

Adottata dal DIRETTORE GENERALE in data 03 OTT. 2018

OGGETTO: Autorizzazione allo studio e all'Emendamento sostanziale (Am002_IBv9_IMPDI_CCF_26Mar2018) allo studio dal titolo: "Studio di fase II, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, multicentrico per determinare l'efficacia e la sicurezza di luspatercept (ACE-536) verso placebo in soggetti adulti affetti da beta-talassemia no trasfusione dipendente (studio BEYOND)". Codice Protocollo: ACE-536-B-THAL-002 (BEYOND). Responsabile: Dott.ssa Raffaella Origa. Promotore: Celgene. U.O.: S.S.D. Talassemia. P.O.: Microcitemico A. Cao.

Publicata all'Albo Pretorio dell'Azienda a partire da 04 OTT. 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. 688 del 09/08/2017 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. 2.8 al verbale n. 08 della riunione del Comitato Etico del 03/05/2018, del quale si allega copia al presente atto per farne parte integrante e sostanziale, di approvazione dello studio con prescrizioni;

l'allegato n. 2.41 al verbale n. 09 della riunione del Comitato Etico del 30/05/2018, 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;

l'allegato 3.20 al verbale n. 13 della riunione del 25/06/2018, del quale si allega copia al presente atto per farne parte integrante e sostanziale, con il quale il Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari ha espresso il parere favorevole all'Emendamento allo studio indicato in oggetto;

CONSIDERATO CHE lo studio e l'emendamento allo studio in oggetto potranno essere intrapresi 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;

11.11.
DA



AO Brotzu

segue deliberazione n. 2124

del 03 OTT. 2018

DELIBERA

Per le motivazioni espresse in premessa:

- di provvedere all'autorizzazione allo studio e all'Emendamento sostanziale (Am002_IBv9_IMPDI_CF_26Mar2018) allo studio dal titolo: "Studio di fase II, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, multicentrico per determinare l'efficacia e la sicurezza di luspaterecept (ACE-536) verso placebo in soggetti adulti affetti da beta-talassemia no trasfusione dipendente (studio BEYOND)". Codice Protocollo: ACE-536-B-THAL-002 (BEYOND). Responsabile: Dott.ssa Raffaella Origa. Promotore: Celgene. U.O.: S.S.D. Talassemia. P.O.: Microcitemico A.Cao;
- 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 D. Asara



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.aoucagliari.it/home/it/comitato_etico_.page

CAGLIARI, 07/05/2018

PROT. PG/2018/6041

ALLEGATO N° 2.8
al VERBALE N.08 della Riunione del 03 maggio 2018

COMITATO ETICO AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA DI CAGLIARI

*Comitato Etico Indipendente istituito con delibera N° 688 del 09/08/2017 della Direzione Generale della
Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari*

Il giorno 03 maggio 2018 alle ore 16,15 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:

Studio di Fase 2, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, multicentrico per determinare l'efficacia e la sicurezza di luspatercept (ACE-536) verso Placebo in soggetti adulti affetti da beta-talassemia non trasfusione-dipendenti (studio BEYOND™)

Codice protocollo: ACE-536-B-THAL-002 (BEYOND)

Codice EudraCT: 2015-003225-33

Responsabile della Sperimentazione: Dott.ssa Raffaella Origa

Reparto di Sperimentazione: U.O.C. Clinica Pediatrica, Talassemia e Malattie Rare

Promotore/Sponsor: Celgene Corporation

CRO: PPD Italy S.r.l.

Azienda di appartenenza: AOB Cagliari

Verificata

la presenza del numero legale come da foglio firma allegato e che i Componenti del C.E., per i quali eventualmente sussista un conflitto di interesse di tipo diretto e indiretto, si astengano nel pronunciare un parere

Valutati i seguenti documenti:

- Richiesta di autorizzazione alla Direzione Sanitaria da parte dello sperimentatore datata 30.03.2018
- Autorizzazione Direzione Sanitaria del 30.03.2018
- Autorizzazione del responsabile U.O.C. Clin Pediatrica Talassemia e malattie rare datata 26.03.18
- Certificato assicurativo aggiornato del 27.02.2018, periodo 05.Ottobre 2017-31 Dicembre 2022 comprensivo di appendice 1 datata 23 febbraio 2018 e appendice 2 datata 27 febbraio 2018
- Lettera di trasmissione aggiornamento centri dopo parere unico del 28.02.2018
- Appendice 5 aggiornata firmata in data 28 febbraio 2018
- Parere unico definitivo del Comitato Etico Milano 2 del Centro coordinatore, datato 20 Novembre 2017
- Appendice 6 del 20.11.2017
- Periodic SUSAR Line Listing 01.giugno 2016 – 31 agosto 2016

Sede Legale:

Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari
via Ospedale, 54 - 09124 Cagliari
P.I. e C.F. 03108560925

Web: www.aoucagliari.it

[facebook.com/Aoucagliari](https://www.facebook.com/Aoucagliari)

twitter.com/AOUCagliari

[Youtube: Aou Cagliari Tv](https://www.youtube.com/AouCagliariTv)



- Modulo di domanda di autorizzazione all'AIFA e di parere al Comitato Etico per una sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano firmato da PPD Italy (Appendice 5)
- Modulo di Domanda di autorizzazione all'AIFA e di parere al Comitato Etico per un emendamento sostanziale ad una sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano (Appendice 9) firmato da PPD Italy
- Parere unico rilasciato dal Comitato Etico Coordinatore Milano Area 2 datato 08 novembre 2017
- Approvazione da parte dell'autorità competente datata 28 novembre 2017
- Lettera che autorizza il richiedente ad operare per conto del promotore datata 12 luglio 2017 (Power of Attorney) firmata in data 13 luglio 2017– autentica notarile datata 14 luglio 2017
- Foglio Informativo e Modulo di Consenso Informato, versione 1.1 del 09 Novembre 2017
- Tessera per il paziente v1.0.0 07 luglio2017 (Patient Card ITALY Italian v1.0.0 07JUL2017)
- Questionario FACIT versione 4 06 May 2014
- Questionario SF-36v2® Health Survey Single-Item Acute Recall for Handheld Device Rev. 23 Nov 2015 v1.1
- Questionario SF-36v2® Health Survey © Rev. 23 Nov 2015 v1.1
- Questionario v NTDT-PRO Versione 2.1
- Lettera per il medico curante, versione 1.0 del 07 settembre 2017
- ACE-536-Bthal-003_Documento di Formazione per i soggetti ERT_Italiano_V1.0 08gennaio2016
- Scheda tecnica LogPad v. SAMSUNG GALAXY E5 febbraio 2015
- Descrizione da parte di ERT del LogPad REF 0809.0 del 16JUN2016
- Descrizione da parte di ERT swl LogPad per il centro REF 0908 ERT-LP REF 0908-LP.02 Revised: 31AUG2017
- LogPad E5 (1.10) Universal Start Card_ERT Rev. 25.October.2016
- Protocollo di studio, versione finale del 12 maggio 2017
- Documenti collegati al protocollo:
 - Bozza di Scheda raccolta dati (CRF), versione DEV_0.02 24AUG2017 e DEV 0.01 18AUG2017
- Sinossi del protocollo in italiano, versione 1.0 del 13 luglio 2017comprensiva di flow chart
- Valutazioni del rapporto rischio beneficio v 1.0 del 12 Maggio 2017
- Investigator's Brochure, versione .8 .22 Set 2016
- Richiesta codice eudract
- Riassunto delle caratteristiche del prodotto Cloruro di sodio iniettabile BP 0,9% p/v 04-Feb-2015
- Strutture per l'esecuzione dello studio versione 1.0 del 26febbraio2018
- CV dello Sperimentatore Principale firmato in data 14 Ottobre 2015
- Polizza di Assicurazione numero ITCANQ18962 datata 26luglio2017
- Certificato di assicurazione datato 27febbraio2018 periodo 05 ott2017- 31dicembre 2022 comprensivo di appendice 1 datata 23febbraio2018 e appendice 2 datata 27 febbraio2018
- Bozza di contratto e relativa ripartizione costi per visita
- Copia del bonifico bancario relativo al pagamento dell'onere del Comitato Etico

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 PRESCRIZIONE

la richiesta in oggetto

Si richiede:

FOGLIO INFORMATIVO E MODULO DI CONSENSO INFORMATO

1. A pg 3/36 sezione relativa all'analisi dei biomarcatori: si parla in maniera estremamente generica di biomarcatori (sezione invece ben dettagliata nel protocollo), specificare meglio relativamente alla tipologia dei biomarcatori che lo studio intende analizzare (trattasi di biomarcatori di malattia di risposta al farmaco etc?) considerando il fatto che tale analisi risulta obbligatoria, quindi parte integrante dello studio.
2. A pg 3/36 Chiarire meglio cosa significa realmente studio di rollover e condizioni di partecipazione, il paziente potrebbe avere difficoltà nella sua comprensione.
3. A pg 5/36 relativamente alla condizione "Se lei rimane nel periodo di trattamento in doppio cieco fino all'apertura del cieco dello studio e relativamente a quanto riportato nella "Nota";, si chiede di spiegare le motivazioni per cui per il paziente randomizzato a placebo che potrebbe continuare con il farmaco sperimentale luspatercept, è prevista la rivalutazione dei criteri di elegibilità per lo studio di rollover considerando il fatto che il paziente è già stato accuratamente screenato prima della randomizzazione?
4. A pg19/36 sezione campioni biologici chiarire il significato di quanto affermato dalla frase "o un'altra struttura che ne consenta la conservazione in modo sicuro affinché lo sponsor possa ripetere il test, per comprendere meglio la risposta della malattia al trattamento in studio o il decorso della Sua malattia e di altre malattie e per il potenziale sviluppo del test diagnostico di accompagnamento Companion Diagnostics" o in alternativa cancellare la frase.
5. Indicare con precisione sede e responsabile della conservazione dei campioni.

Si precisa che la Dott.ssa Raffaella Origa, che ha presentato la sperimentazione, è uscita dall'aula al momento della votazione.

La valutazione scientifica della richiesta è stata espletata dalla Dott.ssa Maria Erminia Stochino.

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

Web: www.aoucagliari.it

[facebook.com/Aoucagliari](https://www.facebook.com/Aoucagliari)

twitter.com/AOUCagliari

Youtube: Aou Cagliari Tv



**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.aoucagliari.it/home/it/comitato_etico_.page

FOGLIO PRESENZE RIUNIONE COMITATO ETICO - 03 maggio 2018

2.8)

Esame dello studio dal titolo: Studio di Fase 2, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, multicentrico per determinare l'efficacia e la sicurezza di Inspatecept (ACE-536) verso Placebo in soggetti adulti affetti da beta-talassemia non trasfusione-dipendenti (studio BEYOND™)

Codice protocollo: ACE-536-B-THAL-002 (BEYOND)

Codice EudraCT: 2015-003225-33

Responsabile della Sperimentazione: Dott.ssa Raffaella Origa

Reparto di Sperimentazione: U.O.C. Clinica Pediatrica, Talassemia e Malattie Rare

Presidio Ospedaliero: Microcitemico

Promotore/Sponsor:

Azienda di appartenenza: AOB Cagliari

COMPLEMENTI EFFETTIVI DEL COMITATO ETICO				
Nominativo	Qualifica	Presente	Assente giust.	Assente
Prof. Ernesto d'Aloja	PRESIDENTE - Esperto in materia giuridica e assicurativa, medico legale	X		
Dott. Sandro Loche	VICE PRESIDENTE - Pediatra	X		
Dott.ssa Maria Luisa Casano	Rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti	X		
Dott.ssa Caterina Chillotti	Farmacologo	X		
Dott. Gianluca Erre	Clinico	X		
Dott.ssa Wanda Lai	Farmacista del SSR	X		
Dott. Maurizio Marcias	Componente ATS	X		
Dott.ssa Marina Mastio	Rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alle sperimentazioni	X		
Dott. Maurizio Melis	Clinico		X	
Dott. Luigi Minerba	Biostatistico		X	
Dott. Mario Costante Oppes	Esperto in bioetica	X		
Dott.ssa Monica Pedron	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOU Cagliari (in relazione agli studi svolti nella AOU Cagliari)	X	X ^{NO} Presente	
Dott.ssa Michela Pellicchia	Farmacista del SSR	X		
Dott. Francesco Scarpa	Medico di medicina generale	X		
Prof. Mario Scartozzi	Clinico	X		
Dott. Paolo Serra	Esperto di dispositivi medici		X	
DIRETTORI SANITARI				
Dott. Franco Bandiera	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOU di Sassari (in relazione agli studi svolti nella AOUSS)	X		
Dott.ssa Marinella Spissu	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOB di Cagliari (in relazione agli studi svolti nella AOB)	X		
ESPERTI				
Prof. Carlo Carcassi	Esperto in genetica in relazione agli studi di genetica	X		
Dott. Adolfo Pacifico	Esperto in nutrizione in relazione agli studi di prodotti alimentari sull'uomo		X	
Ing. Danilo Pani	Ingegnere Clinico in relazione all'area medico-chirurgica dell'indagine con dispositivo medico in studio			X
Dott. Fausto Zamboni	Esperto clinico del settore in relazione agli studi di nuove procedure tecniche, diagnostiche e terapeutiche, invasive e semi-invasive	X		
Segreteria Scientifica CEI	Dott.ssa Caterina Chillotti - Farmacologa - Responsabile Segreteria	X		
Segretario verbalizzante	Dott.ssa Laura Scanu	X		

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



FOGLIO FIRME RIUNIONE COMITATO ETICO
03 maggio 2018

COMPONENTI EFFETTIVI DEL COMITATO ETICO		
Nominativo	Qualifica	Firma
Prof. Ernesto d'Aloja	PRESIDENTE - Esperto in materia giuridica e assicurativa, medico legale	<i>Ernesto d'Aloja</i>
Dott. Sandro Loche	VICE PRESIDENTE - Pediatra	<i>Sandro Loche</i>
Dott.ssa Maria Luisa Casano	Rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti	<i>Maria Luisa Casano</i>
Dott.ssa Caterina Chillotti	Farmacologo	<i>Caterina Chillotti</i>
Dott. Gianluca Erre	Clinico	<i>Gianluca Erre</i> in videoconferenza
Dott.ssa Wanda Lai	Farmacista del SSR	<i>Wanda Lai</i>
Dott. Maurizio Marcias	Componente ATS	<i>Maurizio Marcias</i>
Dott.ssa Marina Mastio	Rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alle sperimentazioni	<i>Marina Mastio</i>
Dott. Maurizio Melis	Clinico	assente giustificato
Dott. Luigi Minerba	Biostatistico	assente giustificato
Dott. Mario Costante Oppes	Esperto in bioetica	in videoconferenza
Dott.ssa Monica Pedron *	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOU Cagliari (in relazione agli studi svolti nella AOU Cagliari)	assente giustificato
Dott.ssa Michela Pellecchia	Farmacista del SSR	<i>Michela Pellecchia</i>
Dott. Francesco Scarpa	Medico di medicina generale	<i>Francesco Scarpa</i>
Prof. Mario Scartozzi	Clinico	<i>Mario Scartozzi</i>
Dott. Paolo Serra	Esperto di dispositivi medici	assente giustificato
DIRETTORI SANITARI		
Dott. Franco Bandiera	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOU di Sassari (in relazione agli studi svolti nella AOSS)	in videoconferenza
Dott.ssa Marinella Spissu **	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOB di Cagliari (in relazione agli studi svolti nella AOB)	<i>Marinella Spissu</i> fino alle ore 13,00
ESPERTI		
Prof. Carlo Carcassi	Esperto in genetica in relazione agli studi di genetica	<i>Carlo Carcassi</i>
Dott. Adolfo Pacifico	Esperto in nutrizione in relazione agli studi di prodotti alimentari sull'uomo	assente giustificato
Ing. Danilo Pani	Ingegnere Clinico in relazione all'area medico-chirurgica dell'indagine con dispositivo medico in studio	assente
Dott. Fausto Zamboni	Esperto clinico del settore in relazione agli studi di nuove procedure tecniche, diagnostiche e terapeutiche, invasive e semi-invasive	<i>Fausto Zamboni</i>
Segreteria Tecnico-Scientifica C.E.I.		
Dott.ssa Caterina Chillotti	Farmacologa - responsabile Segreteria	<i>Caterina Chillotti</i>
Dott.ssa Laura Scanu	Segretario verbalizzante	<i>Laura Scanu</i>

* Dott.ssa MONICA PEDRON Presente dalle ore 17,40
** Dott.ssa MARINELLA SPISU fino alle ore 13,00

Il Presidente
Prof. Ernesto d'Aloja

Ernesto d'Aloja



**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


ALLEGATO AL VERBALE N° _____

DEL _____

DICHIARAZIONE

Il sottoscritto BANDIERA FRANCESCO in qualità di Componente del Comitato Etico Indipendente della Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari, dichiara di dare il proprio consenso affinché la propria partecipazione alla riunione avvenga in forma telematica.

Luogo e data Sarai 3/5/2018

Componente del
Comitato Etico Indipendente




**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

ALLEGATO AL VERBALE N° _____

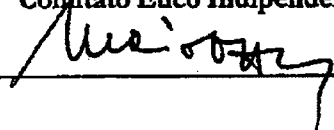
DEL _____

DICHIARAZIONE

Il sottoscritto MARIO OPRES in qualità di Componente del Comitato Etico Indipendente della Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari, dichiara di dare il proprio consenso affinché la propria partecipazione alla riunione avvenga in forma telematica.

Luogo e data CAGLIARI 03/05/2018

**Il Componente del
Comitato Etico Indipendente**





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

ALLEGATO AL VERBALE N° _____

DEL _____

DICHIARAZIONE

Il sottoscritto STAN WCA FERRE in qualità di Componente del Comitato Etico Indipendente della Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari, dichiara di dare il proprio consenso affinché la propria partecipazione alla riunione avvenga in forma telematica.

Luogo e data SASSARI, 03/05/18

Il Componente del
Comitato Etico Indipendente



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.aoucagliari.it/home/it/comitato_etico_.page

Riunione del 30/05/2018

Cagliari, 01/06/2018

Prot. PG/2018/7361

Oggetto: presa d'atto.

2.41) Riesame dello studio dal titolo: **Studio di Fase 2, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, multicentrico per determinare l'efficacia e la sicurezza di luspatercept (ACE-536) verso Placebo in soggetti adulti affetti da beta-talassemia non trasfusione-dipendenti (studio BEYOND™)**

Codice protocollo: ACE-536-B-THAL-002 (BEYOND)

Codice EudraCT: 2015-003225-33

Responsabile della Sperimentazione: **Dott.ssa Raffaella Origa**

Reparto di Sperimentazione: **U.O.C. Clinica Pediatrica, Talassemia e Malattie Rare**

Promotore/Sponsor: **Celgene Corporation**

CRO: **PPD Italy S.r.l.**

Azienda di appartenenza: **AOB Cagliari**

Già discusso e approvato con prescrizioni al punto 2.8 dell'o.d.g. della riunione del 03/05/2018.

Le richieste formulate dal Comitato Etico nella suddetta riunione sono state adempiute tramite l'invio della seguente documentazione:

1. Lettera di risposta alle prescrizioni del 28 maggio 2018
2. Modulo di consenso informato specifico dello studio per il Paese, Versione 1.2, Italia, 18maggio2018 _ Prof.Dr.ssa Raffaella Origa versione clean
3. Modulo di consenso informato specifico dello studio per il Paese, Versione 1.2, Italia, 18maggio2018 _ Prof.Dr.ssa Raffaella Origa versione track changes

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 formalizzata 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

Sede Legale:

Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari
via Ospedale, 54 - 09124 Cagliari
P.I. e C.F. 03108560925

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

Web: www.aoucagliari.it

facebook.com/Aoucagliari

twitter.com/AOUCagliari

Youtube: Aou Cagliari Tv



FOGLIO FIRME RIUNIONE COMITATO ETICO

30 maggio 2018

COMPONENTI EFFETTIVI DEL COMITATO ETICO		
Nominativo	Qualifica	Firma
Prof. Ernesto d'Aloja	PRESIDENTE - Esperto in materia giuridica e assicurativa, medico legale	
Dott. Sandro Loche	VICE PRESIDENTE - Pediatra	
Dott.ssa Maria Luisa Casano	Rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti	
Dott.ssa Caterina Chillotti	Farmacologo	
Dott. Gianluca Erre	Clinico	
Dott.ssa Wanda Lai	Farmacista del SSR	
Dott. Maurizio Marcias	Componente ATS	
Dott.ssa Marina Mastio	Rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alle sperimentazioni	
Dott. Maurizio Melis	Clinico	
Dott. Luigi Minerba	Biostatistico	
Dott. Mario Costante Oppes	Esperto in bioetica	
Dott.ssa Monica Pedron	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOU Cagliari (in relazione agli studi svolti nella AOU Cagliari)	
Dott.ssa Michela Pellecchia	Farmacista del SSR	
Dott. Francesco Scarpa	Medico di medicina generale	
Prof. Mario Scartozzi	Clinico	
Dott. Paolo Serra	Esperto di dispositivi medici	
DIRETTORI SANITARI		
Dott. Franco Bandiera	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOU di Sassari (in relazione agli studi svolti nella AOUSS)	
Dott.ssa Marinella Spissu	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOB di Cagliari (in relazione agli studi svolti nella AOB)	
ESPERTI		
Prof. Carlo Carcassi	Esperto in genetica in relazione agli studi di genetica	
Dott. Adolfo Pacifico	Esperto in nutrizione in relazione agli studi di prodotti alimentari sull'uomo	
Ing. Danilo Pani	Ingegnere Clinico in relazione all'area medico-chirurgica dell'indagine con dispositivo medico in studio	
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	

Il Presidente
Prof. Ernesto d'Aloja



**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

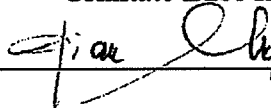
ALLEGATO AL VERBALE N° 09
DEL 30/05/2018

DICHIARAZIONE

Il sottoscritto GIANNI WLA ERRE in qualità di Componente del Comitato Etico Indipendente della Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari, dichiara di dare il proprio consenso affinché la propria partecipazione alla riunione avvenga in forma telematica.

Luogo e data SASSARI, 30/05/18

**Il Componente del
Comitato Etico Indipendente**





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

ALLEGATO AL VERBALE N° 09

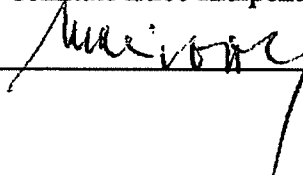
DEL 30/05/2018

DICHIARAZIONE

Il sottoscritto MARIO OPPES in qualità di Componente del Comitato Etico Indipendente della Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari, dichiara di dare il proprio consenso affinché la propria partecipazione alla riunione avvenga in forma telematica.

Luogo e data CAGLIARI 30/05/18

Il Componente del
Comitato Etico Indipendente





RIUNIONE DEL COMITATO ETICO
DELL'AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA DI CAGLIARI

Verbale N. 13 del 25 giugno 2018

Il giorno 25 giugno 2018 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

OMISSIS

3.20) Emendamento sostanziale (Am002_IBv9_IMPD_ICF_26Mar2018), allo studio dal titolo: Studio di fase II, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, multicentrico per determinare l'efficacia e la sicurezza di luspatercept (ACE-536) verso placebo in soggetti adulti affetti da beta-talassemia no trasfusione dipendente (studio BEYOND)

Codice Protocollo: ACE-536-B-THAL-002 (BEYOND)

Codice EudraCT: 2015-003225-33

Responsabile della Sperimentazione: Dott.ssa Raffaella Origa

Reparto di Sperimentazione: U.O.C. Clinica Pediatrica, Talassemia e Malattie Rare

Presidio Ospedaliero: Microcitemico

Sponsor/Promotore: Celgene

Azienda di appartenenza: AOB di Cagliari

Documentazione valutata:

- Appendice 6 del 18/04/2018
- Approvazione del C.E. coordinatore C.E. Comitato Etico Milano Area 2 in data 10/04/2018
- Appendice 9 del 26/03/2018
- Lettera di trasmissione del 26/03/2018
- IB edizione 9.0 del 17/09/2017 versione finale
- Summary of changes
- IMPD versione 4.0 del dicembre 2017
- Foglio informativo e modulo di consenso informato versione 2.1 del 14/03/2018 + versione con modifiche evidenziate
- Foglio informativo e modulo di consenso informato per il trattamento dei dati personali versione 6.1 del 21/02 /2018 + versione con modifiche evidenziate
- Bonifico bancario
- Elenco di eventi avversi seri

SI APPROVA.

OMISSIS

Si allega lista dei presenti/assenti e delle relative funzioni

* Si dichiara che i componenti il Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari, nei casi in cui siano coinvolti come Sperimentatori negli studi valutati, escono dall'aula al momento della votazione.

* "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.

Il Presidente

Firmato digitalmente da Prof. Ernesto d'Aloja

Cagliari, 25/06/2018

ERNESTO D'ALOJA



FOGLIO FIRME RIUNIONE COMITATO ETICO
25 giugno 2018

COMPONENTI EFFETTIVI DEL COMITATO ETICO		
Nominativo	Qualifica	Firma
Prof. Ernesto d'Aloja	PRESIDENTE - Esperto in materia giuridica e assicurativa, medico legale	<i>Ernesto d'Aloja</i>
Dott. Sandro Loche	VICE PRESIDENTE - Pediatra	<i>assente giustificato</i>
Dott.ssa Maria Luisa Casano	Rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti	<i>Maria Luisa Casano</i>
Dott.ssa Caterina Chillotti	Farmacologo	<i>Caterina Chillotti</i>
Dott. Gianluca Erre	Clinico	<i>in videoconferenza</i>
Dott.ssa Wanda Lai	Farmacista del SSR	<i>Wanda Lai</i>
Dott. Maurizio Marcias	Componente ATS	<i>assente giustificato</i>
Dott.ssa Marina Mastio	Rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alle sperimentazioni	<i>Marina Mastio</i>
Dott. Maurizio Melis	Clinico	<i>assente giustificato</i>
Dott. Luigi Minerba	Biostatistico	<i>assente giustificato</i>
Dott. Mario Costante Oppes	Esperto in bioetica	<i>Mario Oppes</i>
Dott.ssa Monica Pedron	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOU Cagliari (<i>in relazione agli studi svolti nella AOU Cagliari</i>)	<i>assente giustificato</i>
Dott.ssa Michela Pellicchia	Farmacista del SSR	<i>assente giustificato</i>
Dott. Francesco Scarpa	Medico di medicina generale	<i>Francesco Scarpa</i>
Prof. Mario Scartozzi	Clinico	<i>assente giustificato</i>
Dott. Paolo Serra	Esperto di dispositivi medici	<i>Paolo Serra</i>
DIRETTORI SANITARI		
Dott. Franco Bandiera	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOU di Sassari (<i>in relazione agli studi svolti nella AOUISS</i>)	<i>assente giustificato</i>
Dott.ssa Marinella Spissu	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOB di Cagliari (<i>in relazione agli studi svolti nella AOB</i>)	<i>assente giustificato</i>
ESPERTI		
Prof. Carlo Carcassi	Esperto in genetica <i>in relazione</i> agli studi di genetica	<i>Carlo Carcassi</i>
Dott. Adolfo Pacifico	Esperto in nutrizione <i>in relazione</i> agli studi di prodotti alimentari sull'uomo	<i>assente giustificato</i>
Ing. Danilo Pani	Ingegnere Clinico <i>in relazione</i> all'area medico-chirurgica dell'indagine con dispositivo medico in studio	<i>assente giustificato</i>
Dott. Fausto Zamboni	Esperto clinico del settore <i>in relazione</i> agli studi di nuove procedure tecniche, diagnostiche e terapeutiche, invasive e semi-invasive	<i>Fausto Zamboni</i>
Segreteria Tecnico-Scientifica C.E.I.		
Dott.ssa Caterina Chillotti	Farmacologa - responsabile Segreteria	<i>Caterina Chillotti</i>
Dott.ssa Laura Scanu	Segretario verbalizzante	<i>Laura Scanu</i>

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



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

ALLEGATO AL VERBALE N° 13
DEL 25/06/2018

DICHIARAZIONE

Il sottoscritto GIAN WCA ERRE in qualità di Componente del Comitato Etico Indipendente della Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari, dichiara di dare il proprio consenso affinché la propria partecipazione alla riunione avvenga in forma telematica.

Luogo e data SARDEGNA, 25/06/2018

Il Componente del
Comitato Etico Indipendente

[Signature]

CONTRATTO PER SPERIMENTAZIONE CLINICA
Tra
L’Azienda Ospedaliera G. Brotzu , con sede legale in Piazzale A. Ricchi n. 1, 09121 Cagliari C.F. e P. IVA n 02315520920, in persona del Legale Rappresentante, Dott.ssa Graziella Pintus, in qualità di Direttore Generale, (d’ora innanzi denominato “ Ente ”)
E
Celgene Corporation , con sede principale al numero 86 di Morris Avenue, Summit, NJ 07901, USA (nel seguito denominato lo “ Sponsor ”) rappresentato a fini del presente Contratto da Celgene International S.à.r.l. , società a responsabilità limitata organizzata conformemente alle leggi della Svizzera e con sede principale presso Route de Perreux, 2017 Boudry, Svizzera e da PPD Investigator Services LLC, al solo fine della firma del presente Contratto in nome dello Sponsor, una società costituita ai sensi delle leggi dello Stato del Delaware con sede principale presso North Front Street 929, Wilmington NC 28401, USA
che si avvarrà del supporto di
PPD Global Limited con sede in Granta Park, Great Abington, Cambridge CB21 6GQ, UK e le sue affiliate, incluso, ma non limitato a PPD Investigator Services LLC, 929 North Front Street Wilmington NC 28401, USA e in particolare PPD Italy Srl, con sede in Segreen Business Park, Via San Bovio, 3 San Felice, 20090 Segrate (MI),

CLINICAL TRIAL CONTRACT
Between
Azienda Ospedaliera G. Brotzu , with registered office at Piazzale A. Ricchi n. 1, 09121 Cagliari, VAT Number and Tax ID 02315520920, in the person of its legal representative, Dr. Graziella Pintus, in quality of General Director, (hereinafter referred to as “ Hospital ”)
AND
Celgene Corporation , having its principal office at 86 Morris Avenue, Summit, NJ 07901, USA (hereinafter called “ Sponsor ”) represented for the purposes of this Agreement by Celgene International S.à.r.l. , a limited liability company organized under the laws of Switzerland having its principal office at Route de Perreux, 2017 Boudry, Switzerland and by PPD Investigator Services LLC, only for the purposes of signing this Agreement in the name of the Sponsor, a company organized under the laws of the State of Delaware having its principal office at 929 North Front Street, Wilmington NC 28401, USA
that will have the support of
PPD Global Limited , Granta Park, Great Abington Cambridge, CB21 6GQ, UK and its affiliates, including, but not limited to PPD Investigator Services LLC, 929 North Front Street, Wilmington NC 28401, USA, and in particular PPD Italy Srl, with place of business at Segreen Business Park, Via San Bovio, 3 San Felice,

<p>Italia che è stata incaricata dal Promotore ad agire in suo nome per la gestione della Sperimentazione (di seguito per brevità "CRO").</p>	<p>20090 Segrate (MI), Italy has entered into an agreement with the Sponsor and is acting on its behalf to manage and administer the trial (hereinafter called "CRO").</p>
<p>premessso</p>	<p>WHEREAS</p>
<p>- che è interesse del Promotore effettuare una sperimentazione denominata "Studio di Fase 2, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, multicentrico per determinare l'efficacia e la sicurezza di luspatercept (ACE-536) verso Placebo in soggetti adulti affetti da beta-talassemia non trasfusione-dipendenti (studio BEYOND™)",</p>	<p>- the Sponsor is interested in conducting a clinical trial entitled "A Phase 2, Double-Blind, randomized, Placebo-Controlled, multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Luspatercept (ACE-536) versus Placebo in adults with Non Transfusion Dependent Beta (b)-Thalassemia (The BEYOND™ Study)"</p>
<p>codice Protocollo no. ACE-536-B-THAL-002, numero EudraCT 2015-003225-33 (di seguito la "Sperimentazione"), presso la S.S.D. Talassemia (Centro), sotto la responsabilità della Dott.ssa Raffaella Origa, dipendente dell'Ente;</p> <p>- il Promotore individua come referente tecnico scientifico per la parte di propria competenza il Dott. Jeevan Shetty, MBChB, FRCP, MD Il Promotore può modificare il referente tecnico scientifico per la parte di propria competenza con notifica scritta all'Ente.</p>	<p>Protocol code No. ACE-536-B-THAL-002, EudraCT number 2015-003225-33 (hereinafter the "Trial"), at the la S.S.D. Talassemia (Center) under the responsibility of Dr Raffaella Origa, employee of the Hospital;</p> <p>- The Sponsor identifies Dr. Jeevan Shetty, MBChB, FRCP, MD as technical-scientific manager for the part of his competence. The Sponsor may modify the technical-scientific manager for the part of his competence with a written notification to the Hospital.</p>
<p>- l'Ente ha conferito alla Dott.ssa Raffaella Origa l'incarico di Responsabile tecnico scientifico della Sperimentazione oggetto della presente convenzione (di seguito denominato "Responsabile della Sperimentazione");</p> <p>- nel caso in cui sia previsto, l'Ente si impegna a far sì che, prima di svolgere mansioni legate alla Sperimentazione, il Responsabile della Sperimentazione e il personale strutturato e non strutturato che collabora nell'esecuzione della stessa, completino la formazione GCP erogata dal Promotore o prendano parte ad altro corso di formazione ritenuto equivalente a giudizio del Promotore;</p>	<p>- the Hospital appoints Dr Raffaella Origa as technical-scientific Manager of the Trial object of this agreement (hereinafter the "Investigator");</p> <p>- if envisaged, the Hospital undertakes to ensure that, before carrying out tasks related to the Trial, the Investigator and the structured and unstructured staff that collaborates in the execution of the same, complete the GCP training provided by the Sponsor or take part in another training course deemed to be equivalent by Sponsor;</p>

- l'Ente, nella persona del Rappresentante Legale e lo Sperimentatore garantiscono che, alla data della stipula della presente Convenzione:

a) possiedono la preparazione, gli strumenti, le attrezzature e il personale necessari per l'esecuzione della Sperimentazione, garantendo altresì l'osservanza di questo Contratto e del Protocollo da parte di tutto il personale dell'Ente) coinvolto nella Sperimentazione.

b) possiedono tutti i requisiti normativi e regolamentari necessari per condurre la Sperimentazione;

c) né all'Ente né allo Sperimentatore è stata interdetta o preclusa la possibilità di svolgere ricerche cliniche da parte delle autorità competenti;

d) né l'Ente né il Responsabile della Sperimentazione sono stati coinvolti da autorità governative, regolamentari o giudiziali in indagini, inchieste, denunce o azioni esecutive attualmente pendenti che siano connesse alla conduzione di ricerche cliniche.

- l'Ente, pur essendo dotato di strutture, competenze e apparecchiature idonee all'esecuzione della Sperimentazione, non dispone tuttavia della necessaria apparecchiatura di cui al successivo art. 5;

- il Promotore/CRO ha presentato ad AIFA, quale Autorità Competente in virtù del D. L. n. 158 del 13 Settembre 2012 ("Decreto Balduzzi"), convertito con L. n. 189 del 8 Novembre 2012 e successive integrazioni e modificazioni, secondo quanto previsto dalla normativa, la domanda di autorizzazione allo svolgimento della Sperimentazione;

- ai sensi dell'art. 7 del D. Lgs. n. 211 del 24 Giugno 2003, il Promotore /CRO ha ottenuto il Parere Unico favorevole all'effettuazione della Sperimentazione da parte del Comitato Etico Coordinatore della Sperimentazione per l'Italia;

- il Comitato Etico competente per gli studi clinici dell'Ente, ha espresso parere favorevole alla conduzione della Sperimentazione, accettando il Parere Unico favorevole di cui sopra;

- the Hospital, in the person of the Legal Representative and the Investigator, guarantees that, on the date of the signing of this Agreement:

a) possess the preparation, tools, equipment and personnel necessary for carrying out the Trial, also guaranteeing the observance of this Agreement and of the Protocol by all the staff of the Hospital involved in the Trial.

b) possess all the regulatory requirements and regulatory requisites necessary for conducting the Trial;

c) neither the Hospital nor the Investigator has been forbidden or precluded the possibility of carrying out clinical research by the competent authorities;

d) neither the Hospital nor the Investigator has been involved by governmental, regulatory or judicial authorities in investigations, investigations, complaints or executive actions currently pending that are connected to the conduct of clinical research.

- the Hospital, although equipped with structures, skills and equipment suitable for carrying out the Trial, does not however have the necessary equipment referred to in the following art. 5;

- the Sponsor /CRO has presented to AIFA, as the Competent Authority pursuant to Legislative Decree n. 158 of 13 September 2012 ("Balduzzi Decree"), converted with Law n. 189 of November 8, 2012 and subsequent additions and amendments, as required by law, the application for authorization to conduct the Trial;

- pursuant to art. 7 of Legislative Decree no. 211 of 24 June 2003, the Sponsor /CRO obtained the Single Opinion favorable to the conduct of the Trial by the Ethical Committee Coordinator of the Study for Italy;

- the Ethics Committee competent for the clinical studies of the Hospital, has expressed favorable opinion to the conduct of the Trial, accepting the favorable opinion of the aforementioned;

<p>- la sperimentazione non può avere inizio prima della sottoscrizione della presente convenzione da parte di tutte le parti;</p>	<p>- the Trial can not begin before the signing of the present agreement by all the parties;</p>
<p>tutto ciò premesso, tra le parti</p>	<p>it is hereby agreed by the Parties</p>
<p>si conviene e si stipula quanto segue</p>	<p>as follows</p>
<p>Art. 1 - Premessa</p>	<p>Article 1 - Premise</p>
<p>Le premesse, il Protocollo, anche se non materialmente accluso e l'allegato A (budget), fanno parte integrante e sostanziale del presente atto (di seguito "Contratto")</p>	<p>The recitals, the Protocol, even if not materially attached and the Schedule A (budget) are integral and substantial part of this deed (hereinafter the "Contract").</p>
<p>Art. 2 – Oggetto</p>	<p>Article 2 – Subject</p>
<p>Il Promotore/CRO affida all'Ente l'esecuzione della Sperimentazione alle condizioni indicate nel presente Contratto, in accordo col Protocollo, con gli eventuali successivi emendamenti approvati dal Comitato Etico e da AIFA (di seguito anche "Autorità Competente"), nonché con le modifiche al presente Contratto/budget da questi derivanti e formalizzate mediante i necessari atti di modifica o integrativi tempestivamente sottoscritti.</p> <p>Il Promotore e il Responsabile della sperimentazione possono adottare urgenti e adeguate misure a tutela della sicurezza dei pazienti, quali la sospensione temporanea dello studio (interruzione del trattamento per i pazienti già coinvolti nello studio ovvero interruzione del reclutamento di nuovi soggetti), anche in assenza delle necessarie approvazioni da parte del Comitato Etico e dell'Autorità Competente, fermo restando l'obbligo per il Promotore di informare immediatamente il Comitato Etico e l'Autorità Competente in merito ai nuovi eventi, alle misure intraprese e al programma di provvedimenti da adottare, completando tempestivamente le procedure previste dalla vigente normativa.</p> <p>La Sperimentazione deve essere condotta nel più scrupoloso rispetto del Protocollo, nella versione vigente, accettata dal Responsabile della Sperimentazione e approvata dal Comitato Etico e dall'Autorità competente,</p>	<p>The Sponsor /CRO assigns to the Hospital the execution of the Trial under the conditions indicated in this Agreement, in accordance with the Protocol, with any subsequent amendments approved by the Ethics Committee and AIFA (hereinafter also "Competent Authority"), as well as with the modifications to the present Agreement / budget deriving from these and formalized through the necessary amendments or integrations promptly signed.</p> <p>The Sponsor and the Investigator can adopt urgent and adequate measures to protect the safety of patients, such as temporary suspension of the study (interruption of treatment for patients already involved in the study or interruption of recruitment of new subjects), even in the absence of necessary approvals by the Ethics Committee and the Competent Authority, without prejudice to the obligation for the Sponsor to immediately inform the Ethics Committee and the Competent Authority about the new events, the measures undertaken and the program of measures to be taken, completing timely procedures established by current legislation.</p> <p>Trial must be carried out in the most scrupulous respect of the Protocol, in the current version, accepted by the Investigator and approved by the Ethics Committee and by the competent Authority, in compliance with the</p>

in conformità alla vigente normativa in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali di cui al D. Lgs. n. 200 del 6 Novembre 2007 e al D. Lgs. n. 211 del 24 Giugno 2003 e ai principi etici e deontologici che ispirano l'attività medica.

La Sperimentazione deve essere altresì condotta in conformità ai principi contenuti nella Dichiarazione di Helsinki, alle regole della Buona Pratica Clinica (D.M. 15/07/1997 e s.m.i.), alla Convenzione di Oviedo e alle leggi applicabili in tema di prevenzione della corruzione. Con la sottoscrizione del presente Contratto, le Parti dichiarano di conoscere e accettare il contenuto di quanto sopra richiamato.

Il Promotore, l'(Ente) e il Responsabile della Sperimentazione devono rispettare le direttive, le indicazioni, le istruzioni e le raccomandazioni impartite dal Comitato Etico.

L'(Ente), per il tramite del Responsabile della Sperimentazione, si impegna ad arruolare circa n. 7 paziente entro i termini concordati con il Promotore.

Poiché la Sperimentazione prevede l'arruolamento competitivo dei pazienti, il numero dei soggetti che dovranno essere arruolati presso il Centro può variare in ragione della capacità di arruolamento, con il solo limite del numero massimo di arruolabili a livello globale e dei termini previsti dal Promotore per l'arruolamento.

Il periodo previsto di arruolamento è suscettibile di modifiche in seguito all'andamento dell'arruolamento anche a livello internazionale. Al raggiungimento del numero totale dei pazienti previsti per l'intera Sperimentazione, l'arruolamento verrà automaticamente chiuso, indipendentemente dal numero di pazienti arruolati presso l'Ente.

Il Promotore provvederà ad inviare all'Ente adeguata comunicazione. L'Ente e il Promotore conserveranno la documentazione inerente la Sperimentazione per un

current legislation on clinical trials of medicines as per Legislative Decree no. 200 of 6 November 2007 and to the Legislative Decree n. 211 of 24 June 2003 and the ethical and deontological principles that inspire medical activity.

Trial must also be conducted in accordance with the principles contained in the Helsinki Declaration, the rules of Good Clinical Practice (Ministerial Decree 15/07/1997 and s.m.i.), the Oviedo Convention and the applicable laws on the prevention of corruption. By signing this Agreement, the Parties declare that they know and accept the contents of the aforementioned.

The Sponsor, the Hospital and the Investigator must respect the directives, the indications, the instructions and the recommendations given by the Ethics Committee.

The Hospital, through the Investigator, undertakes to enroll n. 7 patient within the terms agreed with the Sponsor.

Since the Trial provides for the competitive enrollment of patients, the number of subjects to be enrolled at the Hospital may vary due to the ability to recruit, with the only limit of the maximum number of enlisted globally and the terms provided by the Sponsor for enrollment.

The expected enrollment period is subject to change as a result of the recruitment trend also at international level. Upon reaching the total number of patients scheduled for the entire trial, enrollment will be automatically closed, regardless of the number of patients enrolled at the Hospital.

The Sponsor will send the appropriate communication to the Hospital. The Hospital and the Sponsor will keep the documentation related to the Trial for a period of time

periodo di tempo secondo le specifiche indicate dalla legislazione applicabile. L'Ente e il Promotore si obbligano inoltre a conservare la documentazione attraverso una sistemazione tecnica e logistica che protegga la confidenzialità dei documenti archiviati e che assicuri la loro integrità e leggibilità per tutto il periodo previsto dalla citata legislazione vigente.

La documentazione inerente la Sperimentazione che rimarrà in possesso dell'Ente, dovrà essere conservata per un periodo di 7 anni successivi alla conclusione della Sperimentazione. Su richiesta del Promotore e a spese dello stesso, la conservazione della documentazione potrà avvenire per l'ulteriore periodo di n. 8 anni.

Ai fini della ulteriore conservazione della documentazione di studio per il periodo di 8 (otto) anni la Società corrisponderà all'Azienda l'importo di Euro 125 per ogni anno aggiuntivo ai 7 anni, quale periodo minimo previsto dalla normativa vigente. L'importo complessivo di Euro 1.000,00 + IVA (se applicabile) sarà fatturato dall'Azienda alla Società in unica soluzione alla conclusione della Sperimentazione.

Art. 3 - Responsabile della Sperimentazione e personale interessato

L'Ente, su indicazione del Promotore, nomina quale Responsabile della Sperimentazione richiamata in premessa la Dott.ssa Raffaella Origa.

Il Promotore individua quale proprio referente tecnico scientifico della Sperimentazione il Dott. Jeevan Shetty, MBChB, FRCP, MD che potrà nominare un responsabile di progetto ed avere contatti con i sanitari incaricati di programmare e di eseguire la Sperimentazione nel rispetto di quanto previsto dalla normativa di riferimento.

L'Ente accetta le visite di monitoraggio e di auditing che verranno eseguite presso il Centro, da parte del personale autorizzato del Promotore o di società terza incaricata e

according to the specifications indicated by the applicable legislation. The Hospital and the Sponsor are also obliged to keep the documentation through a technical and logistic arrangement that protects the confidentiality of the archived documents and ensures their integrity and legibility for the entire period envisaged by the aforementioned current legislation.

The documentation concerning the Trial that will remain in the possession of the Hospital, must be kept for a period of 7 years following the conclusion of the Trial. At the request of the Sponsor and at the expense of the same, the preservation of the documentation may take place for the further period of n. 8 years.

For the further conservation of the study documentation for the period of 8 (eight) years the Sponsor will pay the Hospital the amount of Euro 125 for each additional year to 7 years, as the minimum period required by current legislation. The total amount of Euro 1,000.00 + VAT (if applicable) will be invoiced by the Hospital to the Sponsor in a single solution at the conclusion of the Trial.

Art. 3 – Trial Investigator and Trial Personnel

The Hospital, as instructed by the Sponsor, appoints Dr Raffaella Origa as Investigator of the Trial, indicated in the premise.

The Sponsor identifies as his technical / scientific referent of the Trial Dr Jeevan Shetty, MBChB, FRCP, MD who will be able to appoint a project manager and have contacts with the sanitary staff in charge of planning and carrying out the Trial in compliance with the provided by the relevant legislation.

The Hospital accepts the monitoring and auditing visits that will be carried out at the Hospital by authorized personnel of the Sponsor or of a third company appointed

autorizzata dal Promotore, al fine di verificare il corretto andamento della Sperimentazione.

Il Responsabile della Sperimentazione sarà coadiuvato nell'esecuzione della Sperimentazione dal personale, medico e non medico, dell'Ente, designato dallo stesso Responsabile e operante sotto la sua responsabilità, che abbia manifestato la propria disponibilità a partecipare alla Sperimentazione (di seguito "**Sperimentatori**").

Il Responsabile della Sperimentazione si assume ogni responsabilità e obbligo imposti allo Sperimentatore principale ai sensi della normativa in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali.

Il presente rapporto intercorre tra Promotore / CRO e l'(Ente). Il Promotore/ CRO è estraneo a rapporti esistenti tra l'(Ente), il Responsabile della Sperimentazione e gli altri Sperimentatori coinvolti, restando quindi sollevato da qualsiasi pretesa che il personale dell'(Ente) coinvolto nello studio dovesse avanzare in relazione alla Sperimentazione.

In relazione alla Sperimentazione oggetto del presente Contratto, è fatto divieto al Responsabile della Sperimentazione e agli Sperimentatori coinvolti di ricevere, direttamente o indirettamente, compensi dal Promotore/ /CRO, così come di avere contatti o intrattenere con il Promotore /CRO rapporti di qualsiasi natura, che non siano di carattere tecnico scientifico.

Qualora il rapporto tra Responsabile della Sperimentazione e l'(Ente) dovesse per qualsiasi ragione terminare, l'(Ente) deve informarne tempestivamente per iscritto il Promotore/CRO, indicando il nominativo di un sostituto. L'indicazione del sostituto deve essere oggetto di approvazione da parte del Promotore/CRO. L'Ente garantisce che il nuovo Responsabile della Sperimentazione accetterà i termini e le condizioni del presente Contratto e assumerà l'impegno di rispettare il Protocollo nell'esecuzione della Sperimentazione. Nel caso in cui il Promotore/CRO non intenda accettare il nominativo del sostituto proposto dall'(Ente), potrà

and authorized by the Sponsor, in order to verify the correct progress of the Trial.

The Investigator will be assisted in the execution of the Trial by the staff, medical and non-medical, of the Hospital, designated by the same Investigator and operating under her responsibility, who has expressed his willingness to participate in the Trial (hereinafter "**Investigators**").

The Investigator assumes all responsibility and obligations imposed on the Investigator in accordance with the legislation on clinical trials of drugs.

The present relationship exists between Sponsor / CRO and the Hospital. The Sponsor / CRO is alien to existing relationships between the Hospital, the Investigator and the other Investigators involved, remaining therefore relieved from any claim that the staff of the Hospital involved in the study should advance in relation to the Trial.

In relation to the Trial subject of this Agreement, the Investigator and the Investigators involved are forbidden to receive, directly or indirectly, compensation from the Promoter /CRO, as well as to have contact or entertain relations of any nature with the Promoter/CRO, that are not of a technical scientific nature.

Should the relationship between the Investigator and the Hospital be for any reason to terminate, the Hospital must promptly inform the Sponsor/CRO in writing, indicating the name of a substitute. The indication of the substitute must be approved by the Sponsor /CRO. The Hospital guarantees that the new Investigator will accept the terms and conditions of this Agreement and will undertake to comply with the Protocol in the execution of the Trial. In the event that the Sponsor /CRO does not intend to accept the name of the substitute proposed by the Hospital, he

recedere dal presente Contratto in accordo a quanto previsto dall'art. 7.

Se l'Ente o il Responsabile della sperimentazione è a conoscenza o dovrebbe ragionevolmente essere a conoscenza che un membro del personale della Sperimentazione non è (o non è più) autorizzato a partecipare nella conduzione della Sperimentazione (per esempio perché la sua licenza ad esercitare medicina è stata sospesa o revocata), l'Ente o il Responsabile della sperimentazione dovrà tempestivamente informare il Promotore ed escludere tale soggetto da ogni coinvolgimento nella Sperimentazione.

Il Responsabile della Sperimentazione, prima di iniziare la Sperimentazione, deve acquisire il consenso informato scritto del paziente; tale consenso deve essere prestato anche ai sensi e per gli effetti del Regolamento dell'Unione Europea 679/2016 e s.m.i.

Il Responsabile della Sperimentazione deve fornire informazioni al Promotore /CRO e al Comitato Etico in merito all'andamento della Sperimentazione e comunicare tempestivamente al Promotore l'eventuale verificarsi di eventi avversi seri, oltre ogni altra informazione clinica di rilievo per la conduzione dello studio indicato nel protocollo (esempio: gravidanza,.....) direttamente o indirettamente correlabili all'esecuzione della Sperimentazione, secondo quanto previsto dal Protocollo, dalle norme di Buona Pratica Clinica e dalla normativa applicabile in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali.

Il Responsabile della Sperimentazione deve consegnare tutte le Schede Raccolta Dati (CRF) correttamente compilate e sottoscritte, secondo quanto previsto dal Protocollo e dalla normativa applicabile. Per verificare la corrispondenza tra i dati registrati nelle Schede Raccolta Dati e quelli contenuti nei documenti originali (cartella clinica), l'(Ente) e il Responsabile della Sperimentazione

may withdraw from this Agreement in accordance with the provisions of art. 7.

If the Hospital or the Investigator knows or should reasonably know that a member of the Trial personnel is not (or no longer) authorized to participate in the conduct of the Study (for example because his/her license to practice medicine has been suspended or withdrawn), the Hospital or the Investigator shall promptly inform the Sponsor and exclude that person from any involvement in the Trial.

The Investigator, before starting the Trial, must obtain the informed written consent of the patient; this consent must also be given pursuant to and for the purposes of European Union Regulation 679/2016 and s.m.i .

The Investigator must provide information to the Sponsor/CRO and the Ethics Committee on the progress of the Trial and promptly notify the Sponsor of any serious adverse events, in addition to any other relevant clinical information for the conduct of the study indicated in the protocol (example: pregnancy,) directly or indirectly related to the execution of the Trial, according to the provisions of the Protocol, the rules of Good Clinical Practice and the applicable legislation on clinical trials of drugs.

The Investigator must deliver all the Data Collection Forms (CRF) correctly completed and signed, according to the provisions of the Protocol and applicable legislation. To verify the correspondence between the data recorded in the Data Collection Data Sheets and those contained in the original documents (medical records), the Hospital and the Investigator allow, in the

<p>consentono, in presenza del Responsabile della Sperimentazione o di un suo delegato autorizzato, l'accesso diretto ai dati sorgente durante le visite di monitoraggio e nel corso di eventuali audit e ispezioni da parte delle Autorità competenti, purché non vengano violate le norme in materia di riservatezza e di tutela della privacy dei pazienti.</p> <p>Il Responsabile della Sperimentazione deve compilare tutte le Schede Raccolta Dati elettroniche (eCRF) in modo completo e corretto, secondo quanto previsto dal Protocollo e dalla normativa applicabile e comunque entro cinque (5) giorni dalla visita del paziente. Per verificare la corrispondenza tra i dati registrati nelle eCRF e quelli contenuti nei documenti originali (cartella clinica), l'Ente e il Responsabile della Sperimentazione consentono, in presenza del Responsabile della Sperimentazione o di un suo delegato autorizzato, l'accesso diretto ai dati sorgente durante le visite di monitoraggio e nel corso di eventuali audit e ispezioni da parte delle Autorità competenti, purché non vengano violate le norme in materia di riservatezza e di tutela della privacy dei pazienti.</p> <p>L'(Ente) avviserà tempestivamente il Promotore qualora un'Autorità regolatoria comunichi all'(Ente) un avviso di ispezione/audit relativo alla Sperimentazione e, se non negato espressamente dall'Autorità regolatoria, l'(Ente) autorizzerà il Promotore a parteciparvi, inviando nel contempo al Promotore ogni comunicazione scritta ricevuta e/o trasmessa ai fini o in risultanza dell'ispezione/audit.</p> <p>Tali attività non devono però pregiudicare in alcun modo lo svolgimento dell'ordinaria attività istituzionale dell'Ente.</p>	<p>presence of the Investigator or an authorized representative, the direct access to the source data during the monitoring visits and during any audits and inspections by the competent Authorities, provided that the rules on privacy and protection of patients' privacy are not violated.</p> <p>The Investigator must fill in all the Electronic Data Collection Cards (eCRF) in a complete and correct manner, according to the provisions of the Protocol and applicable legislation and in any case within five (5) days from the patient's visit. To verify the correspondence between the data recorded in the eCRF and those contained in the original documents (medical record), the Hospital and the Investigator allow, in the presence of the Investigator or an authorized representative, direct access to the data source during the monitoring visits and during any audits and inspections by the competent Authorities, provided that the rules on privacy and protection of patients' privacy are not violated. The Hospital will promptly notify the Sponsor if a Regulatory Authority communicates to the Hospital an inspection / audit notice related to the Trial and, if not expressly denied by the Regulatory Authority, the Hospital will authorize the Sponsor to participate, sending to the Sponsor at the same time any written communication received and / or transmitted for the purpose or as a result of the inspection / audit. These activities must not, however, prejudice the carrying out of the ordinary institutional activity of the Hospital.</p>
<p>Art. 4 – Medicinali Sperimentali e Materiali</p>	<p>Article 4 – Study Drug and materials</p>
<p>Il Promotore si impegna a fornire gratuitamente all'Ente, per tutta la durata della Sperimentazione e nelle quantità necessarie e sufficienti all'esecuzione della Sperimentazione, i prodotti farmaceutici oggetto della Sperimentazione (Luspatercept (ACE-536)) e relativi</p>	<p>The Sponsor agrees, for the entire duration of the Trial and in the quantity necessary and sufficient for carrying out the Trial, to provide Hospital (free of charge) with the drug products (Luspatercept (ACE-536)) tested as part of the Trial and the related control drugs if applicable (hereinafter collectively referred to as the “Trial Drugs”),</p>

medicinali di controllo (di seguito collettivamente "Medicinali Sperimentali") nonché a fornire ogni altro materiale necessario all'esecuzione della Sperimentazione (di seguito "Materiali").

I Medicinali Sperimentali devono essere inviati dal Promotor/CRO alla Farmacia dell'(Ente), che provvederà alla loro registrazione, appropriata conservazione e consegna al Responsabile della Sperimentazione, così come previsto dall'art. 7 del D.M. 21 Dicembre 2007, pubblicato in Gazzetta Ufficiale n. 51 del 3 Marzo 2008. I Medicinali Sperimentali dovranno essere muniti di adeguato documento di trasporto destinato alla Farmacia, con la descrizione del tipo di farmaco, della sua quantità, del lotto di preparazione, dei requisiti per la conservazione, della scadenza e i riferimenti alla Sperimentazione (codice di protocollo, Responsabile della Sperimentazione e U.O. interessata, nominativo del Dirigente Farmacista referente per la Sperimentazione).

L'Ente e il Responsabile della Sperimentazione devono utilizzare i Medicinali Sperimentali e i Materiali forniti dal Promotore esclusivamente nell'ambito e per l'esecuzione della Sperimentazione. L'Ente non deve trasferire o cedere a terzi i Medicinali Sperimentali e i Materiali forniti dal Promotore ai sensi del presente Contratto.

I Medicinali Sperimentali non utilizzati al termine della Sperimentazione, saranno integralmente ritirati dal Promotore (o suo incaricato) e successivamente smaltiti a spese dello stesso.

Art. 5 - Comodato d'uso

Il Promotore concede in comodato d'uso gratuito all'(Ente), che accetta ai sensi e per gli effetti degli artt. 1803 e ss c.c., lo Strumento unitamente al pertinente materiale d'uso: *smartphone, Samsung E5 per la compilazione del questionario NTD-T-PRO (273,00 Euro) per ciascun*

as well as to provide any other material necessary for carrying out the Trial (hereinafter referred to as "Materials").

The Trial Drugs must be sent by the Sponsor /CRO to the Pharmacy of the Hospital, which will provide for their registration, appropriate conservation and delivery to the Investigator, as provided for by the art. 7 of the Ministerial Decree December 21st 2007, published in the Official Gazette n. 51 of 3 March 2008. The Trial Drugs must be provided with an appropriate transport document for the Pharmacy, with a description of the type of drug, its quantity, the lot of preparation, the requirements for conservation, the expiry date and references to the Trial (protocol code, Investigator and interested OU, name of the Pharmacy Manager referent for the Trial).

The Hospital and the Investigator must use the Trial Drugs and the Materials provided by the Sponsor exclusively within the scope and for the execution of the Trial. The Hospital must not transfer or transfer to third parties the Trial Drugs and the Materials provided by the Sponsor pursuant to this Agreement.

Trial Drugs not used at the end of the Trial will be entirely withdrawn by the Sponsor (or his agent) and subsequently disposed of at the expense of the same.

Art. 5 – Devices for patients

The Sponsor grants free loan to the Hospital, which accepts pursuant to and for the purposes of Articles. 1803 and following of the Civil Code, the equipment (s) together with the pertinent material *smartphone, Samsung E5 for compiling the NTD-T-PRO questionnaire (273.00 Euro) for each patient participating*

paziente in sperimentazione , la cui proprietà, come per legge, non viene trasferita all'(Ente).

Gli effetti del presente comodato decorreranno dalla data di consegna degli Strumenti e cesseranno al termine della Sperimentazione, quando gli Strumenti dovranno essere restituiti al Promotore senza costi aggiuntivi a carico dell'(Ente).

Gli Strumenti in questione devono essere muniti di dichiarazione di conformità alle normative e direttive europee.

gli Strument/i saranno utilizzati dal personale dell'(Ente) e/o dai pazienti e ai soli ed esclusivi fini della Sperimentazione oggetto del presente Contratto, conformemente a quanto previsto nel Protocollo. L'Ente si obbliga a custodire e conservare gli Strumenti con la diligenza del buon padre di famiglia e la cura necessaria, a non destinarlo/li ad un uso diverso da quello sopra previsto, a non cedere neppure temporaneamente l'uso degli Strumenti a terzi, né a titolo gratuito né a titolo oneroso, e a restituire gli Strumenti al Promotore nello stato in cui gli sono stati consegnati, salvo il normale deterioramento per effetto dell'uso. Le spese di trasporto e installazione, (previa verifica di compatibilità espressa da parte della struttura competente dell'Ente che provvede all'eventuale collaudo), manutenzione ordinaria e straordinaria saranno a carico del Promotore, salvo il disposto dell'art. 1808, comma secondo, c.c..

Il Promotore si riserva il diritto di richiedere l'immediata restituzione degli Strumenti qualora gli stessi vengano utilizzati in maniera impropria o comunque in modo difforme dalle previsioni di cui al presente Contratto, oltre al risarcimento del danno.

In caso di furto o perdita degli Strumenti, l'(Ente) provvederà, entro (5) giorni lavorativi dall'evento, alla presentazione di formale denuncia alla competente pubblica autorità con comunicazione dell'accaduto al

in the trial, whose property, as per law, is not transferred to the Hospital.

The effects of this loan will run from the delivery date of the equipment s and will cease at the end of the Trial, when the equipment s must be returned to the Sponsor at no additional cost to the Hospital. The equipment / s in question must be provided with a declaration of conformity to European standards and directives.

The equipment (s) will be used by the Hospital staff and / or by patients and solely and exclusively for the purposes of the Trial subject of this Agreement, in accordance with the provisions of the Protocol. The Hospital undertakes to safeguard and keep the equipment / s with due diligence and necessary care, not to allocate it / them to a use different from the one above, not to give up even temporarily use of the third-party instrument, either free of charge or for consideration, and to return the equipment (s) to the Sponsor in the state in which they were delivered (s), except for normal deterioration due to use. The costs of transport and installation, (after verification of compatibility expressed by the competent department of the Hospital that provides for any testing), ordinary and extraordinary maintenance will be charged to the Sponsor, subject to the provisions of art. 1808, second paragraph of the Civil Code.

The Promoter reserves the right to request the immediate return of the equipment (s) if the same (s) is / are used improperly or otherwise in a manner contrary to the provisions of this Agreement, in addition to compensation of damage.

In case of theft or loss of the equipment (s), the Hospital will, within 5 working days from the event, present a formal complaint to the competent public authority with communication of the happened to the Sponsor in the same term. In all other cases of damage or destruction, the

Promotore nello stesso termine. In tutti gli altri casi di danneggiamento o distruzione, l'Ente dovrà darne comunicazione al Promotore entro (5) giorni lavorativi dall'evento. L'eventuale utilizzo fraudolento o comunque non autorizzato dovrà essere segnalato immediatamente.

In caso di danneggiamento irreparabile o furto degli Strumenti, il Promotore provvederà alla sostituzione degli stessi, senza costi aggiuntivi per l'Ente, salvo che il fatto derivi da dolo o colpa grave dell'Ente.

Le Parti concordano altresì che gli eventuali ulteriori Strumenti ritenuti necessari alla conduzione dello studio nel corso della Sperimentazione, qualora ne ricorrano le caratteristiche e le condizioni, saranno concessi in comodato d'uso gratuito secondo la disciplina di cui al presente Contratto.

L'Ente si riserva il diritto di procedere con una convenzione specifica sul comodato qualora gli Strumenti vengano forniti dopo la stipula del presente contratto.

Art. 6 – Corrispettivi

Il corrispettivo pattuito per paziente eleggibile, valutabile e completato secondo il Protocollo e per il quale è stata compilata validamente la relativa CRF/eCRF, comprensivo di tutte le spese sostenute dall'Ente per l'esecuzione della presente Sperimentazione e dei costi a copertura dell'attività della Farmacia e degli esami di laboratorio e strumentali come da Protocollo, è pari ad Euro **21.357,02** + IVA non applicabile per paziente, come meglio dettagliato nel Budget qui allegato sotto le lettera "A".

Il Promotore /CRO si impegna a corrispondere quanto dovuto ai sensi del presente articolo sulla base di quanto risulta da adeguato prospetto/rendiconto giustificativo predisposto dal Promotore/CRO e approvato dall'Ente).

Il pagamento del compenso di cui sopra verrà effettuato sulla base del numero dei pazienti arruolati nel relativo

Hospital must notify the Sponsor within (5) working days from the event. Any fraudulent or unauthorized use must be reported immediately.

In case of irreparable damage or theft of the equipment (s), the Sponsor will provide for the replacement of the same / the same, without additional costs for the Hospital, unless the fact derives from malice or gross negligence of the Hospital.

The Parties also agree that any additional equipment deemed necessary for the conduct of the study during the Trial, if the characteristics and conditions are met, will be granted on free loan for free use in accordance with the provisions of this Agreement.

The Hospital reserves the right to proceed with a specific loan agreement if the equipment are provided after the stipulation of this Agreement.

Article 6 – Compensation

The amount agreed upon for an eligible patient, which can be assessed and completed according to the Protocol and for which the relevant CRF / eCRF has been validly completed, including all the expenses incurred by the Hospital for carrying out this Trial and the costs to cover the activities of the Pharmacy and laboratory and instrumental examinations as per the Protocol, is equal to Euro **21,357.02** + VAT not applicable per patient, as detailed in the Budget attached below under the letter "A".

The Sponsor /CRO undertakes to pay the amount due pursuant to this article on the basis of what appears to be an appropriate statement / statement prepared by the Sponsor/CRO and approved by the Hospital. The payment of the above fee will be made on the basis of the number of patients enrolled in the relative period,

periodo, dei trattamenti da loro effettuati secondo Protocollo e in presenza delle relative CRF/eCRF debitamente compilate e ritenute valide dal Promotore/ /CRO in base alle attività svolte.

Tutti gli esami di laboratorio/strumentali, indicati in Allegato A, richiesti dal Protocollo, così come approvato dal Comitato Etico, verranno effettuati centralmente e non graveranno in alcun modo sull'Ente.

Tutti gli esami di laboratorio/strumentali effettuati presso l'Ente, richiesti dal Protocollo, così come approvato dal Comitato Etico, saranno rimborsati dal Promotore/CRO così come riportati nell'Allegato A in accordo al vigente Regolamento per la Ricerca e la Sperimentazione Clinica nell'Azienda Ospedaliera Brotzu di Cagliari (Regolamento).

L'Ente non riceverà alcun compenso per pazienti non valutabili a causa di inosservanza del Protocollo, di violazione delle norme di Buona Pratica Clinica o di mancato rispetto della normativa vigente in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali. L'Ente non avrà diritto ad alcun compenso anche per pazienti arruolati successivamente alla comunicazione di interruzione e/o conclusione della Sperimentazione da parte del Promotore/CRO od oltre il numero massimo di soggetti concordato ai sensi del presente Contratto.

Nel caso in cui un paziente sia stato arruolato ma non abbia completato tutto l'iter previsto dal protocollo, il contributo per paziente sarà corrisposto proporzionalmente all'attività effettivamente svolta, secondo lo schema di fasi/visite e altre voci riportate nell'Allegato A.

Per paziente completato si intende un paziente che abbia seguito tutto l'iter sperimentale previsto dal protocollo di studio. Per paziente valutabile si intende un paziente arruolato nello studio i cui dati possano essere utilizzati in tutto o in parte ai fini degli obiettivi dello studio.

of the treatments carried out according to the Protocol and in the presence of the relative CRF / eCRF duly completed and considered valid by the Sponsor /CRO based on the activities performed.

All laboratory / instrumental examinations, indicated in Attachment A, required by the Protocol, as approved by the Ethics Committee, will be carried out centrally and will in no way affect the Hospital. All laboratory / instrumental examinations carried out at the Hospital, required by the Protocol, as approved by the Ethics Committee, will be reimbursed by the Sponsor/CRO as reported in Schedule A in accordance with the current Regulation for Research and Clinical Trial in Brotzu Hospital of Cagliari (Regulations).

The Hospital will not receive any compensation for patients who cannot be evaluated due to non-compliance with the Protocol, violation of the rules of Good Clinical Practice or failure to comply with the current legislation on clinical trials of medicines. The Hospital will not be entitled to any compensation even for patients enrolled after the communication of interruption and / or conclusion of the Trial by the Sponsor /CRO or beyond the maximum number of subjects agreed in accordance with this Agreement.

In the event that a patient has been enrolled but has not completed the whole procedure foreseen by the protocol, the patient contribution will be paid proportionally to the activity actually performed, according to the phase / visit scheme and other items listed in Schedule A.

A completed patient is a patient who has followed the whole experimental procedure foreseen by the study protocol. Valid patient means a patient enrolled in the study whose data can be used in whole or in part for the purposes of the study objectives.

Specifica dei costi secondo tariffario Aziendale

Tutti i costi delle prestazioni necessarie alla realizzazione dello studio/ricerca/sperimentazione previste dal Protocollo saranno a totale carico del Promotore/Sponsor secondo il Regolamento vigente.

Il Promotore/CRO provvederà, inoltre, a rimborsare all'Ente tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche non previste nel Protocollo o nei successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dagli importi sopra indicati, qualora tali attività si rendano indispensabili a seguito di un'alterazione dello stato clinico del paziente causata dalla Sperimentazione stessa. Il rimborso sarà effettuato, solo a condizione che tali attività e i relativi costi vengano tempestivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto al Promotore, fermo restando l'anonimato del paziente.

Per quanto concerne il presente contratto, con "Screening Failure" o fallimento allo screening si intende qualsiasi soggetto, che inizialmente sembri soddisfare i criteri per lo screening, firmi il modulo di consenso informato, sia sottoposto in tutto o in parte alle procedure di screening, ma non venga arruolato nello studio.

Tutte le visite di screening in cui si è verificato il fallimento allo screening (screening failure) saranno rimborsate al 100% del costo della visita conformemente al Programma dei pagamenti per lo Studio principale.

Se nel corso dello svolgimento della Sperimentazione si rendesse necessario aumentare il supporto economico a favore dell'Ente, Promotore/CRO potrà integrare il presente Contratto, prevedendo l'adeguato aumento del Budget qui allegato.

Gli importi per visita/paziente e esami del presente articolo, saranno corrisposti all'Ente a fronte di emissione di regolare fattura da parte dello stesso, sulla base di quanto

Specification of costs according to the Hospital rate table

All the costs of the services necessary for the realization of the study / research / experimentation foreseen by the Protocol will be totally borne by the Promoter / Sponsor according to the Regulation in force.

The Sponsor/CRO will also reimburse the Hospital all additional costs resulting from medical / diagnostic activities not provided for in the Protocol or subsequent amendments to it, and not already covered by the amounts indicated above, if such activities are made indispensable as a result of an alteration of the clinical status of the patient caused by the Trial itself. Reimbursement will be made only on condition that these activities and related costs are promptly communicated, justified and documented in writing to the Sponsor, without prejudice to the anonymity of the patient.

With regard to this Agreement, "Screening Failure" or screening failure means any subject, which initially seems to meet the criteria for screening, signs the informed consent form, is subjected in whole or in part to screening procedures, but not enrolled in the study.

All screening visits in which screening failure has occurred will be reimbursed at 100% of the cost of the visit in accordance with the Payment Program for the main study.

If during the course of the Trial it becomes necessary to increase the economic support in favor of the Hospital, the Sponsor / CRO may supplement the present Agreement, providing for the appropriate increase of the Budget attached here.

The amounts per examination / patient and exams of this article will be paid to the Hospital for the issue of regular invoice by the same, based on how much accrued and

maturato e rendicontato nel periodo di riferimento presentato dal Promotore/CRO.

Gli importi in questione saranno liquidati all'Ente entro 60 giorni fine mese data fattura utilizzando i riferimenti indicati nella stessa. L'(Ente) si impegna a fatturare con cadenza trimestrale quanto maturato nel periodo di riferimento.

Il prospetto/rendiconto giustificativo predisposto dal Promotore/CRO dovrà essere inviato al seguente indirizzo: ufficio.sperimentazione@aob.it e nella causale di pagamento dovrà essere specificato: il cod. Protocollo e/o il titolo della sperimentazione, il n. EudraCT (se applicabile), il nome del P.I., la causale di riferimento del pagamento (tranche di pagamento, chiusura dello studio, etc.), il periodo di riferimento, il numero e il codice dei pazienti, il numero di esami suddiviso per tipologia e con il relativo costo unitario.

Le fatture verranno emesse a:

Celgene International SARL
c/o PPD Investigator Services, LLC
Route de Perreux, 1
2017 – Boudry (NE)
Switzerland
VAT# : CHE-116.336.363.

e dovrà inviare le fatture al seguente indirizzo:

Celgene International SARL
c/o PPD Investigator Services, LLC
929 North Front Street
Wilmington NC 28401
USA
Attention: Investigator Payments Group
Celgene VAT# : CHE-116.336.363. TVA
email: InvestigatorPayments@ppdi.com
All'attenzione di Investigator Payments Group

reported in the reference period presented by the Sponsor/CRO.

The amounts in question will be paid to the Hospital within 60 days end of the month invoice date using the references indicated in the same. The Hospital undertakes to invoice on a quarterly basis during the reference period.

The supporting schedule / statement prepared by the Sponsor/CRO must be sent to the following address: ufficio.sperimentazione@aob.it and in the reason for payment must be specified: the cod. Protocol and / or the title of the Trial, n. EudraCT (if applicable), the name of the Investigator, the causal reference of the payment (payment tranche, closure of the study, etc.), the reference period, the number and the code of the patients, the number of exams divided by type and with the relative unit cost.

Invoices will be made out to:

Celgene International SARL
c/o PPD Investigator Services, LLC
Route de Perreux, 1
2017 – Boudry (NE)
Switzerland
VAT# : CHE-116.336.363.

and send them to the following address:

Celgene International SARL
c/o PPD Investigator Services, LLC
929 North Front Street
Wilmington NC 28401
USA
Attention: Investigator Payments Group
Celgene VAT# : CHE-116.336.363. TVA
email: InvestigatorPayments@ppdi.com
For the attention of Investigator Payments Group.

Il Promotore provvederà a saldare la fattura emessa dall'Ente mediante bonifico bancario utilizzando i seguenti riferimenti:

Ragione Sociale	AZIENDA OSPEDALIERA G. BROTZU,
Indirizzo	PIAZZALE RICCHI N. 1
C.A.P.	09121
Città	CAGLIARI
Paese	ITALIA
Partita I.V.A.	02315520920
Nome banca	BANCO DI SARDEGNA SPA - AGENZIA 11
Indirizzo banca	VIALE BONARIA -CAGLIARI
Codice ABI	01015
Codice CAB	04800
Numero di conto	000070188763
Codice BIC	SARDIT31100
Codice IBAN	IT46C0101504800000070188763
Codice SWIFT	BPMOIT22XXX
Riferimenti amministrativi	ufficio.sperimentazione@aob.it

Il pagamento finale verrà effettuato in ogni caso solamente dopo la consegna al Promotore di tutte le schede raccolta dati compilate e della risoluzione di eventuali *queries*.

I pagamenti effettuati per i servizi svolti dall'Ente (i) rappresentano il corretto valore di mercato di detti servizi, (ii) sono stati negoziati a condizioni commerciali normali e (iii) non sono stati definiti sulla base del volume o valore di prescrizioni o comunque in riferimento a tali prescrizioni od altre attività economiche che si generino fra le parti. A

The Sponsor will pay the invoice issued by the Hospital by bank transfer using the following references:

Ragione Sociale	AZIENDA OSPEDALIERA G. BROTZU,
Indirizzo	PIAZZALE RICCHI N. 1
C.A.P.	09121
Città	CAGLIARI
Paese	ITALIA
Partita I.V.A.	02315520920
Nome banca	BANCO DI SARDEGNA SPA - AGENZIA 11
Indirizzo banca	VIALE BONARIA -CAGLIARI
Codice ABI	01015
Codice CAB	04800
Numero di conto	000070188763
Codice BIC	SARDIT31100
Codice IBAN	IT46C0101504800000070188763
Codice SWIFT	BPMOIT22XXX
Riferimenti amministrativi	ufficio.sperimentazione@aob.it

The final payment will be made in any case only after the delivery to the Sponsor of all data sheets compiled and of the resolution of any queries.

Payments made for services performed by Hospital (i) represent the correct market value of said services, (ii) were negotiated on normal commercial terms and (iii) were not defined on the basis of the volume or value of prescriptions or in any case with reference to such prescriptions or other economic activities that are

fronte delle attività svolte o delle spese sostenute, al cui pagamento il Promotore/CRO sia tenuto, né l'Ente né il Responsabile della Sperimentazione chiederanno altri rimborsi o corrispettivi ad altri soggetti.

Il compenso dovuto al Comitato Etico non è incluso nel contributo per soggetto e dovrà essere corrisposto separatamente dal Promotore o da un suo delegato direttamente al CE competente.

Art. 7 – Durata, Recesso e Risoluzione

Il presente Contratto decorre dalla data di ultima sottoscrizione e rimarrà in vigore sino all'effettiva conclusione della Sperimentazione presso l'Ente. La data di termine della sperimentazione è prevista indicativamente entro dicembre 2022.

L'Ente si riserva il diritto di risolvere il presente Contratto mediante comunicazione scritta e con preavviso di 30 giorni da inoltrare al Promotore /CRO con raccomandata A.R. nei casi di:

- Dichiarazione di fallimento o inizio di altra procedura concorsuale (concordato preventivo, amministrazione controllata, amministrazione straordinaria) nei confronti del Promotore /CRO;

-Insolvenza dei Promotore/CRO, proposizione di concordati anche stragiudiziali con i creditori del Promotore o avvio di procedure esecutive nei confronti del Promotore/ CRO;

- Cessione di tutti o di parte dei suoi beni ai creditori o definizione con gli stessi di un accordo per la moratoria dei debiti.

generated between the parties. In relation to the activities carried out or the expenses incurred, the payment of which the Sponsor /CRO is held, neither the Hospital nor the Investigator will request other reimbursements or fees to other subjects.

The fee due to the Ethics Committee is not included in the contribution per subject and must be paid separately by the Sponsor or his delegate directly to the competent EC.

Article 7 – Term of the Contract – Early withdrawal – Termination

This Agreement is effective from the date of the last subscription and will remain in force until the date of formal closure of the Trial at the Hospital. The end date of the Trial is expected by approximately December 2022.

The Hospital reserves the right to terminate this Agreement by written notice and with 30 days' notice to be forwarded to the Sponsor/CRO by certified registered letter in cases of:

- Declaration of bankruptcy or start of other bankruptcy proceedings (arrangement with creditors, controlled administration, extraordinary administration) towards the Sponsor/CRO;

- Insolvency of the Sponsor/CROs, proposing agreements even out-of-court with the Sponsor's creditors or initiation of legal procedures against the Sponsor/CRO;

- Transfer of all or part of its assets to the creditors or definition with the same of an agreement for the moratorium of the debts.

Il preavviso avrà effetto dal momento del ricevimento da parte del Promotore/ /CRO della comunicazione di cui sopra.

Il Promotore/CRO, ai sensi dell'art. 1373, comma secondo, c.c., si riserva il diritto di recedere dal presente Contratto in qualunque momento mediante comunicazione scritta inviata a mezzo raccomandata A.R. con preavviso di 30 giorni. Tale preavviso avrà effetto dal momento del ricevimento da parte dell'(Ente) di detta comunicazione.

In caso di recesso del Promotore/ CRO sono comunque fatti salvi gli obblighi assunti e le spese effettuate dall'Ente alla data della comunicazione di recesso. In particolare il Promotore/ CRO corrisponderà all'Ente tutte le spese documentate e non revocabili che questo abbia sostenuto al fine di garantire la corretta ed efficace esecuzione della Sperimentazione, nonché i compensi sino a quel momento maturati.

In caso di recesso anticipato, il Promotore, ha diritto di ricevere, quale proprietario a titolo originario, ogni risultato, anche parziale, ottenuto dall'(Ente) a seguito e nel corso della Sperimentazione.

Ciascuna delle Parti di cui al presente Contratto può interrompere la Sperimentazione in qualunque momento con effetto immediato qualora abbia motivo, valido e documentabile, di ritenere che la prosecuzione della Sperimentazione possa rappresentare un rischio non accettabile per la sicurezza e la salute dei pazienti.

In tutti i casi di interruzione o di risoluzione del presente Contratto, sarà attuata in ogni caso ogni precauzione per la massima tutela dei pazienti già coinvolti e comunque in accordo con quanto previsto dal protocollo approvato dal Comitato etico.

In caso di interruzione della Sperimentazione, il Promotore/CRO corrisponderà all'(Ente) i rimborsi delle

The notice will take effect upon receipt by the Sponsor/CRO of the communication above.

The Sponsor /CRO, pursuant to art. 1373, paragraph two, c.c., reserves the right to terminate this Agreement at any time by written notice sent by registered mail with 30 days' notice. This notice will take effect upon receipt by the Hospital of said communication.

In the event of withdrawal of the Sponsor/CRO, however, the obligations assumed and the expenses incurred by the Hospital on the date of the communication of withdrawal are without prejudice. In particular, the Sponsor/CRO will pay to the Hospital all the documented and non-revocable expenses that this has sustained in order to guarantee the correct and effective execution of the Trial, as well as the compensation accrued up to that moment.

In the event of early termination, the Sponsor has the right to receive, as original owner, any result, even partial, obtained by the Hospital following and during the Trial.

Each of the Parties referred to in this Agreement may terminate the Trial at any time with immediate effect if it has reason, valid and documentable, to believe that the continuation of the Trial may represent an unacceptable risk for the safety and health of the patients.

In all cases of interruption or termination of this Agreement, every precaution will be implemented for maximum protection of patients already involved and in any case in accordance with the protocol approved by the Ethics Committee.

In case of interruption of the Experimentation, the Sponsor/CRO will correspond to the Hospital the

spese e i compensi effettivamente maturati e documentati fino a quel momento.

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'Ente 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.

Gli effetti del presente Contratto cesseranno automaticamente ai sensi degli Articoli da 1453 a 1462 del Codice Civile italiano nel caso in cui una delle parti non abbia risolto una violazione al presente Contratto entro trenta (30) giorni dal ricevimento dell'adeguata notifica scritta che specifica tale violazione dell'altra parte.

In particolare, il presente Contratto deve intendersi risolto di diritto ai sensi dell'art. 1456 c.c. qualora la Sperimentazione non venga condotta in conformità al D. Lgs. n. 200 del 6 Novembre 2007, al D.Lgs. n. 211 del 24 Giugno 2003 e alle norme di Buona Pratica Clinica in vigore.

In caso di risoluzione del presente Contratto l'(Ente) avrà diritto al rimborso delle spese effettivamente sostenute e ad un compenso proporzionale all'attività svolta sino al momento della risoluzione.

Nel caso in cui i termini o le disposizioni contenuti in questa Convenzione divergano dai termini e dalle disposizioni del Protocollo, i termini e le disposizioni di questa Convenzione regoleranno le questioni di tipo legale e commerciale, mentre i termini e le disposizioni del Protocollo regoleranno la ricerca tecnica e le questioni di tipo scientifico.

reimbursement of expenses and the fees actually accrued and documented up to that moment.

Once the payments have been made, if the possibility emerges that the visits made to any enrolled subjects have not been carried out in compliance with the regulations in force and with the Protocol by the Investigator or by a person delegated by him, the Hospital will be required to reimburse payments made by or on behalf of the Sponsor relating to visits deemed not to comply with the Regulations and the Study Protocol.

The effects of this Agreement will cease automatically pursuant to Articles 1453 to 1462 of the Italian Civil Code in the event that one of the parties has not resolved a violation of this Agreement within thirty (30) days from receipt of the appropriate written notification that specifies such violation of the other party.

In particular, this Agreement must be considered terminated by right pursuant to art. 1456 c.c. if the Trial is not conducted in compliance with Legislative Decree no. 200 of 6 November 2007, to the Legislative Decree n. 211 of 24 June 2003 and the rules of Good Clinical Practice in force.

In case of termination of this Agreement, the Hospital will be entitled to reimbursement of the expenses actually incurred and to a fee proportional to the activity carried out until the moment of termination.

In the event that the terms or provisions contained in this Agreement deviate from the terms and provisions of the Protocol, the terms and provisions of this Agreement will govern legal and commercial matters, while the terms and provisions of the Protocol will regulate the technical research and scientific questions.

<p style="text-align: center;">Art. 8 – Copertura assicurativa</p> <p>Il Promotore/CRO dichiara di aver stipulato polizza assicurativa per la responsabilità civile verso terzi, a copertura del rischio di eventuali danni derivanti ai pazienti dalla partecipazione alla Sperimentazione secondo quanto previsto dal D.M. 14 Luglio 2009. Il certificato assicurativo è stato ritenuto adeguato e approvato dal Comitato Etico.</p> <p>La copertura assicurativa è garantita rispetto alle ipotesi di responsabilità civile del Promotore, del Responsabile della Sperimentazione e degli altri Sperimentatori coinvolti presso il Centro dell'(Ente).</p>	<p style="text-align: center;">Article 8 – Insurance</p> <p>The Sponsor/CRO declares to have stipulated a clinical study Third Party Liability insurance policy, to cover the risk of any damage caused to patients by participation in the Trial as provided by the Ministerial Decree July 14, 2009. The insurance certificate was deemed adequate and approved by the Ethics Committee. The insurance coverage is guaranteed with respect to the civil liability assumptions of the Sponsor, of the Investigator and of the other Investigators involved at the Hospital.</p>
<p style="text-align: center;">Art. 9 – Relazione finale ed utilizzazione dei risultati</p> <p>Il Promotore assume la responsabilità della preparazione del rapporto clinico finale e dell'invio tempestivo al Responsabile della Sperimentazione ed al Comitato Etico del riassunto dei risultati della Sperimentazione stessa (Oppure)</p> <p><i>[quando i CE avranno accesso alla sezione "risultati" dell'OsSC]</i></p> <p>Il Promotore si assume inoltre la responsabilità della preparazione del Rapporto Clinico finale, dell'inserimento dello stesso nell'apposita sezione dell'OsSC e dell'invio tempestivo al Responsabile della Sperimentazione.</p> <p>L'Ente, per il tramite del Responsabile della Sperimentazione, è tenuto a mettere a disposizione del Promotore/CRO ogni risultato della Sperimentazione, consegnando una relazione scientifica debitamente sottoscritta e redatta nel rispetto di quanto richiesto dal Protocollo, dalla Buona Pratica Clinica e dalla normativa in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali.</p> <p>Tutti i dati, i risultati, le invenzioni, siano esse brevettabili o meno, ottenuti nel corso o derivanti dall'esecuzione della</p>	<p style="text-align: center;">Article 9 – Final report and use of results</p> <p>The Sponsor takes responsibility for the preparation of the final clinical report and for the timely sending to the Investigator and to the Ethics Committee of the summary of the results of the Trial itself (Or)</p> <p><i>[when the EC will have access to the "results" section of the OsSC]</i></p> <p>The Sponsor is also responsible for the preparation of the final Clinical Report, for the insertion of the same in the appropriate section of the OsSC and for the timely submission to the Investigator.</p> <p>The Hospital, through the Investigator, is required to make available to the Sponsor /CRO every trial result, delivering a scientific report duly signed and drafted in compliance with the requirements of the Protocol, the Good Clinical Practice and from the legislation on clinical trials of medicines.</p> <p>All data, results, inventions, whether patentable or not, obtained in the course or deriving from the execution of</p>

Sperimentazione, sono di proprietà esclusiva del Promotore, salvo il diritto degli inventori di esserne riconosciuti autori, e potranno essere dallo stesso liberamente utilizzati in Italia e all'estero. Su richiesta e a spese del Promotore, l'Ente richiederà al personale di redigere dei documenti e intraprendere tutte le altre azioni che il Promotore ritenga necessarie o opportune per ottenere, registrare e far rispettare i brevetti e i diritti di copyright.

L'Ente dichiara altresì di non avere diritto ad alcuna royalty o altri compensi addizionali, oltre al compenso previsto dal presente Contratto, in relazione all'esercizio dei diritti di utilizzo o sfruttamento da parte del Promotore dei risultati e/o invenzioni derivanti dalla Sperimentazione.

L'Ente potrà utilizzare in modo gratuito i risultati della Sperimentazione per propri scopi interni, scientifici e di ricerca, che non abbiano carattere commerciale (es. seminari, congressi, convegni e attività didattico-istituzionale), ma sempre nei limiti di quanto stabilito dal successivo articolo 10. La facoltà di utilizzo dei risultati della Sperimentazione deve comunque essere esercitata nel rispetto dei limiti imposti dalla necessità di garantire la segretezza degli stessi e la tutela brevettuale dei relativi diritti di proprietà intellettuale del Promotore.

Le Parti riconoscono reciprocamente che resteranno titolari dei diritti di proprietà industriale e intellettuale relativi alle proprie pregresse conoscenze (background knowledge) e alle proprie conoscenze sviluppate o ottenute nel corso della Sperimentazione, ma a prescindere e indipendentemente dalla sua conduzione (sideground knowledge).

Le disposizioni del presente articolo resteranno valide e efficaci anche dopo la risoluzione o la cessazione degli effetti del presente Contratto.

the Trial, are the exclusive property of the Sponsor, except for the right of the inventors to be recognized as authors, and may be freely used in Italy and abroad. Upon request and at the expense of the Sponsor, the Hospital will require the staff to draw up documents and undertake all other actions that the Sponsor deems necessary or appropriate to obtain, register and enforce patents and copyrights.

The Hospital also declares that it is not entitled to any royalties or other additional fees, in addition to the compensation provided for in this Agreement, in relation to the exercise of the rights of use or exploitation by the Sponsor of the results and / or inventions deriving from Trial.

The Hospital may use the results of the Trial for its own internal scientific and research purposes, which are not commercial in nature (e.g. seminars, congresses, conferences and educational-institutional activities), but always within the limits of what established by the following article 10. The right to use the results of the Trial must in any case be exercised in compliance with the limits imposed by the need to guarantee the secrecy of the same and the patent protection of the respective intellectual property rights of the Sponsor.

The Parties mutually acknowledge that they will remain owners of industrial and intellectual property rights relating to their previous knowledge (background knowledge) and to their own knowledge developed or obtained during the experimentation, but regardless and independently of its management (sideground knowledge).

The provisions of this article will remain valid and effective even after the resolution or termination of the effects of this Agreement.

Art. 10 -- Segretezza e Diffusione dei dati

L'(Ente) si impegna ad osservare e a fare osservare al Responsabile della Sperimentazione, agli Sperimentatori partecipanti e agli ulteriori propri dipendenti coinvolti nella Sperimentazione, durante l'esecuzione della Sperimentazione e successivamente alla sua conclusione, il segreto rispetto a fatti, informazioni, cognizioni, dati e documenti (qui di seguito "Informazioni") di cui vengano direttamente a conoscenza o che vengano comunicati dal Promotore in relazione all'esecuzione della Sperimentazione e al presente Contratto, non divulgando tali Informazioni a terzi finché non saranno rese di pubblico dominio dal Promotore.

L'Ente, il Responsabile della Sperimentazione, gli Sperimentatori partecipanti e gli altri dipendenti dell'Ente coinvolti nella Sperimentazione sono tenuti altresì a non utilizzare le Informazioni comunicate dal Promotore per scopi diversi da quelli per i quali sono state fornite, ma ad impiegarle ai fini esclusivi della Sperimentazione.

Tale obbligo di riservatezza non riguarda le Informazioni che al momento della comunicazione da parte del Promotore fossero già in possesso dell'Ente e ciò sia dimostrabile, divenissero di pubblico dominio non per colpa dell'Ente o fossero rivelate all'Ente da una terza parte non vincolata da obblighi di segretezza.

Le Parti riconoscono che le informazioni riservate e confidenziali fornite all'altra Parte per l'esecuzione della Sperimentazione sono di proprietà esclusiva della Parte che le ha rivelate.

In caso di specifica richiesta da parte del titolare, ciascuna Parte è tenuta a restituire le Informazioni riservate e confidenziali ricevute.

Le Parti sono tenute a conservare le Informazioni riservate e confidenziali utilizzando adeguate modalità di

Art. 10 - Privacy and dissemination of data

The Hospital undertakes to observe and make the Investigator, the Investigators and their other employees involved in the Trial observe, during the Trial and after its conclusion, the secret with respect to facts, information, knowledge, data and documents (hereafter referred to as "Information") of which they are directly disclosed or communicated by the Sponsor in connection with the execution of the Trial and this Agreement, not disclosing such Information to third parties until they are made public by the Sponsor.

The Hospital, the Investigator, the Investigators participating and the other employees of the Hospital involved in the Trial are also required not to use the Information communicated by the Sponsor for purposes other than those for which they were provided, but to use them for the sole purposes of Trial.

This duty of confidentiality does not concern the information that at the time of communication by the Sponsor were already in the possession of the Hospital and this is demonstrable, became public domain through no fault of the Hospital or were revealed to the Hospital by a third party not bound by secrecy obligations. The Parties acknowledge that the confidential and confidential information provided to the other Party for the execution of the Trial shall be the exclusive property of the Party that discloses it.

In case of specific request by the owner, each Party is required to return the reserved and Confidential Information received.

The Parties are required to keep reserved and Confidential Information using appropriate methods of preservation

conservazione e le necessarie precauzioni, con la diligenza richiesta dalle circostanze.

Le Parti non possono riprodurre in alcun modo o attraverso alcun mezzo le Informazioni riservate e confidenziali.

Le Parti si impegnano, inoltre, a trattare i dati personali di cui vengano per qualsiasi motivo a conoscenza durante la Sperimentazione in conformità a quanto disposto dal Regolamento dell'Unione Europea 679/2016 relativo alla "Protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali nonché alla libera circolazione di tali dati" nonché delle Linee Guida emanate dal Garante per il trattamento dei dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali (Deliberazione n. 52 del 24 luglio 2008).

Le Parti garantiscono l'adeguata e corretta diffusione e pubblicazione dei risultati della Sperimentazione. Il Promotore/CRO, ai sensi della citata Circolare Ministeriale n. 6 del 02 Settembre 2002 e del D.M. 21 Dicembre 2007, è tenuto a rendere pubblici tempestivamente, non appena disponibili da parte di tutti i Centri partecipanti e comunque non oltre 12 mesi dalla conclusione della Sperimentazione, i risultati ottenuti a conclusione della Sperimentazione, utilizzando anche la specifica sezione dell'Osservatorio Nazionale sulle Sperimentazioni Cliniche (in seguito "OsSC").

Ai sensi dell'art. 5, comma terzo, lett. c) del D.M. 12 Maggio 2006, il Responsabile della Sperimentazione ha diritto di diffondere e pubblicare, senza limitazione alcuna, i risultati della Sperimentazione ottenuti presso l'Ente, nel rispetto delle disposizioni vigenti in materia di riservatezza dei dati sensibili, di protezione dei dati personali e di tutela brevettuale, nonché nel rispetto dei termini e delle condizioni di cui al presente Contratto.

and the necessary precautions, with the diligence required by the circumstances.

The Parties may not reproduce the Reserved and Confidential Information in any way or by any means.

The Parties also undertakes to process the personal data for which they are informed for any reason during the Trial in compliance with the provisions of European Union Regulation 679/2016 related to "the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data" as well as the Guidelines issued by the Authority for the processing of personal data in the context of clinical trials of medicines (Resolution No.52 dated 24 July 2008).

The Parties guarantee the proper and correct dissemination and publication of the results of the Trial. The Sponsor/CRO, pursuant to the aforementioned Ministerial Circular no. 6 of 02 September 2002 and of the D.M. December 21, 2007, is required to make public promptly, as soon as available by all participating centers and in any case not later than 12 months from the conclusion of the Trial, the results obtained at the conclusion of the Trial, also using the specific section of the Osservatorio Nazionale sulle Sperimentazioni Cliniche (hereinafter "OsSC").

Pursuant to art. 5, third paragraph, lett. c) of the Ministerial Decree May 12, 2006, the Investigator has the right to disseminate and publish, without limitation, the results of the Trial obtained at the Hospital, in compliance with the provisions in force regarding the confidentiality of sensitive data, personal data protection and patent protection, and in compliance with the terms and conditions set forth in this Agreement.

Per garantire la correttezza della raccolta e la veridicità dell'elaborazione dei dati, il Responsabile della Sperimentazione dovrà trasmettere al Promotore /CRO copia del documento oggetto di presentazione o di pubblicazione almeno 60 giorni prima della sua presentazione o pubblicazione.

Il Promotore avrà 45 giorni, dal ricevimento del manoscritto, per poter suggerire modifiche al Responsabile della Sperimentazione. Nel caso in cui dovessero sorgere questioni relative all'integrità scientifica del documento e/o questioni afferenti gli aspetti regolatori, il Promotore/CRO provvederà al riesame del documento unitamente al Responsabile. Il Responsabile accetterà di effettuare le modifiche suggerite dal Promotore o di includere i suggerimenti del Promotore nella pubblicazione o presentazione, se non in contrasto con l'attendibilità dei dati, con i diritti, la sicurezza e il benessere dei pazienti.

Il Promotore / CRO riconosce di non aver diritto di chiedere l'eliminazione delle informazioni contenute nel documento e non dovrà modificarne il contenuto, salvo quando tali richieste e modifiche siano necessarie ai fini della validità scientifica, della tutela della riservatezza dei dati, della protezione dei dati personali e della tutela brevettuale.

il Promotore /CRO, allo scopo di presentare una richiesta di brevetto e qualora risulti necessario, potrà chiedere al Responsabile della Sperimentazione di differire di ulteriori 90 giorni la pubblicazione o presentazione del documento. Il Responsabile della Sperimentazione non potrà pubblicare i dati del proprio Centro sino a che tutti i risultati della Sperimentazione (pubblicazione multicentrica) siano stati integralmente pubblicati ovvero per almeno 12 mesi dalla conclusione della Sperimentazione, dalla sua interruzione o chiusura anticipata.

To guarantee the correctness of the collection and the truthfulness of the data processing, the Investigator must send to the Sponsor/CRO a copy of the document being presented or published at least 60 days before its presentation or publication.

The Sponsor will have 45 days, from receipt of the manuscript, in order to suggest changes to the Investigator. In the event that issues relating to the scientific integrity of the document and / or issues relating to regulatory aspects arise, the Sponsor /CRO will review the document together with the Investigator. The Hospital and Investigators will accept to make the changes suggested by the Sponsor or to include the Sponsor's suggestions in the publication or presentation, if not in contrast with the reliability of the data, with the rights, safety and well-being of the patients.

The Sponsor / CRO acknowledges that it has no right to request the deletion of the information contained in the document and must not modify its content, unless such requests and modifications are necessary for the purposes of scientific validity, protection of data privacy, protection of personal data and patent protection.

The Sponsor/CRO, in order to present a patent application and if necessary, can ask the Investigator to defer the publication or presentation of the document for a further 90 days. The Investigator will not be able to publish the data of his Center until all the results of the Trial (multicentric publication) have been fully published or for at least 12 months from the conclusion of the Trial, from its interruption or early closure.

Laddove la pubblicazione multicentrica ad opera del Promotore, o del terzo da questi designato, non venga effettuata entro dodici (12) mesi dalla fine della Sperimentazione multicentrica, lo Sperimentatore potrà pubblicare i risultati ottenuti presso l'Azienda, nel rispetto di quanto contenuto nel presente articolo.

Art. 11 - Tutela della Privacy

Le Parti si impegnano a rispettare le Leggi Privacy (come di seguito definite) con particolare riferimento ai profili relativi alle modalità di trattamento dei dati, ai requisiti dei dati, alla designazione di Incaricati e Responsabili, alla custodia e alla sicurezza delle informazioni. Le Parti riconoscono che agire in piena conformità alle Leggi Privacy è una condizione essenziale per la corretta esecuzione della Sperimentazione.

L'Ente garantisce, per sé e per il Responsabile della Sperimentazione, di essere pienamente a conoscenza di tutti gli obblighi derivanti da qualsiasi normativa applicabile relativa al segreto professionale in campo medico e alla protezione dei dati personali dei pazienti, inclusi a titolo esemplificativo il Regolamento dell'Unione Europea 679/2016, il D. Lgs. n. 196 del 30 Giugno 2003 e s.m.i., i provvedimenti, le linee guida e le autorizzazioni generali del Garante per la Protezione dei Dati Personali, quali le Linee Guida per il trattamento dei dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali di cui alla Deliberazione n. 52 del 24 Luglio 2008, e l'Autorizzazione generale al trattamento dei dati genetici nella sua ultima revisione vigente (collettivamente "Leggi Privacy").

Le Parti si impegnano, ciascuna per quanto di propria competenza, a mantenere la riservatezza e ad adottare ogni misura di sicurezza tecnica e organizzativa imposta

Where the multicentric publication by the Sponsor, or the third party designated by him, is not carried out within twelve (12) months from the end of the Multicentric Trial, the Investigator may publish the results obtained at the Hospital, in compliance with the contents of this article.

Art. 11 - Protection of Privacy

The Parties undertake to comply with the Privacy Laws (as defined below) , with particular reference to the profiles relating to the methods of data processing, data requirements, the designation of Data Processors and Managers, and the custody and security of information. The Parties recognize that acting in full compliance with the Laws of Privacy is an essential condition for the correct execution of the Trial.

The Hospital guarantees, for itself and for the Investigator, to be fully aware of all the obligations deriving from any applicable legislation concerning medical professional secrecy and the protection of patients' personal data, including by way of example, the General Data Protection Regulation EU 679/2016 ("GDPR"), the Legislative Decree n. 196 of 30 June 2003 and subsequent amendments, the provisions, guidelines and general authorizations of the Guarantor for the Protection of Personal Data, such as Guidelines for the processing of personal data in the context of clinical trials of medicinal products referred to in Resolution n. 52 of 24 July 2008, and the General Authorization to the processing of genetic data in its latest current revision and any legislation which amends, re-enacts or replaces them (collectively "Privacy Laws").

The Parties undertake, each for their own responsibility, to maintain confidentiality and to adopt any technical and organizational security measures imposed by legislation

dalla normativa in materia di sperimentazioni cliniche e dalle relative linee guida per proteggere i dati raccolti nell'esecuzione della Sperimentazione contro accidentali o illegittime distruzioni, accidentali perdite e danni, alterazioni, divulgazioni o accessi non autorizzati e contro ogni altra illegittima e non autorizzata forma di trattamento.

Le Parti riconoscono reciprocamente che per lo svolgimento della Sperimentazione l'Ente e il Promotore agiranno quali Titolari autonomi del trattamento, (come definito dalla legge privacy applicabile) ciascuno per quanto attiene il proprio ambito di competenza.

L'Ente si assume la responsabilità del Titolare del trattamento rispetto alle cartelle cliniche e il Promotore si assume la responsabilità di essere il Titolare del Trattamento in relazione ai Dati dello Studio codificati. L'Ente deve elaborare i dati degli studi codificati in conformità con la legge sulla protezione dei dati applicabili e le istruzioni scritte del Promotore.

Prima di qualsiasi trasferimento al Promotore, l'Ente deve pseudonimizzare in conformità al Protocollo tutti i dati relativi al paziente trasferiti al Promotore ai sensi del presente Contratto in modo da garantire che il Promotore non possa identificare alcun paziente correlato ("Dati di studio codificati"). La chiave della pseudoanonimizzazione deve essere conservata in modo sicuro e mai condivisa con il Promotore.

La CRO dichiara di essere stata nominata responsabile del trattamento dal Promotore ai sensi dell'art. 29 del D.lg. n. 196 del 30 Giugno 2003 per seguire tutte le attività concernenti il Trattamento dei dati relativi all'attuazione dello Studio, comprese le attività di monitoraggio, accesso alla documentazione dello Studio e comunicazione dei dati ai sensi della legge applicabile, compresa la comunicazione alle autorità e agli enti competenti a livello nazionale ed estero, inclusa la Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti d'America.

on clinical trials and the related guidelines to protect the data collected in the execution of the trial against accidental or illegitimate destruction, accidental loss and damage, alteration, disclosure or unauthorized access and against any other unlawful and unauthorized form of treatment.

The Parties mutually acknowledge that for the conduct of the Trial, the Hospital and the Sponsor will act as autonomous Data Controllers (as defined under applicable Privacy Laws), each for their own area of competence.

The Hospital shall assume the responsibility of Data Controller with respect to the medical records and Sponsor shall assume the responsibility of be Controller with respect to the Coded Study Data. The Hospital shall process the Coded Study Data in accordance with the Applicable Data Protection Law and the written instructions of the Sponsor.

Prior to any transfer to Sponsor, the Hospital shall pseudonymize in accordance with the Protocol any patient related data transferred to the Sponsor under this Agreement so as to ensure that the Sponsor cannot identify any related patient ("Coded Study Data"). The key of the pseudoanonymisation must be kept in a secure manner and never be shared with the Sponsor.

The CRO declares to have been appointed responsible for the treatment by the Sponsor pursuant to art. 29 of the Legislative Decree n. 196 of 30 June 2003 to follow all activities concerning the processing of data related to the implementation of the Study, including monitoring activities, access to documentation of the Study and communication of data in accordance with applicable law, including communication to authorities and competent bodies at national and international level, including the United States Food and Drug Administration (FDA). The Hospital declares to appoint the Data Processor

L'Ente dichiara di nominare il Responsabile del Trattamento ai sensi del Regolamento dell'Unione Europea 679/2016 e del D. Lgs. n. 196 del 30 giugno 2003, il Responsabile della Sperimentazione per seguire tutte le attività concernenti il Trattamento dei dati relativi all'attuazione della Sperimentazione, comprese le attività di monitoraggio, accesso alla documentazione della Sperimentazione e comunicazione dei dati ai sensi della legge applicabile, compresa la comunicazione alle autorità e agli enti competenti a livello nazionale ed estero, inclusa la Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti d'America.

Allo stesso modo, lo Sponsor dichiara di nominare dove richiesto, un rappresentante di cui all'art. 27 GDPR, prima dell'arruolamento dei soggetti della sperimentazione clinica presso l'Ente.

Le Parti si impegnano affinché tutto il proprio personale coinvolto nello svolgimento della Sperimentazione e nell'esecuzione del presente Contratto rispetti le Leggi Privacy e, in relazione ai Dati di studio codificati, le istruzioni del Promotore relativamente alla protezione dei dati personali, inclusi gli aspetti relativi alla sicurezza e alla confidenzialità dei dati.

L'Ente consentirà alla CRO e/o al Promotore (per il tramite del Monitor incaricato) di avere accesso, in presenza del Responsabile della Sperimentazione e/o di un suo delegato autorizzato, ai dati clinici (incluse le cartelle cliniche) e ad ogni altra informazione che possa essere rilevante per la Sperimentazione, rispettando le misure di sicurezza e la confidenzialità dei dati.

L'Ente e il Responsabile della Sperimentazione si impegnano ad informare in modo chiaro e completo ogni paziente circa natura, finalità, risultati, conseguenze, rischi e modalità del trattamento dei dati personali. Tale informativa deve essere fornita prima che abbia inizio la Sperimentazione, incluse le relative fasi prodromiche e di screening.

pursuant to EU Regulation 679/2016 and the Legislative Decree n. 196 of 30 June 2003 the Investigator to follow all activities concerning the processing of data related to the implementation of the Trial, including monitoring activities, access to the documentation of the Trial and communication of data in accordance with applicable law, including communication to national and international authorities and authorities, including the United States Food and Drug Administration (FDA).

Similarly, the Sponsor declares to appoint where required, a representative as per art. 27 GDPR, prior to Clinical Trial subjects enrollment at the Hospital.

The Parties undertake to ensure that all their personnel involved in carrying out the Trial and in the execution of this Agreement respect the Privacy Laws and, in relation to Coded Study Data, the instructions of the Sponsor regarding the protection of personal data, including aspects relating to security and data confidentiality. The Hospital will allow the CRO and / or the Sponsor (through the Monitor in charge) to have access in the presence of the Principal Investigator and / or her authorized representative, to clinical data (including medical records) and to any other information that may be relevant for the Trial, respecting the measures of security and confidentiality of data.

The Hospital and the Investigator undertake to inform each patient in a clear and complete manner about the nature, purpose, results, consequences, risks and methods of processing personal data. This information must be provided before the Trial begins, including the related prodromal and screening phases.

Prima dell'arruolamento del paziente, pertanto, il Responsabile della Sperimentazione o un suo delegato autorizzato, deve ottenere per iscritto il consenso informato del paziente nella forma approvata dal Comitato Etico e conforme alle indicazioni normative vigenti: (i) a partecipare alla Sperimentazione; (ii) alla comunicazione delle relative informazioni confidenziali; (iii) al trattamento dei dati personali; e (iv) al trasferimento della documentazione contenente i dati personali del paziente, inclusi i dati sensibili sulla salute, alla /CRO e/o al Promotore (o alle società del gruppo), alle società che collaborano a livello nazionale ed internazionale all'esecuzione di specifiche attività relative alla Sperimentazione (per es. il Laboratorio Centralizzato), alle competenti autorità e/o ad altre istituzioni, anche al di fuori della Unione Europea, in conformità alle Leggi Privacy.

Il Promotore/CRO potrà trasmettere i dati ad altre affiliate del gruppo e a terzi operanti per suo conto, anche all'estero, in paesi al di fuori dell'Unione Europea che non offrono lo stesso livello di tutela della privacy garantito in Europa.

In questo caso il Promotore /CRO adotterà tutte le misure necessarie al fine di garantire un adeguato livello di tutela della privacy

Le obbligazioni e le previsioni del presente articolo continueranno ad essere valide ed efficaci anche successivamente al termine del presente Contratto e/o dei suoi effetti, indipendentemente dalla causa per cui sia intervenuto.

Nel momento in cui l'Ente o il Responsabile della Sperimentazione riceve una richiesta da un'autorità competente giudiziaria o amministrativa per trasferire i Dati dello studio codificati, deve: i) notificare tempestivamente al Promotore tale richiesta; e ii) trasferire i Dati dello studio codificati in modo tale da garantire che siano adottate le misure di sicurezza

Therefore, before enrolling the patient, the Investigator or his authorized delegate must obtain in writing the informed consent of the patient in the form approved by the Ethical Committee and in compliance with the current regulations: (i) to participate in the trial; (ii) on the communication of the related confidential information; (iii) on the processing of personal data; and (iv) on the transfer of documentation containing the patient's personal data, including sensitive health data, to the CRO and / or the Sponsor (or group companies), to companies that collaborate nationally and internationally for the execution of specific activities related to the experimentation (for example the Centralized Laboratory), to the competent authorities and / or to other institutions, even outside the European Union, in accordance with the Privacy Laws

The Sponsor/CRO may transmit the data to other affiliates of the group and to third parties operating on its behalf, even abroad, in countries outside the European Union that do not offer the same level of privacy protection guaranteed in Europe.

In this case the Sponsor /CRO will take all necessary measures to ensure an adequate level of privacy protection.

The obligations and provisions of this article will continue to be valid and effective even after the end of this Agreement and / or its effects, regardless of the reason for which it intervened.

Where the Hospital or the Investigator receives a request from a competent court or administrative authority to transfer the Coded Study Data, it they shall: i) notify promptly notify the Sponsor of such request; and ii) shall transfer the Coded Study Data in a manner which ensures that appropriate technical and administrative security

tecniche e amministrative appropriate per proteggere la riservatezza dei dati personali.

L'Ente :

(1) Non appena viene a conoscenza di un possibile accesso non autorizzato, acquisizione, utilizzo, divulgazione o distruzione di dati personali ("Violazione dei dati di sicurezza"), deve darne comunicazione al Promotore non appena possibile, comunque non oltre ventiquattro (24) ore e fornire tutte le informazioni pertinenti sulla natura, la portata e le misure adottate. Immediatamente dopo la notifica al Promotore della violazione dei dati di sicurezza, le Parti si coordinano tra loro per indagare sulla violazione dei dati di sicurezza. L'Ente si impegna a cooperare pienamente con il Promotore nel corso dell'indagine e per la progettazione e l'attuazione di un piano d'azione adeguato, in conformità con le leggi sulla privacy.

(2) Qualora un'autorità di vigilanza notifichi all'Ente l'inizio di una procedura di ispezione e / o audit, comprese le visite ai suoi vari uffici centrali e succursali, deve comunicarlo immediatamente al Promotore e, in ogni caso, entro ventiquattro (24) ore, per l'adozione delle misure appropriate, se ciò influisce sul trattamento dei dati personali relativi alla Sperimentazione.

L'Ente deve informare immediatamente, comunque entro un periodo di quarantotto (48) ore, il Promotore di qualsiasi richiesta ricevuta da un paziente, dal suo legale rappresentante o da qualsiasi altro interessato che voglia esercitare i diritti di accesso, obiezione, correzione o cancellazione dei dati personali detenuti. su di lui / lei sia (i) nel contesto della Sperimentazione e nei termini dei moduli del consenso informato forniti ai pazienti o (ii) nelle informazioni sulla privacy fornite ad altri interessati. L'Ente deve gestire tali richieste in conformità con le ragionevoli istruzioni del Promotore.

measures to protect confidentiality of personal data are in place.

The Hospital shall:

(1) As soon as it becomes aware of a possible unauthorized access, acquisition, use, disclosure or destruction of personal data ("Security Data Breach"), it shall notify the Sponsor as soon as practicable, but no later than twenty-four (24) hours and provide it with all the relevant information about the nature, scope as well as the and measures adopted. Immediately following the notification to the Sponsor of a Security Data Breach, the Parties shall coordinate with each other to investigate the Security Data Breach. The Hospital agrees to fully cooperate with the Sponsor in the course of the investigation and for the design and implementation of an adequate action plan, in accordance with the Privacy Laws:

(2) Should a Supervisory Authority notify the Hospital of the start of an inspection proceedings and / or audits, including visits to its various central offices and branches, it should notify the Sponsor of this immediately and in no case later than twenty-four (24) hours, for the adoption of the appropriate measures, if this affects the processing of personal data related to the Trial.

The Hospital shall immediately inform within a period of forty-eight (48) hours the Sponsor about any request received from a patient, their legal representative or any other data subjects to exercise their rights to access, object, correct, or delete personal data held about him/her either (i) in the context of the Trial and in the terms of the informed consent forms provided to the patients or (ii) privacy information provided to other data subjects. The Hospital shall handle those requests in accordance with the Sponsor's reasonable instructions.

L'Ente, nella conduzione della Sperimentazione, non deve trattare i dati di nessun soggetto che non sia stato debitamente informato in conformità con la Legge sulla Privacy sul trattamento dei dati o, nella misura in cui un consenso è richiesto, non abbia fornito detto consenso. Le Parti comprendono che il Promotore tratterà i dati personali delle persone coinvolte nella conduzione della Sperimentazione in conformità con <http://www.celgene.it/politica-sulla-privacy-di-celgene/>.

Le Parti garantiscono che qualsiasi trasferimento di dati personali al di fuori dello Spazio Economico Europeo (SEE) o Svizzera avvenga legalmente e solo se consentito dalla legge applicabile del paese da cui i dati personali vengono esportati o basati su qualsiasi altro meccanismo legale di trasferimento.

Art. 12 – Modifiche

Il presente Contratto costituisce l'intero accordo tra le Parti. Il Contratto può essere modificato solo con il consenso di entrambe le Parti.

Le eventuali modifiche saranno oggetto di atto integrativo al presente Contratto e decorreranno dalla data della loro sottoscrizione.

Le parti si danno reciprocamente atto che il presente Contratto è stato negoziato in ogni sua parte e che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui agli artt. 1341 e 1342 c.c.

Art. 13 –Disciplina anti corruzione

L'Ente e il Promotore/ CRO si impegnano a rispettare la normativa anticorruzione applicabile in Italia.

Il Promotore dichiara di aver adottato attività di vigilanza e controllo ai fini del rispetto e dell'attuazione delle previsioni, in quanto applicabili e non in contrasto con la normativa vigente in Italia, del Foreign Corrupt Practices Act degli Stati Uniti, e loro successive modifiche ed

The Hospital shall not involve in the conduct of the Trial any data subject who have not been duly informed in accordance with Privacy Laws on their data processing or, to the extent a consent is required, have not provided said consent. The Parties understand that Sponsor will process personal data of individuals involved in the conduct of the Trial in accordance with <http://www.celgene.it/politica-sulla-privacy-di-celgene/>.

The Parties guarantee that any transfer of personal data outside the European Economic Area (EEA) or Switzerland shall be done lawfully and only where permitted by the applicable law of the country from which personal data is exported or based on any other lawful mechanism of transfer.

Article 12 - Amendments

This Agreement constitutes the entire agreement between the Parties.

The Agreement can only be amended with the consent of both Parties. Any changes will be the subject of an addendum to this Agreement and will run from the date of their subscription.

The parties mutually acknowledge that the present Agreement has been negotiated in its entirety and that therefore the provisions set forth in arts. 1341 and 1342 c.c.

Article 13 – Anti-Bribery

The Hospital and the Sponsor /CRO undertake to comply with the anti-corruption legislation applicable in Italy. The Sponsor declares that it has adopted supervisory and control activities for the purposes of compliance with and implementation of the provisions of, as applicable and not in contrast with the legislation in force in Italy, the Foreign Corrupt Practices Act of the United States, and their subsequent amendments and additions. The Hospital

integrazioni. L'Ente e le sue strutture cliniche ed amministrative, si impegnano a collaborare in buona fede, nei limiti di quanto previsto dalla normativa italiana di cui sopra, con il personale ed il management del Promotore al fine di facilitare la piena e corretta attuazione degli obblighi che ne derivano e l'attuazione delle procedure operative a tal fine messe a punto dal Promotore.

Ai sensi e per gli effetti della L. n. 190 del 06 Novembre 2012 ("Legge Anticorruzione") e sue successive modificazioni, l'Ente dichiara di avere adottato il Piano Triennale per la Prevenzione della Corruzione e Trasparenza (P.T.P.C.T.), aggiornamento 2017-2019 con provvedimento n.191 del 31/01/2017. L'Ente si impegna a non effettuare pagamenti diretti od indiretti di denaro od altre utilità (cumulativamente "Pagamenti") ad alcun Funzionario Pubblico (come in appresso definito), e a non ricevere Pagamenti da alcun Funzionario Pubblico, ove tali Pagamenti siano finalizzati ad influenzarne le decisioni o l'attività con riferimento all'oggetto del presente accordo od ogni altro aspetto dell'attività del Promotore.

Per "Funzionario Pubblico" si intende qualsiasi persona ricompresa nella definizione di "pubblico ufficiale" di cui all'art. 357 del Codice Penale, incluse, a titolo esemplificativo e non limitativo, (i) persone che agiscono quali funzionari, impiegati o dipendenti a qualsivoglia titolo di un Governo o di un'organizzazione pubblica internazionale, o (ii) rappresentanti o funzionari di partiti politici o candidati ad incarichi politici od amministrativi pubblici. L'Ente s'impegna ad informare immediatamente il Promotore circa ogni eventuale violazione del presente articolo di cui venga a conoscenza ed a rendere disponibile il Promotore od ai suoi incaricati tutti i dati informativi e la documentazione per ogni opportuna verifica.

and its clinical and administrative structures, undertake to cooperate in good faith, within the limits of the provisions of the Italian legislation referred to above, with the staff and management of the Sponsor in order to facilitate the full and correct implementation of the obligations that derive from this and the implementation of the operating procedures developed for this purpose by the Sponsor.

Pursuant to and for the purposes of Law no. 190 of 06 November 2012 ("Anti-corruption Law") and its subsequent amendments, the Hospital declares to have adopted the Three-year Plan for the Prevention of Corruption and Transparency (PTPCT), update 2017-2019 with provision No. 191 of 31/01 / 2017. The Hospital undertakes not to make direct or indirect payments of money or other benefits (cumulatively "Payments") to any Public Officials (as defined below), and not to receive Payments from any Public Officials, where such Payments are finalized to influence its decisions or activities with reference to the subject matter of this agreement or any other aspect of the activity of the Sponsor.

"Public Official" means any person included in the definition of "public official" as per art. 357 of the Penal Code, including, but not limited to, (i) persons acting as officers, clerks or employees of any Government or international public organization, or (ii) representatives or officials of political parties or candidates for political or administrative public offices. The Hospital undertakes to immediately inform the Sponsor about any violation of this article of which it becomes aware and to make available the Sponsor or his representatives all the information and documentation for any appropriate verification.

La violazione di 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.

Art. 14 – Trasferimento diritti

Il presente Contratto ha carattere fiduciario e, pertanto, l'Ente non può cedere o trasferire lo stesso a terzi, senza il preventivo consenso del Promotore/CRO.

L'Ente acconsente a che il Promotore /CRO possa cedere e/o trasferire i diritti e gli obblighi a lui pervenuti direttamente od indirettamente dalla firma del presente Contratto ad un suo successore o ad una società collegata, a condizione che il cessionario accetti tutte le condizioni e i termini del presente Contratto.

Art. 15 - Oneri fiscali

Il presente Contratto viene redatto in carta legale ai sensi dell'art.2 della Tariffa (parte I) dell'imposta di bollo di cui al D.P.R. 26 Ottobre 1972 n. 642 e s.m.i., e verrà assoggetto a registrazione solo in caso d'uso ai sensi dell'art. 5, comma secondo, T.U. delle disposizioni concernenti l'imposta di registro, approvato con D.P.R. 26 Aprile 1986 n. 131.

Le spese di bollo sono a carico del Promotore/CRO, mentre quelle di registrazione sono a carico della Parte richiedente.

Il presente Contratto viene redatto in n. 3 (tre) copie di cui 2 (due) originali in bollo.

Art. 16 - Foro competente

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

Il presente Contratto è disciplinato dalla legge italiana.

The violation of the provisions of this article constitutes a serious breach of this Contract pursuant to and for the purposes of art. 1456 of the Civil Code, the relationship of trust between the Parties is compromised.

Article 14 – Transfer of right

This Contract is of a fiduciary nature and, therefore, the Hospital cannot transfer or transfer it to third parties without the prior consent of the Sponsor /CRO. The Hospital agrees that the Sponsor CRO may transfer and / or transfer the rights and obligations received to him directly or indirectly from the signature of this Contract to his successor or to an associate company, provided that the transferee accepts all the conditions and terms of this Agreement.

Art. 15 - Tax charges

This Contract is drawn up in legal paper pursuant to Article 2 of the Tariff (Part I) of stamp duty as set forth by the Ministerial Decree 26 October 1972 n. 642 and s.m.i., and will be subject to registration only in case of use pursuant to art. 5, second paragraph, T.U. of the provisions concerning the registration tax, approved with D.P.R. 26 April 1986 n. 131.

The stamp duty is charged to the Sponsor/CRO, while the registration fees are charged to the requesting Party.

This Contract is drawn up in n. 3 (three) copies of which 2 (two) stamped originals.

Art. 16 – Jurisdiction

This Agreement has been drawn up in Italian and English. In case of linguistic conflicts of this Agreement, the Italian language shall prevail.

This Contract is governed by Italian law. For any eventual dispute related to the interpretation and

Per ogni eventuale controversia relativa all'interpretazione e/o esecuzione del presente Contratto è competente in via esclusiva il Foro di Cagliari.	/ or execution of the present Contract, the Court of Cagliari has exclusive jurisdiction.
Per L'Ente Azienda Ospedaliera G. Brotzu	On behalf of Hospital Azienda Ospedaliera G. Brotzu
IL Direttore Generale	The General Director
Dott. ssa Graziella Pintus	Dr Graziella Pintus
_____ Data,	_____ Date,
_____	_____
Lo Sperimentatore (accettazione e presa visione)	The Investigator (for acceptance and acknowledgement)
Prof.ssa Raffaella Origa	Prof. Raffaella Origa
_____	_____
Data, _____	Date, _____
Per IL PROMOTORE PPD Investigator Services LLC. in the name of Celgene International S.à.r.l,	for the IL PROMOTORE PPD Investigator Services LLC. in nome di Celgene International S.à.r.l,
Dott.	Dr.
_____	_____
Data, _____	Date, _____

ANNEX A	ALLEGATO A
BUDGET AND PAYMENT TERMS & CONDITIONS	BUDGET E TERMINI & CONDIZIONI DI PAGAMENTO
(Section 2.1.1)	(Sezione 2.1.1)
Celgene Protocol No. / N. Protocollo Celgene:	ACE-536-B-THAL-002
Investigator Name / Nome Sperimentatore:	Dr/Dott.ssa Raffaella Origa
Institution Name / Nome Istituto:	Azienda Ospedaliera "G. Brotzu"
Per Completed Study Participant: € 21.357,07	Per Partecipante allo Studio Completato: € 21.357,07
Number of Estimated Enrolled: 7	Numero stimato di arruolati: 7
<p>Payments shall be made quarterly, based upon the terms below. The amounts below are payable by the Sponsor to Institution pursuant to financial clause 11.1 "compensation" of this Agreement only, i.e. in consideration of the conduct of the Study by Hospital/Investigator under this Agreement. All sums are in "[€]" ([EUR]). Each visit or invoiceable item must find correspondence in the original medical documentation of the patient or in the CRF.</p>	<p>I pagamenti saranno effettuati trimestralmente, in base ai termini di seguito riportati. Il pagamento degli importi di seguito riportati a favore dell'Ente è a carico dello Sponsor, come indicato dalla clausola finanziaria 11.1 "Compenso" unicamente relativa al presente Contratto, in considerazione della conduzione dello Studio da parte dell'Ente/dello Sperimentatore nell'ambito del presente Contratto. Tutte le somme sono espresse in "[€]" ([EURO]). Ciascuna visita o voce fatturabile dovrà trovare corrispondenza nella documentazione sanitaria originale del paziente o nella scheda di raccolta dati (Case Report Form, CRF).</p>

VISIT SCHEDULE & INVOICABLE ITEMS:

Period	Visit		Visit Cost (EUR)	Subtotal
Screening	Visit 1	Screening		€ 950.92
DBTP	Visit 2	Week 1 Dose 1 Day 1	€ 684.70	€ 11,221.05
	Visit 3	Week 4 Dose 2 Day 1	€ 609.95	
	Visit 4	Week 7 Dose 3 Day 1	€ 581.20	
	Visit 5	Week 10 Dose 4 Day 1	€ 609.95	
	Visit 6	Week 13 Dose 5 Day 1	€ 609.95	
	Visit 7	Week 16 Dose 6 Day 1	€ 609.95	
	Visit 8	Week 17 Dose 6 Day 8	€ 576.60	
	Visit 9	Week 18 Dose 6 Day 15	€ 513.35	
	Visit 10	Week 19 Dose 7 Day 1	€ 581.20	
	Visit 11	Week 22 Dose 8 Day 1	€ 609.95	
	Visit 12	Week 25 Dose 9 Day 1	€ 627.20	
	Visit 13	Week 28 Dose 10 Day 1	€ 511.05	
	Visit 14	Week 31 Dose 11 Day 1	€ 581.20	
	Visit 15	Week 34 Dose 12 Day 1	€ 592.70	
	Visit 16	Week 37 Dose 13 Day 1	€ 609.95	
	Visit 17	Week 40 Dose 14 Day 1	€ 511.05	
	Visit 18	Week 43 Dose 15 Day 1	€ 581.20	
	Visit 19	Week 46 Dose 16 Day 1	€ 592.70	
	Visit 20	Week 49 Dose 17 Day 1	€ 627.20	
	Patient's Additional and Max Visits prior to PTFP (up to week 94)	Visit 21	Week 52 Dose 18 Day 1	
Visit 22		Week 55 Dose 19 Day 1	€ 511.05	
Visit 23		Week 58 Dose 20 Day 1	€ 528.30	
Visit 24		Week 61 Dose 21 Day 1	€ 511.05	
Visit 25		Week 64 Dose 22 Day 1	€ 592.70	
Visit 26		Week 67 Dose 23 Day 1	€ 511.05	
Visit 27		Week 70 Dose 24 Day 1	€ 528.30	
Visit 28		Week 73 Dose 25 Day 1	€ 511.05	
Visit 29		Week 76 Dose 26 Day 1	€ 511.05	
Visit 30		Week 79 Dose 27 Day 1	€ 511.05	
Visit 31		Week 82 Dose 28 Day 1	€ 609.95	
Visit 32		Week 85 Dose 29 Day 1	€ 511.05	

	Visit 33	Week 88 Dose 30 Day 1	€ 511.05	
	Visit 34	Week 91 Dose 31 Day 1	€ 511.05	
	Visit 35	Week 94 Dose 32 Day 1	€ 528.30	

Post-Treatment	9 Weeks After Last Dose		€ 621.45	€ 621.45	
	Week 13		€ 484.60	€ 484.60	
	Week 19		€ 431.70	€ 431.70	
	Week 24		€ 298.30	€ 298.30	
	Week 37		€ 484.60	€ 484.60	
	Week 42		€ 431.70	€ 431.70	
	Week 48		€ 530.60	€ 530.60	
		Every 24 weeks up to Unblinding (after the unblinding subjects will continue in the Rollover Study)		€ 285.65	€ 285.65
		End of Study		€ 379.95	€ 379.95

Per-Subject Cost <i>(includes completion of Screening, Treatment Visits 2-35, 9 weeks after last dose, post-treatment visit/weeks 13, 19, 24, 37, 42, 28 (not included in budget total), and every 24 weeks up to 3 years after last dose, and End of Study)</i>	€ 21,357.07
--	--------------------

PROGRAMMA DI VISITE E VOCI FATTURABILI:

Periodo	Visita		Costo della visita (EUR)	Subtotale
Screening	Visita 1	Screening		€ 950,92
DBTP	Visita 2	Settimana 1 Dose 1 Giorno 1	€ 684,70	€ 11.221,05
	Visita 3	Settimana 4 Dose 2 Giorno 1	€ 609,95	
	Visita 4	Settimana 7 Dose 3 Giorno 1	€ 581,20	
	Visita 5	Settimana 10 Dose 4 Giorno 1	€ 609,95	
	Visita 6	Settimana 13 Dose 5 Giorno 1	€ 609,95	
	Visita 7	Settimana 16 Dose 6 Giorno 1	€ 609,95	
	Visita 8	Settimana 17 Dose 6 Giorno 8	€ 576,60	

	Visita 9	Settimana 18 Dose 6 Giorno 15	€ 513,35	
	Visita 10	Settimana 19 Dose 7 Giorno 1	€ 581,20	
	Visita 11	Settimana 22 Dose 8 Giorno 1	€ 609,95	
	Visita 12	Settimana 25 Dose 9 Giorno 1	€ 627,20	
	Visita 13	Settimana 28 Dose 10 Giorno 1	€ 511,05	
	Visita 14	Settimana 31 Dose 11 Giorno 1	€ 581,20	
	Visita 15	Settimana 34 Dose 12 Giorno 1	€ 592,70	
	Visita 16	Settimana 37 Dose 13 Giorno 1	€ 609,95	
	Visita 17	Settimana 40 Dose 14 Giorno 1	€ 511,05	
	Visita 18	Settimana 43 Dose 15 Giorno 1	€ 581,20	
	Visita 19	Settimana 46 Dose 16 Giorno 1	€ 592,70	
	Visita 20	Settimana 49 Dose 17 Giorno 1	€ 627,20	
Visite max. e aggiuntive del paziente prima del PTFP (fino alla settimana 94)	Visita 21	Settimana 52 Dose 18 Giorno 1	€ 511,05	€ 7.898,05
	Visita 22	Settimana 55 Dose 19 Giorno 1	€ 511,05	
	Visita 23	Settimana 58 Dose 20 Giorno 1	€ 528,30	
	Visita 24	Settimana 61 Dose 21 Giorno 1	€ 511,05	
	Visita 25	Settimana 64 Dose 22 Giorno 1	€ 592,70	
	Visita 26	Settimana 67 Dose 23 Giorno 1	€ 511,05	
	Visita 27	Settimana 70 Dose 24 Giorno 1	€ 528,30	
	Visita 28	Settimana 73 Dose 25 Giorno 1	€ 511,05	
	Visita 29	Settimana 76 Dose 26 Giorno 1	€ 511,05	
	Visita 30	Settimana 79 Dose 27 Giorno 1	€ 511,05	
	Visita 31	Settimana 82 Dose 28 Giorno 1	€ 609,95	
	Visita 32	Settimana 85 Dose 29 Giorno 1	€ 511,05	
	Visita 33	Settimana 88 Dose 30 Giorno 1	€ 511,05	
	Visita 34	Settimana 91 Dose 31 Giorno 1	€ 511,05	
	Visita 35	Settimana 94 Dose 32 Giorno 1	€ 528,30	

Post Trattamento	9 settimane dopo l'ultima dose	€ 621,45	€ 621,45
	Settimana 13	€ 484,60	€ 484,60
	Settimana 19	€ 431,70	€ 431,70
	Settimana 24	€ 298,30	€ 298,30
	Settimana 37	€ 484,60	€ 484,60
	Settimana 42	€ 431,70	€ 431,70
	Settimana 48	€ 530,60	€ 530,60

	Ogni 24 settimane fino all'apertura del cieco (dopo l'apertura del cieco i soggetti proseguiranno nello studio di rollover)	€ 285,65	€ 285,65
	Fine dello studio	€ 379,95	€ 379,95

Costo per soggetto <i>(Include il completamento di Screening, Visite di trattamento 2-35, 9 settimane dopo l'ultima dose, visita post trattamento/settimane 13, 19, 24, 37, 42, 28 (non incluse nel budget totale), e ogni 24 settimane fino a 3 anni dopo l'ultima dose, e Fine dello studio)</i>	€ 21.357,07
--	--------------------

Exams not included in the total of each visit and to be invoiced according to the art. 6.	Esami non inclusi nel totale di ciascuna visita e da fatturare secondo l'art. 6.
---	--

<u>Additional procedures per subject</u>	<u>Procedure aggiuntive per soggetto</u>	<u>Cost (EUR)</u>
LVEF (Screening, Day 1 Week 24, Day 1 Week 48, Week 96)	LVEF - (Screening, Giorno 1 Settimana 24, Giorno 1 Settimana 48, Settimana 96)	
Echocardiogram	Ecocardiogramma	€ 239.00
Cardiac MRI	RMI Cardiaca	€ 350.00

<u>Additional indication-specific Procedures</u>	<u>Procedure aggiuntive indicazione specifica</u>	<u>Cost (EUR)</u>
B-Thalassemia Genotype (only if not already available; central or local lab)	Genotipo per beta-talassemia (<i>se non già disponibile; laboratorio centrale o locale</i>)	€ 334.00
Hepatitis B Surface Antigen (if not done within 10 weeks of ICF signature)	Antigene di superficie dell'epatite B (se non eseguito entro 10 settimane dalla firma del Modulo di consenso informato)	€ 30.00
Hepatitis C Antibody (if not done within 10 weeks of ICF signature)	Anticorpo per epatite C (se non eseguito entro 10 settimane dalla firma del Modulo di consenso informato)	€ 105.00
<u>Imaging</u>	<u>Imaging</u>	
MRI - LIC (<i>with T2 or R2</i>)	Risonanza magnetica (RM) – <i>Determinazione della concentrazione di ferro epatico (Liver Iron Concentration, LIC) (con T2 o R2)</i>	€ 375.00
MRI - Extramedullary Masses	RMI - masse extramidollari	€ 375.00
MRI - Spleen Volume	RM – volume splenico	€ 375.00
Ultrasound, Spleen and Abdominal Ultrasound, Liver	Ecografia, milza e Ecografia addominale, fegato	€ 212.00
DXA Scan - (<i>total hip, lumbar, spine includes Interpretation & report</i>)	Scansione densitometrica a raggi X a doppia energia (Dual-energy X-ray Absorptiometry, DXA) – (<i>totale per anca, regione lombare, colonna vertebrale inclusa interpretazione e refertazione</i>)	€ 281.75

<p><u>Screen Failure:</u> A Screen Failure shall be defined as a Study Participant who has signed an Informed Consent but could not be effectively included in the Study under the inclusion/exclusion criteria or for other reasons. The Screen Failure shall be paid during the study at a rate of € 950.92 (nine hundred and fifty euros and ninety-two cents) per Screen Failure Subject.</p>	<p><u>Mancato superamento dello screening:</u> Un mancato superamento dello screening deve essere definito come un partecipante allo studio che abbia firmato un consenso informato, ma che non possa essere efficacemente incluso nello studio sulla base dei criteri di inclusione/esclusione o per altri motivi. Nel corso dello studio sarà pagato il mancato superamento dello screening per un importo pari a € 950,92 (novecentocinquanta euro e novantadue centesimi) per ciascun soggetto che non abbia superato lo screening.</p>
<p><u>Unscheduled Visits:</u> For additional visits or procedures that are unscheduled, made on a case-by-case basis, according to Investigator decision, who will communicate by written notice to Sponsor / CRO. Invoices for authorized unscheduled visits notified must be provided for reimbursement shall be reimbursed at the cost established in accordance with the Regulations for Research and Clinical Trial at the Brotzu Hospital in Cagliari upon issue of invoices.</p>	<p><u>Visite non programmate:</u> Per le visite o le procedure non programmate, caso per caso, effettuate secondo il giudizio dello Sperimentatore che fornirà comunicazione scritta allo Sponsor/ CRO, le visite non programmate comunicate devono essere rimborsate al costo previsto secondo il Regolamento per la Ricerca e la Sperimentazione Clinica nell'azienda Ospedaliera Brotzu di Cagliari previa presentazione delle fatture.</p>
<p><u>Laboratory Costs:</u> A fee for collecting and processing samples is included in the patient budget. The samples shall be analyzed in a central laboratory and no analytic costs shall therefore be incurred by the Hospital/Investigator. (as regards the costs of the blood count and reticulocytes performed in the local laboratory are included in the cost per patient) (no analysis costs refer to the centralized laboratory tests)</p>	<p><u>Costi di Laboratorio:</u> L'importo per la raccolta e il trattamento dei campioni è incluso nel costo per paziente. I campioni saranno analizzati in un laboratorio centralizzato e nessun costo di analisi dovrà pertanto essere sostenuto dall'Ente/Sperimentatore.(per quanto riguarda il costo dell'emocromo e dei reticolociti che noi facciamo nel laboratorio locale è incluso nel costo a paziente) (nessun costo di analisi è riferito agli esami del laboratorio centralizzato)</p>
<p>Each amount payable shall be understood as exclusive of any value-added tax/good and services tax, turnover tax or any equivalent tax or duty required by any applicable law (referred to as "Tax"). The Hospital shall be responsible for determining and applying any such tax on the Services if required by law. In particular, and</p>	<p>Ogni importo oggetto di pagamento è da intendersi al netto di ogni imposta sul valore aggiunto/imposta per beni e servizi, imposta sul fatturato o imposta equivalente o onere previsto in virtù di qualsivoglia legge (di seguito denominata "Imposta"). L'Ente sarà responsabile per la determinazione e l'applicazione di</p>

without prejudice to the foregoing, the Hospital shall describe the Services provided on the relevant invoice in accordance with and to the extent required by law.	tali Imposte sui Servizi, ove richiesto per legge,. In particolare, e fatto salvo quanto precede, l'Ente dovrà riportare una descrizione dei Servizi forniti nella relativa fattura, in conformità ed entro i limiti previsti dalla legge .
---	---

PAYEE INFORMATION	INFORMAZIONI BENEFICIARIO
Payment under this Agreement shall be made payable to:	Il pagamento ai sensi del presente Contratto sarà effettuato a:
Payee (Hospital) / Beneficiario (Ente):	Azienda Ospedaliera G. Brotzu
Address / Indirizzo:	Piazzale Alessandro Ricchi, n.1 09121 Cagliari, Italy
Payee Contact Name / Nome referente beneficiario:	Unità Operativa per la Ricerca e Sperimentazione Clinica
Telephone Number / Numero telefono:	070539301 / 070539471
VAT Registration Number (if applicable) / Numero partita IVA (se disponibile):	02315520920

DETAILS FOR PAYMENT BY BANK TRANSFER	DATI PER PAGAMENTO CON BONIFICO
Account holder / Titolare conto:	Azienda Ospedaliera G. Brotzu
Account No. / Numero conto.:	000070188763
Bank / Banca:	Banco di Sardegna SPA Agenzia n. 11 via Bonaria, Cagliari
Sort Code / CAB:	04800
IBAN / IBAN:	IT46C0101504800000070188763
BIC (SWIFT) Code / Codice BIC (SWIFT):	Swift: BPMOIT22XXX BIC: SARDIT31100
ABI	01015

Invoice Information	Informazioni fattura
Original invoices pertaining to this Study shall be issued to:	Le fatture originali relative a questo Studio saranno emesse a:
<p style="text-align: center;">Celgene International SARL Route de Perreux, 1 2017 – Boudry (NE) – Switzerland VAT# : CHE-116.336.363.</p>	
and send for payment to	e inviate per il pagamento a:
<p style="text-align: center;">Celgene International SARL c/o PPD Investigator Services, LLC 929 North Front Street Wilmington NC 28401 USA Attenzione: Investigator Payments Group InvestigatorPayments@ppdi.com Celgene Numero Partita IVA: CHE-116.336.363. TVA</p>	
All invoices must include the following information and corresponding receipts:	Tutte le fatture devono includere le seguenti informazioni e corrispondenti ricevute:
<i>Protocol Number/ Numero Protocollo:</i>	ACE-536-B-THAL-002
<i>Investigator Name / Nome Sperimentatore:</i>	Dr./Dott.ssa Raffaella Origa
<i>Institution Name / Nome Istituto:</i>	Azienda Ospedaliera “G. Brotzu”
<i>Address / Indirizzo:</i>	Piazzale Alessandro Ricchi, 1 09121 Cagliari,
<i>Institution / Investigator VAT Number (if applicable) / Numero partita IVA Istituto / Sperimentatore (se disponibile):</i>	02315520920

<i>Lawson Number (if applicable) / Numero di Lawson (se disponibile):</i>	617341001
---	-----------

GENERAL PAYMENT TERMS:	TERMINI DI PAGAMENTO GENERALI
i) Payments will be made every three months upon receipt of a valid invoice.	i) i pagamenti verranno effettuati ogni tre mesi dal ricevimento della fattura
ii) All costs mentioned here are net costs, excluding tax.	ii) Tutti i costi indicati sono costi netti, IVA esclusa.
iii) The remuneration is to be declared for tax assessment by the payee. The relevant income tax regulations should be taken into account.	iii) La retribuzione deve essere dichiarata ai fini di accertamento fiscale da parte del beneficiario. La normativa fiscale vigente in materia deve essere rispettata.

