**AO** Brotzu

Deliberazione 159

Adottata dal DIRETTORE GENERALE in data 24 GEN. 2018

**OGGETTO:** Autorizzazione studio dal titolo: "Lower: Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry. Registro di valutazione osservazionale globale del Lomitapide a livello globale". Codice Protocollo: AEGR-733-025. Responsabile: Dott. Paolo Medde. Promotore: Aegerion pharmaceutical. U.O.: Centro per le Malattie Dismetaboliche. P.O.: San Michele

Pubblicata all'Albo Pretorio dell'Azienda a partire da 25 GEN. 2018 per 15 giorni consecutivi e posta a disposizione per la consultazione

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO

| | |
|---|---|
| IL DIRETTORE GENERALE | Dott.ssa Graziella Pintus |
| Coadiuvato dal | |
| Direttore Amministrativo | Dott.ssa Laura Balata |
| Direttore Sanitario | Dott. Vinicio Atzeni |

**SU** proposta della Direzione Sanitaria Aziendale

**PREMESSO** che con deliberazione n. 753 del 24/09/2013 della Direzione Generale dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari è stato istituito il Comitato Etico Indipendente;

**VISTA** la documentazione tecnica inviata dal Promotore ai sensi della normativa vigente per la richiesta di sottomissione al Comitato Etico al fine di espressione di parere e per la successiva autorizzazione da parte dell'A.O. Brotzu;

**VISTO** l' allegato n. 2.15 al verbale n. 03 della riunione del Comitato Etico del 22/02/2017, e l'allegato n. 2.22 al verbale della riunione del Comitato Etico del 26/04/2017, dei quali si allega copia al presente atto per farne parte integrante e sostanziale, di approvazione con prescrizioni;

**VISTO** l'allegato n. 2.24 al verbale della riunione del Comitato Etico del 29/05/2017, del quale si allega copia al presente atto per farne parte integrante e sostanziale, di presa d'atto di adempimento delle richieste con definitiva approvazione dello studio;

**CONSIDERATO CHE** lo studio in oggetto potrà essere intrapreso solo a seguito di autorizzazione mediante atto deliberativo dell'A.O. Brotzu di Cagliari;

gli aspetti economici dello studio in oggetto sono regolamentati dalla convenzione economica di cui si allega una copia al presente atto per farne parte integrante e sostanziale;

**RITENUTO** di dover autorizzare lo studio indicato in oggetto;

**CON** il parere favorevole del Direttore Amministrativo e del Direttore Sanitario;

G Mn

**AO** Brotzu

segue deliberazione n. 159 del 24 GEN. 2018

**DELIBERA**

Per le motivazioni espresse in premessa:

- di provvedere all'autorizzazione allo studio dal titolo: "Lower: Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry. Registro di valutazione osservazionale globale del Lomitapide a livello globale". Codice Protocollo: AEGR-733-025. Responsabile: Dott. Paolo Medde. Promotore: Aegerion pharmaceutical. U.O.: Centro per le Malattie Dismetaboliche. P.O.: San Michele

- di provvedere all'autorizzazione della convenzione economica per lo studio in oggetto;

- di dare atto che la presente Deliberazione non comporta ulteriori costi a valere sul bilancio aziendale.

**IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO**
**Dott.ssa Laura Balata**

**IL DIRETTORE SANITARIO**
**Dott. Vinicio Atzeni**

**IL DIRETTORE GENERALE**
**Dott.ssa Graziella Pintus**

*Dir. Medico M. Murgia*
*Ass. Amm.vo F. Siriu*

AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

COMITATO ETICO INDIPENDENTE
Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari
**P.O. San Giovanni di Dio:** via Ospedale 54 – 09124 Cagliari
**Segreteria Tecnico Scientifica**
tel. 0706092547 – 0706092262
fax 0706092262

CAGLIARI, 23/02/2017 PROT. PG/2017/3181

ALLEGATO N° 2.15
al VERBALE N.03 della Riunione del 22 febbraio 2017

COMITATO ETICO AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA DI CAGLIARI
*Comitato Etico Indipendente istituito con delibera N° 753 del 24/09/2013 della Direzione Generale della Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari*

Il giorno **22 febbraio 2017** alle ore **15,00** presso l'**Aula della Direzione Medica del P.O. San Giovanni di Dio** di Cagliari si è riunito il Comitato Etico Indipendente dell'Azienda Ospedaliero di Cagliari per esprimere il proprio parere etico motivato sulla richiesta all'ordine del giorno dal titolo:

**Lower: Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry. Registro di valutazione osservazionale globale del Lomitapide a livello globale**
Codice protocollo: **AEGR-733-025**
Responsabile della U.O.: **Dott. Paolo Medde**
Responsabile della Sperimentazione: **Dott. Paolo Medde**
Reparto di Sperimentazione: **Centro per le Malattie Dismetaboliche**
Presidio Ospedaliero: **Brotzu**
Promotore/Sponsor: **Aegerion pharmaceutical**
Azienda di appartenenza: **AOB Cagliari**

***Verificata***
la presenza del numero legale come da foglio firma allegato

***Valutati i seguenti documenti:***

1. Lettera di intenti (datata 17 Novembre 2016)
2. Modulo inviato ad AIFA "Inizio Nuovo studio Osservazionale" (datato 22 Settembre 2014)
3. Lettera di delega dello Sponsor (LOA) (datata 21 Gennaio 2014)
4. Verbale di approvazione del Comitato Etico Coordinatore
   a. Verbale della seduta del 15Gen2015 (approvazione studio)
   b. Verbale della seduta del 26Feb2015 (approvazione Consenso Informato V3.0 datata 06Feb2015)
5. Protocollo (versione 4.0 datato 21 Novembre 2013 – Inglese)
6. Sinossi del Protocollo (versione 4.0 datato 21 Novembre 2013 - Italiano)
7. Testo del Foglio Informativo Modulo di Consenso e Modulo Trattamento dei Dati personali (Versione 2.0 Datata 28 Agosto 2014 – Italiano)
8. Testo della lettera da inviare al Medico Curante (versione1.0 datata 14 Luglio 2014 - Italiano)
9. Materiale Informativo per il Paziente
   i. Lojuxta Guida per il paziente (versione 1.0 datata 14 Luglio 2014 - Italiano)
   ii. Opuscolo Informativo per il paziente (versione 1.0, datata 14 Luglio 2014 - Italiano)
   iii. Cartolina Appuntamenti (versione 1.0 datata 17 Febbraio 2014 - Italiano
10. Copia delle Schede di Raccolta Dati (Versione 12.0, datata 07 Dicembre 2015)
11. RCP del prodotto in studio
12. Lista dei centri partecipanti (versione 3.0 datata 30 Maggio 2016)
13. Dichiarazione dello Sponsor e dello Sperimentatore Principale del Centro Coordinatore sulla natura osservazionale dello studio (datata 31 Luglio 2014)
14. Bozza di Convenzione Economica Italiano (Versione 0.1 datata 11Novembre2016)
15. CV Sperimentatore Principale_Dr. Paolo Medde (Datato 05Settembre2016)
16. Copia Bonifico per oneri Comitato Etico (Datata 27Ottobre2016)

*Parere unico favorevole del Comitato Etico del Centro Coordinatore: CE dell'Università "Sapienza" sedute del 15/01/2015 e 26/02/2016

***VERIFICATA***

a) l'adeguatezza delle motivazioni e le ipotesi della ricerca
b) l'adeguatezza delle attese dello studio
c) la correttezza dei criteri di analisi e di interpretazione dei risultati
d) la proposta di analisi statistiche appropriate
e) la trasparenza delle sponsorizzazioni ed i relativi aspetti economici
f) la proprietà dei dati e la trasparenza dei risultati
g) il rispetto dei diritti dei partecipanti alla ricerca per quanto concerne le informazioni sullo studio
h) l'adeguatezza della tutela della privacy
i) la possibilità di individuare un comitato scientifico che abbia la responsabilità della gestione/conduzione dello studio

***CONSTATATO CHE***

fa riferimento ai codici deontologici (in particolare alla revisione corrente della Dichiarazione di Helsinki e/o alle norme di Buona Pratica Clinica CEE secondo l'allegato 1 del DM 27/4/1992 e/o al DM 18/3/1998 e seguenti)

***SI APPROVA CON PRESCRIZIONI***
**la richiesta in oggetto**

**Si richiede:**

- Fornire documentazione centro specifica: allegati A1 e M1

**Informazioni al paziente e modulo di consenso informato**

- Pag 3/14 paragrafo I. Dalla frase "tutte le decisioni relative al trattamento saranno stabilite dal suo medico o da altro operatore sanitario" eliminare: "altro operatore sanitario".
- Pag 3/14 Modificare la frase "le informazioni raccolte verteranno su…." Alla voce "procedure e altri test diagnostici" specificando "previsti dalla normale pratica clinica".
- **Pag 4/14 sezione Gravidanza: Nel protocollo pag 31/72** e pag 22/72 si riporta che alle pazienti che inizieranno una gravidanza sarà chiesto di iscriversi a un **registro di esposizione durante la gravidanza (PER, Pregnancy Exposure Registry) separato.** Chiarire e inserire tale informazione nel consenso informato eventualmente indicando alla paziente se le sarà fornito un consenso ad HOC (NB non incluso nella documentazione esaminata).
- **A Pag 6/14 Eliminare la frase** "non sono previsti piani di risarcimento per i partecipanti allo studio a copertura di eventuali lesioni derivanti del presente studio." **Inserire frase** "considerando la natura osservazionale dello studio non è prevista specifica copertura assicurativa. Eventuali rischi derivanti dalla partecipazione allo studio verranno coperti dalla polizza assicurativa aziendale, prevista per la normale pratica clinica."
- **Pag 11/14** eliminare il suo nome (modificare con un codice) , eliminare "il suo indirizzo" e "il nome del suo medico curante".

Si precisa che per la valutazione dello studio il Comitato Etico ha ritenuto non necessario convocare lo Sperimentatore.

AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

COMITATO ETICO INDIPENDENTE
Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari
**P.O. San Giovanni di Dio:** via Ospedale 54 – 09124 Cagliari
**Segreteria Tecnico Scientifica**
tel. 0706092547 – 0706092262
fax 0706092262

La valutazione scientifica della richiesta è stata espletata dalla Dott.ssa Arianna Deidda

**Ricordiamo allo sperimentatore che, come previsto per la normale pratica clinica, eventuali Reazioni Avverse a Farmaco (ADR), registrate durante lo studio, andranno inviate secondo il percorso della segnalazione spontanea al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura di appartenenza e nello specifico:**

- **alla Dott.ssa Giustina Sanna tel 070 539291; fax 070539351; email giustina.sanna@aob.it**
- **oppure attraverso la piattaforma online www.vigifarmaco.it.**

Il parere sopra espresso s'intende limitato esclusivamente alle versioni citate in oggetto ed alla documentazione presentata ed espressamente citata. Ogni variazione allo stesso deve obbligatoriamente essere sottoposta al parere di questo CE, così come previsto dalle vigenti norme nazionali ed europee. **Lo studio dovrà essere nuovamente sottoposto all'approvazione del CE dopo l'adeguamento alle prescrizioni richieste.**

***"Si attesta che questo Comitato Etico è organizzato ed opera in conformità alla normativa vigente in Italia in materia di GCP-ICH, in osservanza a quanto previsto dall'allegato del D.M. 15/07/1997, dal D.M. 18/03/1998 e dal D.L. n. 211/2003" (Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali), nonché della Legge n. 189 del 08/11/2012 e del D.M. della Salute 08/02/2013.**
Si allega lista dei presenti e assenti e delle relative funzioni.

**Il Presidente**
**Prof. Ernesto d'Aloja**

Firmato digitalmente da

**ERNESTO D'ALOJA**

CN = D'ALOJA ERNESTO
O = non presente
C = IT

AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

COMITATO ETICO INDIPENDENTE
Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari
**P.O. San Giovanni di Dio:** via Ospedale 54 – 09124 Cagliari
**Segreteria Tecnico Scientifica**
tel. 0706092547 – 0706092262
fax 0706092262

# FOGLIO FIRME PRESENZE RIUNIONE COMITATO ETICO
## 22 febbraio 2017

**COMPONENTI EFFETTIVI DEL COMITATO ETICO**

| *Nominativo* | *Qualifica* | *Firma* |
|---|---|---|
| Prof. Ernesto d'Aloja | **Presidente:** Esperto in materia giuridica e assicurativa, medico legale | |
| Dott.ssa Maria Teresa Galdieri | **Vicepresidente:** Farmacista del SSN | |
| Dott.ssa Giovanna Cabizzosu | Clinico | assente |
| Dott. Aldo Caddori | Clinico | assente giustificato |
| Dott.ssa Maria Luisa Casano | Rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti | |
| Dott.ssa Caterina Chillotti | Farmacologo | assente giustificato |
| Dott.ssa Battistina Farris | Clinico | |
| Dott.ssa Francesca Ibba | Rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alle sperimentazioni | |
| Dott. Sandro Loche | Pediatra | assente giustificato |
| Dott. Luigi Minerba | Biostatistico | |
| Dott. Nazzareno Pacifico | Direttore Sanitario AOU Cagliari (*in relazione* agli studi svolti nella AOU Cagliari) | |
| Dott. Salvatore Pisu | Esperto in bioetica | |
| Dott. Francesco Ronchi | Esperto di dispositivi medici | assente giustificato |
| Dott. Francesco Scarpa | Medico di medicina generale | |

**DIRETTORI SANITARI**

| | | |
|---|---|---|
| Dott.ssa Marinella Spissu | Sostituto permanente Direttore Sanitario AOB di Cagliari (*in relazione* agli studi svolti nella AOB) | |
| Dott. Sergio Laconi | Sostituto permanente Direttore Sanitario ASL8 di Cagliari (*in relazione* agli studi svolti nella ASL8) | |
| Dott.ssa Marcella Maria A. Scanu | Direttore Sanitario ASL6 di Sanluri (*in relazione* agli studi svolti nella ASL6) | assente |
| Dott. Silvio Maggetti | Direttore Sanitario ASL7 di Carbonia (*in relazione* agli studi svolti nella ASL7) | assente |

**ESPERTI**

| | | |
|---|---|---|
| Prof. Carlo Carcassi | Esperto in genetica *in relazione* agli studi di genetica | assente giustificato |
| Ing. Danilo Pani | Ingegnere Clinico *in relazione* all'aerea medico-chirurgica dell'indagine con dispositivo medico in studio | |
| Dott. Carlo Ripoli | Esperto in nutrizione *in relazione* agli studi di prodotti alimentari sull'uomo | assente |
| Dott. Fausto Zamboni | Esperto clinico del settore *in relazione* agli studi di nuove procedure tecniche, diagnostiche e terapeutiche, invasive e semi-invasive | |

**Segreteria Tecnico-Scientifica C.E.I.**

| | | |
|---|---|---|
| Dott.ssa Caterina Chillotti | Farmacologa - responsabile Segreteria | assente giustificato |
| Dott.ssa Sabrina Chabert | Segretario verbalizzante | |

AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

COMITATO ETICO INDIPENDENTE
Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari
P.O. San Giovanni di Dio: via Ospedale 54 – 09124 Cagliari
Segreteria Tecnico Scientifica
tel. 0706092547 – 0706092262 - fax 0706092262
Web: www.aouca.it/home/it/comitato_etico.page

2.22

**Riunione del 26/04/2017**

**Prot. PG/2017/6978** **Cagliari, 03/05/2017**

**Oggetto: rinvio presa d'atto.**

2.22) Riesame dello studio dal titolo: **Lower: Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry. Registro di valutazione osservazionale globale del Lomitapide a livello globale**
Codice protocollo: **AEGR-733-025**
Responsabile della U.O.: **Dott. Paolo Medde**
Responsabile della Sperimentazione: **Dott. Paolo Medde**
Reparto di Sperimentazione: **Centro per le Malattie Dismetaboliche**
Presidio Ospedaliero: **Brotzu**
Promotore/Sponsor: **Aegerion pharmaceutical**
Azienda di appartenenza: **AOB Cagliari**
**Già discusso e approvato con prescrizioni al punto 2.15 dell'o.d.g. della riunione del 22/02/2017**

**Le richieste formulate dal Comitato Etico nella riunione del 22/02/2017 sono state adempiute solo in parte tramite l'invio della seguente documentazione:**

- Mail di trasmissione del 19/04/2017
- Informazioni al paziente e modulo di consenso informato, versione 1.0 del 3 Aprile 2017 modificato come da richieste formulate dal Comitato Etico

**N.B. non è possibile completare l'adempimento in quanto gli Allegati A1 e M (centrospecifici, da compilare – per le parti applicabili -, datare e FIRMARE a cura del P.I. del nostro centro), ci sono pervenuti non conformi alle nostre richieste.**

**pertanto**
***SI RINVIA LA PRESA D'ATTO***
**in attesa di ricevere la documentazione centro specifica compilata, datata e FIRMATA a cura del P.I. del nostro centro**

***"Si attesta che questo Comitato Etico è organizzato ed opera in conformità alla normativa vigente in Italia in materia di GCP-ICH, in osservanza a quanto previsto dall'allegato del D.M. 15/07/1997, dal D.M. 18/03/1998 e dal D.L. n. 211/2003" (Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali), nonché della Legge n. 189 del 08/11/2012 e del D.M. della Salute 08/02/2013.**
Si allega lista dei presenti e assenti e delle relative funzioni.

**Il Presidente**
**Prof. Ernesto d'Aloja**

Firmato digitalmente da
**ERNESTO D'ALOJA**
CN = D'ALOJA ERNESTO
O = non presente
C = IT

AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

COMITATO ETICO INDIPENDENTE
Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari
P.O. San Giovanni di Dio: via Ospedale 54 – 09124 Cagliari
Segreteria Tecnico Scientifica
tel. 0706092547 – 0706092262
fax 0706092262

# FOGLIO FIRME PRESENZE RIUNIONE COMITATO ETICO
## 26 aprile 2017

**COMPONENTI EFFETTIVI DEL COMITATO ETICO**

| *Nominativo* | *Qualifica* | *Firma* |
|---|---|---|
| Prof. Ernesto d'Aloja | **Presidente:** Esperto in materia giuridica e assicurativa, medico legale | |
| Dott.ssa Maria Teresa Galdieri | **Vicepresidente:** Farmacista del SSN | |
| Dott.ssa Giovanna Cabizzosu | Clinico | assente giustificato |
| Dott. Aldo Caddori | Clinico | |
| Dott.ssa Maria Luisa Casano | Rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti | assente giustificato |
| Dott.ssa Caterina Chillotti | Farmacologo | |
| Dott.ssa Battistina Farris | Clinico | |
| Dott.ssa Francesca Ibba | Rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alle sperimentazioni | |
| Dott. Sandro Loche | Pediatra | |
| Dott. Luigi Minerba | Biostatistico | assente giustificato |
| Dott. Nazzareno Pacifico | Direttore Sanitario AOU Cagliari (*in relazione* agli studi svolti nella AOU Cagliari) | assente |
| Dott. Salvatore Pisu | Esperto in bioetica | |
| Dott. Francesco Ronchi | Esperto di dispositivi medici | assente giustificato |
| Dott. Francesco Scarpa | Medico di medicina generale | |

**DIRETTORI SANITARI**

| | | |
|---|---|---|
| Dott.ssa Marinella Spissu | Sostituto permanente Direttore Sanitario AOB di Cagliari (*in relazione* agli studi svolti nella AOB) | |
| Dott. Sergio Laconi | Sostituto permanente Direttore Sanitario ASL8 di Cagliari (*in relazione* agli studi svolti nella ASL8) | assente |
| Dott.ssa Marcella Maria A. Scanu | Direttore Sanitario ASL6 di Sanluri (*in relazione* agli studi svolti nella ASL6) | assente |
| Dott. Silvio Maggetti | Direttore Sanitario ASL7 di Carbonia (*in relazione* agli studi svolti nella ASL7) | assente |

**ESPERTI**

| | | |
|---|---|---|
| Prof. Carlo Carcassi | Esperto in genetica *in relazione* agli studi di genetica | assente giustificato |
| Ing. Danilo Pani | Ingegnere Clinico *in relazione* all'acrea medico-chirurgica dell'indagine con dispositivo medico in studio | assente giustificato |
| Dott. Carlo Ripoli | Esperto in nutrizione *in relazione* agli studi di prodotti alimentari sull'uomo | assente |
| Dott. Fausto Zamboni | Esperto clinico del settore *in relazione* agli studi di nuove procedure tecniche, diagnostiche e terapeutiche, invasive e semi-invasive | |

**Segreteria Tecnico-Scientifica C.E.I.**

| | | |
|---|---|---|
| Dott.ssa Caterina Chillotti | Farmacologa - responsabile Segreteria | |
| Dott.ssa Sabrina Chabert | Segretario verbalizzante | |

AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

COMITATO ETICO INDIPENDENTE
Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari
**P.O. San Giovanni di Dio:** via Ospedale 54 – 09124 Cagliari
**Segreteria Tecnico Scientifica**
tel. 0706092547 – 0706092262 - fax 0706092262
**Web:** www.aouca.it/home/it/comitato_etico.page

2.24
**Riunione del 29/05/2017**

**Prot. PG/2017/8411** **Cagliari, 31/05/2017**

**Oggetto: presa d'atto.**

2.24) Riesame dello studio dal titolo: **Lower: Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry. Registro di valutazione osservazionale globale del Lomitapide a livello globale**
Codice protocollo: **AEGR-733-025**
Responsabile della U.O.: **Dott. Paolo Medde**
Responsabile della Sperimentazione: **Dott. Paolo Medde**
Reparto di Sperimentazione: **Centro per le Malattie Dismetaboliche**
Presidio Ospedaliero: **Brotzu**
Promotore/Sponsor: **Aegerion pharmaceutical**
Azienda di appartenenza: **AOB Cagliari**
**Già discusso e approvato con prescrizioni al punto 2.15 dell'o.d.g. della riunione del 22/02/2017**
**Rivalutato al punto 2.22 della riunione del 26/04/2017 in cui *SI RINVIA LA PRESA D'ATTO* dell'adempimento alle richieste formulate e si resta in attesa di ulteriore documentazione.**

**Le richieste formulate dal Comitato Etico nella riunione del 22.02.2017, e successivamente nella riunione del 26.04.2017, sono state adempiute tramite l'invio della seguente documentazione:**

- Allegato A1 firmato il 16/05/2017
- Allegato M firmato il 16/05/2017

***SI PRENDE ATTO***
**dell'adempimento alle richieste formulate e si dichiara lo Studio definitivamente**
**APPROVATO**

Si ricorda che lo Sperimentatore è obbligato ad informare il CE sull'andamento della sperimentazione ogni sei mesi, con relazione scritta riportante il numero dei casi arruolati tramite compilazione dell'Allegato L della modulistica di questo CE (rapporto sullo stato di avanzamento D.M. 15 Luglio 1997). Lo Sperimentatore è inoltre tenuto ad informare lo scrivente CE dell'inizio e della conclusione della sperimentazione. Il parere sopra espresso s'intende limitato esclusivamente alle versioni ed alla documentazione presentata ed espressamente citata in oggetto. Ogni variazione allo stesso deve obbligatoriamente essere sottoposta al parere di questo CE, così come previsto dalle vigenti norme nazionali ed europee. Tutte le segnalazioni relative ad eventi avversi seri e inattesi, la conclusione dello studio ed ogni eventuale sua integrazione dovranno essere comunicati allo scrivente CE. **Lo studio potrà essere intrapreso solo a seguito della autorizzazione del Direttore Generale formalizzato da apposito atto deliberativo.** I farmaci per la sperimentazione dovranno essere consegnati esclusivamente per il tramite del Servizio di Farmacia dell'Azienda ospedaliera. Lo sperimentatore è tenuto ad interpellare in qualsiasi momento il CE ogni qual volta si renda necessaria una nuova valutazione etica.
***"Si attesta che questo Comitato Etico è organizzato ed opera in conformità alla normativa vigente in Italia in materia di GCP-ICH, in osservanza a quanto previsto dall'allegato del D.M. 15/07/1997, dal D.M. 18/03/1998 e dal D.L. n. 211/2003" (Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali), nonché della Legge n. 189 del 08/11/2012 e del D.M. della Salute 08/02/2013.**
Si allega lista dei presenti e assenti e delle relative funzioni.

**Il Presidente**
**Prof. Ernesto d'Aloja**

Firmato digitalmente da
**ERNESTO D'ALOJA**
CN = D'ALOJA ERNESTO
= non presente
C = IT

## ACCORDO DI STUDIO NON INTERVENTISTICO

Accordo di studio NON INTERVENTISTICO (di seguito indicato con "**Accordo**") stipulato da e tra **Aegerion Pharmaceuticals Inc**, con sede in 101 Main Street, Suite 1850, Cambridge, MA 02142 (di seguito indicato con "**Sponsor**") attraverso il suo agente, **UBC Late Stage (UK) Limited** con sede in 26-28 Hammersmith Grove, W6 7HA Londra, Regno Unito (di seguito indicato con "**UBC**"), con UBC che agisce in qualità di agente in nome e per conto dello Sponsor, ai sensi di una lettera di autorizzazione tra lo Sponsor e UBC, datata 21 gennaio 2014 (di seguito indicata con "**Lettera di autorizzazione**")

**E**

L'Azienda Ospedaliera "G. Brotzu" con sede in Cagliari, Piazzale Alessandro Ricchi, 1, 09121, Partita IVA 02315520920 (d'ora innanzi denominato semplicemente "**Istituto**"), legalmente rappresentata dal Direttore Generale, Dott.ssa Graziella Pintus

Sponsor e Istituto vengono in seguito definiti collettivamente le "**Parti**"

**Premesso che**

- Lo Sponsor è impegnato nella ricerca e sviluppo di prodotti farmaceutici per uso umano, compresa la conduzione dello studio osservazionale multicentrico dal titolo "***Lower: Registro di valutazione osservazionale del lomitapide a livello globale***" AEGR-733-025 (di seguito indicato con "**Studio**");

Lo Sponsor ha richiesto all'Istituto, ai sensi dei termini del presente Accordo, di svolgere lo Studio presso l'Unità Operativa (successivamente U.O.) di Medicina Interna dell'Istituto (di seguito indicato con "**Centro dello Studio**") e in conformità al protocollo dal titolo sopra citato (in seguito definito, il "**Protocollo**");

- Il Comitato Etico pertinente e debitamente costituito (di seguito indicato con "**Comitato Etico**") ha autorizzato lo Studio nella riunione del 29 Maggio 2017,

## NON INTERVENTIONAL STUDY AGREEMENT

NON INTERVENTIONAL Study Agreement (hereafter the "**Agreement**") made by and between **Aegerion Pharmaceuticals Inc.**, located at at 101 Main Street, Suite 1850, Cambridge, MA 02142 (hereafter the "**Sponsor)** acting through its agent, **UBC Late Stage (UK) Limited** located at 26-28 Hammersmith Grove, W6 7HA London, United Kingdom (hereafter "**UBC**"), with UBC acting as agent in the name and on behalf of the Sponsor pursuant to a letter of authorization between the Sponsor and UBC dated 21 January 2014 (hereafter the "**Letter of Authorization**")

**And**

The institution Azienda Ospedaliera "G. Brotzu" located at Cagliari, Piazzale Alessandro Ricchi, 1, 09121 VAT number: 02315520920 herewith represented by Dr. Graziella Pintus General Director (hereafter the "**Institution**").

Sponsor and Institution are collectively hereinafter referred to as the "**Parties**"

**Whereas**

- The Sponsor is engaged in research and development of human pharmaceutical products including the conduction of the multi-center observational study entitled "***Lower: Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry***" AEGR-733-025 (hereafter the "**Study**");

The Sponsor has requested the Institution, pursuant to terms of this Agreement, to carry out the Study at the Operative Unit (hereinafter, O.U.) of Medicina Interna of Institution (hereinafter "**Study Site**") and in accordance with the above named title of protocol (hereafter, the "**Protocol**");

- The relevant and properly constituted ethics committee (hereafter the "**Ethics Committee**") has authorized the Study in its meeting of 29 May 2017, Minute n. 07;

Verbale n. 07;

- L'Istituto possiede tutti i requisiti normativi e regolamentari necessari per condurre lo studio;
e l'Istituto accetta di condurre lo Studio presso l'U.O di Medicina Interna , sotto la responsabilità scientifica del Dr. Paolo Medde (di seguito indicato con "**Sperimentatore Principale/ Sperimentatore**");

- Lo Sponsor ha incaricato UBC, un'Organizzazione di Ricerca a Contratto ai sensi dell'articolo 5.2 dell'Allegato I del D.M. del 15 luglio 1997, a eseguire determinati compiti e funzioni in relazione allo Studio , agendo per conto dello Sponsor, incluso ma non limitato al monitoraggio del centro e alla gestione del progetto, in conformità alla Lettera di autorizzazione.

- L'Istituto dispone di capacità, strutture, risorse, numero di soggetti, apparecchiature ed esperienza adeguate per condurre in modo efficace e competente lo Studio .

**Alla luce di quanto sopra, essendo una parte sostanziale e integrante del presente Accordo, è stato concordato che lo Studio verrà condotto dall'Istituto come segue:**

1. **Conduzione dello studio**

1.1 L'Istituto accetta di svolgere lo Studio in conformità a quanto segue:

i) al protocollo, la cui prima pagina è allegata al presente Accordo come Allegato A;

ii) alle disposizioni della Dichiarazione di Helsinki dell'Associazione medica mondiale;

iii) a tutte le leggi vigenti locali, nazionali e internazionali (comprese le leggi sulla Protezione dei dati, come il Decreto Legislativo 196/2003 e successive modifiche); e

iv) alla Linea guida per la Buona pratica clinica (GCP) della Conferenza internazionale per l'armonizzazione (ICH) dei requisiti tecnici per la registrazione dei farmaci a uso umano; e a tutte le altre linee guida applicabili, nonché le normative, gli standard di settore e le linee

- The Institution has all the regulatory and law requirements required to conduct the Study; and the Institution agrees to conduct the Study at the site l'U.O. di Medicina Interna under the scientific responsibility of Dr. Paolo Medde (hereafter the "**Principal Investigator/Investigator**");

- The Sponsor has retained UBC, a Contract Research Organization pursuant to art.5.2 of Annex I of D.M 15 July 1997, to perform certain duties and functions in relation to the Study, acting on behalf of the Sponsor, including but not limited to, site monitoring and project management, in accordance with the Letter of Authorization.

- The Institution has the capability, appropriate facilities, resources, subject number, equipment and experience to conduct the Study effectively and in a competent manner.

**In light of the above, being a substantial and integral part of this Agreement, it is agreed that the Study will be conducted by the Institution as follows:**

1. **Study Conduct**

1.1 The Institution agrees to carry out the Study in accordance with:

i) the Protocol of which the first page is attached to this Agreement as Exhibit A;

ii) the provisions of the World Medical Association's Declaration of Helsinki;

iii) all applicable local, national and international laws (including relevant Data Protection laws such as Legislative Decree 196/2003 as amended); and

iv) the Guideline for Good Clinical Practice (GCP) of the International Conference on Harmonization (ICH) of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human use; and with all

guida della Comunità/Unione Europea (incluso ma non limitato alla nota 6/2002 del Ministero della Salute italiano e alla Determina dell'Agenzia Italiana del Farmaco del 20 marzo 2008 relativa alle Linee guida per la classificazione e la conduzione degli studi osservazionali sui farmaci)

(ii), (iii) e (iv) di seguito indicate con "**Normative vigenti**".

1.2. Con la presente, l'Istituto dichiara e garantisce di avere il pieno potere, diritto e autorità di sottoscrivere ed eseguire il presente Accordo e di rispettare tutte le Normative vigenti e di ottenere e mantenere tutti i patti, le licenze, le approvazioni e le autorizzazioni necessarie per adempiere agli obblighi dell'Istituto ai sensi del presente Accordo.

1.3 L'Istituto dichiara e garantisce di non avere obblighi, espliciti o impliciti, nei confronti di qualsiasi terza parte che potrebbe interferire, ostacolare o limitare la capacità dell'Istituto di rispettare i propri obblighi ai sensi del presente Accordo.

1.4. L'Istituto dichiara di aver adottato le misure di sicurezza all'interno del Centro dello studio, comprese le procedure richieste dal Decreto Legislativo n. 81/2008, per la sicurezza sul posto di lavoro e che in ogni caso non sussistono rischi interferenziali, in base all'Articolo 26 del Decreto Legislativo 81/2008, relativo all'esecuzione del presente Accordo da parte dell'Istituto.

1.5 Con la presente, l'Istituto conferma che è stata fornita una copia del Protocollo.

1.6 Con la presente, l'Istituto garantisce e garantisce che lo sperimentatore rispetterà i termini del presente Accordo, del Protocollo e di tutte le Normative vigenti.

1.7 L'Istituto deve garantire che solo il personale qualificato fornisca i servizi relativi allo Studio (di seguito, insieme allo Sperimentatore Principale, indicato con "**Personale dello studio**") e che la fornitura di tali servizi non sia in conflitto con altri obblighi

other applicable guidances, as well as regulations, industry standards and guidelines of the European Community/Union (including but not limited to Italian Ministry of Health note 6/2002 and Decision of the Italian Medicines Agency of 20 March 2008 concerning Guidelines for the classification and conduction of observational studies on drugs),

(ii), (iii) and (iv) hereafter the "**Applicable Regulations**".

1.2. The Institution hereby represents and warrants that it has the full power, right and authority to enter and perform this Agreement and shall comply with all Applicable Regulations and will obtain and maintain all covenants, licenses, approvals and permissions necessary to fulfill the Institution's obligations under this Agreement.

1.3 The Institution represents and warrants that the Institution does not have obligations, whether express or implied, to any third party that would interfere, hamper or limit the Institution's ability to comply with its obligations under this Agreement.

1.4. The Institution declares it has adopted safety measures inside the Study Site, including the procedures required by Leg. Decree N. 81/2008, for the safety of the working place, and that in any case do not exist interferential risks, as per Article 26 of Leg. Decree 81/2008, relating to the performance of this Agreement by the Institution.

1.5 The Institution hereby acknowledges that it has been provided with a copy of the Protocol.

1.6 The Institution warrants, and warrants that the Principal Investigator shall, comply with the terms of this Agreement, the Protocol and all Applicable Regulations.

1.7 The Institution shall ensure that only qualified personnel will provide services related to the Study (hereafter, together with the Principal Investigator, the "**Study Personnel**") and that the provision of such

del Personale dello studio.

## 2. Inizio e durata

2.1 L'Accordo decorrerà dalla data dell'ultima firma e rimarrà in vigore sino al completamento dello Studio, salvo risoluzione anticipata ai sensi dell'Articolo 8 seguente **(Diritto di recesso e risoluzione)**.

2.2 Ai sensi di tutte le autorizzazioni necessarie ottenute e in conformità a tali autorizzazioni, l'Istituto potrà iniziare l'arruolamento dei soggetti nello Studio dalla data dell'ultima firma di sottoscrizione di tale contratto e da successiva delibera autorizzativa. Il Centro dello Studio è consapevole che si tratta di uno Studio Osservazionale di tipo aperto. L'arruolamento proseguirà salvo diversa disposizione da parte dello Sponsor o di un suo designato. Nel caso in cui lo Sponsor informi lo Sperimentatore Principale della conclusione del periodo di reclutamento, lo Sperimentatore Principale deve cessare immediatamente l'arruolamento dei soggetti.

In questo Studio si prevede di arruolare almeno trecento (300) soggetti in tutto il mondo. É previsto che il centro arruoli circa 3 soggetti.

L'Istituto deve informare lo Sponsor non appena si rende conto che il numero stabilito di soggetti per lo Studio non può essere raggiunto, in modo che le parti possano concordare le azioni opportune senza ritardo.

## 3. Consenso del soggetto coinvolto nello Studio

3.1 L'Istituto provvederà affinché lo Sperimentatore ottenga da ciascun soggetto (o dal relativo rappresentante legale) prima di qualsiasi raccolta di dati ai sensi del Protocollo il consenso informato. Ogni soggetto (o il relativo rappresentante legale) otterrà una copia del proprio modulo di Consenso informato.

3.2 Dopo aver ottenuto il Consenso Informato da parte dei soggetti, come richiesto dalla Normativa vigente, l'Istituto, tramite lo

services does not conflict with any other obligations of the Study Personnel.

## 2. Commencement and Duration

2.1 The Agreement will be effective from the date of last signature and will remain in effect up to completion of the Study, unless earlier terminated pursuant to Art. 8 below **(Right of withdrawal and termination).**

2.2 Subject to all necessary approvals being obtained and in accordance with such approvals, the Institution shall begin enrolling subjects in to the Study from the date of the last signature of this contract and subsequent deliberation of authorization. The Study Site is aware that this is an open ended Observational Study. The enrollment will continue until otherwise informed by the Sponsor or its designee. If the Sponsor notifies the Principal Investigator that the period of recruitment has concluded, the Principal Investigator shall immediately cease recruitment of subjects.

It is expected that at least three hundred (300) subjects will be enrolled worldwide in this Study. It is expected that the site will enroll approximately 3 subjects.

The Institution shall notify the Sponsor as soon as it becomes aware that the target number of subjects may not be recruited for the Study, so that the parties can agree on the appropriate actions without delay.

## 3. Consent of the subject involved in the Study

3.1 The Institution shall procure that the Investigator shall obtain from each subject (or his/her legal representative) prior to any data collection under the Protocol the informed consent Form. Each subject (or his/her legal representative) will be provided a copy of his or her Informed Consent form.

3.2 After obtaining the Informed Consent from the subjects, as required by the Applicable Regulations, Institution, through

Sperimentatore, è responsabile del trattamento dei dati personali relativi ai soggetti e deve rispettare le Normative vigenti e le disposizioni seguenti:

a) L'Istituto deve trattare i dati personali relativi ai soggetti in conformità a e ai soli fini dell'esecuzione del presente Accordo;

b) L'Istituto deve garantire che i dati personali non codificati relativi ai soggetti vengano rimossi da tutti i documenti originali, dati di studio o risultati di ricerca prima che tutti gli altri dati vengano trasferiti o altrimenti resi disponibili per UBC o lo Sponsor. A tal fine, l'Istituto deve (i) fornire a UBC e allo Sponsor le informazioni relative ai soggetti esclusivamente in forma codificata; e (ii) mettere in pratica le misure tecniche e organizzative necessarie per escludere una ri-identificazione dei soggetti da parte di UBC o dello Sponsor;

c) L'Istituto e lo Sperimentatore consentiranno allo Sponsor, UBC e ai rispettivi rappresentanti e autorità regolatorie l'accesso, in presenza dello Sperimentatore o per il tramite di un suo delegato autorizzato, a tutti i documenti, ai dati originali relativi allo studio allo scopo di monitorare e ispezionare lo Studio, in modo da rispettare le Normative vigenti, comprese le informazioni su eventi avversi e la loro notifica, e nelle modalità consentite dal Consenso Informato;

Prima e durante il corso dello Studio, UBC e l'Istituto possono fornire allo Sponsor i dati personali relativi allo Sperimentatore o ai dipendenti, agenti, funzionari o contraenti dell'Istituto e di UBC coinvolti nella conduzione dello Studio, il cui trattamento può essere soggetto alle Normative vigenti. L'Istituto provvederà affinché lo Sperimentatore acconsenta al trattamento dei propri dati personali (incluso ma non limitato a informazioni di contatto, esperienze di lavoro, percorso formativo e qualificazione) da parte dello Sponsor e al trasferimento di questi dati allo Sponsor o a un suo designato, In questo caso lo Sponsor adotterà tutte le misure necessarie a garantire una sufficiente e adeguata tutela della privacy in modo tale da raggiungere il livello di tutela della privacy garantito in Europa.

the Investigator, shall be responsible for the processing of personal data relating to the subjects, and shall comply with Applicable Regulations and the following provisions:

a) Institution shall process personal data relating to the subjects in accordance with and solely for the purposes of the performance of this Agreement;

b) Institution shall ensure that non-encoded personal data relating to the subjects is removed from any source records, study data, or research results or any other data before these are transferred or otherwise made available to the UBC or the Sponsor. For that purpose, Institution shall (i) provide information relating to subjects to UBC and Sponsor solely in encoded form; and (ii) implement the necessary technical and organizational measures to exclude re-identification of the subjects by UBC or Sponsor;

c) Sponsor, UBC and their respective representatives, and regulatory authorities, in the presence of the Investigator or through an authorized delegate, will be provided with access by Institution and Investigator to all study data and source records for the purpose of monitoring and auditing the Study, to comply with Applicable Regulations, including for adverse event information and reporting, and as permitted in the Informed Consent;

Prior to and during the course of the Study, UBC and Institution may provide personal data to Sponsor relating to the Investigator or employees, agents, officers or contractors of the Institution and UBC who are involved in the conduct of the Study, the processing of which may be subject to Applicable Regulations. The Institution shall procure that the Investigator shall consent to the processing of his/her personal data (including but not limited to contact information, work experience, educational background and qualification) by Sponsor and to the transfer of this data to Sponsor or its designee In this case, Sponsor will take all necessary measures to ensure adequate and adequate privacy protection in order to achieve the level of privacy protection guaranteed in Europe.

## 4. Protezione dei dati

4.1 Le Parti accettano che, ai fini del trattamento dei dati dei pazienti effettuato ai sensi del presente Accordo, lo Sponsor sarà considerato il Titolare del trattamento (come definito dalla Direttiva 95/46/EC), mentre UBC, l'Istituto e lo Sperimentatore verranno considerati i Responsabili del trattamento (come definito dalla Direttiva 95/46/EC), in quanto le attività di trattamento dei dati ai sensi del presente Accordo sono state effettuate dallo Sperimentatore per conto dello Sponsor. Qualsiasi trattamento di dati personali effettuato ai sensi del presente Accordo deve essere eseguito con rigoroso rispetto dei limiti e delle istruzioni indicate dalle Normative vigenti . Tutte le entità coinvolte nel trattamento dei dati saranno tenute a mettere in pratica le adeguate misure tecniche e di sicurezza per la protezione dei dati personali da distruzione accidentale o illecita o perdita accidentale o eventuali danni, alterazioni, divulgazione o accesso non autorizzato e da tutte le altre forme non autorizzate o illecite di trattamento.

4.2 UBC, l'Istituto e lo Sperimentatore accetteranno i principi di riservatezza medica e rispetteranno tutte le Normative vigenti relative alla protezione dei dati personali dei soggetti.

## 5. Conservazione dei documenti

5.1 L'Istituto accetta di mantenere i documenti e i dati in conformità alle Normative vigenti.

L'Istituto deve conservare la documentazione inerente lo Studio per un periodo di 7 (sette) anni dalla data di conclusione dello Studio. L'Istituto riceverà da parte dello Sponsor/CRO, un compenso di 150 euro per l'archiviazione della documentazione per ulteriori 3 (tre) anni aggiuntivi ai 7 (sette) anni previsti da normativa dalla data di conclusione dello Studio. Si tratta di un compenso fisso che sarà pagato alla fine dello studio/visita di chiusura.
L'Istituto permetterà allo Sponsor e ai suoi designati l'accesso diretto, in presenza dello Sperimentatore principale o di un suo delegato

## 4. Data Protection

4.1 Parties agree that, for the purpose of the patients' data processing carried out under this Agreement, the Sponsor will be considered as data controller (as defined by the Directive 95/46/EC), while UBC, the Institution and the Investigator will be considered as data processors (as defined by the Directive 95/46/EC), as the data processing activities under this Agreement are carried out by the Investigator on behalf of the Sponsor. Any processing of personal data carried out under this Agreement shall be done with the strict observance of the limits and instructions set out by Applicable Regulations. All entities involved in the processing will be required to implement adequate technical and security measures for the protection of personal data against accidental or unlawful destruction or accidental loss or damage, alteration, unauthorized disclosure or access and against all other unauthorized or unlawful forms of processing.

4.2 UBC, the Institution and Investigator will adhere to the principles of medical confidentiality and will comply with all Applicable Regulations related to the protection of personal data of subjects.

## 5. Record Retention

5.1 The Institution agrees to maintain adequate records and data in compliance with all Applicable Regulations.

The Institution must keep the documentation pertaining to the Study for a period of 7 (seven) years from the date of completion of the Study. The Institution will receive from the Sponsor / CRO, a fee of 150 € for storing the documentation for additional 3 (three) years in addition to the 7 (seven) years provided by law from the date of the End of the Study. This is a fixed fee that will be paid at the end of the study / closing visit. The Institution will allow the Sponsor and its designees, in presence of Principal investigator or an authorized designee, direct access to source documents and other subject records needed for monitoring, audit and inspection purposes in a timely

autorizzato, in modo tempestivo, ai documenti originali e ad altri documenti dei soggetti che serviranno ai fini di monitoraggio, verifica e ispezione.

**6. Interdizione e certificazione anticoncussione**

**L'Istituto dichiara e garantisce che:**

i - L'Istituto e tutto il Personale dello Studio condurranno lo Studio in conformità a tutte le leggi antitangente, anticoncussione e anticorruzione, compresi, senza limitazione, il Bribery Act 2010 del Regno Unito, la Convenzione anticoncussione OCSE e il Foreign Corrupt Practices Act (di seguito indicati collettivamente con "**Leggi anticoncussione**") e informeranno immediatamente lo Sponsor e il suo designato nel caso in cui l'Istituto venga a conoscenza di qualsiasi violazione potenziale o reale;

ii - L'Istituto (e se del caso i suoi dipendenti) e ogni membro del Personale dello Studio non deve, e non dovrà, in modo diretto o indiretto, presentare un'offerta per corrompere o eseguire un pagamento o autorizzare un'offerta di pagamento mediante denaro o qualsiasi altro oggetto di valore, al fine di cercare di influenzare una qualsiasi persona in modo improprio o corrotto, compreso, senza limitazione, con lo scopo di indurla a svolgere in modo improprio una funzione o un'attività rilevante oppure al fine di ricompensare una persona per aver svolto in modo improprio una funzione o un'attività; l'Istituto non ha accettato, e non accetterà in futuro, qualsiasi tipo di tangente o pagamento e inoltre non commetterà (né l'Istituto né coloro i quali ne fanno parte) alcun reato ai sensi della Legge anticoncussione vigente.

iii - Nell'esecuzione dello Studio, le Parti devono astenersi dal porre in essere condotte illecite, attive od omissive, impegnandosi a non tenere alcun comportamento in contrasto con la disciplina anti corruzione, come previsto dalla normativa vigente. L'Azienda si impegna quindi al rispetto di quanto prescritto dal D. Lgs. n. 231 del 8 Giugno 2001 e s.m.i.. La violazione di

manner.

**6. Debarment and Anti -Bribery certification**

**The Institution represents and warrants that:**

i - It and all Study Personnel will conduct the Study in compliance with all anti – kickback, anti-bribery and anti-corruption laws, including without limitation, the U.K. Bribery Act 2010, the OECD Anti-Bribery Convention and the U.S. Foreign Corrupt Practices Act (hereafter, collectively, "**Anti-Bribery Laws**") and shall immediately notify the Sponsor and its designee, in the event the Institution becomes aware of any potential or actual breach; and

ii - It (and where relevant, its employees) and each of the Study Personnel has not, and will not, directly or indirectly offer to bribe, pay, or authorize an offer of payment of, money or anything of value to improperly or corruptly seek to influence any person, including, without limitation, in order to induce a person to perform improperly a relevant function or activity, or to reward a person for the improper performance of such a function or activity, and it has not accepted and will not accept in the future, any such bribe or payment, and further that it and each of them has not and will not commit any offence under applicable Anti-Bribery Laws.

In carrying out the Study, the Parties must refrain from putting into action any act that is active or omitted, committed not to keep any behavior contrary to anti-corruption discipline, as provided by current regulation. The Company therefore undertakes to comply with the provisions of Legislative Decree no. 231 of 8 June 2001 and further amendments. The violation of the provisions of this article constitutes a serious breach of this Agreement for the purposes and for the effects of art. 1456 c. C., affecting the relationship of trust between the Parties.

quanto previsto da questo articolo costituisce grave inadempimento del presente Contratto ai sensi e per gli effetti di cui all'art 1456 c. c., risultando pregiudicato il rapporto di fiducia tra le Parti.

**7. Segnalazione di deviazione dal Protocollo ed Eventi avversi**

7.1 In ogni momento, lo Sperimentatore Principale eserciterà il proprio giudizio medico indipendente per quanto riguarda la compatibilità di ciascun soggetto con i requisiti del Protocollo. L'Istituto informerà tempestivamente lo Sponsor di eventuali deviazioni dal Protocollo, inoltre informerà lo Sponsor di tutti gli eventi avversi come previsto da Normativa vigente e secondo quanto previsto dal Protocollo.

7.2 Un evento avverso (di seguito indicato con "**EA**") è qualsiasi evento clinico dannoso che si manifesti in un paziente o in un soggetto dello studio clinico cui è stato somministrato un medicinale e che non ha necessariamente un rapporto causale con questo trattamento [Articolo 2(m) della Direttiva 2001/20/CE]. Un evento avverso può pertanto essere un segno nocivo e non desiderato (ad esempio, un risultato anomalo da esami di laboratorio), un sintomo o una malattia concomitanti all'impiego di un medicinale, ma non necessariamente considerato correlato al medicinale.

7.3 Una Reazione Avversa (di seguito indicata con "RA") è una reazione nociva e non voluta a un medicinale [Articolo 1(11) della Direttiva 2001/83/CE]1. Reazione in questo contesto significa che ci sia almeno una possibilità ragionevole di una correlazione causale tra un medicinale e un evento avverso (vedere Allegato IV, Linea guida ICH-E2A). Le reazioni avverse possono derivare da un utilizzo del prodotto in modo conforme o non conforme alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio o dall'esposizione professionale [Articolo 101(1) della Direttiva 2001/83/CE]. Le condizioni di utilizzo in modo non conforme alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio comprendono uso off-label, dosaggio eccessivo, uso erroneo, abuso ed errori di somministrazione.

7.4 Qualsiasi Evento Avverso (serio e non serio

**7. Protocol Deviation and Adverse event Reporting**

7.1 The Principal Investigator will at all times exercise his/her independent medical judgment as to the compatibility of each subject with the Protocol requirements. The Institution will notify the Sponsor promptly of any deviations from the Protocol, it will also inform the Sponsor of all adverse events as provided by current regulations.

7.2 An adverse event (hereafter "**AE**") is any untoward medical occurrence in a patient or clinical study subject administered a medicinal product and which does not necessarily have to have a causal relationship with this treatment [Dir 2001/20/EC Art 2(m)]. An adverse event can therefore be any unfavorable and unintended sign (e.g. an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a medicinal product, whether or not considered related to the medicinal product.

7.3 An Adverse Reaction (hereafter "AR") is a response to a medicinal product which is noxious and unintended [DIR 2001/83/EC Art 1(11)]1. Response in this context means that a causal relationship between a medicinal product and an adverse event is at least a reasonable possibility (see Annex IV, ICH-E2A Guideline). Adverse reactions may arise from use of the product within or outside the terms of the marketing authorisation or from occupational exposure [DIR 2001/83/EC Art 101(1)]. Conditions of use outside the marketing authorisation include off-label use, overdose, misuse, abuse and medication errors.

7.4 Any Adverse Event (non-serious and serious and including Adverse Reactions) shall be documented by the Investigator into the EDC/eCRF system as instructed by Sponsor or its designee no later than twenty

incluse le Reazioni Avverse) deve essere documentato dallo Sperimentatore principale o da un suo delegato all'interno del sistema EDC (Electronic Data Capture) /eCRF (electronic case Report Form) come da istruzioni dello Sponsor non oltre le ventiquattro ( 24) ore dopo che sia venuto a conoscenza di un Evento Avverso Serio e non oltre 5 giorni per gli Eventi avversi non seri.

Nel caso di segnalazione di decesso di un soggetto partecipante allo Studio, il Centro deve fornire allo Sponsor, UBC e al Comitato Etico tutte le informazioni aggiuntive richieste.

Verranno istituiti avvisi di notifica del sistema EDC e le informazioni saranno gestite in conformità alle relative procedure di farmacovigilanza di UBC.

**8. Diritto di recesso e risoluzione**

8.1 Lo Sponsor (agendo direttamente o tramite UBC) ha il diritto, in qualsiasi momento e per qualsiasi motivazione, di recedere dall'Accordo previa comunicazione scritta all'Istituto.

8.2 Nel caso in cui venga violato uno qualsiasi degli obblighi definiti nell'Accordo, ciascuna parte ha il diritto di recedere dal presente Accordo mediante invio di una comunicazione scritta di inadempimento nei confronti della parte inadempiente, con avvertenza esplicita di adempiere all'obbligo entro 30 giorni dal ricevimento della notifica stessa. Allo scadere di tale periodo, senza adempimento dell'obbligo dalla parte dell'inadempiente, il presente Accordo verrà automaticamente risolto.

8.3. Le Parti, ai sensi dell'art. 1373, comma secondo, c.c., si riserva il diritto di recedere dal presente Contratto in qualunque momento per giustificati motivi, mediante comunicazione scritta e con preavviso di 30 giorni da inoltrare all'Istituto/Promotore con raccomandata A.R. o PEC. Tale preavviso avrà effetto dal momento del ricevimento da parte di una delle Parti. In caso di recesso del Promotore sono comunque fatti salvi gli obblighi assunti e le spese effettuate dall'Istituto alla data della comunicazione di recesso. In particolare il Promotore liquiderà all'Istituto tutte le spese documentate e non revocabili che questo abbia

– four ( 24) hours after learning of a Serious Adverse Event, or no later than five days for non-serious Adverse Event.

For reported death of a Study subject, the Site shall supply the Sponsor, UBC and the Ethics Committee with any additional information requested.

EDC notification alerts will be set up and information handled according to the relevant UBC Pharmacovigilance procedures.

**8. Right to withdrawal and termination**

8.1 The Sponsor (acting directly or through UBC) shall have the right, at any time and for any reason to withdraw from the Agreement upon written notice to the Institution.

8.2 Each party has the right to terminate this Agreement if any of the obligations set forth in the Agreement is breached, by sending a written notice of the default to the breaching party, with the express warning to fulfil the obligation within 30 days from the receipt of the notification. After expiration of such period without fulfilment of the obligation by the breaching party, this Agreement will be automatically terminated.

8.3 The parties, pursuant to art. 1373, second paragraph, c., reserve the right to terminate this Agreement at any time for justified reasons by written notice and 30 days notice to be forwarded to the Institution/Sponsor with a registered A.R. Or PEC. Such notice shall take effect upon receipt by one of parties. In case of the withdrawal of the Sponsor, however, the obligations and expenses incurred by the Institution at the date of the notice of termination shall be kept. In particular, the Sponsor will hand over to the Institution all the documented and non-revocable expenses it has incurred in order to ensure the proper and effective execution of the Study as well as the remunerations so far

sostenuto al fine di garantire la corretta ed efficace esecuzione dello Studio, nonché i compensi sino a quel momento maturati.

Nel caso in cui venga comunicato che lo Studio è stato concluso, l'Istituto accetta di interrompere l'arruolamento dei soggetti e cessare tempestivamente la conduzione dello Studio.

8.4 In deroga agli articoli 8.1 e 8.2 di cui sopra, nel caso in cui l'Istituto violi una qualsiasi delle disposizioni del presente Accordo (compresa qualsiasi dichiarazione o garanzia), come specificato agli articoli 1 (Conduzione dello Studio), 3 (Consenso del soggetto coinvolto nello Studio), 6 (Interdizione e certificazione anticoncussione), 9 (Informazioni riservate e Proprietà intellettuale), 10 (Pubblicazione), 11 (Monitoraggio), 12 (Ispezioni normative), 13 (Responsabilità/Assicurazione) e 16 (Utilizzo del nome dello Sponsor), lo Sponsor ha il diritto di rescindere immediatamente dal presente Accordo ai sensi dell'articolo 1456 del Codice Civile italiano, mediante invio di una comunicazione scritta all'Istituto che sarà effettiva al momento del ricevimento. L'Istituto si riserva il diritto di risolvere la presente convenzione per gravi e documentate inadempienze dell'altra parte.

La presente convenzione si ritiene in ogni caso sospesa o interrotta definitivamente in caso di specifica determinazione in tal senso assunta dall'Autorità competente secondo la normativa vigente.

8.5 In caso di risoluzione dello Studio, tutto il materiale correlato allo Studio, le informazioni e i dati sotto la custodia dell'Istituto e dello Sperimentatore Principale, ad eccezione di quanto richiesto a scopo di archiviazione ai sensi delle Normative vigenti, devono essere tempestivamente restituiti allo Sponsor o a un suo designato. L'Istituto e lo Sperimentatore Principale non conserveranno alcuna copia del materiale restituito correlato allo Studio, né le Informazioni riservate restituite, ad eccezione di quanto richiesto a scopo di archiviazione ai sensi delle Normative vigenti. Nel caso in cui non sia possibile restituire qualsiasi materiale correlato allo Studio, informazioni, dati o tali Informazioni riservate, ad eccezione di quanto

matured.

If notified that the Study has ended, the Institution agrees to stop enrolling subjects and to promptly terminate conduct of the Study.

8.4 Notwithstanding articles 8.1 and 8.2 above, if the Institution breaches any of the provisions of this Agreement (including any representation or warranties), as set out in articles 1 (Study Conduct), 3 (Consent of the subject involved in the Study), 6 (Debarment and Anti- Bribery certification), 9 (Confidential Information and Intellectual Property), 10 (Publication), 11 (Monitoring), 12 (Regulatory Inspections), 13 (Liability/Insurance) and 16 (Use of the Sponsor's name), the Sponsor shall have the right to terminate this Agreement immediately pursuant to art 1456 of the Italian Civil Code, by sending written notice to the Institution effective upon receipt.
The Institution reserves the right to terminate this Agreement for serious and documented non-compliance by the other party.

This Agreement is deemed to be suspended or terminated in any event definitively in the event of a specific determination by the competent authority in accordance with current legislation.

8.5 Upon termination of the Study, all Study-related material, information and data in the custody of the Institution and Principal Investigator, except as required for archiving purposes under the Applicable Regulations, shall be promptly returned to the Sponsor or designee. The Institution and Principal Investigator will not keep any copies of the returned Study-related material, information and data, nor of the returned Confidential Information, except as required for archiving purposes under Applicable Regulations. If it is not possible to return any of such Study-related material, information, data or any of such Confidential Information, then except as required for archiving purposes under Applicable Regulations, the Institution and Principal Investigator will destroy that Study-related material, information, data or

richiesto a scopo di archiviazione ai sensi delle Normative vigenti, l'Istituto e lo Sperimentatore Principale distruggeranno tale materiale correlato allo Studio, le informazioni, i dati o le Informazioni riservate e dovranno confermare tempestivamente e per iscritto tale distruzione allo Sponsor.

## 9. Informazioni riservate

9.1 Il termine "**Informazioni riservate**" indica (i) qualsiasi informazione non pubblica fornita da o per conto dello Sponsor in relazione allo Studio e (ii) i Dati dello studio (come definito all'Articolo 10). Durante lo Studio e per un periodo di dieci (10) anni dopo il completamento dello Studio, l'Istituto non dovrà (a) pubblicare, diffondere o altrimenti divulgare, fornire o rendere disponibile a terze parti qualsiasi Informazione Riservata; (b) utilizzare qualsiasi Informazione Riservata al di fuori della conduzione dello Studio; o (c) pubblicare o presentare i Dati dello Studio, se non in conformità all'Articolo 12 di seguito. Questi obblighi di non divulgazione e non utilizzo non troveranno applicazione in alcuna parte delle Informazioni Riservate per le quali l'Istituto è in grado di dimostrare, mediante una valida prova, che l'informazione: 1) sia o sia diventata di dominio pubblico per motivi non imputabili all'Istituto; 2) sia stata divulgata all'Istituto da una terza parte legalmente autorizzata a rendere note tali informazioni; o 3) sia già nota all'Istituto per cause diverse dalla violazione di un qualsiasi obbligo legale da parte dell'Istituto. Se l'autorità governativa o il tribunale competente richiedono all'Istituto di divulgare qualsiasi Informazione riservata, l'Istituto deve assecondare questa richiesta e farà il possibile affinché A) tale divulgazione sia soggetta a tutta la protezione vigente disponibile per documenti simili; B) l'Istituto provveda affinché ne sia data comunicazione allo Sponsor nel più breve tempo possibile

9.2 Nessuna disposizione del presente Accordo, o Informazione riservata fornita dallo Sponsor, verrà interpretata in modo da conferire all'Istituto eventuali diritti, titoli, interessi in o proprietà di qualsiasi Informazione Riservata.

## 10. Case Report Form e Dati dello studio

10.1 L'Istituto accetta, per tutti i soggetti

Confidential Information and shall promptly confirm in writing such destruction to the Sponsor.

## 9. Confidential Information

9.1 "**Confidential Information**" means (i) any non-public information provided by or on behalf of the Sponsor in connection with the Study, and (ii) the Study Data (as defined in Article 10). During the Study and for a period of ten (10) years after completion of the Study, the Institution will not (a) publish, disseminate or otherwise disclose, deliver or make available to any third party any Confidential Information; (b) make use of any Confidential Information other than in the conduct of the Study; or (c) publish or present Study Data, except in accordance with Article 12 below. These obligations of non-disclosure and non-use shall not apply to any portion of Confidential Information that the Institution can demonstrate, by competent proof: 1) is or becomes publicly available through no fault of the Institution; 2) is disclosed to the Institution by a third party legally entitled to disclose such information; or 3) is already known to the Institution other than as a result of the Institution's breach of any legal obligation. If the Institution is required by a governmental authority or by order of a competent court to disclose any Confidential Information, the Institution may do so and will do as much as possible provided that A) such disclosure is subject to all applicable protection available for like document; B) the Institute shall ensure that it is communicated to the Sponsor in the shortest possible time ;

9.2 Nothing in this Agreement, or in the furnishing of Confidential Information by the Sponsor, will be construed as giving the Institution any right, title, interest in or ownership of any Confidential Information.

## 10. Case Report Forms and Study Data

10.1 The Institution agrees, for all subjects

partecipanti allo Studio, di compilare in modo tempestivo e accurato tutte le schede di raccolta dati richiesti per lo Studio nella forma e/o supporto elettronico fornito o specificato dallo Sponsor o dal suo designato di seguito indicato con "**EDC (Electronic Data capture)**" o "**eCRF (electronic Case Report Form)**" e di correggere prontamente gli eventuali errori riscontrati nelle EDC e di rendere i documenti disponibili allo Sponsor per ulteriori verifiche. L'Istituto, in conformità alle Normative vigenti e al Protocollo e alle pratiche abituali dell'Istituto, conserverà e preparerà i documenti completi e oggettivamente corretti e la documentazione del lavoro svolto ai sensi dei termini del presente Accordo (di seguito indicati con "**Dati dello Studio**"). L'Istituto fornirà allo Sponsor tutti i Dati provenienti dallo Studio. Le EDC e i Dati dello Studio completati sono di proprietà dello Sponsor, soggetti ai diritti di pubblicazione dell'Istituto ai sensi dell'Articolo 12 di seguito. Per chiarezza, le cartelle cliniche dei soggetti non sono incluse nei Dati dello Studio.

L'Istituzione prenderà opportune e ragionevoli precauzioni incluso il backup periodico di file del computer, per evitare la perdita o la modifica di tutti i Dati di Studio che non sono stati inseriti nello EDC dello Studio.

10.2 L'Istituto accetterà, e provvederà affinché lo Sperimentatore Principale accetti, in ogni momento di:

(a) rispettare tutte la legislazione applicabile per quanto riguarda la raccolta, il trattamento, l'utilizzo e la divulgazione dei Dati dello Studio;

(b) raccogliere ed elaborare i Dati dello Studio esclusivamente in conformità al Protocollo e solo per lo Studio;

(c) inserire tutti i Dati dello Studio all'interno del sistema EDC in base al Protocollo e/o come da istruzioni da parte dello Sponsor o di un suo designato a seconda dei casi;

(d) non divulgare i Dati dello Studio a terze parti senza il previo consenso scritto dello Sponsor, se non in conformità all'Accordo. Il Centro dello Studio, per quanto possibile, informerà lo Sponsor prima di ottemperare a qualsiasi richiesta di informazione e rispetterà tutte le indicazioni ragionevoli dello Sponsor per quanto riguarda tale informazione;

participating in the Study, to promptly and accurately complete all case report forms required for the Study in the form and/or electronic medium supplied or specified by Sponsor or its designee (hereafter, the "**EDC**") and to promptly correct any errors to the EDC and make the corrected EDC and supporting records available to Sponsor for further verification. The Institution will, in accordance with Applicable Regulations and the Protocol, and in accordance with the Institution's usual practices, keep and prepare complete and factually correct records, and documentation of the work carried out under the terms of this Agreement (hereafter, the "**Study Data**"). The Institution will provide the Sponsor with all the Data from the Study. The completed EDC and the Study Data are the property of Sponsor, subject to the Institution's publication rights under Article 12 below. For clarity, subjects' medical records are not included in Study Data.

The Institution will take reasonable and customary precautions, including periodic backup of computer files, to prevent the loss or alteration of any Study Data held and not entered into the study EDC.

10.2 The Institution agrees ,and shall procure that the Principal Investigator shall agree, at all times:

(a) to comply with all Applicable Regulations with respect to the collection, processing, use and disclosure of Study Data;

(b) to collect and process Study Data only in accordance with the Protocol and only for the Study;

(c) to capture all Study Data into the EDC system as per the Protocol and / or instructed by Sponsor or its designee as the case may be;

(d) not to disclose Study Data to any third party without the prior written consent of Sponsor except in accordance with the Agreement. Study Site will, wherever possible, notify Sponsor prior to complying with any request for disclosure and shall comply with all reasonable directions of Sponsor with respect to such disclosure;

(e) ad eccezione di quanto richiesto dalla Legislazione, non possono essere trasferiti Dati dello Studio al di fuori dell'EEA senza il consenso dello Sponsor

(f) garantire che tutti i Dati dello Studio siano accurati e mantenuti aggiornati e che quelli inesatti o incompleti vengano corretti e completati;

(g) rendere anonimi i Dati dello Studio nel caso in cui fosse richiesto in forma scritta dallo Sponsor o da un suo designato;

(h) informare tempestivamente lo Sponsor (e in ogni caso entro cinque (5) giorni dal ricevimento) di ogni comunicazione ricevuta da un soggetto e relativa ai diritti di accesso del soggetto; e

(i) garantire che vengano adottate tutte le misure specifiche (senza alcuna limitazione) nel Protocollo al fine di proteggere i Dati dello Studio da distruzione accidentale o illecita, perdita o danneggiamento, alterazione e ogni altro tipo di divulgazione o accesso non autorizzati e da tutte le altre forme di trattamento non autorizzate.

10.3 L'Istituto si impegna a rispettare i propri obblighi (se del caso) ai sensi della Legislazione Italiana vigenti in modo da informare qualsiasi Autorità di controllo o competente riguardo alle attività di raccolta, utilizzo, conservazione o trattamento nell'ambito del presente Accordo.

## 11. Proprietà intellettuale

11.1 Tutti i materiali, dati, informazioni, idee, invenzioni e suggerimenti di qualsiasi genere, eseguiti o sviluppati dall'Istituto o dal Personale dello Studio, singolarmente o in team, durante la conduzione dello Studio (di seguito indicata con "**Proprietà intellettuale**") saranno e rimarranno in ogni momento, nella misura massima consentita dalla legge, di unica ed esclusiva proprietà dello Sponsor e con la presente vengono assegnati dall'Istituto allo Sponsor. La Proprietà intellettuale verrà tempestivamente trasferita per iscritto allo Sponsor. Lo Sponsor ha il diritto, tra l'altro, di sfruttare, dal punto di vista economico e scientifico, tutta la Proprietà intellettuale e i risultati dello Studio.

(e) except as required by Applicable Regulations, not to transfer Study Data outside the EEA without the consent of Sponsor;

(f) to ensure that all Study Data are accurate and kept up to date and that Study Data that are inaccurate or incomplete are corrected and completed;

(g) to anonymize the Study Data if requested in writing by Sponsor or its designee;

(h) to notify Sponsor promptly (and in any event within five (5) days of receipt) of any communication received from a subject relating to subject access rights; and

(i) to ensure that all measures specified (without limitation) in the Protocol are taken to protect Study Data against accidental or unlawful destruction, loss or damage, alteration, and against all unauthorized disclosure or access and all other unauthorized forms of processing.

10.3 The Institution undertakes to comply with its obligations (if any) under Applicable Regulations to notify any applicable supervisory or Competent Authority of its collection, use, storage or processing activities under this Agreement.

## 11. Intellectual Property

11.1 All material, data, information, ideas, inventions and suggestions of any kind made or developed by the Institution or any Study Personnel, alone or jointly with others, during the conduct of the Study (hereafter "**Intellectual Property**") will be and remain at all times to the fullest extent permitted by law the sole and exclusive property of the Sponsor and are hereby assigned by the Institution to the Sponsor. Intellectual Property will be promptly disclosed by written means to Sponsor. The Sponsor has the right, inter alia, to exploit, from an economic and scientific point of view, all Intellectual Property and results of the Study.

11.2 All Intellectual Property is hereby deemed to be the Sponsor's Confidential

11.2 Con la presente, ogni Proprietà intellettuale deve essere considerata come un'Informazione Riservata dello Sponsor. L'Istituto accetta di non divulgare né utilizzare i risultati dello Studio brevettabili fino a quando i diritti siano stati ottenuti dallo Sponsor.

## 12. Pubblicazioni

12.1 L'Istituto riconosce che un comitato direttivo composto da medici con esperienza in varie aree terapeutiche è stato istituito dallo Sponsor/UBC allo scopo di coordinare e sovrintendere lo Studio (di seguito indicato con "**Comitato Direttivo**"). Il Comitato Direttivo stabilirà e diffonderà un piano di pubblicazione per lo Studio (di seguito indicato con "**Piano di Pubblicazione**") nei confronti dei centri partecipanti allo Studio stesso. Il Piano di pubblicazione non dovrà ostacolare in modo irragionevole la pubblicazione di qualsiasi risultato derivante dallo Studio . Prima di essere presentate per la pubblicazione o la presentazione, tutte le pubblicazioni basate sullo Studio necessiteranno di un'approvazione da parte del Comitato Direttivo.

12.2 Collaborando con lo Sponsor e gli sperimentatori che partecipano allo Studio , il Comitato Direttivo coordinerà e produrrà la prima pubblicazione sullo Studio basata su tutti i dati e i risultati derivanti dall'intero Studio in questione (di seguito indicato con "**Pubblicazione primaria**"). Successivamente l'Istituto e/o lo Sperimentatore Principale possono divulgare pubblicamente i risultati dello Studio in conformità al Piano di pubblicazione e subordinato a (a) e (b) di seguito:

(a) In seguito alla divulgazione della Pubblicazione Primaria, nel caso in cui l'Istituto e/o lo Sperimentatore Principale desiderino preparare tale presentazione o sottomettere una richiesta di pubblicazione, l'Istituto e/o lo Sperimentatore Principale devono dapprima sottoporre tutti questi materiali allo Sponsor con almeno sessanta (60) giorni di preavviso rispetto alla data proposta per tale presentazione o

Information. The Institution agrees to neither disclose nor use any patentable Study results until the rights have been secured by the Sponsor.

## 12. Publications

12.1 The Institution acknowledges that a steering committee comprised of physicians with expertise in various disease areas has been established by Sponsor/UBC for the purpose of coordinating and overseeing the Study (hereafter the "**Steering Committee**"). The Steering Committee will establish and disseminate to the sites participating on the Study a publication plan for the Clinical Research Study (hereafter the "**Publication Plan**"). The Publication plan will not unreasonably obstruct publication of any results based in the Study. All publications bases on the Study will need approval of the Steering Committee prior to being submitted for publication or presentation.

12.2 Working with the Sponsor and the investigators participating in the Study, the Steering Committee will coordinate and produce the first publication on the Study based on all the data and results from the entire Clinical Research Study ( hereafter the "**Primary Publication").** Thereafter the Institution and/ or the Principal Investigator may publicly disclose or publish its results of the Study in accordance with the Publication plan and subject to (a) and (b) below:

(a) Following publication of the Primary Publication if either the Institution and/or the Principal Investigator wishes to make such a presentation or a submission for publication, the Institution and/or the Principal Investigator must first submit all such materials to the Sponsor at least sixty (60) days prior to the date on which such presentation or submission is proposed to be made ( hereafter the "**Review Period**")

sottomissione (di seguito indicata con "**Periodo di Revisione**")

(b) L'Istituto e lo Sperimentatore Principale terranno in debita considerazione tutti i commenti ricevuti dalla Sponsor e/o dal Comitato Direttivo in merito a tale presentazione o sottomissione. L'Istituto e/o lo Sperimentatore Principale ritarderanno la presentazione o la sottomissione per massimo novanta (90) giorni aggiuntivi nel caso in cui, in seguito alla loro revisione ed entro i primi sessanta giorni, lo Sponsor determini e informi in modo ragionevole l'Istituto e/o lo Sperimentatore Principale che la presentazione o la sottomissione contengono del materiale brevettabile e/o Informazioni Riservate. Senza il previo consenso scritto dello Sponsor, in nessun caso l'Istituto o lo Sperimentatore Principale pubblicheranno qualsiasi Informazione Riservata dello Sponsor.

## 13. Monitoraggio

Lo Studio verrà monitorato da un monitor di UBC. L'Istituto accetterà e provvederà affinché lo Sperimentatore Principale accetti di riesaminare personalmente tutte le CRF e/o eCRF per garantire la completezza e l'accuratezza. Lo Sponsor e i suoi designati hanno il diritto, in qualsiasi ragionevole momento concordato con lo Sperimentatore Principale, (i) di esaminare il Centro dello Studio, (ii) di riesaminare e monitorare tutte le cartelle cliniche, i report e le informazioni oggetto di Studio, in presenza dello Sperimentatore Principale o di un suo delegato autorizzato, e per assicurarsi che l'Istituto stia conducendo lo Studio in conformità al Protocollo e a tutte le Normative vigenti.

## 14. Ispezioni regolatorie

14.1 Il presente Studio può essere ispezionato dallo Sponsor o dai suoi designati. Nel caso in cui un'Autorità Competente richieda l'accesso ai documenti dell'Istituto e/o dello Sperimentatore Principale, alle strutture e/o al personale o in caso di un'ispezione non annunciata, comunque relativa allo Studio, l'Istituto provvederà affinché lo Sperimentatore

(b) Each of the Institution and the Principal Investigator will give due consideration to all comments received from the Sponsor and/or the Steering Committee on such presentation or submission. The Institution and/or the Principal Investigator will delay the presentation or submission for up to ninety (90) additional days if, upon review of the presentation or submission, the Sponsor reasonably determines and notifies the Institution and/or the Principal Investigator within the initial sixty day period that the presentation or submission contains patentable material and/or Confidential Information. In no event may the Institution or the Principal Investigator publish any Confidential Information of Sponsor without the Sponsor's prior written consent.

## 13. Monitoring

The Study will be monitored by a UBC monitor. The Institution shall procure that the Principal Investigator shall agree to personally review all CRFs and/or eCRFs to assure completeness and accuracy. The Sponsor and its designees shall have the right, at any reasonable time agreed with Principal Investigator, (i) to examine the clinical Charts, (ii) to review and monitor all Study subject charts, reports and information in presence of Principal Investigator or authorized designee and (iii) to ensure that the Institution is conducting the Study in compliance with the Protocol and all Applicable Regulations.

## 14. Regulatory inspections

14.1 This Study may be audited by the Sponsor or its designees. If any Competent Authority requests access to the Institution's and/or the Principal Investigator's records, facilities and/or personnel, or conducts an unannounced inspection, in each case relating to the Study, then the Institution shall, and shall procure that the Principal Investigator shall, promptly notify the Sponsor or its designee by telephone

Principale ne dia comunicazione telefonica tempestiva, seguita da conferma scritta, allo Sponsor o a un suo designato. Lo Sponsor, o un suo designato, avrà il diritto, ma non l'obbligo, di essere presente a qualsiasi verifica o ispezione condotta da un'Autorità Competente che sia correlata allo Studio e, ove vi sia tempo sufficiente, di condurre una verifica pre-ispezione. L'Istituto fornirà e provvederà affinché lo Sperimentatore Principale fornisca tempestivamente allo Sponsor o a un suo designato le copie di tutte le comunicazioni intercorse tra l'Istituto e/o lo Sperimentatore Principale e un'Autorità Competente relativa allo Studio. Laddove l'Istituto e/o lo Sperimentatore Principale siano tenuti o desiderino rispondere a tali comunicazioni, l'Istituto fornirà e provvederà affinché lo Sperimentatore Principale fornisca allo Sponsor o a un suo designato una copia di tale comunicazione e la risposta proposta da parte dell'Istituto e/o dello Sperimentatore Principale con un anticipo sufficiente rispetto alla data prevista per l'invio di tale risposta, al fine di consentire allo Sponsor di riesaminare e commentare la risposta in questione. Nella misura consentita dalla legge, l'Istituto integrerà e provvederà affinché lo Sperimentatore Principale integri i commenti dello Sponsor in tale risposta prima che questa venga inviata.

**15. Responsabilità/Assicurazione**

15.1 Per questo Studio, lo Sponsor non offre una copertura assicurativa poiché si tratta di uno studio osservazionale senza procedure diagnostiche e/o terapeutiche che possano discostarsi dalla normale pratica clinica.

15.2 L'Istituto e i suoi rappresentanti accettano di informare tempestivamente per iscritto UBC e lo Sponsor riguardo a qualsiasi richiesta di risarcimento da parte di terzi in relazione allo Studio e di cooperare pienamente nella gestione della stessa.

**16. Assistenza finanziaria**

16.1. Lo Sponsor, direttamente o tramite UBC, corrisponderà a favore dell'Istituto una somma pari a 13.644,00 Euro (più IVA se applicabile), per ogni soggetto completo e valutato (come

followed by written confirmation. The Sponsor or its designee will have the right, but not the obligation, to be present at any audit or inspection by a Competent Authority that relates to the Study, and where time permits, to conduct a pre-inspection audit. The Institution shall, and shall procure that the Principal Investigator shall, promptly provide the Sponsor or its designee with copies of all communications between the Institution and/or the Principal Investigator and a Competent Authority relating to the Study. Where the Institution and/or the Principal Investigator is required or intends to respond to any such communication, the Institution shall, and shall procure that the Principal Investigator shall, provide the Sponsor or its designee with a copy of such communication and the Institution's and/or the Principal Investigator's proposed response sufficiently in advance of the date that such response is to be submitted, in order to permit the Sponsor to review and comment upon such response. To the extent permitted by law, the Institution shall, and shall procure that the Principal Investigator shall, incorporate all such comments from Sponsor into such response prior to submission.

**15. Liability/Insurance**

15.1 Insurance coverage is not provided by the Sponsor for this Study because it is an observational study with no diagnostic and/ or therapeutic procedures that may depart from the normal clinical practice.

15.2 The Institution and its representatives agree to promptly notify UBC and Sponsor in writing of any third party claim in relation to the Study and to fully cooperate in the handling of the same.

**16. Financial Support**

16.1. The Sponsor, either directly or through UBC, will pay to the Institution a sum of 13.644,00 Euros plus VAT if applicable), for each complete and evaluated subject (as defined in Article 16.5 below), in accordance with the schedule of payment in the Exhibit A. Such fee is considered for covering costs incurred by Institution in relation to the

definito all'Articolo 16.5 di seguito), in conformità al programma di pagamento nell'Allegato B. Tale quota è considerata per coprire i costi sostenuti dall'Istituto in relazione ai servizi prestati nell'ambito del presente Accordo.
Trattandosi di uno Studio che non prevede un limite di tempo, tale quota coprirà i costi relativi ai primi 15 anni di attività dello Studio. Al termine dei 15 anni le Parti concorderanno un eventuale proroga tramite un Accordo scritto.
Il versamento di tale somma all'Istituto è un rimborso adeguato e valido dell'obbligo dello Sponsor al pagamento dello stesso.
Lo Sponsor, tramite UBC, pagherà all'Istituto, successivamente all'attivazione del Centro dello Studio, una quota di avvio Studio di 451 Euro (che copre senza limitazione, la revisione del protocollo, il completamento del(dei) questionario(i) di fattibilità, il lavoro di supporto fornito dall'Istituto per la presentazione della documentazione al Comitato Etico, la raccolta dei documenti regolatori, di qualifica del centro e le attività di attivazione)

16.2 L'Istituto non si servirà dei servizi di, o subappalterà i relativi obblighi a, terze parti in relazione alla fornitura dei servizi ai sensi del presente Accordo senza il previo consenso scritto dello Sponsor e soggetto a qualsiasi condizione che lo Sponsor possa, a propria esclusiva discrezione, sollevare nei confronti di tale consenso. La relazione con eventuali terze parti designate dall'Istituto per la conduzione delle mansioni correlate allo Studio sarà gestita dall'Istituto, che sarà inoltre responsabile dei relativi pagamenti, senza alcuna richiesta di fondi da parte dello Sponsor. Inoltre, l'Istituto rimarrà responsabile per le prestazioni di ciascuna delle suddette terze parti.

16.3 Le Parti dichiarano che i compensi forniti ai sensi dei termini del presente Accordo rappresentano il valore equo di mercato, rispettano tutte le leggi e le normative, sono in linea con gli importi previsti per servizi simili nell'area geografica dell'Istituto, sono stati negoziati in condizione di libera concorrenza tra le parti e non sono stati determinati in alcuna maniera in relazione a oppure concessi in cambio di, qualsiasi accordo implicito o esplicito allo scopo di influenzare favorevolmente le decisioni relative ai prodotti del Promotore, o al valore o volume di affari generato tra le parti, e che i servizi da prestare

services performed under this Agreement.
Since this is a study that does not include a time limit, this fee will cover the costs of the first 15 years of the Study's activity. At the end of 15 years, the Parties agree to extend the Agreement by written agreement.
Payment of any such sum to the Institution shall be a good and valid discharge of the Sponsor's obligation to pay the same.

Sponsor, through UBC, will pay to the Institution, after activating the Study Center, a 451 Euro Study Startup Fee (which covers, without limitation, the revision of the protocol, the completion of the questionnaire (s) of Feasibility, work of support provided by Institution for pre submission of documents to Ethics Committee, collection of regulatory documents, center qualification and activation activities)

16.2 The Institution shall not use the services of, or subcontract its obligations to, any third party in relation to the provision of the services under this Agreement without the prior written consent of the Sponsor and subject to any conditions which the Sponsor may at its sole discretion attach to such consent. The relationship with any other third party designated by the Institution for the performance of tasks related to the Study will be managed by the Institution, who will also be liable for related payment, without any further request of funds from the Sponsor. Further, the Institution will remain liable for each such third party's performance.

16.3 The Parties represent that the compensation provided under the terms of this Agreement represents fair market value, complies with applicable laws and regulations, is consistent with fees charged for similar services in the Institution 's geographical area, has been negotiated at arm's length transactions and has not been determined in any manner with regard to, or has been given in exchange for, any implicit or explicit agreement to provide favorable procurement decisions with regard to the Sponsor's products, or to the value or volume of any business generated between the parties, and that the services to be performed under this Agreement do not and will not involve the counseling or promotion of a

ai sensi del presente Accordo non prevedono e non prevedranno la consulenza o la promozione di un accordo commerciale o di qualsiasi altra attività che violi la legge.

16.4 I suddetti compensi sono importi netti. Lo Sponsor corrisponderà gli importi per il compenso entro 30 giorni dalla ricezione di una fattura valida, corretta e non contestata secondo il processo di fatturazione seguente.

UBC, che agisce per conto dello Sponsor, preparerà delle richieste di emissione fattura sulla base delle visite riportate sulle eCRF o dei servizi resi in un determinato periodo. UBC invierà tali richieste di emissione fattura con cadenza trimestrale all'Istituto via mail al seguente indirizzo: ufficio.sperimentazione@aob.it e l'Istituto provvederà ad emettere regolare fattura che invierà a UBC all'indirizzo indicato di seguito. Le fatture verranno indirizzate allo Sponsor in qualità di destinatario dei servizi forniti dal Centro dello Studio.

16.5 Un "soggetto completo e valutabile" come indicato nell'Articolo 16.1 del presente Accordo, viene definito nel seguente modo:

i. il soggetto ha firmato un modulo di consenso informato ed esplicito che è stato ottenuto e che riporta le disposizioni come garantito e dichiarato all'Articolo 3;

ii. il soggetto è stato incluso nello Studio in conformità ai relativi criteri di inclusione/esclusione;

iii. tutte le visite sono state eseguite in conformità al Protocollo e alla Normativa vigente;

iv. tutti i dati relativi al soggetto sono documentati in modo accurato e completo; ed

v. è stato inviato allo Sponsor una eCRF completa in relazione al soggetto.

business arrangement or other activity that violates any law.

16.4 The above mentioned compensation rates are net amounts. The Sponsor will pay the compensation rates within 30 days following receipt of a valid, proper and undisputed invoice following the invoice process below.

UBC, acting on behalf of the Sponsor, will prepare the request for invoice on the basis of the reported visits on the eCRFs or services rendered in a specific period.. UBC, will send the prepared request of invoice quarterly to the Institution by email to the email address: ufficio.sperimentazione@aob.it and the Institution will prepare an invoice that will be sent back to UBC to the address provided below. The invoice will be addressed to the Sponsor as the recipient of the services being provided by the Study Site.

16 .5 A "complete and evaluable subject" as referred to in article 16.1 of this Agreement is defined as follows:

i. the subject has signed an explicit and informed consent form which has been obtained and contains the matters as warranted and represented in Article 3;

ii. the subject has been included in the Study according to the relevant inclusion/exclusion criteria;

iii. all visits have been performed according to the Protocol and the Applicable Regulations;

iv. all data in relation to the subject is documented in an accurate and complete manner; and

v. a complete eCRF in relation to the subject has been submitted to the Sponsor.

16.6 All payments will be made by or on behalf of the Sponsor to the Institution quarterly, and only for work actually

16.6 Tutti i pagamenti verranno versati da o per conto dello Sponsor a favore dell'Istituto con periodicità trimestrale ed esclusivamente per le attività effettivamente svolte, come verificato dal ricevimento di eCRF dallo Sponsor. Per i pazienti che termineranno lo studio prima di quanto previsto dal Protocollo, lo Sponsor, tramite UBC, riconoscerà all'Istituto una quota proporzionalmente calcolata sulla base delle visite effettivamente eseguite da ciascun paziente, secondo l'allegato B sotto riportato
Una volta effettuati i pagamenti, se dovesse emergere la possibilità che le visite effettuate per un qualsiasi soggetto arruolato, non siano state condotte in conformità con le normative vigenti e con il protocollo da parte dello Sperimentatore o da persona da lui delegata , l'istituto sarà tenuto a rimborsare i pagamenti effettuati da o per conto dello Sponsor relativi alle visite ritenute non conformi alle Normative e al protocollo di studio

Lo Studio non richiede di eseguire alcuna procedura al di là della normale pratica clinica. Pertanto, lo Sponsor non sosterrà pagamenti per le procedure non di Studio che si discostano dalla normale pratica clinica.

16.7 Il pagamento finale dello Studio verrà effettuato da o per conto dello Sponsor dopo la risoluzione di tutte le queries e l'accettazione finale di eCRFs (e restituzione di tutti i documenti dello Studio), da o per conto dello Sponsor.

16.8 Il compenso del Comitato Etico non è incluso nel contributo per soggetto e dovrà essere corrisposto separatamente dallo Sponsor o da un suo designato.

Lo Sponsor indicherà a UBC di corrispondere tutti questi pagamenti per suo conto.

Le fatture devono essere inviate al UBC al seguente indirizzo:

**UBC Late Stage (UK) Limited**
**All'attenzione di: Team LOWER**
**Indirizzo: 26-28 Hammersmith Grove, W6 7HA Londra, Regno Unito**

performed, as verified to the satisfaction of the Sponsor's receipt of eCRFs. For patients who will terminate the Study prior to what is foreseen in the Protocol, the Sponsor, through UBC, will pay to the Institution a fee proportionally calculated on the basis of the visits actually performed by each patient according to Exhibit B below. Once payments have been made, if there should be the possibility that visits made for any enrolled patient were not conducted in accordance with the applicable laws and with the Protocol by the Investigator or by a person delegated by him, the institution will be required to reimburse the payments made by or on behalf of the Sponsor for visits deemed not to comply with the Regulations and the Study Protocol.

The Study does not require performance of any procedure beyond the normal clinical practice. Therefore the Sponsor will not assume payment for non- Study procedures deviating from the normal clinical practice.

16.7 The Study final payment will be made by Sponsor or on behalf of the Sponsor after resolution of all queries upon the final review and acceptance of eCRFs (and return of all Study documents), by or on behalf of the Sponsor.

16.8 The Ethics Committee fee is not included in the per subject grant and will be paid separately by the Sponsor or its designee.

The Sponsor will instruct UBC to make all such payments on its behalf.

Invoices shall be submitted to UBC at the following address:

**UBC Late Stage (UK) Limited**
**Attention: LOWER Study Team**
**Address: 26-28 Hammersmith Grove, W6 7HA London, United Kingdom**

All costs must be invoiced within two months of termination of the Study to ensure payment.

Payments will be made to the Institution's

Tutti i costi devono essere fatturati entro due mesi dalla conclusione dello Studio al fine di garantire il pagamento.

I pagamenti verranno corrisposti al conto bancario dell'Istituto:

**Nome del titolare del conto: Azienda Ospedaliera G. Brotzu**
**Numero di conto: 000070188763**
**Nome e indirizzo della banca: Banco di Sardegna Agenzia n. 11, via Bonaria 11, Cagliari**
**IBAN: IT46C0101504800000070188763**
**SWIFT BPMOIT22XXX**
**Codice fiscale: 02315520920**

16.9 Nel caso avvengano modifiche tecniche ai dettagli del pagamento, non sarà necessaria alcune modifica all'accordo, purché UBC sia informata in merito a tali modifiche in forma scritta.

## 17. Contraente indipendente

L'Istituto è consapevole di agire in qualità di contraente indipendente ai sensi del presente Accordo, e non di dipendente o agente dello Sponsor o di UBC, e di non avere la possibilità di vincolare legalmente lo Sponsor o UBC a qualsiasi tipo di obbligo.

## 18. Utilizzo del nome dello Sponsor

L'Istituto o lo Sperimentatore Principale non possono rilasciare alcun comunicato stampa relativo allo Studio, senza il previo consenso scritto dello Sponsor. L'Istituto provvederà affinché lo Sperimentatore Principale agisca conformemente al presente articolo. Durante e dopo lo Studio, l'Istituto e/o lo Sperimentatore Principale potrebbero ricevere domande da parte di reporter o analisti finanziari. L'Istituto consulterà e provvederà affinché lo Sperimentatore Principale consulti lo Sponsor prima di rispondere a qualsiasi domanda. L'Istituto non utilizzerà e provvederà affinché lo Sperimentatore Principale non utilizzi il nome

bank account:

**Name Account holder: Azienda Ospedaliera G. Brotzu**
**Account No.**
**Name and Address of the Bank: Banco di Sardegna Agenzia n. 11, via Bonaria 11, Cagliari**
**IBAN: IT46C0101504800000070188763**
**SWIFT: BPMOIT22XXX**
**Tax number: 02315520920**

16.9 If technical changes are made to payment details, no modification to the agreement will be required provided that UBC shall be notified regarding any such changes in written form.

## 17. Independent contractor

The Institution understands that it is acting in the capacity of an independent contractor under this Agreement, and not as an employee or agent of the Sponsor or UBC, and without the capacity to legally bind the Sponsor or UBC to any obligation whatsoever.

## 18. Use of the Sponsor's name

No press statements by the Institution or the Principal Investigator regarding the Study may be released without the prior written consent of the Sponsor. The Institution shall procure that the Principal Investigator shall comply with this article. During and after the Study, the Institution and/or the Principal Investigator may receive inquiries from reporters or financial analysts. The Institution shall, and shall procure that the Principal Investigator shall, confer with the Sponsor before responding to any such inquiry. The Institution shall not, and shall procure that the Principal Investigator shall not, use the name of the Sponsor or of UBC or any of their employees, contractors or agents in any advertising or sales promotional material or in any publication without such party's prior written consent.

## 19. Miscellaneous

dello Sponsor o di UBC o di uno qualsiasi dei suoi dipendenti, contraenti o agenti in qualunque tipo di materiale pubblicitario o promozionale o in qualsiasi altra pubblicazione senza il previo consenso scritto della suddetta parte.

**19. Varie**

19.1 Il presente Accordo sarà vincolante tra le parti, i rispettivi rappresentanti legali, i successori e gli assegnatari e sostituisce tutte le precedenti trattative, dichiarazioni o tutti i precedenti accordi, scritti o orali, relativi all'oggetto in questione.

19.2 Il presente Accordo non può essere ceduto dall'Istituto senza il previo consenso scritto da parte dello Sponsor. Lo Sponsor può cedere, in tutto o in parte, in termini di legge o altrimenti, i propri diritti o obblighi ai sensi del presente Accordo e l'Istituto, con la presente, acconsente a tale cessione a favore di un'affiliata o, in caso di fusione, alla vendita o al trasferimento di sostanzialmente tutti i beni ai quali si riferisce il presente Accordo.

L'Istituto accetta che UBC stipuli e firmi il presente Accordo in nome e per conto dello Sponsor, in qualità di agente dello Sponsor. Lo Sponsor può, in qualsiasi momento e previa comunicazione scritta all'Istituto, prendere in carico i compiti ed espletare le funzioni di obblighi e diritti di UBC ai sensi del presente Accordo oppure sostituire UBC con un altro contraente indipendente. A titolo di chiarimento, qualsiasi assunzione di obblighi e diritti di UBC ai sensi del presente Accordo, da parte dello Sponsor o di un altro contraente indipendente, avverrà a partire dalla data di entrata in vigore di tale comunicazione scritta.

19.3 L'Istituto riconosce che lo Sponsor è tenuto a rispettare le leggi sulla divulgazione degli Stati Uniti e dell'Unione Europea e determinate politiche di trasparenza che disciplinano le sue attività, inclusa la fornitura di relazioni al governo degli Stati Uniti e al pubblico riguardo alle relazioni finanziarie o di altro tipo con gli operatori sanitari. L'Istituto accetta che lo Sponsor può, a sua esclusiva discrezione, divulgare informazioni relative al presente Accordo e allo Studio, incluse quelle in materia di eventuali trasferimenti di valore ai

19.1 This Agreement shall be binding between the Parties, their legal representatives, successors and assignees, and supersedes all prior negotiations, representations or agreements, either written or oral, regarding this subject matter.

19.2 This Agreement may not be assigned by the Institution without the prior written consent of the Sponsor. The Sponsor may assign its rights or obligations under this Agreement, in whole or in part, by operation of law or otherwise, and the Institution hereby consents to such assignment by the Sponsor to an affiliate or in the event of a merger, sale or transfer of substantially all the assets to which this Agreement relates.

The Institution accepts that UBC enters into and signs this Agreement in the name of, and for and on behalf of the Sponsor, as the Sponsor's agent. The Sponsor may at any time and upon written notice to the Institution, assume the duties and functions the obligations and rights of UBC under this Agreement or substitute UBC with another independent contractor. For avoidance of doubt, any assumption of the obligations and rights of UBC under this Agreement by the Sponsor or another independent contractor will be from and after the effective date of such written notice.

19.3 The Institution acknowledges that the Sponsor is required to abide by applicable US and EU disclosure laws and certain transparency policies governing its activities including providing reports to the U.S. government and to the public concerning financial or other relationships with health care providers. The Institution agrees that the Sponsor may, in its sole discretion, disclose information about this Agreement and about the Study, including relating to any transfers of value pursuant to this Agreement. The Institution agrees to supply information reasonably requested by the Sponsor for disclosure purposes. To the extent that the Institution or the Principal Investigator is independently obligated to disclose specific information concerning the Study, including relating to transfers of value from the Sponsor pursuant to this Agreement, the Institution will, and will procure that the Principal Investigator will,

sensi del presente Accordo. L'Istituto accetta di fornire informazioni ragionevolmente richieste dallo Sponsor per scopi informativi. Nella misura in cui l'Istituto o lo Sperimentatore Principale siano obbligati in modo indipendente a divulgare informazioni specifiche riguardanti lo Studio, incluse quelle relative ai trasferimenti di valore dallo Sponsor ai sensi del presente Accordo, l'Istituto eseguirà e provvederà affinché lo Sperimentatore Principale esegua le divulgazioni necessarie in modo tempestivo e accurato.

19.4 Se lo Sperimentatore Principale lasciasse l'Istituto o, per qualsiasi altro motivo, non fosse in grado di adempiere ai propri doveri in virtù del presente atto, la durata di questo Accordo con l'Istituto non sarà influenzata; inoltre l'Istituto accetta di trovare un successore adatto in accordo con lo Sponsor. Nel caso in cui, entro 30 giorni, non venga individuato alcun successore idoneo, lo Sponsor può recedere dal presente Accordo mediante comunicazione scritta con effetto immediato.

19.5 Se una o più disposizioni del presente Accordo saranno dichiarate illegali o inattuabili sotto qualsiasi aspetto, la validità, legalità e attuabilità delle rimanenti disposizioni non subirà in alcun modo effetti e/o non sarà compromessa, a condizione che quanto resta dell'Accordo rifletta materialmente le intenzioni originali delle Parti.

19.6 Qualsiasi notifica richiesta da una delle parti dovrà pervenire in forma scritta e sarà considerata effettiva nei seguenti casi: i) il giorno stesso del ricevimento se consegnata a mano presso l'Ufficio Protocollo dell'Istituto; ii)oppure cinque (5) giorni dopo la data di ricevimento presso l'Ufficio Protocollo dell'Istituto se spedita tramite posta raccomandata, con ricevuta di ritorno all'indirizzo:

| | |
|---|---|
| Comunicazioni allo Sponsor: | **Aegerion Pharmaceuticals Inc.,**<br>One Main Street, Sute800, Cambridge, MA 02142 U.S.A.<br><br>***Attenzione di:*** **LeAnne Bloedon,**<br>**Senior Clinical Science** |

make timely and accurate required disclosures.

19.4 Should the Principal Investigator leave the Institution or for any other reason not be able to perform his/her duties hereunder, the duration of this Agreement with the Institution will not be affected; the Institution further agrees to find a suitable successor in agreement with the Sponsor. Should no suitable successor be found within 30 days the Sponsor may terminate this Agreement by written notice with immediate effect.

19.5 If any one or more provisions of this Agreement shall be found to be illegal or unenforceable in any respect, the validity, legality and enforceability of the remaining provisions shall not in any way be affected or impaired thereby, provided the surviving Agreement materially comports with the Parties' original intent.

19.6 Any notification requested by one of the parties must be received in writing and will be considered effective in the following cases: i) the same day of receipt if hand delivered to the Institute's Protocol Office; (ii) or five (5) days after the date of receipt at the Institute's Protocol Office if it is sent by registered mail with a return receipt to the following address:

| | |
|---|---|
| If to Sponsor: | **Aegerion Pharmaceuticals Inc.,**<br>One Main Street, Sute800, Cambridge, MA 02142 U.S.A.<br><br>***Attenzione di:*** **LeAnne Bloedon,**<br>**Senior Clinical Science Director**<br><br>Con una copia di tutte le notifiche e le comunicazioni inviate a UBC e **Jennifer Fitzpatrick,**<br>**Senior Corporate Counsel** |
| If to UBC: | UBC Late Stage (UK) Limited<br>26-28 Hammersmith Grove |

| | |
|---|---|
| | **Director**<br><br>Con una copia di tutte le notifiche e le comunicazioni inviate a UBC e **Jennifer Fitzpatrick**,<br>**Senior Corporate Counsel** |
| Comunicazioni a UBC: | UBC Late Stage (UK) Limited<br>26-28 Hammersmith Grove<br>W6 7HA, UK<br>All'attenzione di: Gestione dei contratti<br>Tel: +44 20 88 34 95 30 |
| Comunicazioni all'Istituto: | Azienda Ospedaliera "G. Brotzu"<br>Piazzale Alessandro Ricchi, 1,<br>09121 Cagliari<br>All'attenzione di:<br>Unità Operativa per la Ricerca & Sperimentazione Clinica<br>Tel: +39 070 539301/ +39 070 539471 |

19.7 Eventuali cambiamenti, emendamenti o modifiche al presente Accordo o a qualsiasi descrizione dei servizi saranno ritenuti validi solo se trasmessi per iscritto e sottoscritti da entrambe le Parti.

19.8 Tutti gli obblighi contenuti nel presente documento per i quali è richiesta l'esecuzione dopo la risoluzione o la scadenza resteranno validi anche dopo la risoluzione o la scadenza.

19.9 Per eventuali controversie giudiziarie, il Foro competente in esclusiva è quello di Cagliari.

19.10 Il presente Accordo è stato redatto in lingua italiana e inglese. In caso di conflitti linguistici del presente Accordo, prevarrà la lingua italiana.

L'ISTITUTO COMPRENDE E RICONOSCE

| | |
|---|---|
| | W6 7HA, UK<br>Attention: Contracts Management<br>Tel: +44 20 88 34 95 30 |
| If to Institution: | Azienda Ospedaliera "G. Brotzu"<br>Piazzale Alessandro Ricchi, 1,<br>09121 Cagliari<br>Attention: Unità Operativa per la Ricerca & Sperimentazione Clinica<br>Tel: +39 070 539301/ +39 070 539471 |

19.7 No changes, amendments or modifications of this Agreement or any description of services shall be deemed effective unless in writing and executed by the Parties.

19.8 All obligations contained herein as to which performance is required after termination or expiration shall survive termination or expiration.

19.9 For any dispute, the exclusive jurisdiction of the Court of Justice is that of Cagliari.

19.10 This Agreement is executed in Italian and English languages. In the event of a conflict between the languages of this Agreement, the Italian language will prevail.

THE INSTITUTION UNDERSTANDS AND ACKNOWLEDGES THAT FABRICATION, FALSIFICATION OR ALTERATION BY THE INSTITUTION (AND/OR ANY OF THE INSTITUTION'S EMPLOYEES, AGENTS OR CONTRACTORS) OF ANY STUDY DATA OR OTHER INFORMATION PROVIDED BY THE INSTITUTION PURSUANT TO THIS AGREEMENT CAN RESULT IN CRIMINAL ACTIONS AND SANCTIONS AGAINST THE INSTITUTION AND IN CIVIL LIABILITY TO THE SPONSOR.

IN WITNESS THEREOF, this Agreement

CHE FABBRICAZIONE, FALSIFICAZIONE O ALTERAZIONE DA PARTE DELL'ISTITUTO (E/O DA UNO QUALUNQUE DEI DIPENDENTI, AGENTI O CONTRAENTI DELL'ISTITUTO) DI QUALSIASI DATO DELLO STUDIO O ALTRA INFORMAZIONE FORNITA DALL'ISTITUTO AI SENSI DEL PRESENTE ACCORDO PUÒ DETERMINARE AZIONI CRIMINALI E SANZIONI NEI CONFRONTI DELL'ISTITUTO E RESPONSABILITÀ CIVILE NEI CONFRONTI DELLO SPONSOR.

A TESTIMONIANZA DI CIÒ, il presente Accordo è stato stipulato tra le Parti ed è valido dalla Data di entrata in vigore.
Tenere presente che uno o più soggetti che firmano il presente Accordo devono essere in possesso dell'autorità necessaria per accettare per conto dell'Istituto gli impegni e gli obblighi dichiarati inerenti alla conduzione dello Studio.

**UBC Late Stage (UK) Limited in qualità di firmatario E AGENTE AUTORIZZATO DI E PER CONTO DELLO SPONSOR Aegerion Pharmaceuticals Inc.**,

Firmato da:

_____
Nome: Jess Sohal
Titolo: Direttore Esecutivo

Data:_____

**L'ISTITUTO**

Firmato da:

_____
Nome: ..Graziella Pintus
Titolo: Direttore Generale

Data:_____

has been executed by the Parties and is effective as of the Effective Date.

Please note that the individual(s) signing this Agreement must have the necessary authority to agree on Institution's behalf to the stated commitments and obligations inherent in the conduct of the Study.

**UBC Late Stage (UK) Limited AS AUTHORIZED SIGNATORY AND AGENT FOR AND ON BEHALF OF THE SPONSOR Aegerion Pharmaceuticals Inc.**,

By:

_____
Name: Jess Sohal
Title: Executive Director

Date: _____

**THE INSTITUTION**

By:

_____
Name: Graziella Pintus
Title: General Director

Date: _____

**Read and Acknowledged**
**Principal Investigator**

By:

_____
Name: Dr. Paolo Medde
Title: MD

Date: _____

**Letto e per Conoscenza**
**Lo Sperimentatore Principale**

_____

Firmato da:

_____
Nome: ..Paolo Medde
Titolo: MD

Data:_____

Ai sensi degli articoli 1341 e 1342 del Codice Civile italiano, le clausole contenute ai punti_1. (Conduzione dello studio);_6. (Interdizione e certificazione anticoncussione); 8 (Diritto di recesso e risoluzione); 9. (Informazioni riservate) 11. (Proprietà intellettuale); 12. (Pubblicazione); 13. (Monitoraggio); 14. (Ispezioni regolatorie); 15. (Responsabilità/Assicurazione); 16. (Assistenza finanziaria); 17. (Contraente indipendente); 18. (Utilizzo del nome dello Sponsor); e 20. (Varie) sono state completamente esaminate, comprese e accettate.

As per articles 1341 and 1342 of the Italian civil code, the clauses contained in points_1. ( Study Conduct);_6. (Debarment and Anti Bribery certification); 8. (Right of termination and withdrawal); 9. (Confidential Information) 11 (Intellectual Property); 12 (Publication); 13 (Monitoring); 14 (Regulatory Inspections); 15. (Liability/Insurance); 16. (Financial support); 17. (Independent contractor); 18 (Use of the Sponsor's name); and 19. (Miscellaneous) are hereby fully examined, understood and accepted.

**Allegato A Protocollo / Exhibit A Protocol**

Aegerion Pharmaceuticals

# LOWER: Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry

| | |
|---|---|
| **Protocol Number:** | AEGR-733-025 |
| **Version / Date** | Version 4 / 21 Nov 2013 |
| **Name of Test Drug:** | Lomitapide |
| **Indication:** | Adult patients with Homozygous Familial Hypercholesterolaemia (HoFH) |
| **Sponsor:** | Aegerion Pharmaceuticals, Inc.<br>101 Main Street, Suite 1850<br>Cambridge, MA 02142<br>1-617-500-7867 |
| **Responsible Medical Officer:** | Helen Phillips, MD<br>VP Medical Affairs, EMEA<br>Telephone: +44 (20) 8622 4100<br>Fax: +44 (20) 8622 3200 |

**Confidentiality Statement**

The information contained herein is confidential and the proprietary property of Aegerion Pharmaceuticals, Inc. and any unauthorized use or disclosure of such information without the prior written authorization of Aegerion is expressly prohibited.



**Allegato B Programma di pagamento**

## Exhibit B Payment Schedule

### Budget per paziente

| Visite | Importo massimo per visita |
|---|---|
| Visita di Arruolamento Iniziale | Eur 563 |
| Visita di Baseline | Eur 225 |
| Visite di Follow Up Primo Anno (Months 1, 2, 3, 4, 5, 6) | Eur 225 |
| Visite di Follow Up Primo Anno (Months 7, 8, 10, 11) | Eur 90 |
| Visite di Follow Up Primo Anno (Months 9, 12) | Eur 169 |
| Visite di Follow Up Secondo Anno (Q1, Q2, Q3, Q4) | Eur 169 |
| Visite di Follow Up Terzo Anno (Q1, Q2, Q3, Q4) | Eur 173 |
| Visite di Follow Up Quarto Anno (Q1, Q2, Q3, Q4) | Eur 177 |
| Visite di Follow Up Quinto Anno (Q1, Q2, Q3, Q4) | Eur 180 |

Totale Eur 5.632 (dal 1° al 5° anno)

| | |
|---|---|
| Visite di Follow Up Sesto Anno (Q1, Q2, Q3, Q4) | Eur 184 |
| Visite di Follow Up Settimo Anno (Q1, Q2, Q3, Q4) | Eur 188 |
| Visite di Follow Up Ottavo Anno (Q1, Q2, Q3, Q4) | Eur 191 |
| Visite di Follow Up Nono Anno (Q1, Q2, Q3, Q4)) | Eur 195 |
| Visite di Follow Up Decimo Anno (Q1, Q2, Q3, Q4) | Eur 198 |
| Total Eur 3.824 (dal 6° al 10° anno) | |
| **Massimo Costo Totale Per 10 Anni Eur 9.456** | |

| | |
|---|---|
| Visite di Follow Up 11° Anno (Q1, Q2, Q3, Q4) | Eur 202 |
| Visite di Follow Up 12° Anno (Q1, Q2, Q3, Q4) | Eur 206 |
| Visite di Follow Up 13° Anno (Q1, Q2, Q3, Q4) | Eur 209 |
| Visite di Follow Up 14° | Eur 213 |

### Per Patient Budget

| Visits | Maximum Cost per Visit |
|---|---|
| Initial Enrolment | Eur 563 |
| Baseline | Eur 225 |
| Follow Up visits 1st Year (Months 1, 2, 3, 4, 5, 6) | Eur 225 |
| Follow Up visits 1st Year (Months 7, 8, 10, 11) | Eur 90 |
| Follow Up visits 1st Year (Months 9, 12) | Eur 169 |
| Follow Up visits 2nd Year (Q1, Q2, Q3, Q4) | Eur 169 |
| Follow Up visits 3rd Year (Q1, Q2, Q3, Q4) | Eur 173 |
| Follow Up visits 4th Year (Q1, Q2, Q3, Q4) | Eur 177 |
| Follow Up visits 5th Year (Q1, Q2, Q3, Q4) | Eur 180 |

Total Eur 5.632 (from 1st to 5th year)

| | |
|---|---|
| Follow Up visits 6th Year (Q1, Q2, Q3, Q4) | Eur 184 |
| Follow Up visits 7th Year (Q1, Q2, Q3, Q4) | Eur 188 |
| Follow Up visits 8th Year (Q1, Q2, Q3, Q4) | Eur 191 |
| Follow Up visits 9th Year (Q1, Q2, Q3, Q4)) | Eur 195 |
| Follow Up visits 10th Year (Q1, Q2, Q3, Q4) | Eur 198 |
| Total Eur 3.824 (from 6th to 10th year) | |
| **Maximum Total Cost for 10 Years Eur 9.456** | |

| | |
|---|---|
| Follow Up visits 11th Year (Q1, Q2, Q3, Q4) | Eur 202 |
| Follow Up visits 12th Year (Q1, Q2, Q3, Q4) | Eur 206 |
| Follow Up visits 13th Year | Eur 209 |

| | |
|---|---|
| Anno (Q1, Q2, Q3, Q4) | |
| Visite di Follow Up 15° Anno (Q1, Q2, Q3, Q4) | Eur 217 |
| Totale Eur 4.188 (dall'11° al 15° anno) | |
| **Massimo Costo Totale Per 15 Anni Eur 13.644** | |

| | |
|---|---|
| (Q1, Q2, Q3, Q4) | |
| Follow Up visits 14th Year (Q1, Q2, Q3, Q4)) | Eur 213 |
| Follow Up visits 15th Year (Q1, Q2, Q3, Q4) | Eur 217 |
| Total Eur 4.188 (from 11th to 15th year) | |
| **Maximum Total Cost for 15 Years Eur 13.644** | |

## Exhibit C: Letter of Authorization / Allegato C: Lettera di Delega

*21 January 2014*

**LETTER OF AUTHORIZATION / LETTERA DI DELEGA**

**TO WHOM IT MAY CONCERN / DICHIARAZIONE**

**Protocol Number / Numero del protocollo: AEGR-733-025**

**Protocol Title / Titolo del protocollo: "LOWER: Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry("Study")**

| | |
|---|---|
| **Aegerion Pharmaceuticals, Inc**, located at 101 Main Street, Suite1850, Cambridge, MA 02142 (hereafter referred as "**Sponsor**") has engaged United BioSource LLC, F/N/A **United BioSource Corporation** with a place of business at 3822 Summit, Kansas City, Missouri 64111 ( USA) , together with its affiliates ( hereafter collectively "**UBC**"), as an agent to perform certain services in connection with the above referenced Study. | **Aegerion Pharmaceuticals, Inc** con sede in 101 Main Street, Suite1850, Cambridge, MA 02142 (di seguito denominato "**Sponsor**"), ha incaricato United BioSource LLC, F/N/A **United BioSource Corporation** con sede al numero 3822 Summit, Kansas City, Missouri 64111( USA), insieme alle filiali della stessa, (di seguito collettivamente "**UBC**"), quale agente incaricato dello svolgimento di certi servizi in relazione allo Studio sopra indicato. |
| In particular, the Sponsor authorizes United **Biosource Corporation (Germany) GmbH, with** an office located at Wallbrunnstr 24, 79539 Loerrach /Germany and **UBC Late Stage (UK) Limited,** located at 26-28 Hammersmith Grove London, W6 7HA, to act for and on behalf of the Sponsor, to assist in the conduct of the Study in Italy. | In particolare lo Sponsor autorizza United **Biosorce Corporation (Germany) GmbH** con sede a Wallbrunnstr 24, 79539 Loerrach in Germania e **UBC Late Stage (UK) Limited** con sede ai numeri 26-28 Hammersmith Grove a Londra, W6 7HA, ad assisterlo,in nome e per conto dello stesso, nella conduzione dello Studio in Italia. |
| Such assistance includes, without limitation, the following duties and functions in relation to the Study. | La prededda assistenza include, senza limitazioni, le seguenti attivita' e funzioni relative allo studio. |
| 1. Communicate and make submissions to Ethics Committees; | 1. Mantenere i contatti con i Comitati Etici e provvedere alle sottomissioni di documentazione agli stessi; |
| 2. Communicate and make submissions to applicable Regulatory Authorities; | 2. Mantenere i contatti con le competenti Autorità Regolatorie provvedere alle sottomissioni di documentazione alle stesse; |
| 3. Collecting and review of regulatory documents; | 3. Provvedere al ritiro e verifica dei documenti regolatori; |
| 4. Upload study specific information into the Italian Database for non - Interventional | 4. Procedere all'inserimento di specifiche |

| | |
|---|---|
| Studies (RSO); | informazioni relative allo Studio nel Database Italiano per gli Studi non-Interventistici (RSO); |
| 5. Make payments of fees associated with submitting documentation to the authorities referred to in items 1 and 2, above; | 5. Provvedere al pagamento degli oneri relativi alla sottomissione di documentazione alle autorità di cui soUBC ai punti 1 e 2 |
| 6. Conduct monitoring of investigative sites participating in the Study; | 6. Eseguire le operazioni di monitoraggio presso i centri sperimentali partecipanti allo Studio; |
| 7. Negotiate and execute clinical study agreements and budgets with investigative sites and make grant payments to such investigative sites; | 7. Negoziare e formalizzare le convenzioni ed i budgets per lo studio clinico con i centri sperimentali e provvedere al pagamento dei corrispettivi ai centri sperimentali; |
| 8. Safety reporting to investigators; and Sponsor as per Aegerion Pharmaceuticals Safety Plan; | 8. Segnalazioni sulla sicurezza agli sperimentatori ed allo Sponsor, in conformita' al Piano sulla Sicurezza di Aegerion Pharmaceuticals; |
| 9. Be the data processor for the subjects' personal data who provide such data in connection with their participation in the Study in Italy, limited to the data which is controlled by the Sponsor and in accordance with the Sponsor's instruction and in any event in accordance with Legislative Decree 196/2003 and Guidelines for Data processing within the framework of Clinical Drug Trials; and | 9. Assumere e svolgere il ruolo di Responsabile del trattamento dei dati personali dei soggetti che acconsentono alla dazioni dei medesimi in relazione alla loro partecipazione allo Studio in Italia, limitatamente ai dati di cui lo Sponsor e' titolare e dietro istruzioni dello stesso, ed in ogni caso conformemente alle previsioni del D.Lgs. 196/2003 e delle Linee Guida per i Trattamenti dei Dati nell'ambito delle Sperimentazione Cliniche di Medicinali; e |
| 9.. Perform related activities as necessary to conduct the Study, in compliance with the terms and conditions agreed to between United BioSource Corporation with a place of business at 3822 Summit, Kansas City, Missouri 64111 and the Sponsor dated 15 October 2013 | 10. Eseguire qualsiasi altra azione relativa che sia necessaria per lo svolgimento dello Studio, in conformita' ai termini e le condizioni stabilite tra United BioSource Corporation con sede al numero 3822 Summit, Kansas City, Missouri 64111 e lo Sponsor datato 15 Ottobre 2013. |
| UBC shall not be authorized to carry out any other duties or functions for and on behalf of the | UBC non sara' autorizzato a condurre in nome e |

| | |
|---|---|
| Sponsor in relation to the Study. | per conto dello Sponsor nessun altro compito o funzione in relazione allo Studio; |
| For the avoidance of doubt, UBC shall not at any time become or be deemed to be the Sponsor of the Study. | A scanso di ogni dubbio, UBC non assumera' il ruolo di Sponsor dello Studio e non potra' essere considerato tale in alcun momento. |
| This letter of authorization shall be valid from the Effective Date and shall remain in effect for the duration of the Study unless revoked by Sponsor. This letter of authorization cannot be transferred by UBC to any other person or entity. | Questa lettera di delega sarà valida a partire dalla Data Effettiva e resterà in vigore per tutta la durata dello Studio, salvo nel caso di una revoca da parte dello Sponsor. Questa lettera di delega non potrà essere trasferita da UBC ad altre persone o soggetti. |

Signed for and on behalf of/ Firma in nome e per conto di
**Aegerion Pharmaceuticals Inc.**

**PRINTED NAME / NOME IN STAMPATELLO:** Anne Marie Cook

**SIGNATURE / FIRMA:** Anne Marie Cook

**TITLE / TITOLO:** SVP. General Counsel