituto compirà ogni ragionevole sforzo per coordinare la pianificazione delle ispezioni dell'Agenzia così da consentire allo Sponsor e al rappresentante dello Sponsor di partecipare a tali ispezioni. L'Istituto e lo Sperimentatore Principale forniranno allo Sponsor copie di tutti i Dati dello Studio, delle RegISTRAZIONI originali e di qualsiasi altro materiale, della corrispondenza e dei documenti che tale parte riceve, ottiene o genera in conformità a tale ispezione o in connessione con le richieste, le comunicazioni o la corrispondenza da qualsiasi Agenzia. L'Istituto compirà, e si assicurerà che il Personale di ricerca compia ogni ragionevole sforzo per isolare, e non divulgare, i Dati dello Studio, le Invenzioni (come definite nell'Articolo 9.0), le RegISTRAZIONI originali e gli altri materiali, la corrispondenza e i documenti che non devono essere divulgati nel corso di tale ispezione, compresi i dati finanziari e le informazioni sui prezzi. Se la FDA emette una Notifica di Osservazioni con Form FDA-483 o una lettera di avvertimento relativamente allo Studio o un'altra Agenzia rilascia un analogo documento regolatorio, l'Istituto o lo Sperimentatore Principale, a seconda dei casi, invieranno immediatamente copia di tale

documento allo Sponsor, e si procureranno l'approvazione dello Sponsor della bozza di risposta a tale documento prima che esso sia inviato all'Agenzia applicabile.

7.4 Sponsor Audits. Audits or inspections may be performed during or after completion of the Study by Sponsor or Sponsor representative. In the event that Sponsor requests to perform such an audit and/or inspection, Institution shall fully cooperate with such inspection, allow reasonable access to the facilities, records and systems relevant to the Study and if necessary provide other information as requested. Institution shall also make available necessary Research Personnel as needed. Institution agrees to address any findings which result from such audit.

7.4 Controlli dello Sponsor. I controlli o le ispezioni possono essere effettuati durante o dopo il completamento dello Studio, dallo Sponsor dal suo rappresentante. Nel caso in cui lo Sponsor richieda di procedere a tale controllo e/o ispezione, l'Istituto coopererà appieno con tale ispezione, consentirà un ragionevole accesso a strutture, registrazioni e sistemi connessi allo Studio e, se necessario, fornirà ulteriori informazioni come richiesto. L'Istituto metterà inoltre a disposizione il Personale di ricerca necessario in base alle esigenze. L'Istituto accetta di prendere in esame gli esiti che derivino da tale controllo.

8.0 Publications and Public Disclosure

8.0 Pubblicazioni e Divulgazione al pubblico

8.1 Publication and Disclosure. Institution and Principal Investigator shall have the right to publish, present or otherwise publicly disclose the results of and disseminate information pertaining to the activities conducted under this Agreement and in accordance with the requirements of this Section 8.0. Institution and Principal Investigator shall include the register and clinicaltrials.gov identifier in the abstract of any publication. Institution and Principal Investigator shall submit any proposed publication, presentation or other public disclosure to Sponsor for review at least thirty (30) days prior to submitting such proposed publication, presentation or other public disclosure to a publisher or other third party. Within thirty (30) days of its receipt, Sponsor shall advise Institution and/or Principal Investigator, as the case may be, in writing of any information contained therein which is Confidential Information (as defined in Section 10.1) (other than Study Data) or which may impair Sponsor's ability to obtain patent protection. Sponsor shall have the right to require Institution and/or Principal Investigator, as applicable, to remove specifically identified Confidential Information (other than Study Data)

8.1 Pubblicazione e Divulgazione. L'Istituto e lo Sperimentatore Principale hanno il diritto di pubblicare, presentare o altrimenti divulgare al pubblico i risultati e rendere note le informazioni relative alle attività condotte ai sensi del presente Contratto, e secondo i requisiti di cui al presente Articolo 8.0. L'Istituto e lo Sperimentatore Principale includeranno il registro e l'identificatore clinicaltrials.gov nel sunto di qualsiasi pubblicazione. L'Istituto e lo Sperimentatore Principale sottoporranno qualsiasi proposta di pubblicazione, presentazione o altra pubblica divulgazione alla revisione dello Sponsor almeno trenta (30) giorni prima di sottoporre detta proposta di pubblicazione, presentazione o altra pubblica comunicazione a un editore o altra terza parte. Entro trenta (30) giorni dalla ricezione, lo Sponsor avviserà per iscritto l'Istituto e/o lo Sperimentatore Principale, a seconda del caso, di eventuali informazioni ivi contenute che siano Informazioni riservate (come definite nell'Articolo 10.1) (diverse dai Dati dello Studio) o che possano pregiudicare la possibilità dello Sponsor di conseguire una protezione brevettuale. Lo Sponsor avrà il diritto di chiedere all'Istituto e/o allo Sperimentatore

Dr. Tommaso SQUERLIA

and to delay the proposed publication, presentation or other public disclosure for an additional ninety (90) days to enable Sponsor to seek patent protection.

8.2 Multi-Center Publications. If the Study is a multi-center Study, Institution and Principal Investigator shall not, without the Sponsor's prior written consent, independently publish, publicly disclose, present or discuss any results of or information pertaining to the activities conducted under this Agreement until such a multi-center publication is released; provided, however, that if a multi-center publication is not released within eighteen (18) months after completion of the Study at all research sites, Institution and Principal Investigator shall have the right to publish the results of and information pertaining to the activities conducted under this Agreement in accordance with the provisions of Section 8.1.

8.3 Media Contacts. Institution shall not, and shall ensure that Research Personnel do not, engage in interviews or other contacts with the media, including but not limited to newspapers, radio, television and the Internet, related to this Agreement, including without limitation, the Study, the Study Drug, Inventions (as defined in Section 9.0), or Study Data without the prior written consent of the Sponsor. This provision does not prohibit disclosure of Study Data in accordance with Sections 8.1 or 8.2. Furthermore, no party shall use the name or identifying marks of another party without prior written consent of the party whose name or identifying mark is proposed to be used.

8.4 Release of Information. Sponsor may use, refer to, and disseminate reprints of scientific, medical, and other published articles relating to the Study, which disclose the name of Investigators and/or Institution.

Principale, se applicabile, di rimuovere Informazioni riservate specificamente identificate (diverse dai Dati dello Studio) e di posticipare la pubblicazione o la presentazione o altra divulgazione al pubblico proposte per un periodo aggiuntivo di novanta (90) giorni per consentire allo Sponsor di richiedere una protezione brevettuale.

8.2 Pubblicazioni multicentriche. In caso di Studio multicentrico, l'Istituto e lo Sperimentatore Principale, senza il previo consenso scritto dello Sponsor, non pubblicheranno in modo indipendente, non divulgheranno al pubblico, non presenteranno né discuteranno alcun risultato o informazione relativi alle attività condotte ai sensi del presente Contratto fino all'avvenuta pubblicazione multicentrica; a condizione tuttavia che se tale pubblicazione multicentrica non avviene entro diciotto (18) mesi dal completamento dello Studio presso tutti i centri di ricerca, l'Istituto e lo Sperimentatore Principale avranno il diritto di pubblicare i risultati e le informazioni pertinenti alle attività condotte ai sensi del presente Contratto in conformità con le disposizioni di cui all'Articolo 8.1.

8.3 Contatti con i media. L'Istituto non rilascerà, e farà in modo che il Personale di ricerca non rilasci interviste o abbia altri contatti con i media, inclusi, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, i giornali, la radio, la televisione e Internet, in relazione a questo Contratto, compreso, a mero titolo esemplificativo, lo Studio, il Farmaco dello Studio, le Invenzioni (come definite nell'Articolo 9.0) o i Dati dello Studio, senza il previo consenso scritto dello Sponsor. Questa disposizione non proibisce la divulgazione dei Dati dello Studio secondo gli Articoli 8.1 o 8.2. Inoltre, nessuna delle parti utilizzerà il nome o i segni distintivi di un'altra parte senza il previo consenso scritto della parte del cui nome o segno distintivo si propone l'utilizzo.

8.4 Rilascio di informazioni. Lo Sponsor ha la facoltà di utilizzare, fare riferimento e distribuire le ristampe di articoli pubblicati di natura scientifica, medica o di altra natura, relativi allo Studio, che rivelino il nome dello Sperimentatore e/o dell'Istituto.

Dr. Tommaso SGUEGLIA



9.0 Intellectual Property

9.1 Pre-existing Intellectual Property.

Ownership of inventions, technologies, know-how, ideas, processes, techniques, algorithms, programs, discoveries, improvements, devices, pharmaceuticals, biologics, products, concepts, designs, prototypes, samples, models, technical information, materials, drawings, specifications and other works of authorship existing as of the Effective Date hereof, and all patents, copyrights, trade secret rights and other intellectual property rights therein (collectively, “**Pre-existing Intellectual Property**”), are not affected by this Agreement, and neither party shall have any claims to or rights in any Pre-existing Intellectual Property of the other party.

9.2 Ownership. Sponsor shall own all right, title and interest in and to (a) any inventions, technologies, know-how, processes, techniques, algorithms, discoveries, improvements, biologics, pharmaceuticals, products, concepts, designs, prototypes, samples, models, technical information, materials, drawings, and specifications that are conceived, first reduced to practice or created pursuant to this Agreement or otherwise related to Confidential Information (as defined in Section 10.1), whether by Sponsor, Institution, or Research Personnel, individually or jointly (“**Inventions**”) and (b) Study Data. Institution shall, and shall cause Research Personnel to, promptly and fully disclose all Inventions to Sponsor in writing. Institution, on behalf of itself and Research Personnel, hereby assigns (i) all of its intellectual property and proprietary right, title and interest in and to the Inventions and Study Data to Sponsor; and (ii) all rights of action and claims for damages and benefits arising due to past and present infringement of said rights. Institution shall cooperate and assist Sponsor to execute and shall cause Research Personnel to execute all documents reasonably necessary for Sponsor to secure, perfect, effectuate and preserve Sponsor’s ownership rights in and to the Inventions and Study Data.

9.0 Proprietà intellettuale

9.1 Proprietà intellettuale pre-esistente.

La proprietà di invenzioni, tecnologie, know-how, idee, processi, tecniche, algoritmi, programmi, scoperte, migliorie, dispositivi, prodotti farmaceutici, prodotti biologici, prodotti, concetti, progetti, prototipi, campioni, modelli, informazioni tecniche, materiali, disegni, specifiche, e altre opere dell’ingegno esistenti alla Data di efficacia del presente atto, e di tutti i brevetti, i diritti di autore, i diritti sui segreti commerciali e altri diritti di proprietà intellettuale (collettivamente la “**Proprietà intellettuale pre-esistente**”) non è oggetto del presente Contratto e nessuna delle Parti potrà vantare pretese o rivendicare diritti rispetto alla Proprietà intellettuale pre-esistente dell’altra parte.

9.2 Proprietà. Lo Sponsor è proprietario di tutti i diritti, titoli e interessi e di (a) tutte le invenzioni, tecnologie, know-how, processi, tecniche, algoritmi, scoperte, migliorie, prodotti biologici, prodotti farmaceutici, prodotti, concetti, progetti, prototipi, campioni, modelli, informazioni tecniche, materiali, disegni e specifiche che sono concepiti, per la prima volta messi in pratica o creati ai sensi del presente Contratto o comunque correlati alle Informazioni riservate (come definite nell’Articolo 10.1), dallo Sponsor, l’Istituto, o il Personale di ricerca, individualmente o congiuntamente (“**Invenzioni**”) e (b) i Dati dello Studio. L’Istituto comunicherà, e farà sì che il Personale di ricerca comunichi, tempestivamente e per intero tutte le Invenzioni allo Sponsor per iscritto. L’Istituto, per conto proprio e del Personale di ricerca, cede con il presente atto (i) tutti i diritti di proprietà intellettuale e i diritti di proprietà, i titoli e gli interessi relativi e pertinenti alle Invenzioni e ai Dati dello Studio allo Sponsor; e (ii) tutti i diritti di azione e le richieste di risarcimento danni e i benefici derivanti dalla violazione passata e presente di tali diritti. L’Istituto collaborerà e assisterà lo Sponsor nella sottoscrizione e farà sì che il Personale di ricerca sottoscriva tutti i documenti ragionevolmente necessari allo Sponsor per garantire, perfezionare, rendere effettivi e

Dr. Tommaso SGARBIATA

conservare i diritti di proprietà dello Sponsor in e nei confronti delle Invenzioni e dei Dati dello Studio.

9.3 Use of Study Data. Subject to the other provisions of this Agreement, Institution and Principal Investigator shall have the right to use such Study Data for its own internal non-commercial research, teaching and Study subject treatment purposes, and for publications, presentations and public disclosures in accordance with Section 8.0.

9.4 No Rights in the Study Drug. Neither the Institution nor the Investigators, including their employees or agents, shall acquire any rights of any kind whatsoever with respect to the Study Drug or any related Confidential Information as a result of performance under this Agreement or otherwise. No rights granted herein shall restrict Sponsor in the use, manufacture or sales of Study Drug.

10.0 Confidential Information

10.1 Definition. “Confidential Information” shall be the confidential and proprietary information of Sponsor, and shall mean (a) the terms and conditions of this Agreement; (b) all information disclosed by or on behalf of the Sponsor to Institution or Research Personnel, including without limitation, technical information relating to the Study Drug, and all Pre-Existing Intellectual Property of Sponsor; (c) the Protocol, Inventory Data, information pertaining to the status of the Study, communications to and from any Agency, information relating to the Study Drug’s regulatory status and correspondence to or from any clinical events committee or data safety monitoring board; and (d) Study Data and Inventions. Confidential Information shall not include information that can be shown by documentation: (i) to have been public knowledge prior to or after Sponsor’s disclosure, other than through acts or omissions attributable to Institution or Research Personnel; (ii) to have been in the possession of Institution or Research Personnel from sources other than Sponsor that did not have an obligation

9.3 Uso dei Dati dello Studio. Fatte salve le altre disposizioni del presente Contratto, l’Istituto e lo Sperimentatore Principale avranno il diritto di utilizzare tali Dati dello Studio per i propri fini interni e non commerciali di ricerca, insegnamento e trattamento del soggetto dello Studio, e per pubblicazioni, presentazioni e divulgazioni al pubblico ai sensi dell’Articolo 8.0.

9.4 Esclusione di diritti nel Farmaco dello Studio. Né l’Istituto né gli Sperimentatori, compresi i propri dipendenti o agenti, acquisiranno alcun diritto di alcuna natura rispetto al Farmaco dello Studio o alle relative Informazioni riservate a seguito dell’esecuzione del presente Contratto o altrimenti. Nessun diritto quivi attribuito limiterà lo Sponsor nell’uso, fabbricazione o vendita del Farmaco dello Studio.

10.0 Informazioni riservate

10.1 Definizioni. Per “Informazioni riservate” si intendono le informazioni riservate e proprietarie dello Sponsor; esse includono (a) i termini e le condizioni del presente Contratto; (b) tutte le informazioni divulgate da o per conto dello Sponsor all’Istituto o al Personale di ricerca, compreso, a mero titolo esemplificativo, le informazioni tecniche relative al Farmaco dello Studio, e tutti i Diritti di proprietà intellettuale preesistenti dello Sponsor; (c) il Protocollo, i Dati di inventario, le informazioni relative allo stato dello Studio, le comunicazioni verso e da qualsivoglia Agenzia, le informazioni relative allo stato regolamentare del Farmaco dello Studio e la corrispondenza da e verso qualsivoglia comitato per gli eventi clinici o comitato di controllo della sicurezza dei dati; e (d) i Dati dello Studio e le Invenzioni. Le Informazioni riservate non includeranno le informazioni per le quali può essere documentato: (i) che erano di dominio pubblico prima della o subito dopo la divulgazione da parte dello Sponsor, per motivi diversi da azioni o omissioni attribuibili all’Istituto o al Personale di

Dr. Tommaso SQUEGLIA

of confidentiality to Sponsor prior to Sponsor's disclosure; or (iii) to have been independently developed by Institution or Research Personnel prior to Sponsor's disclosure and without use of or reference to Sponsor's Confidential Information.

10.2 Use of Confidential Information. Institution shall not, and shall require Research Personnel not to, use the Confidential Information for any purpose other than the performance of the Study or disclose the Confidential Information to any third party, except as permitted by this Section 10.0 or as authorized in writing by Sponsor. To protect Confidential Information, Institution and Investigators agree to (a) limit dissemination of Confidential Information to only those personnel having a "need to know"; (b) advise all personnel who receive Confidential Information of the confidential nature of such information; (c) have appropriate agreements with Research Personnel sufficient to enable them to comply with the confidentiality and nondisclosure obligations contained herein; and (d) use reasonable measures to protect the Confidential Information from disclosure. Nothing herein shall limit the rights of Institution to disclose Study Data as permitted by Section 8.0 or to use Study Data as permitted by Section 9.3.

10.3 Confidentiality of Unpublished Data. In recognition of Sponsor's legitimate business interest in keeping Study Data and Source Records that are not published or publicly disclosed ("Unpublished Data") in accordance with Section 8.0 from being made available to its competitors, Institution shall, and shall require Research Personnel (a) to keep all Unpublished Data confidential; and (b) not to disclose any Study Data or Source Records to any third party in greater detail than the same may be disclosed in any publications, presentations or disclosures permitted by Section

ricerca; (ii) che sono entrate in possesso dell'Istituto o del Personale di ricerca per il tramite di fonti diverse dallo Sponsor che non erano vincolate a obblighi di riservatezza nei confronti dello Sponsor prima della divulgazione dello Sponsor; (iii) che sono state sviluppate autonomamente dall'Istituto o dal Personale di ricerca prima della divulgazione dello Sponsor e senza utilizzo o riferimenti alle Informazioni riservate dello Sponsor.

10.2 Utilizzo delle Informazioni riservate. L'Istituto non dovrà usare, e dovrà far sì che il Personale di ricerca non usi, le Informazioni riservate per alcuna finalità diversa dallo svolgimento dello Studio né dovrà divulgare le Informazioni riservate ad alcuna terza parte, fatto salvo quanto permesso dal presente Articolo 10.0 o come autorizzato per iscritto dallo Sponsor. Per proteggere le Informazioni riservate, l'Istituto e gli Sperimentatori convengono di (a) limitare la diffusione delle Informazioni riservate solo a quel personale che abbia un "bisogno di sapere"; (b) informare tutto il personale che riceve le Informazioni riservate della natura riservata di tali informazioni; (c) stipulare opportuni accordi con il Personale di ricerca sufficienti a consentire loro di rispettare gli obblighi di riservatezza e non divulgazione qui contenuti; e (d) utilizzare misure ragionevoli per prevenire la divulgazione delle Informazioni riservate. Nessuna disposizione del presente Contratto limiterà i diritti dell'Istituto di divulgare i Dati dello Studio come consentito dall'Articolo 8.0 o di utilizzare i Dati dello Studio come consentito dall'Articolo 9.3.

10.3 Riservatezza dei Dati non pubblicati. In riconoscimento dei legittimi interessi commerciali dello Sponsor alla conservazione dei Dati dello Studio e delle RegISTRAZIONI originali che non sono pubblicati o divulgati pubblicamente ("Dati non pubblicati") in conformità con l'Articolo 8.0 evitando che siano messi a disposizione dei propri concorrenti, l'Istituto dovrà, e farà in modo che il Personale di ricerca debba (a) mantenere riservati tutti i Dati non pubblicati; e (b) non rivelare i Dati dello Studio o le RegISTRAZIONI originali ad alcuna terza parte in modo più

8.1.

dettagliato di quanto gli stessi potrebbero essere divulgati in qualsiasi pubblicazione, presentazione o divulgazione consentite dall'Articolo 8.1.

10.4 Compelled Disclosure. In the event that Institution or any Investigator receives notice of a third party seeking to compel disclosure of any Confidential Information, they shall provide Sponsor with prompt notice so that Sponsor may assist Institution or the applicable Investigator in seeking, or Sponsor may seek a protective order or other appropriate remedy. In the event that such protective order or other remedy is not obtained, Institution or Investigator shall furnish only that portion of the Confidential Information which it is advised by its counsel, in consultation with Sponsor, is legally required to be disclosed, and shall exercise its best efforts to obtain reliable assurance the Confidential Information will be afforded that confidential treatment.

10.4 Divulgazione obbligatoria. Nel caso in cui l'Istituto o lo Sperimentatore ricevano una notifica da una parte terza che cerchi di obbligare la divulgazione di Informazioni riservate, gli stessi dovranno immediatamente darne comunicazione allo Sponsor in modo da consentire allo Sponsor di aiutare l'Istituto o lo Sperimentatore interessato, o di intervenire direttamente, per ottenere un provvedimento giudiziario protettivo o altro rimedio adeguato. Nel caso in cui tale ordine di protezione o altro rimedio non venga ottenuto, l'Istituto o lo Sperimentatore forniranno soltanto quella parte di Informazioni riservate che, secondo il parere del proprio legale, di concerto con lo Sponsor, è obbligatorio divulgare per legge, e faranno quanto in loro potere per ottenere un'affidabile garanzia che le Informazioni riservate saranno trattate in maniera confidenziale.

10.5 Confidentiality and Study Data. Institution agrees that Sponsor shall be permitted to collect, use and process information, data and other materials related to the Study using third party service providers for statistical purposes and data interpretation.

10.5 Riservatezza e Dati dello Studio. L'Istituto riconosce che lo Sponsor è autorizzato a raccogliere, utilizzare ed elaborare informazioni, dati e altri materiali relativi allo Studio utilizzando fornitori di servizi terzi per scopi statistici e per l'interpretazione dei dati.

11.0 Term, Suspension and Termination

11.0 Durata, sospensione e risoluzione

11.1 Term. This Agreement shall be effective as of the Effective Date and shall continue in effect until completion of all obligations herein, unless earlier terminated pursuant to this Section 11.0.

11.1 Durata. Il presente Contratto diverrà efficace a partire dalla Data di efficacia e resterà in vigore fino all'adempimento di tutte le obbligazioni quivi contemplate, salva risoluzione anticipata ai sensi della presente Sezione 11.0.

11.2 Suspension by Institution. Institution may suspend the Study immediately, if in the reasonable opinion of the Principal Investigator, the Study Data support suspension of the Study due to health or safety concerns. In the event of any such suspension, Institution shall promptly notify Sponsor by telephone or email, and, within five (5) days after such suspension, shall provide Sponsor with a detailed written explanation for Institution's

11.2 Sospensione da parte dell'Istituto. L'Istituto ha facoltà di sospendere lo Studio immediatamente, se a parere ragionevole dello Sperimentatore Principale i Dati dello Studio sostengono la sospensione dello stesso a causa di timori sanitari o di sicurezza. In caso di sospensione, l'Istituto ne darà tempestiva notifica allo Sponsor telefonicamente o via e-mail e, entro cinque (5) giorni da detta sospensione, fornirà allo Sponsor



suspension of the Study, including any associated documentation in support thereof.

una spiegazione dettagliata per iscritto della sospensione dello Studio da parte dell'Istituto, inclusa la documentazione associata a sostegno della stessa.

11.3 Termination by Institution. Institution may terminate this Agreement for material breach if such breach remains uncured for a period of thirty (30) days after written notice.

11.3 Risoluzione da parte dell'Istituto. L'Istituto può risolvere il presente Accordo per violazione sostanziale se tale violazione non viene sanata entro un periodo di trenta (30) giorni dalla notifica scritta.

11.4 Termination and Suspension by Sponsor. Sponsor may terminate or suspend this Agreement, with or without cause at any time, effective immediately upon written notice.

11.4 Risoluzione e sospensione da parte dello Sponsor. Lo Sponsor può risolvere o sospendere il presente Contratto, con o senza motivazione in qualunque momento, con validità immediata previa comunicazione scritta.

11.5 Effect of Termination. Upon receipt of a notice of termination, Investigators and Institution shall immediately stop enrolling subjects in the Study and, to the extent medically advisable, shall cease conducting procedures on Study subjects already participating in the Study. Institution and Investigators shall continue to perform any follow-up required per the Protocol and provide the Study Data required by the Protocol for those subjects who were enrolled in the Study prior to the receipt of the notice of termination, unless instructed otherwise by Sponsor in writing. The terms of this Agreement shall continue to apply with respect to all such follow-up and data collection. Notwithstanding anything to the contrary in this Section 11.5, Sponsor, Institution and Investigators agree that any termination requested hereunder shall not commence until such date as Study subjects in the Study can be transitioned out of the Study without adverse medical effect to such Study subjects. Institution and Investigators shall comply with Sponsor's instructions regarding the return of Confidential Information and Sponsor Materials to Sponsor.

11.5 Effetto della risoluzione. Alla ricezione di un preavviso di risoluzione, gli Sperimentatori e l'Istituto interromperanno immediatamente il reclutamento di soggetti nello Studio, e, ove consentito dalla buona pratica medica, cesseranno l'esecuzione delle procedure sui Soggetti dello Studio già reclutati nello Studio. L'Istituto e gli Sperimentatori continueranno a effettuare i test di follow-up in conformità con il Protocollo e forniranno i Dati dello Studio previsti dal Protocollo per i soggetti che sono stati arruolati nello Studio prima del ricevimento della notifica di risoluzione, salvo qualora abbiano ricevuto diverse istruzioni dallo Sponsor per iscritto. I termini del presente Contratto continueranno ad applicarsi nei confronti di tutti i test di follow-up e della raccolta dei dati. Fatta salva ogni contraria disposizione in questa Sezione 11.5, lo Sponsor, l'Istituto e gli Sperimentatori riconoscono che qualsiasi risoluzione richiesta ai sensi del presente atto non inizierà fino alla data in cui i Soggetti dello Studio potranno essere rimossi dallo Studio senza conseguenze mediche negative per i Soggetti dello Studio stessi. L'Istituto e gli Sperimentatori devono rispettare le istruzioni dello Sponsor per quanto riguarda la restituzione allo Sponsor delle Informazioni riservate, dei Materiali dello Sponsor.

11.6 Payments After Early Termination. In the event of termination of this Agreement prior

11.6 Pagamenti dopo la risoluzione anticipata. In caso di risoluzione del presente

to completion of the Study, Institution and Investigators shall make all reasonable efforts to minimize further costs. Sponsor or Sponsor representative shall reimburse Institution for any work performed prior to termination and all required follow-up, all in accordance with Appendix 3 (“Payment Terms”) and Appendix 4 - Payment Terms and Budget. Sponsor agrees to reimburse Institution for work properly performed, expenses incurred and non-cancellable expenses prior to the date of termination and in accordance with Appendix 3 and Appendix 4. Sponsor shall not be responsible for any lost profits or lost opportunities. If any payments exceed the amount owed for work performed under the Protocol, Institution agrees to return the excess balance to Sponsor.

11.7 Survival. In addition to any provisions that by their nature survive expiration or termination of this Agreement, Sections 2.3 (Conflict of Interest), 4.0 (Privacy of Personal Health Information), 6.1 (Study Data and Source Records), 6.2 (Adverse Events), 7.0 (Data Storage and Access), 8.0 (Publications and Public Disclosure), 9.0 (Intellectual Property), 10.0 (Confidential Information), 11.5 (Effect of Termination), 11.7 (Survival), 12.0 (Debarment and Licensure), 14.0 (Insurance and Indemnification), 17.0 (Independent Contractors), 18.0 (Force Majeure), 19.0 (Financial Disclosure), 21.0 (Alternative Dispute Resolution), 22.0 (Severability), 23.0 (Assignment), 24.0 (Choice of Law), and 25.0 (Entire Agreement) shall survive the termination or expiration of this Agreement for any reason.

12.0 Debarment and Licensure

12.1 Debarment. Institution certifies and covenants, on behalf of itself and Research Personnel, that neither the Institution nor any Research Personnel: (a) has been found by any Agency to have violated any statutes, rules, or regulations concerning the conduct of clinical

Contratto prima del completamento dello Studio, l'Istituto e gli Sperimentatori compiranno ogni ragionevole sforzo per minimizzare ulteriormente i costi. Lo Sponsor o il rappresentante dello Sponsor rimborseranno l'Istituto per qualsiasi lavoro svolto prima della risoluzione e per tutti i test di follow-up necessari, il tutto in conformità con l'Appendice 3 (“Termini di pagamento”) e l'Appendice 4 (“Termini di pagamento e Budget”). Lo Sponsor si impegna a rimborsare l'Istituto per il lavoro svolto correttamente, le spese sostenute e le spese non cancellabili prima della data di risoluzione e in conformità con l'Appendice 3 e l'Appendice 4. Lo Sponsor non sarà ritenuto responsabile di mancato lucro o perdite di opportunità. Qualora i pagamenti superino l'importo dovuto per il lavoro svolto nell'ambito del Protocollo, l'Istituto acconsente a restituire il saldo eccedente allo Sponsor.

11.7 Sopravvivenza. In aggiunta alle disposizioni che per loro natura sopravvivono dopo la scadenza o la risoluzione del presente Contratto, gli Articoli 2.3 (Conflitto d'interesse), 4.0 (Riservatezza delle informazioni sanitarie personali), 6.1 (Dati dello Studio e RegISTRAZIONI originali), 6.2 (Eventi avversi), 7.0 (Conservazione e accesso ai dati), 8.0 (Pubblicazioni e Divulgazione al pubblico), 9.0 (Proprietà intellettuale), 10.0 (Informazioni riservate), 11.5 (Effetto della risoluzione), 11.7 (Sopravvivenza), 12.0 (Interdizione e Autorizzazione), 14.0 (Assicurazione e Indennizzo), 17.0 (Appaltatori indipendenti), 18.0 (Forza maggiore), 19.0 (Informativa finanziaria), 21.0 (Risoluzione alternativa delle controversie), 22.0 (Clausola salvatoria), 23.0 (Cessione), 24.0 (Legge applicabile), e 25.0 (Interezza del Contratto) sopravvivranno alla risoluzione o alla scadenza del presente Contratto, per qualsiasi motivo.

12.0 Interdizione e Autorizzazione

12.1 Interdizione. L'Istituto certifica e garantisce, per conto proprio e per conto del Personale di ricerca, che né l'Istituto né il Personale di ricerca: (a) sono stati trovati, da una qualsiasi Agenzia, responsabili di aver violato le leggi, le norme o i regolamenti relativi allo svolgimento delle

investigations; (b) has received an Agency warning letter or other regulatory document; (c) is the subject of a debarment action or is debarred pursuant to the Generic Drug Enforcement Act of 1992; (d) is the subject of a disqualification proceeding or has been disqualified as a clinical investigator pursuant to 21 C.F.R. § 312.70 or similar local regulation; (e) has been terminated from any investigation or research project by a sponsor for clinical or medical misconduct; or (f) is currently or has been the subject of a proceeding by any Board of Medical Examiners or similar agency.

12.2 Licensure. Institution additionally certifies that (a) Institution and Research Personnel have, and shall maintain throughout the term of the Study, all necessary licenses, permits and authorizations to conduct the Study; (b) Institution and EC have not been disqualified by the FDA; (c) each Investigator has not been and is not currently a party to any litigation, arbitration or mediation involving the practice of medicine; and (d) all electronic records and the associated systems shall be created, modified, maintained, archived, retrieved, accessed, and transmitted in accordance with 21 C.F.R. Part 11 or similar local regulation.

12.3 Institution Obligation. Institution shall notify Sponsor in writing within five (5) days of any change to the foregoing certifications or covenants.

13.0 Payment

13.1 General. In full consideration for performance of the Study and for the services of the Institution, Principal Investigator, all support personnel and for all resources provided by the same for the Study, Sponsor or Sponsor representative shall pay the amounts set forth in the Payment Terms and Budget to Institution in accordance with the payment schedule set forth therein. The parties hereto represent and warrant the payments provided under this Agreement shall

sperimentazioni cliniche; (b) hanno ricevuto lettere di avvertimento dell'Agenzia o altri documenti regolatori; (c) sono oggetto di azione di interdizione o sono interdetti ai sensi del Generic Drug Enforcement Act del 1992; (d) sono oggetto di procedimento di inabilitazione o sono stati inabilitati all'esercizio dell'attività di Sperimentatore clinico in base al titolo 21 C.F.R. § 312.70 o simile regolamentazione locale; (e) sono stati rimossi da indagini o progetti di ricerca da uno sponsor per cattiva condotta clinica o medica; o (f) sono attualmente o sono stati oggetto di procedimenti da parte di un Comitato di esaminatori medici o analogo ente.

12.2 Autorizzazione. L'Istituto certifica, inoltre, che (a) l'Istituto e il Personale di ricerca hanno, e manterranno per tutta la durata dello Studio, tutte le necessarie licenze, i permessi e le autorizzazioni per condurre lo Studio; (b) l'Istituto e il CE non sono stati inabilitati dalla FDA; (c) ogni Sperimentatore non è stato e non è attualmente parte di alcun contenzioso, arbitrato o mediazione che coinvolga la pratica della medicina; e (d) tutte le registrazioni elettroniche e i sistemi associati saranno creati, modificati, mantenuti, archiviati, recuperati, accessibili e trasmessi in conformità con il titolo 21 C.F.R. Parte 11 o analoga regolamentazione locale.

12.3 Obbligazione dell'Istituto. L'Istituto segnalerà allo Sponsor per iscritto entro cinque (5) giorni qualsiasi modifica alle succitate certificazioni e pattuizioni.

13.0 Pagamento

13.1 Generale. Quale corrispettivo totale per l'esecuzione dello Studio e per i servizi dell'Istituto, dello Sperimentatore Principale, di tutto il personale di supporto e per tutte le risorse messe a disposizione dagli stessi per lo Studio, lo Sponsor o il rappresentante dello Sponsor verseranno gli importi stabiliti nei Termini di pagamento e Budget all'Istituto in conformità con il prospetto dei pagamenti qui stabilito. I contraenti dichiarano e garantiscono che i pagamenti di cui al

be consistent with fair market value in arm's length transactions, and have not been determined in any manner with regard to, or have been given in exchange for, any implicit or explicit agreement to provide favorable procurement decisions with regard to Sponsor's products, or to the value or volume of any business generated between the parties. The compensation provided hereunder is directly related to the costs of carrying out the Study.

13.2 Anti-Bribery Anti-Corruption.
 Institution represents and warrants and each Investigator acknowledges and agrees that any judgment with respect to advice to and care of each Study subject is not affected by the compensation received hereunder. Furthermore, any compensation received hereunder will not influence any decision that Institution, Investigators or any of their respective owners, directors, employees, agents, consultants, or any payee under this Agreement may make, as a Government Official or otherwise, in order to assist Sponsor in securing an improper advantage or obtain or retain business. Institution and Principal Investigator agree that they shall not accept, offer, promise or give anything of value in relation to this Agreement or the Study. Institution, Principal Investigator and all others receiving payment under this Agreement shall ensure that they are familiar with and comply with any applicable anti-bribery and anti-corruption legislation at all times in the conduct of the Study. In addition to other rights or remedies under this Agreement or at law, Sponsor may terminate this Agreement immediately if Institution or Principal Investigator breaches any of the representations or warranties contained in this Section 13.0 or if Sponsor learns that improper payments are being or have been made to public officials by Institution, Principal Investigator or any individual or entity acting on its behalf. The Study is performed independently from any business transactions and decision on supply purchases with Sponsor. Institution shall not receive any benefits for its provision of services for the Study other than the remuneration agreed herein.

presente Contratto saranno in linea con il valore equo di mercato in libere transazioni, e non sono stati determinati in alcun modo in relazione a, né sono stati dati in cambio di, alcun accordo esplicito o implicito di procurare decisioni di acquisto favorevoli per i prodotti dello Sponsor, né in relazione al valore o al volume di qualsiasi affare generato tra le parti. Il compenso qui previsto è direttamente correlato ai costi di realizzazione dello Studio.

13.2 Anti-concussione Anti-corruzione.
 L'Istituto dichiara e garantisce e ciascuno Sperimentatore riconosce e accetta che qualsiasi parere relativamente alla consulenza e al trattamento di ciascun soggetto dello Studio non è influenzato dal compenso ricevuto ai sensi del presente Contratto. Inoltre, qualsiasi compenso ricevuto in virtù del presente Contratto non influenzerà le decisioni che l'Istituto, gli Sperimentatori o i rispettivi proprietari, direttori, dipendenti, agenti, consulenti, o qualsiasi beneficiario ai sensi del presente Contratto possono adottare, quali Funzionari governativi o altrimenti, allo scopo di procurare allo Sponsor un vantaggio improprio o di ottenere o mantenere rapporti d'affari. L'Istituto e lo Sperimentatore Principale concordano sul fatto che essi non accetteranno, offriranno, prometteranno o daranno alcunché di valore in relazione al presente Contratto o allo Studio. L'Istituto, lo Sperimentatore Principale e tutti gli altri soggetti che ricevono pagamenti nell'ambito del presente Contratto si assicureranno di conoscere e rispettare la normativa anti-concussione e anti-corruzione applicabile in ogni momento nella conduzione dello Studio. Oltre agli altri diritti o ai rimedi contemplati nel presente Contratto o previsti dalla legge, lo Sponsor potrà risolvere il presente Contratto immediatamente qualora l'Istituto o lo Sperimentatore Principale violino qualsiasi dichiarazione o garanzia contenute nel presente Articolo 13.0 o qualora lo Sponsor venga a conoscenza che sono effettuati o sono stati effettuati pagamenti impropri a favore di pubblici funzionari da parte dell'Istituto o dallo Sperimentatore Principale o da qualsiasi persona fisica o entità che agisca per suo conto. Lo studio



13.3 Payment of the expenses and fees mentioned in this Section 13.0 will be made according to the terms set forth in the Payment Terms and Budget which outlines payment for services rendered. The parties acknowledge that Sponsor representative shall not be liable in the event adequate funds are not made available by Sponsor.

13.4 Institution shall comply with all obligations in respect of taxes and social security contributions, if applicable, which relate to the subject matter of this Agreement including, without limitation, those that relate to the Principal Investigator, Institution and its employees and/or collaborators.

13.5 Submission Limitations. Institution shall not and shall ensure that no Research Personnel (a) submits claims for payment to any Study subject, third-party payor or any other person or entity for any item, procedure or service that has been paid for or provided without charge by Sponsor; or (b) seeks or retains payment from Sponsor for any item, procedure or service that is reimbursed by any Study subject, third-party payor or any other person or entity, except to the extent permitted by law, and only then in accordance with the rules of the payor to which such claims are submitted.

14.0 Insurance and Indemnification

It is hereby acknowledged that the Sponsor, in compliance with current legislation (MD. 14July 2009), has purchased from Chubb European Group Limited Civil Liability Insurance Policy for Clinical Trials no. ITLSCQ37114 approved by the Ethics Committee.

viene condotto in maniera indipendente da qualsivoglia transazione commerciale e decisione sull'acquisto di forniture effettuate con lo Sponsor. L'Istituto non riceverà alcun beneficio per la prestazione di servizi per lo Studio diverso dalla remunerazione qui convenuta.

13.3 Il pagamento delle spese e delle spettanze menzionati nel presente Articolo 13.0 sarà effettuato secondo i termini stabiliti nei Termini di pagamento e Budget che delinea il pagamento per i servizi resi. Le parti riconoscono che il rappresentante dello Sponsor non sarà responsabile nel caso non siano resi disponibili fondi adeguati dallo Sponsor.

13.4 L'Istituto adempierà a tutti gli obblighi in relazione a imposte e contributi previdenziali, ove del caso, che si riferiscano all'oggetto del presente Accordo, tra cui, a titolo non esclusivo, quelli relativi allo Sperimentatore Principale, l'Istituto e i propri dipendenti e/o collaboratori.

13.5 Limiti di presentazione. L'Istituto non effettuerà e garantirà che nessun membro del Personale di ricerca (a) presenti richieste di pagamento a qualsiasi soggetto dello Studio, terzo pagatore o qualsiasi altra persona o entità, per qualsiasi bene, procedura o servizio che sia stato pagato o ceduto a titolo gratuito da parte dello Sponsor; o (b) richieda o trattenga pagamenti dallo Sponsor per qualsiasi bene, procedura o servizio che sia rimborsato da qualsiasi soggetto dello Studio, pagatore terzo o qualsiasi altra persona o entità, se non nella misura consentita dalla legge, e comunque solo in conformità con le regole del pagatore a cui sono sottoposte tali richieste.

14.0 Assicurazione e Indennizzo

Si dà atto che il Promotore, conformemente alle normative vigenti (D.M 14 luglio 2009), ha stipulato con la compagnia Chubb European Group Limited una Polizza di Assicurazione responsabilità civile Sperimentazioni cliniche n. ITLSCQ37114 approvata dal Comitato etico.

15.0 Subject Injury

Sponsor agrees to reimburse Institution for those reasonable and necessary medical expenses incurred by Study subjects for emergency medical care, including hospitalization, in the diagnosis and treatment of Study subject injury arising directly from the Study Drug and provided that the Study Drug was used in accordance with the Protocol and this Agreement; provided however, that Sponsor shall not be obligated to pay Institution such expenses to the extent that such adverse events, arose out of or is related to any Institution Indemnitee's (a) failure to follow any applicable laws, regulations, or guidelines, or to conform to reasonable and prudent clinical practices; (b) wrongful or gross negligent acts or omissions; or willful misconduct or misuse of the Study Drug; or (c) failure to follow the Protocol or other written recommendations or instructions provided by or on behalf of the Sponsor. As used in this section, the term "Study subject injury" does not include the natural progression of an underlying or pre-existing condition or events that would have been expected from the standard treatment using currently approved therapies for the Study condition.

16.0 Notices

Any notices under this Agreement shall be in writing, contain reference to the clinical Protocol number and be delivered to the parties at the postal addresses set forth below, or to the postal address subsequently provided by a party in accordance with this section, by (a) first class certified mail, return receipt requested, with notice deemed given upon receipt; or (b) a nationally-recognized overnight courier service, with notice deemed given on the date of receipt as indicated on the courier's receipt:

15.0 Lesioni del soggetto

Lo Sponsor s'impegna a rimborsare all'Istituto le spese mediche ragionevoli e necessarie sostenute dai soggetti dello Studio per l'assistenza medica di emergenza, compreso il ricovero in ospedale, nella diagnosi e nel trattamento delle lesioni del Soggetto dello Studio derivanti direttamente dal Farmaco dello Studio e a condizione che il Farmaco dello Studio sia stato utilizzato in conformità con il Protocollo e il presente Contratto; fermo restando, tuttavia, che lo Sponsor non sarà obbligato a pagare all'Istituto tali spese se tali eventi avversi siano sorti da o siano legati alle seguenti condotte dei Beneficiari dell'Istituto: (a) inosservanza delle leggi, dei regolamenti o delle linee guida federali, statali o locali, o non conformità alle pratiche cliniche ragionevoli e prudenti; (b) azioni o omissioni illecite o negligenti; o la condotta illecita dolosa o l'uso improprio del Farmaco dello Studio; o (c) inosservanza del Protocollo o di altre raccomandazioni o istruzioni scritte fornite da o per conto dello Sponsor. Come utilizzato in quest'articolo, il termine "lesioni del soggetto dello Studio" non comprende la naturale progressione di una patologia sottostante o pre-esistente o gli eventi che sarebbero stati prevedibili in seguito al trattamento standard con terapie attualmente approvate per la patologia dello Studio.

16.0 Comunicazioni

Tutte le comunicazioni di cui al presente Contratto saranno in forma scritta, conterranno il riferimento al numero di Protocollo clinico e saranno consegnate alle parti agli indirizzi postali di seguito indicati, o all'indirizzo postale successivamente fornito da una parte a norma del presente articolo, mediante (a) posta certificata prioritaria, con ricevuta di ritorno, con avvenuta notifica al momento della ricezione; o (b) servizio di corriere espresso riconosciuto a livello nazionale, con avvenuta notifica alla data di ricezione come indicato sulla ricevuta del corriere:

Dr. Tommaso SUEGLIA

If to Institution:

Azienda Ospedaliera Sant'Anna e San Sebastiano
Via F. Palasciano 1
81100 Caserta

Se all'Istituto:

Azienda Ospedaliera Sant'Anna e San Sebastiano
Via F. Palasciano 1
81100 Caserta

If to Sponsor:

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Str 76
35041 Marburg, Germany

Se allo Sponsor:

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Str 76
35041 Marburg, Germania

Attn: Sr. Director, Global Clinical Operations

All'Attenzione di: Sr. Director, Global Clinical Operations

CC: Legal Department

CC: Ufficio Legale

17.0 Independent Contractors

17.0 Appaltatori indipendenti

Institution is an independent contractor of Sponsor. Principal Investigator, Research Personnel and agents or employees of Principal Investigator shall not be considered an employee, partner, joint venture or agent of Sponsor. Neither Institution, nor any of its Research Personnel shall have the authority to legally bind Sponsor. No Research Personnel or agents or employees of Principal Investigator shall represent, warrant, suggest or otherwise imply that either Principal Investigator or Institution represents Sponsor, have the authority to bind Sponsor or are operating on Sponsor's behalf.

L'Istituto è un appaltatore indipendente dello Sponsor. Lo Sperimentatore Principale, il Personale di ricerca e gli agenti o i dipendenti dello Sperimentatore Principale non saranno considerati un dipendente, un socio, una joint venture o un agente dello Sponsor. Né l'Istituto né qualsiasi membro del Personale di ricerca avranno il potere di vincolare legalmente lo Sponsor. Nessun membro del Personale di ricerca né gli agenti o i dipendenti dello Sperimentatore Principale dichiareranno, garantiranno, o suggeriranno o altrimenti lasceranno intendere che lo Sperimentatore Principale o l'Istituto rappresentano lo Sponsor, hanno il potere di vincolare lo Sponsor o operano per conto dello Sponsor.

Institution shall not retain any subcontractor to perform any of its obligations under this Agreement without the prior written consent of Sponsor. Any such consent shall not relieve Institution of its obligations hereunder.

L'Istituto non affiderà ad alcun subappaltatore l'esecuzione di alcuno dei propri obblighi ai sensi del presente Contratto senza il preventivo consenso scritto dello Sponsor. Tale consenso non esimerà l'Istituto dai suoi obblighi ai sensi del Contratto.

18.0 Force Majeure

18.0 Forza maggiore

Any delays in, or failure of, performance of any party's obligations will not constitute a default

I ritardi nell'esecuzione, o la mancata esecuzione delle obbligazioni di qualsiasi parte non

Dr. Tommaso

hereunder or give rise to any claim for damages, if, and to the extent, caused by events beyond reasonable control, including but not limited to, acts of God, fire, explosion, disease, weather, war, insurrection, civil strife, riots, terrorism, government action or power failure. The party claiming inability to perform the obligation of this Agreement will promptly notify the other party of all relevant details of the occurrence, and an estimate of how long such force majeure event shall continue. All reasonable and diligent actions to cure such cause must be undertaken and the parties will consult with each other in order to find a fair solution and shall use all reasonable endeavors to minimize the consequences of such force majeure.

19.0 Financial Disclosure

As required by 21 CFR Part 54 and such other regulations as may from time to time be or become applicable with respect thereto, the Institution and Investigators shall provide appropriate financial disclosures to Sponsor. During the time the Study is being conducted and for one (1) year thereafter, Institution and Investigators shall update such forms promptly or whenever any material change occurs in the information disclosed by a previous form and provide the updated form to Sponsor.

20.0 Conflicting Terms

In the event there is a conflict between the terms of the Agreement and the Protocol with respect to any of the provisions contained within the Agreement, the Agreement shall control. In the event of any conflict between the Protocol and the Agreement with respect to the procedure(s) or methodology for performance of the Study, the Protocol shall control.

21.0 Alternative Dispute Resolution

costituiranno inadempimento ai sensi del presente atto né daranno luogo a richieste di risarcimento danni, se e nella misura in cui siano causati da eventi al di fuori del ragionevole controllo, inclusi a mero titolo esemplificativo, atti di forza maggiore, incendi, esplosioni, malattie, agenti atmosferici, guerre, insurrezioni, guerre civili, rivolte, atti di terrorismo, iniziative del governo o interruzione dell'elettricità. La parte che manifesta l'impossibilità di eseguire l'obbligazione di questo Contratto darà subito tempestiva comunicazione all'altra parte di tutti i dettagli pertinenti del caso, e una stima della durata di tale evento di forza maggiore. Tutte le azioni ragionevoli e diligenti per sanare tale causa devono essere intraprese e le parti si consulteranno tra di loro al fine di trovare una soluzione equa e faranno ogni ragionevole sforzo per ridurre al minimo le conseguenze di tale forza maggiore.

19.0 Informativa finanziaria

Come previsto dal titolo 21 CFR Parte 54 e dagli altri regolamenti che di volta in volta sono o diventano applicabili a riguardo, l'Istituto e gli Sperimentatori forniranno adeguate informazioni finanziarie allo Sponsor. Durante il periodo in cui lo Studio viene condotto e successivamente per un (1) anno, l'Istituto e gli Sperimentatori provvederanno ad aggiornare i moduli tempestivamente o comunque ogni qualvolta si verifichi un cambiamento rilevante nei dati comunicati in un modulo precedente e forniranno il modulo aggiornato allo Sponsor.

20.0 Termini confliggenti

Nel caso in cui vi sia un conflitto tra i termini del Contratto e il Protocollo per quanto riguarda qualsiasi disposizione contenuta nel Contratto, il Contratto sarà prevalente. In caso di conflitto tra il Protocollo e il Contratto per quanto riguarda le procedure o la metodologia per l'esecuzione dello Studio, il Protocollo sarà prevalente.

21.0 Risoluzione alternativa delle controversie



It is the intention of the parties that in the event disputes should arise between the parties over the interpretation and application of this Agreement, the parties will attempt to settle such disputes by negotiation and consultation between themselves. The parties will also consider but are not bound to commit to arbitration as a means of resolving any such disputes.

22.0 Severability

If any provision of this Agreement is for any reason found to be unenforceable, the remainder of this Agreement shall continue in full force and effect. Failure to enforce any rights hereunder, regardless of the length of time such failure continues, shall not constitute a waiver of those or any other rights.

23.0 Assignment

Institution may not assign or otherwise transfer this Agreement, or any rights or obligations hereunder, without the Sponsor's prior written consent. Any attempted sale, pledge, assignment, sublicense or other transfer in violation of this Section 23.0 shall be void and of no force or effect.

24.0 Choice of Law

This Agreement and the rights and obligations of the parties hereunder shall be governed by and interpreted, construed, and enforced in accordance with the laws of Italy. The court of Naples has exclusive jurisdiction to adjudicate any disputes between the parties, and each party hereby consents to the interpretation of laws, jurisdiction, and venue in the courts sitting in Naples.

25.0 Entire Agreement

This Agreement, including the Protocol and

È intenzione delle parti che in caso di insorgenza di controversie tra le parti relative all'interpretazione e all'applicazione del presente Contratto, le parti cercheranno di risolvere tali controversie trattando e consultandosi tra di loro. Le parti potranno anche prendere in considerazione, ma non saranno tenute a vincolarsi a, un arbitrato quale mezzo di risoluzione di eventuali simili controversie.

22.0 Clausola salvatoria

Qualora una qualsiasi disposizione del presente Contratto risulti per qualsiasi motivo inapplicabile, la restante parte del presente Contratto rimarrà pienamente valida ed efficace. Il mancato esercizio di qualsiasi diritto ai sensi del presente Contratto, indipendentemente dalla durata per cui lo stesso si protragga, non costituirà una rinuncia a quello o a qualsiasi altro diritto.

23.0 Cessione

L'Istituto non potrà cedere o altrimenti trasferire questo Contratto o i diritti o gli obblighi quivi previsti senza il previo consenso scritto dello Sponsor. Qualsiasi tentativo di vendita, costituzione in pegno, assegnazione, concessione in sub-licenza o altro trasferimento in violazione di questo Articolo 23.0 sarà nullo e di nessuna forza o effetto.

24.0 Legge applicabile

Il presente Contratto, nonché i diritti e le obbligazioni delle parti sorti in base allo stesso saranno disciplinati, interpretati e attuati in conformità al diritto italiano. Il tribunale di Napoli ha competenza esclusiva per giudicare le controversie tra le parti, e ciascuna parte quivi acconsente all'interpretazione delle leggi, la giurisdizione e il foro nei tribunali ubicati in Napoli.

25.0 Interezza del Contratto.

Il presente Contratto, compreso il

Dr. Tommaso SCUEGLIA

all Appendices attached hereto, all of which are incorporated herein by reference, constitutes the entire agreement among the parties with respect to the subject matter herein and supersedes all prior and contemporaneous agreements, including without limitation, any prior non-disclosure or confidentiality agreements, whether written or oral, of the parties hereto, relating to the subject matter herein. This Agreement may be amended only by a writing signed by Sponsor and Institution. For the avoidance of doubt, the signature of Principal Investigator is not required on any amendment to this Agreement, unless the Principal Investigator is a party to this Agreement. This Agreement shall be binding upon the parties (including without limitation all Investigators who cease working on the Study prior to termination or expiration of this Agreement), their legal representatives, successors, and assigns. This Agreement may be executed in counterparts, each of which shall be deemed an original, but all of which together shall constitute one and the same agreement.

[Signature page follows]

Protocollo e tutte le Appendici allegate, che sono tutti qui incorporati per riferimento, costituisce l'intero accordo tra le parti in relazione alla materia qui trattata e sostituisce tutti gli accordi precedenti e contemporanei, compreso, a mero titolo esemplificativo ma non esaustivo, qualsiasi precedente accordo di non divulgazione o di riservatezza, scritto o verbale, delle parti del presente atto, in relazione alla materia qui disciplinata. Il presente Contratto può essere modificato solo tramite documento scritto firmato dallo Sponsor e dall'Istituto. A scanso di equivoci, la firma dello Sperimentatore Principale non è richiesta su alcuna modifica del presente Contratto, salvo qualora lo Sperimentatore Principale sia una parte del presente Contratto. Il presente Contratto sarà vincolante per le parti (compreso, a mero titolo esemplificativo, tutti gli sperimentatori che cessano di lavorare sullo Studio prima della risoluzione o della scadenza del presente Contratto), i loro legali rappresentanti, i successori, gli aventi causa. Il presente Contratto potrà essere firmato in più copie, delle quali ciascuna sarà considerata un originale e tutte insieme costituiranno un unico e solo contratto.

[Segue la pagina delle firme]

Dr. Tommaso SGUEGLIA

IN WITNESS WHEREOF, Sponsor and Institution have caused this Agreement to be executed by their duly authorized representatives as of the Effective Date.

IN FEDE, lo Sponsor e l'Istituto hanno stipulato il presente Contratto per mezzo dei rispettivi rappresentanti debitamente autorizzati, alla Data di Efficacia.

(1) CSL Behring GmbH

By / Da: i.v. U. Jung

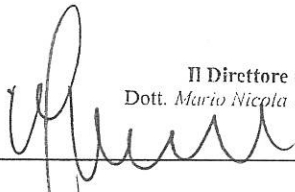
Name / Nome: KERSTIN JUNG

Title / Qualifica: CLIN. PROGRAM MGR.

Date / Data: 17 - Apr - 2019

AORN SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
UNIVERSITA' VANVITELLI
Dipartimento di
Scienze Cardiologiche e Vascolari
U.O.C. di Cardiologia Clinica e
Direzione Universitaria
Direttore: Prof. Paolo CALABRO'

(2) Azienda Ospedaliera Sant'Anna e San Sebastiano

By / Da: 

Il Direttore Generale
Dott. Mario Nicola Vittorio Ferrante

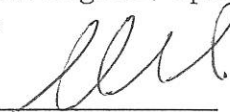
Name / Nome: _____

Title / Qualifica: DIRETTORE GENERALE

Date / Data: 08/05/2019

Read and acknowledged / Letto e accettato:

Principal Investigator / Sperimentatore principale

By / Da: 

Name / Nome: PAOLO CALABRO'

Title / Qualifica: PI

Date / Data: 30/04/2019

Appendices:

- Appendix 1: Protocol
- Appendix 2: Privacy Notice
- Appendix 3: Payment Terms
- Appendix 4: Payment Terms and Budget

Appendici:

- Appendice 1: Protocollo
- Appendice 2 Informativa sulla Privacy
- Appendice 3: Termini di pagamento
- Appendice 4: Termini di pagamento e Budget


Dr. Tommaso Sgueglia

APPENDIX 1	APPENDICE 1
Protocol	Protocollo
<i>A Phase 3, Multicenter,</i>	<i>Studio di fase 3 multicentrico,</i>
<i>Double-blind, Randomized, Placebo-controlled,</i>	<i>in doppio cieco, controllato verso placebo a</i>
<i>Parallel-group</i>	<i>gruppi paralleli</i>
<i>Study to Investigate the Efficacy and Safety of</i>	<i>per valutare l'efficacia e sicurezza di</i>
<i>CSL112 in Subjects With Acute Coronary</i>	<i>CSL112 in soggetti affetti da sindrome coronarica</i>
<i>Syndrome</i>	<i>acuta</i>
(SENT BY SEPARATE COVER)	(INVIATA IN PLICO A PARTE)



APPENDIX 2	APPENDICE 2
Privacy Notice	Informativa sulla Privacy
<p>Both prior to and during the course of the Study, Research Personnel may be called upon to provide personal data to Sponsor or Sponsor representative. This personal data may fall within the scope of the laws and regulations relating to the protection of personal data. This personal data may include, as applicable, names, contact information, work experience and professional qualifications, publications, curriculum vitae, educational background, information related to potential conflicts of interest and payments made under this Agreement. This personal data may be used for the following purposes: (a) the conduct of the Study; (b) verification by Agencies (as defined below), the Sponsor and Sponsor representative; (c) compliance with legal and regulatory requirements; (d) publication on www.clinicaltrials.gov and websites and databases that serve a comparable purpose; (e) storage in databases to facilitate the selection of investigators for future clinical trials; and (f) anti-corruption compliance.</p>	<p>Sia prima, sia durante il corso dello Studio, il Personale di ricerca potrà essere invitato a fornire dati personali allo Sponsor o al rappresentante dello Sponsor. Tali dati personali possono rientrare nell'ambito di applicazione di leggi e regolamenti relativi alla protezione dei dati personali. Tali dati personali potranno includere, a seconda dei casi, nomi, informazioni di contatto, esperienze lavorative e qualifiche professionali, pubblicazioni, curricula, esperienze formative e informazioni relative a potenziali conflitti di interessi e pagamenti effettuati ai sensi del presente Contratto. Tali dati personali possono essere utilizzati per i seguenti scopi: (a) conduzione dello Studio; (b) verifica da parte di Agenzie (come definite di seguito), dello Sponsor e del rappresentante dello Sponsor; (c) conformità ai requisiti di legge e regolamentativi; (d) pubblicazione sul sito www.clinicaltrials.gov e sui siti web e nelle banche dati che servano a scopi analoghi; (e) conservazione in banche dati per facilitare la selezione di sperimentatori per sperimentazioni cliniche future; e (f) conformità con le norme anticorruzione.</p>
<p>Sponsor or Sponsor representative may transmit this personal data to jurisdictions where that information will be processed and which may or may not have laws that seek to preserve the privacy of such personal data. Nevertheless, whenever such personal data is transferred, Sponsor is the data controller responsible for handling personal data in accordance with all applicable laws and with appropriate safeguards such as Standard Contractual Clauses (pursuant to Article 46 (2) of the EU General Data</p>	<p>Lo Sponsor o il rappresentante dello Sponsor possono trasmettere tali dati personali a giurisdizioni in cui tali informazioni saranno trattate e che possono avere o non avere leggi finalizzate alla tutela della riservatezza di tali dati personali. Tuttavia, ogniqualvolta tali dati personali vengano trasferiti, lo Sponsor sarà il Titolare del trattamento dei dati personali in conformità a tutte le leggi applicabili e alle garanzie adeguate, quali le clausole contrattuali standard (ai sensi dell'articolo 46, paragrafo 2, del</p>

Tommaso SUEGLIA

<p>Protection Regulation ("GDPR")). The personal data of Research Personnel is processed for the purposes listed above on the basis of the data controllers' legitimate interests in accordance with Article 6 (1) (f) of the GDPR or when the transfer is necessary for important reasons of public interest (pursuant to Article 49 (1) of the GDPR). Sponsor's legitimate interests are the proper conduct of the Study and to support applications for approval of the Study Drug. More information on the balancing test is available upon request. Sponsor may share personal data with other companies within its group, with its service providers, its contractors, Agencies and with research institutions who will use such personal data only for the purposes described above. Sponsor may transfer personal data to countries outside of European Economic Area; such countries may not provide the same level of data protection and may not stop personal data from being shared with others. Research Personnel requiring further information about the transfer of personal data outside of the European Economic Area and the safeguards used (including a copy of them) may contact Sponsor's data protection officer at privacy@cslbehring.com.</p>	<p>regolamento generale dell'UE sulla protezione dei dati)("GDPR")). I dati personali del Personale di ricerca sono trattati per gli scopi sopra elencati sulla base dei legittimi interessi dei Titolari del trattamento ai sensi dell'articolo 6, paragrafo 1, lettera f), del GDPR o quando il trasferimento si renda necessario per importanti motivi di interesse pubblico (ai sensi dell'articolo 49, paragrafo 1, del GDPR). Gli interessi legittimi dello Sponsor sono il corretto svolgimento dello studio e il sostegno alle domande di approvazione del farmaco in studio. Su richiesta sono disponibili maggiori informazioni sul test di bilanciamento. Lo Sponsor ha la facoltà di condividere i dati personali con altre società interne al suo gruppo, con i suoi fornitori di servizi, con i suoi appaltatori, con le Agenzie e con gli istituti di ricerca che li utilizzeranno solo per gli scopi sopra descritti. Lo Sponsor ha la facoltà di trasferire i dati personali a Paesi che non rientrano nello Spazio Economico Europeo; è possibile che tali Paesi non forniscano lo stesso livello di protezione dei dati e non siano in grado di impedire che i dati personali vengano condivisi con altri. Il Personale di ricerca che necessita di ulteriori informazioni sul trasferimento di dati personali al di fuori dello Spazio Economico Europeo e sulle garanzie adottate (e ne richieda una copia) può contattare il responsabile della protezione dei dati dello Sponsor al seguente indirizzo: privacy@cslbehring.com.</p>
<p>Research Personnel have the right to request information about personal data held by Sponsor. Research Personnel also have the right to request that any inaccuracies in such personal data be corrected. Subject to applicable national data protection laws, Research personnel may have the right to: request the deletion of personal data, request the restriction of processing of personal data, and request that Sponsor transfer personal data that to another party, and object to the processing of personal data. All such</p>	<p>Il Personale di ricerca ha il diritto di richiedere informazioni sui dati personali in possesso dello Sponsor. Il Personale di ricerca ha inoltre il diritto di richiedere la correzione di eventuali imprecisioni contenute in tali dati personali. In base alle leggi nazionali applicabili in materia di protezione dei dati, il Personale di ricerca può avere il diritto di: richiedere la cancellazione dei dati personali, richiedere la limitazione del trattamento dei dati personali, e richiedere che lo Sponsor trasferisca i dati</p>

<p>requests can be made to privacy@cslbehring.com. Research Personnel may contact the competent data protection authority to complain about Sponsor's use of personal data.</p>	<p>personali a un'altra parte, nonché di opporsi al trattamento dei dati personali. Tali richieste possono essere indirizzate a privacy@cslbehring.com. Il Personale di ricerca può contattare l'autorità competente per la protezione dei dati per contestare l'uso dei dati personali da parte dello Sponsor.</p>
<p>Personal data will be kept for ten (10) years or longer if required by applicable law for maintaining the marketing authorization when the Study Drug is approved.</p>	<p>I dati personali saranno conservati per dieci (10) anni, o più a lungo se richiesto dalla legge applicabile, per mantenere l'autorizzazione all'immissione in commercio quando il farmaco in studio sarà approvato.</p>

APPENDIX 3	APPENDICE 3
Payment Terms	Termini di pagamento
1. General Conditions of Payment.	1. Condizioni generali di pagamento.
1.1 <u>Payment Terms</u> . Sponsor has transferred responsibility to Drug Dev, Inc. ("DrugDev") to facilitate and manage payments. Institution payments for each Study subject will be made based on Study visits completed and data entered.	1.1 <u>Termini di pagamento</u> . Lo Sponsor ha trasferito la relativa responsabilità a Drug Dev, Inc. ("DrugDev") allo scopo di facilitare la gestione dei pagamenti. I pagamenti per ciascun soggetto dello Studio saranno corrisposti all'Istituto sulla base delle visite dello Studio effettuate e dei dati inseriti.
1.2 <u>Payment Criteria</u> . Payment will only be made for Study subjects under the following criteria	1.2 <u>Criteri di pagamento</u> . Il pagamento per i soggetti dello Studio sarà elargito unicamente se vengono rispettati i seguenti criteri:
<ul style="list-style-type: none"> Enrollment of Study subjects is in compliance with the inclusion and exclusion criteria as defined in the Protocol 	<ul style="list-style-type: none"> L'arruolamento dei soggetti dello Studio è avvenuto in conformità ai criteri di inclusione ed esclusione definiti nel Protocollo.
<ul style="list-style-type: none"> Study procedures have been conducted in full compliance with the Protocol and case report forms have been submitted 	<ul style="list-style-type: none"> Le procedure dello Studio sono state condotte nel pieno rispetto del Protocollo e sono state presentate le schede di raccolta dati.
<ul style="list-style-type: none"> Payments will be limited to the number of Study subjects designated in the Budget and who are enrolled prior to the total Study target number of subjects being met; unless Sponsor gives written approval to enroll additional Study subjects or extend the enrollment period, subject to any event or early termination of the Agreement. 	<ul style="list-style-type: none"> I pagamenti saranno limitati al numero di soggetti dello Studio indicati nel Budget e arruolati prima del raggiungimento del numero totale di soggetti previsto per lo Studio, a meno che lo Sponsor non autorizzi per iscritto l'arruolamento di altri soggetti dello Studio o il prolungamento del periodo di arruolamento, salvo qualora si verificano eventi correlati al Contratto o quest'ultimo venga risolto anticipatamente.
<ul style="list-style-type: none"> Payments for Study subjects who do not complete the Study may be paid on pro rata basis. Should the Study be terminated prematurely, payment will be made for visits completed prior to the date of termination. 	<ul style="list-style-type: none"> I pagamenti per i soggetti che non completano lo Studio possono essere corrisposti secondo un criterio proporzionale. Qualora lo Studio venga interrotto prima del previsto, verrà corrisposto il pagamento per le visite effettuate prima della data di interruzione.

Dr. Tommaso SGUEGLIA





1.3 <u>Invoicing.</u> Accurate and complete invoices shall be sent to DrugDev at the address below to:	1.3 <u>Fatturazione.</u> Le fatture accurate e complete devono essere inviate a DrugDev all'indirizzo riportato di seguito:
Bill-to: CSL Behring GmbH	Intestare la fattura a: CSL Behring GmbH
In care of: DrugDev Payments	In care of: DrugDev Payments
IQVIA , 5th floor.	IQVIA, 5th floor.
210 Pentonville Rd, King Cross	210 Pentonville Rd, King Cross
London N1 9JY	Londra N1 9JY
United Kingdom	Regno Unito
Email: support@drugdevglobal.com	E-mail: support@drugdevglobal.com
Invoices that are non-compliant with the above instructions will be returned to the payee for correction and must be resubmitted for payment.	Eventuali fatture non conformi alle istruzioni di cui sopra saranno restituite al beneficiario affinché le corregga e dovranno essere rinviate ai fini del pagamento.
The following information must be included on the invoice and subject line of email to ensure prompt payment:	Ai fini di un sollecito pagamento, includere le seguenti informazioni nella fattura e nella riga dell'oggetto dell'e-mail:
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sponsor Name ▪ Complete Protocol Number ▪ Investigator Name ▪ Institution Name/Site # ▪ Third party documentation is required, where applicable 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nome dello Sponsor ▪ Numero completo del Protocollo ▪ Nome dello Sperimentatore ▪ Nome dell'Istituto/N. del Centro ▪ È obbligatorio presentare i documenti giustificativi di terzi, ove pertinente
2. <u>Additional Services.</u>	2. <u>Servizi aggiuntivi.</u>
Should the payee be requested by Sponsor or CRO to perform services not covered in Budget, these services shall not commence until compensation is mutually agreed upon in writing in the form of an amendment to this Agreement.	Qualora lo Sponsor o la CRO chiedano al beneficiario di fornire servizi non coperti dal Budget, tali servizi non verranno forniti finché non sarà stato concordato per iscritto un compenso sotto forma di emendamento al presente Contratto.
3. <u>Protocol Violators.</u>	3. <u>Violazioni del Protocollo.</u>
Payments for Study subjects who are deemed to have been in violation of the Protocol may be paid up to the point that the violation occurred at the discretion of Sponsor and/or CRO.	I pagamenti per i soggetti dello Studio per i quali si ritiene abbia avuto luogo una violazione del Protocollo potranno essere saldati fino al momento di tale violazione, a discrezione dello Sponsor e/o della CRO.

Dr. Tommaso SGUEGLIA

4. <u>Taxes.</u>	4. <u>Imposte.</u>
<p>All amounts within this budget shall be considered as inclusive of all applicable taxes, except GST/HST/VAT. If GST/HST/VAT is applicable, then this shall be charged to the Sponsor at the applicable rate and included in an invoice as described in Section 1 above. Consequently, taxes (and any penalties thereon), that may be imposed on any amount due and/or payment made by Sponsor to the Principal Investigator/Institution shall be the responsibility of the Principal Investigator/Institution.</p>	<p>Tutti gli importi previsti dal presente Budget dovranno essere considerati comprensivi di tutte le imposte applicabili, ad eccezione di GST/HST/IVA. Qualora la GST/HST/IVA sia applicabile, tale imposta sarà addebitata allo Sponsor al tasso applicabile e sarà inclusa in una fattura come descritto nella Sezione 1 di cui sopra. Di conseguenza, le imposte (e le relative sanzioni) eventualmente applicabili su qualsiasi importo dovuto e/o pagamento effettuato dallo Sponsor allo Sperimentatore Principale/Istituto saranno a carico dello Sperimentatore Principale/Istituto.</p>



Appendix 4/ Appendice 4
Payment Terms and Budget/ Termini
di pagamento e budget

CSL Behring

PI Name/ Nome SP	Paolo CALABRO'
Institution Name/ Nome dell'Istituto	Azienda Ospedaliera Sant'Anna e San Sebastiano

Per Patient Visit Cost/Costo delle visite per singolo paziente	
Visit Name/ Nome della visita	Standard Cost (per patient visit) /Costo standard (visita per singolo paziente)
V1: Screen (-5 to -1)/ V1: Screening (da -5 a -1)	EUR 851,00
V2: SOI/EOI Day 1 /V2: SOI/EOI Giorno 1	EUR 780,08
V3: SOI/EOI Day 8 (-2/+1)/ V3: SOI/EOI Giorno 8 (-2/+1)	EUR 784,08
V4: SOI/EOI Day 15 (-2/+1)/ V4: SOI/EOI Giorno 15 (-2/+1)	EUR 770,28
V5: SOI/EOI Day 22 (-2/+1)/ V5: SOI/EOI Giorno 22 (-2/+1)	EUR 731,78
V6: (Early Termination) Day 29 (+/-2) / V6: (Interruzione anticipata) Giorno 29 (+/-2)	EUR 515,11
V7: (Follow up) Day 60 (+/-10)/ V7: (Follow up) Giorno 60 (+/-10)	EUR 304,58
V8: (Follow up) Day 90 (+/-10) / V8: (Follow up) Giorno 90 (+/-10)	EUR 374,73
V9: (Follow up) Day 180 (+/-10)/ V9: (Follow up) Giorno 180 (+/-10)	EUR 342,53
V10: (Follow up) Day 270 (+/-10) / V10: (Follow up) Giorno 270 (+/-10)	EUR 287,33
V11: (EOS) Day 365 (+/-14)/ V11: (EOS) Giorno 365 (+/-14)	EUR 342,53
Total Cost Per Completed Patient (Inclusive of Overhead)/ Costo totale per paziente che ha concluso lo studio (comprensivo delle spese generali)	EUR 6.084,02
Total Estimated number of Randomized Patients/ Numero totale previsto di pazienti randomizzati	15
Total Per Patient Visit Cost based on Estimated Patients/ Costo totale delle visite per i singoli pazienti in base ai pazienti previsti	EUR 91.260,35

Contingent Per Patient Costs/Costi potenziali per singolo paziente	
V3: (SOI/EOI) (w/o serum creatinine and biochem) ¹ / V3: (SOI/EOI) (senza creatinina sierica ed esami biochimici) ¹	EUR 615,72
V3: (SOI/EOI) (w/o serum creatinine only) ¹ / V3: (SOI/EOI) (senza la sola creatinina sierica) ¹	EUR 654,22
V4: (SOI/EOI) ¹ /V4: (SOI/EOI) ¹	EUR 615,72
Telephone V7 (FOLLOW UP) ² / Chiamata telefonica di V7 (FOLLOW UP) ²	EUR 137,91
Telephone V10 (FOLLOW UP) ² / Chiamata telefonica di V10 (FOLLOW UP) ²	EUR 129,29
¹ Per the Protocol, during the study conduct, the IDMC may make are commendation to permit stopping blood sampling at Visit 3 and Visit 4 for local lab creatinine or central lab biochemistry. The per visit amount for these visits do not include local lab creatinine and/or central lab biochemistry.	¹ Secondo il Protocollo, nel corso dello studio l'IDMC può raccomandare di autorizzare la sospensione del prelievo ematico alla Visita 3 e alla Visita 4 per l'esame della creatinina presso il laboratorio locale e gli esami biochimici presso il laboratorio centrale. L'importo per queste visite non comprende l'esame della creatinina presso il laboratorio locale e/o gli esami biochimici presso il laboratorio centrale.
² Per the Protocol, Visit7 (Day 60) and Visit 10 (Day 270) assessments may be conducted either by telephone contact or face –to – face at the study site. Patient selecting to take a phone visit will be paid the “Telephone” V7 and V10.	² Secondo il Protocollo, le valutazioni della Visita 7 (Giorno 60) e della Visita 10 (Giorno 270) possono essere eseguite telefonicamente o di persona presso il centro dello studio. Ove il paziente scelga di sottoporsi a una visita telefonica, verrà corrisposto l'importo per “Chiamata telefonica” di V7 e V10.
Patient recruitment is competitive for CSL112-3001. The target number of patients to be recruited in Italy is __391__. The target number of patients recruited for this site shall be 15. Therefore the Site shall recruit a maximum number of Patients not to exceed <u>15</u> without obtaining further written approval from Sponsor. Sponsor reserves the right to decrease or increase the number of patient sat	Per CSL112-3001 il reclutamento dei pazienti è di tipo competitivo. L'obiettivo di reclutamento per l'Italia è di __391__ pazienti. L'obiettivo di reclutamento per questo centro è di 15 pazienti. Il Centro provvederà dunque a reclutare un numero massimo di pazienti non superiore a <u>15</u> senza necessità di ottenere ulteriore approvazione scritta da parte dello Sponsor. Lo



<p>any time during the enrollment period without renegotiating based on the costs listed in this budget. Such notification shall be in writing from a person authorized by the Sponsor.</p>	<p>Sponsor si riserva il diritto di ridurre o aumentare il numero di pazienti in qualsiasi momento durante il periodo di arruolamento senza alcuna rinegoziazione sulla base dei costi indicati nel presente budget. La relativa notifica avverrà in forma scritta a cura di una persona autorizzata dallo Sponsor.</p>
<p>Screen failures will be paid at a rate of three (3) Screen Failures per one (1) patient randomized and consistent with Protocol references when a Screen Failure may occur. A Screen Failure is defined as a patient who has signed the appropriate informed consent, completed a screening visit and been registered in the IRT system as a screen failed patient.</p>	<p>I Screen failures verranno pagati secondo un rapporto di tre (3) Screen failures per un (1) paziente randomizzato; quanto specificato nel Protocollo sarà indicativo di quali casi siano da ritenere Screen failures. Per Screen failures si intende il caso in cui un paziente, dopo aver firmato il consenso informato pertinente ed essere stato sottoposto alla visita di screening, sia stato inserito nel sistema IRT come paziente Screen failures.</p>
<p>For a Visit 1 Screen Failure, Site will be paid EUR 851.00.</p>	<p>Per un Screen failures alla Visita 1 il Centro riceverà EUR 851,00.</p>
<p>The Per Patient Visit Cost includes study-related costs for each patient as required in the Protocol independent from where the activities are performed (e.g., pharmacy, satellite site, etc.). It is including procedure costs, site personnel fees (including electronic data entry), staff fees, pharma dispensation, administrative fees during performance of the study (maintenance of study documentation, providing copies / scans, shipping preparation, labels, uploading data, etc.), lab draws, taxes, and indirect costs and over head. All of the study related costs are included in the costs outlined above. The Per Patient Visit Costs section of the budget represents procedures required to be performed one very patient. The Site Costs are outlined below and include: Additional procedures which are required by the Protocol for specific events and approved by the Sponsor, and costs which may be incurred by the Site in support of initiating and supporting the study at the Site until completion of all patients and documentation.</p>	<p>Il Costo delle visite per singolo paziente comprende i costi correlati allo studio per ciascun paziente secondo quanto previsto dal Protocollo, indipendentemente dal luogo in cui vengono eseguite le relative attività (ad es. farmacia, centro distaccato, ecc.). Esso comprende i costi per le procedure, i compensi per il personale del centro (inclusa l'immissione elettronica dei dati), i compensi per il personale, la distribuzione dei farmaci, i costi amministrativi correlati allo svolgimento dello studio (gestione della documentazione dello studio, fornitura di copie cartacee/digitali, preparazione del materiale da spedire, etichette, caricamento dei dati, ecc.), prelievi per gli esami di laboratorio, tasse, costi indiretti e spese generali. Tutti i costi correlati allo studio sono inclusi nei costi indicati più sopra. La sezione del budget Costo delle visite per singolo paziente presenta le procedure cui deve essere sottoposto ciascun paziente. I costi del Centro sono dettagliati di seguito e comprendono: procedure supplementari richieste dal Protocollo per determinati eventi e approvate dallo Sponsor nonché costi eventualmente sostenuti dal Centro al fine di avviare e agevolare la conduzione dello studio presso il Centro stesso fino al completamento dello</p>

Dr. Tommaso Sgueglia

	studio da parte di tutti i pazienti e conclusione della stesura della documentazione.
Payment for these activities shall be strictly limited to those which have received:	Il pagamento di queste attività sarà rigorosamente limitato a quelle che hanno ricevuto:
a) prior approval of the relevant Ethics Committee, and	a) precedente approvazione del Comitato etico competente, e
b) if appropriate, prior approval of the local Regulatory Authority.	b) ove pertinente, precedente approvazione dell'Autorità regolatoria locale.

* Site Costs will be paid upon receipt of an invoice with documentation. Overhead is not applicable	* Il pagamento dei costi del Centro avverrà previo ricevimento di una fattura con documentazione. Le spese generali non sono applicabili.		
	Quantity / Quantità	Payment after/ Pagamento dopo	Total /Totale
<u>Unscheduled Visits */Visite non programmate *</u> Unscheduled Visits may occur as defined per the Protocol. Unscheduled Visits will be paid upon receipt of invoice from Site. Invoice should include a list of appropriate assessments based on requirements to treat patients./ Le Visite non programmate possono essere effettuate secondo quanto specificato nel Protocollo. Il pagamento per le Visite non programmate verrà effettuato al ricevimento della fattura del Centro. La fattura dovrà riportare l'elenco delle valutazioni pertinenti basato sulle esigenze di trattamento dei pazienti.	1	Upon receipt of invoice /A ricevimento fattura	EUR 125,55
Contingency Allotment*/ Assegnazione per imprevisti* The Contingency Fee has been included in the budget for items that are of an unknown value at the time the budget is developed or that arise unexpectedly during the life of the Study. Costs to be deducted from this fee require Sponsor and/or CRO advanced approval and will only be paid upon approved invoice./ Nel budget è stato inserito un importo per costi imprevisti relativi a spese di valore sconosciuto al momento della preparazione del budget o che si rendono inaspettatamente necessarie nel corso dello Studio. I costi da dedurre da questo importo richiedono la previa approvazione dello Sponsor e/o della CRO e saranno rimborsati soltanto dietro presentazione di una fattura approvata.	1	Upon receipt of Sponsor approved invoice/ A ricevimento di fattura approvata dallo Sponsor	EUR 1.674,00

Expired drugs disposal cost/ Costi per lo smaltimento del farmaco scaduto*	1	Upon receipt of Sponsor approved invoice/ A ricevimento di fattura approvata dallo Sponsor	€ 150,00
Sponsor will pay a one time fee for the disposal of expired drugs /Lo Sponsor effettuerà un pagamento <i>una tantum</i> per i costi di smaltimento del farmaco scaduto			
SITE COSTS TOTAL NOT TO EXCEED:/ COSTI TOTALI DEL CENTRO NON SUPERIORI A:			EUR 1.949,55
Total Estimated Budget includes the total compensation for all Study patients and other direct costs as indicated in the Budget:/ Il Budget totale stimato comprende il compenso complessivo per tutti i pazienti dello Studio e altri costi diretti secondo quanto specificato nel Budget:			EUR 93.209,90

PAYMENT SCHEDULE - Per patient visit costs shall be due and payable as follows:	PIANIFICAZIONE DEI PAGAMENTI - I costi delle visite per i singoli pazienti saranno dovuti e pagabili secondo quanto specificato nel seguito:
<ul style="list-style-type: none"> <u>Payment Terms</u> - Sponsor has transferred responsibility to Drug Dev, Inc. ("DrugDev") to facilitate and manage payments. Institution payments for each Study patient will be made quarterly and based on Study visits completed and data entered. 	<ul style="list-style-type: none"> <u>Termini di pagamento</u> - Lo Sponsor ha trasferito la relativa responsabilità a Drug Dev, Inc. ("DrugDev") allo scopo di facilitare la gestione dei pagamenti. I pagamenti per ciascun paziente dello Studio saranno corrisposti all'Istituto con cadenza trimestrale sulla base delle visite dello Studio effettuate e dei dati inseriti.
<ul style="list-style-type: none"> For each payment, Institution will be paid the total amount earned, less 10% holdback. The holdback only applies to per patient costs. The total withheld amount will be paid as a final payment to Institution upon completion of data entered and queries resolved. 	<ul style="list-style-type: none"> Per ciascun pagamento l'Istituto riceverà l'importo totale maturato, meno una trattenuta del 10%. Detta trattenuta è applicabile soltanto ai costi per paziente. L'importo trattenuto totale sarà versato come pagamento finale all'Istituto al termine dell'inserimento dei dati e quando tutte le richieste di informazioni avranno ottenuto risposta.
<ul style="list-style-type: none"> Payee: The research grant payments will be made to the following payee and address: 	<ul style="list-style-type: none"> Beneficiario: i pagamenti dei corrispettivi relativi alla ricerca saranno elargiti al seguente beneficiario e indirizzo:
<ul style="list-style-type: none"> Research Institution Name: Azienda Ospedaliera Sant'Anna e San Sebastiano - Via F. Palasciano 1, 81100 Caserta Remit payment to: Franco Diana - ragioneria@ospedale.caserta.it 	<ul style="list-style-type: none"> Nome dell'Istituto di ricerca: Azienda Ospedaliera Sant'Anna e San Sebastiano - Via F. Palasciano 1, 81100 Caserta Notificare il pagamento a: Franco Diana - ragioneria@ospedale.caserta.it

- Research Institution's Tax ID No: 02201130610	- Codice fiscale dell'Istituto di ricerca: 02201130610
<ul style="list-style-type: none"> For Payment Questions/Issues: Please email payments@drugdev.com. The following information must be included on the invoice and subject line of email to ensure prompt payment: 	<ul style="list-style-type: none"> Per domande/problemi in merito ai pagamenti: scrivere a payments@drugdev.com. Ai fini di un sollecito pagamento, includere le seguenti informazioni nella fattura e nella riga dell'oggetto dell'e-mail:
- Sponsor Name	- Nome dello Sponsor
- Complete Protocol Number	- Numero completo del Protocollo
- Investigator Name	- Nome dello Sperimentatore
- Institution Name/Site #	- Nome dell'Istituto/N. del Centro
- Third party documentation is required, where applicable	- È obbligatorio presentare i documenti giustificativi di terzi, ove pertinente
<ul style="list-style-type: none"> Payments for Study patients who do not complete the Study may be paid on pro rata basis. Should the Study be terminated prematurely, payment will be made for visits completed prior to the date of termination. 	<ul style="list-style-type: none"> I pagamenti per i pazienti che non completano lo Studio possono essere corrisposti secondo un criterio proporzionale. Qualora lo Studio venga interrotto prima del previsto, verrà corrisposto il pagamento per le visite effettuate prima della data di interruzione.

IL DIRETTORE GENERALE

Dott. Mario Nicola Vittorio Ferrante

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

immesso 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

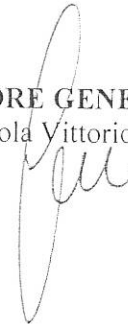
- Vista la proposta di deliberazione che precede, a firma del Referente Qualificato (RQ) A.O.R.N. Caserta;
- Visto i pareri favorevoli resi sulla stessa dal Direttore Sanitario e dal Direttore Amministrativo;

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:

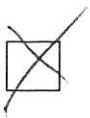
1. **AUTORIZZARE** il prof. Paolo Calabrò, Direttore della Unità Operativa Complessa di Cardiologia clinica a direzione universitaria, ad effettuare lo studio clinico dal titolo "Studio di fase 3 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo a gruppi paralleli per valutare l'efficacia e sicurezza di CSL112 in soggetti affetti da sindrome coronarica acuta" – Codice protocollo: CSL112_3001;
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'Ufficio di Segreteria Aziendale del Comitato Etico Campania Nord;
4. **RENDERE** la stessa immediatamente eseguibile.

IL DIRETTORE GENERALE
Dott. Mario Nicola Vittorio Ferrante



ATTESTATO DI PUBBLICAZIONE

La presente deliberazione è stata pubblicata sull' Albo Pretorio "on line" di questa Azienda ospedaliera dal giorno 16 Sep



La presente deliberazione è IMMEDIATAMENTE ESEGUIBILE

IL FUNZIONARIO



IL DIRIGENTE AFFARI GENERALI



La presente deliberazione diventa ESECUTIVA il _____
per il decorso termine di gg. 10 (dieci) dalla data di pubblicazione, ai sensi dell'art. 35 comma 6 della Legge Regionale n° 32 del 03/11/1994.

IL DIRIGENTE AFFARI GENERALI

Trasmessa copia della presente deliberazione al COLLEGIO SINDACALE, ai sensi dell'art. 35 della L.R. 03/11/1994 n° 32,
in data _____

PER RICEVUTA

La presente deliberazione è stata trasmessa alla STRUTTURA DI CONTROLLO DELLA G.R.C., ai sensi dell'art.35 della
L.R. 03/11/1994 n°32, con nota protocollo n° _____ del _____

IL FUNZIONARIO

Deliberazione della G.R. n° _____ del _____

Decisione:

IL DIRETTORE AFFARI GENERALI

La trasmissione di copia della presente Deliberazione viene effettuata ai destinatari indicati nell'atto nelle modalità previste dalla normativa vigente. L'inoltro alle UU.OO. aziendali avverrà in forma digitale ai sensi degli artt. 22 e 45 del D.Lgs. n° 82/2005 e successive modificazioni ed integrazioni.