



Deliberazione 1765

adottata dal COMMISSARIO STRAORDINARIO in data 14 OTT. 2015

**Oggetto:** Convenzione economica Studio Clinico Ditta Pfizer –Prot. Spire 2

Publicata all'Albo Pretorio dell'Azienda a partire dal 15 OTT. 2015 per 15 giorni consecutivi e posta a disposizione per la consultazione.

*Il Direttore Amministrativo*

Il Commissario Straordinario Dott.ssa Graziella Pintus

*coadiuvato da*

Direttore Amministrativo Dott.ssa Laura Balata

Direttore Sanitario Dott. Nazzareno Pacifico

**Su proposta della Direzione Sanitaria**

**PREMESSO** che gli Ospedali di Rilievo Nazionale e di Alta specializzazione sono abilitati a svolgere sperimentazioni cliniche sui farmaci così come previsto dalla Circolare MS n. 8 del 10.07.1997 e successivo aggiornamento del 05.10.2000 N. 1

**VISTO** il Decreto Ministeriale 18 marzo 1998 "linee guida di riferimento per l'istituzione e per il funzionamento dei comitati etici e successive integrazioni

**VISTO** il verbale del Comitato Etico Indipendente del 23 settembre 2015 all. 2.25 che fa parte integrante del presente atto relativo alla presa d'atto dello Studio clinico di Fase 3 multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, a gruppi paralleli dell'efficacia, sicurezza e tollerabilità di Bococizumab Prot. Spire 2

**CONSIDERATO** la Ditta Pfizer ha predisposto la convenzione economica relativa allo Studio Clinico Prot. Spire 2– Sperimentatore Dott. Maurizio Porcu Direttore S.C. Cardiologia

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

**DELIBERA**

- di approvare la Convenzione economica relativa alla sperimentazione Clinica Prot. Spire 2 Ditta Pfizer – Sperimentatore Dott. Maurizio Porcu

Il Direttore Amministrativo

Dott. ssa Laura Balata

Il Direttore Sanitario

Dott. Nazzareno Pacifico

Il Commissario Straordinario

Dott.ssa Graziella Pintus



2.25

Riunione del 23/09/2015

Prot. PG/2015/14316

Cagliari, 23/09/2015

Oggetto: presa d'atto.

2.25) Riesame studio dal titolo: **Valutazione di Fase 3 multicentrica, in doppio cieco, randomizzata, controllata con placebo, a gruppi paralleli dell'efficacia, sicurezza e tollerabilità di Bococizumab (PF-04950615) nella riduzione della comparsa di eventi cardiovascolari gravi in soggetti ad alto rischio - SPIRE 2**

Codice Protocollo: B1481038

Codice EudraCT: 2013-002795-41

Responsabile della U.O.: **Dott. Maurizio Porcu**

Responsabile della Sperimentazione: **Dott. Maurizio Porcu**

Centro di Sperimentazione: **SC di Cardiologia**

Sponsor/fornitore del farmaco: **Pfzer Inc**

Struttura di appartenenza: **AOB Cagliari**

**Già discusso al punto 2.1 dell'p.o.d.g. della riunione del 29 luglio 2015 e approvato con prescrizione.**

Le richieste formulate dal Comitato Etico nella riunione del 29/07/2015 sono state adempiute tramite l'invio della seguente documentazione:

- lettera di trasmissione del 17/09/2015
- allegato A1, M del 14/09/2015
- foglio informativo e modulo di consenso informato pre-screening versione del 15/07/2015 (track changes e clean)
- foglio informativo e modulo di consenso informato versione del 29/07/2015 (track changes e clean)
- supplemento al consenso informato versione del 29/07/2015 (track changes e clean)
- foglio informato modulo per il rilascio di informazioni della partner incinta versione del 29/07/2015 (track changes e clean)
- lettera per il curante versione del 29/07/2015 (track changes e clean)

**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.



**AZIENDA OSPEDALIERO - UNIVERSITARIA DI CAGLIARI**  
**Comitato Etico**  
Via Ospedale 54 - 09124 Cagliari  
Telefono 070.6092262 - Fax 070.609.2262



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 Segretario Scientifico  
Dott.ssa Caterina Chibotti

**Appendice 8**  
**Modulo da utilizzare per la gestione transitoria a seguito della sospensione dei sistemi**  
**Informativi dell'OsSC a partire dal 1.1.2013**  
**2.25**

MODULO DI COMUNICAZIONE AL RICHIEDENTE DELLA DECISIONE DEL  
COMITATO ETICO DEL CENTRO COLLABORATORE RELATIVA AL PARERE UNICO  
(ACCETTAZIONE O RIFIUTO O REVOCA DELL'ACCETTAZIONE)

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

**A. IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE**

**A.1 Numero EudraCT:** 2013-002795-41

**A.2 Titolo completo della sperimentazione:**

Valutazione di Fase 3 multicentrica, in doppio cieco, randomizzata, controllata con placebo, a gruppi paralleli dell'efficacia, sicurezza e tollerabilità di Bococizumab (PF-04950615) nella riduzione della comparsa di eventi cardiovascolari gravi in soggetti ad alto rischio – SPIRE 2

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

**Codice:** B1481038

**Versione:** ORIGINAL PROTOCOL

**Data:** 26/08/2013

**B. IDENTIFICAZIONE DEL COMITATO ETICO (CE)**  
*(costituito ai sensi del DM 12 maggio 2006)*

**B.1 Denominazione del CE:** Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari

**B.2 Nome e cognome del Presidente:** Prof. Ernesto d'Aloja

**B.3 Indirizzo del CE:** Via Ospedale n. 54 09124 Cagliari

**B.4 Numero di telefono:** 0706092262- 0706092547

**B.5 Numero di fax:** 0706092262

**B.6 E-mail:** cchillotti@aoucagliari.it

**C. IDENTIFICAZIONE DELLO SPERIMENTATORE PRINCIPALE**

**C.1 Nome:** Maurizio

**C.2 Cognome:** Porcu

**C.3 Centro clinico:** SC di Cardiologia

**C.4 Indirizzo del centro clinico:** AOB

**C.5 Reparto:** SC di Cardiologia

**Appendice 8**  
**Modulo da utilizzare per la gestione transitoria a seguito della sospensione dei sistemi informativi dell'OsSC a partire dal 1.1.2013**  
**2.25**

**D. DOCUMENTAZIONE ESAMINATA**

- |             |   |          |
|-------------|---|----------|
| <b>D. 1</b> | <b>Data di ricezione della domanda:</b> 27.5.2015 e integrazioni del 17/09/2015   |          |
| <b>D. 2</b> | <b>Modulo di domanda</b> ( <i>Appendice 5</i> )   | <b>x</b> |
| <b>D. 3</b> | <b>Documentazione riportata nella lista di controllo Ib del modulo di domanda</b>   | <b>x</b> |
| <b>D. 4</b> | <b>Modulo di consenso informato, data e versione</b> ( <i>se diverso dal modulo approvato dal CE coordinatore</i> ):<br>versione del 15/07/2015 |          |

**E. DECISIONE DEL COMITATO ETICO**

- |            |   |   |
|------------|---|---|
| <b>E.1</b> | <b>Riferimenti del parere unico:</b><br>parere unico: favorevole<br>numero di registro:<br>data della seduta: 29.1.2015                             |   |
| <b>E.2</b> | <b>Accettazione del parere unico</b>  | <b>x</b>  |
|            | E.2.1 Data di invio osservazioni al CE coordinatore ( <i>ove applicabile</i> ):   |   |
|            | E.2.2 In caso di richiesta di parere su una sperimentazione non commerciale il CE ha accertato la sussistenza dei requisiti del DM 17 dicembre 2004 | <input type="checkbox"/> <b>Si</b> <input type="checkbox"/> <b>No</b> |
| <b>E.3</b> | <b>Rifiuto del parere unico</b>   | <input type="checkbox"/>  |
|            | E.3.1 Data di invio osservazioni al CE coordinatore ( <i>ove applicabile</i> ):   |   |
| <b>E.4</b> | <b>Revoca dell'accettazione del parere unico precedentemente espresso</b>   | <input type="checkbox"/>  |
| <b>E.5</b> | <b>Modifiche alla formulazione del consenso informato</b> ( <i>ove applicabile</i> ):   | <input type="checkbox"/>  |
|            | E.5.1 Specificare:  |   |
| <b>E.6</b> | <b>Sperimentazione da condurre presso</b>   |   |
|            | E.6.1 Stessa struttura  | <b>x</b>  |
|            | E.6.2 Altra struttura   | <input type="checkbox"/>  |
| <b>E.7</b> | <b>Numero di pazienti previsti nel centro:</b>  |   |

## Appendice 8

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

2.25

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

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

Le richieste formulate dal Comitato Etico nella riunione del 29/07/2015 sono state adempiute tramite l'invio della seguente documentazione:

- lettera di trasmissione del 17/09/2015
- allegato A1, M del 14/09/2015
- foglio informativo e modulo di consenso informato pre-screening versione del 15/07/2015 (track changes e clean)
- foglio informativo e modulo di consenso informato versione del 29/07/2015 (track changes e clean)
- supplemento al consenso informato versione del 29/07/2015 (track changes e clean)
- foglio informato modulo per il rilascio di informazioni della partner incinta versione del 29/07/2015 (track changes e clean)
- lettera per il curante versione del 29/07/2015 (track changes e clean)

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

- |   |                          |
|---|--------------------------|
| G.1 Protocollo  | <input type="checkbox"/> |
| G.2 Informazione dei soggetti e procedure per il consenso informato | <input type="checkbox"/> |
| G.3 Aspetti etici   | <input type="checkbox"/> |
| G.4 Dati clinici  | <input type="checkbox"/> |
| G.5 Dati di farmacologia non clinica e tossicologia                 | <input type="checkbox"/> |

### **H. DESCRIZIONE DELLE MOTIVAZIONI DEL CE COLLABORATORE CHE HANNO DETERMINATO IL RIFIUTO DEL PARERE UNICO O LA REVOCA DELL'ACCETTAZIONE DEL PARERE UNICO (testo libero)**

### **I. SEDUTA DEL COMITATO ETICO**

- |  |
|--|
| I.1 Data della seduta: 23/09/2015                              |
| I.2 Numero del Registro dei pareri del Comitato etico: 21/2015 |
| I.3 Componenti del CE presenti e qualifiche:                   |

**Appendice 8**  
**Modulo da utilizzare per la gestione transitoria a seguito della sospensione dei sistemi informativi dell'OsSC a partire dal 1.1.2013**  
**2.25**

vedi foglio firme allegato

- I.3.1 Sostituti permanenti che hanno partecipato alla seduta in vece dei membri ex officio:**
- I.4 Consulenti esterni presenti e qualifiche (ove applicabile):**
- I.5 Componenti del CE presenti che non hanno partecipato alla votazione(ove applicabile):**

**L. FIRMA DEL PRESIDENTE DEL COMITATO ETICO**

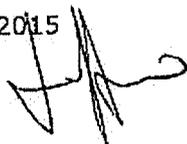
**L.1** Il comitato etico ha espresso il parere verificata la sussistenza del numero legale, essendo presenti membri n. 8 su n. 14 componenti effettivi

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

**L.2 Nome e Cognome:** Prof. Ernesto d'Aloja

**L.3 Data:** 23/09/2015

**L.4 Firma:**





FOGLIO FIRME PRESENZE RIUNIONE COMITATO ETICO  
23 settembre 2015

COMPONENTI EFFETTIVI DEL COMITATO ETICO

Nominativo	Qualifica	Firma
Prof. Ernesto d'Aloja	Presidente: Esperto in materia giuridica e assicurativa o un medico legale	assente giustificato
Dott. Pietro Greco	Vicepresidente: Clinico	
Dott.ssa Luisa Cossu Giua	Rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti	
Dott.ssa Caterina Chillotti	Farmacologo	
Dott.ssa Maria Teresa Galdieri	Farmacista del SSN	
Dott.ssa Francesca Ibba	Rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alle sperimentazioni	
Dott. Sandro Loche	Clinico	assente giustificato
Dott. Luigi Minerba	Biostatistico	
Dott. Salvatore Pisu	Esperto in bioetica	assente giustificato
Dott. Pier Paolo Pusceddu	Pediatra	assente giustificato
Dott. Oliviero Rinaldi	Direttore Sanitario AOU Cagliari (in relazione agli studi svolti nella AOU Cagliari)	assente giustificato
Dott. Francesco Ronchi	Esperto di dispositivi medici	assente giustificato
Dott. Francesco Scarpa	Medico di medicina generale	
Dott. Tonio Sollai	Clinico	

DIRETTORI SANITARI

Dott. Silvio Maggèti	Direttore Sanitario ASL 7 di Carbonia (in relazione agli studi svolti nella ASL 7)	assente
Dott.ssa Anna Maria Ruda	Sostituto permanente Direttore Sanitario ASL8 di Cagliari (in relazione agli studi svolti nella ASL8)	
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	
Prof.ssa Annalisa Bonfiglio	Ingegnere clinico in relazione all'area medico-chirurgica oggetto dell'indagine con dispositivo medico in studio	assente giustificata

Segreteria Tecnico-Scientifica C.E.I.

Dott.ssa Caterina Chillotti	Farmacologa	
Dott.ssa Sabrina Chabert	Segretario verbalizzante	



AZIENDA  
OSPEDALIERO  
UNIVERSITARIA  
DI CAGLIARI

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

CAGLIARI, 06/08/2015

PROT. PG/2015/12618

ALLEGATO N° 2.1  
al VERBALE N.10 della Riunione del 29 luglio 2015

COMITATO ETICO AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA DI CAGLIARI

*Comitato Etico Indipendente istituito con delibera N° 753 del 24/09/2013 della Direzione Generale della  
Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari*

Il giorno 29 luglio 2015 alle ore 15,00 presso l'Aula della Clinica Dermatologica 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 di cui al punto 2.1 dell'ordine del giorno dal titolo:

**Valutazione di Fase 3 multicentrica, in doppio cieco, randomizzata, controllata con placebo, a gruppi paralleli dell'efficacia, sicurezza e tollerabilità di Bococizumab (PF-04950615) nella riduzione della comparsa di eventi cardiovascolari gravi in soggetti ad alto rischio – SPIRE 2**  
Codice Protocollo: B1481038

Codice EudraCT: 2013-002795-41

Responsabile della U.O.: Dott. Maurizio Porcu

Responsabile della Sperimentazione: Dott. Maurizio Porcu

Centro di Sperimentazione: SC di Cardiologia

Sponsor/fornitore del farmaco: Pfizer Inc

Struttura di appartenenza: AOB Cagliari

*Verificata*

la presenza del numero legale come da foglio firma allegato

*Valutati i seguenti documenti:*

1. Lettera di trasmissione datata 22.5.2015 (ns prot. PG/2015/8622 del 27.5.2015)
2. Lettera dello Sponsor datata 5.2.2015 relativa alle modifiche introdotte con l'emendamento 1 del 1.10.2014
3. Lettera sponsor datata 28.11.2014 su emendamento 1
4. Summary of Protocol (emendamento 1) versione 1.10.2014
5. Summary of Protocol versione del 31.10.2014
6. Protocollo emendamento 1 del 1.10.2014
7. Sinossi in italiano versione del 1.10.2014
8. Subject selection criteria and statistical considerations (6.8.2013)
9. Chosen gender justification (6.8.2013)
10. Lipid blinding plan versione 2.1 del 10.11.2013
11. Overall risk-benefit assessment for study del 20.10.2014
12. Parere favorevole del Comitato Etico coordinatore CE degli IRCCS Istituto Europeo di Oncologia e Centro Cardiologico Monzino espresso in data 29.1.2014 (NB protocollo valutato originale del 26.8.2013)0

**Sede Legale:**

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

**Contatti:**

Segreteria Tecnico Scientifica  
tel. 0706092547 – 0706092262 fax 0706092262  
Web: [www.aouca.it/home/it/comitato\\_etico.page](http://www.aouca.it/home/it/comitato_etico.page)

Web: [www.aouca.it](http://www.aouca.it) – [www.aoucaqliari.it](http://www.aoucaqliari.it)

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

[twitter.com/AOUCCagliari](https://twitter.com/AOUCCagliari)

Youtube: Aou Cagliari Tv



44. Scoop cones for sharps disposal (8.7.2014)
45. Lettera sulla sicurezza per gli aeroporti versione 1 del 22.9.2014
46. Lettera informativa su digiuno per pre-screening v1 del 6.10.2014
47. Supporto magnetico per la card v1 del 5.12.2013
48. Promemoria dosaggio SPIRE v1 del 20.11.2013
49. Opuscolo “Lo studio Spire 2 – cosa deve sapere sulla sua partecipazione” v1 del 19.12.2014
50. Pieghevoli: “La sua guida sullo studio SPIRE” v1 del 19.12.2014; “Informazioni sullo studio SPIRE” v1 del 19.12.2014; “Benvenuto allo studio Spire” v1 del 19.12.2014
51. Retention website v1 del 19.12.2014
52. Promemoria per il paziente v1 del 19.12.2014
53. Materiale pubblicitario (birthday card, holiday card, thank you card) v1 del 19.12.2014
54. Protocollo di messaggistica paziente v1 del 19.12.2014
55. Lettera per l’arruolamento dei pazienti v1 del 19.12.2014
56. Annotated Study Book for study design v4 del 17.10.2014
57. Annotated Study Book v4 del 6.11.2014 (e-CRF)
58. E-CRF completion guidelines v3 del 24.11.2014

**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:**

Fornire la documentazione centro-specifica: approvazione direzione sanitaria dell’azienda di appartenenza e allegati A1 , M1

Indicare il Responsabile della FV in Italia

**Opuscolo “Lo studio Spire 2”:**



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

Pag 4: paragrafo “Cosa succede se subisco una lesione correlata alla partecipazione a questo studio di ricerca”: Inserire gli estremi della polizza (numero polizza, compagnia assicuratrice, copertura postuma).

#### Foglio informativo/modulo per il rilascio di informazioni della partner incinta v2 del 15.1.2015

Pag 4: Chiedere al soggetto se è d'accordo che il proprio ginecologo sia informato

#### Lettera al curante v2 del 19.1.2015

Informare il curante che il paziente verrà anche inserito in uno studio di farmacogenomica previo consenso.

Si precisa che il Dott. Giorgio Giardina, che ha illustrato la sperimentazione delegato dal Dott. Maurizio Porcu, è uscito dall'aula al momento della votazione.

La valutazione scientifica della richiesta è stata espletata dalla Dott.ssa Caterina Chillotti

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

## Appendice 8

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

### 2.1

#### D. DOCUMENTAZIONE ESAMINATA

<b>D. 1</b>	<b>Data di ricezione della domanda:</b> 27/05/2015	
<b>D. 2</b>	<b>Modulo di domanda</b> ( <i>Appendice 5</i> )	X
<b>D. 3</b>	<b>Documentazione riportata nella lista di controllo Ib del modulo di domanda</b>	X
<b>D. 4</b>	<b>Modulo di consenso informato, data e versione</b> ( <i>se diverso dal modulo approvato dal CE coordinatore</i> ):	

#### E. DECISIONE DEL COMITATO ETICO

<b>E.1</b>	<b>Riferimenti del parere unico:</b> parere unico: favorevole numero di registro: R40/14-CCM 45 data della seduta: 29/01/2014	
<b>E.2</b>	<b>Accettazione del parere unico</b>	X
	E.2.1 Data di invio osservazioni al CE coordinatore ( <i>ove applicabile</i> ):	
	E.2.2 In caso di richiesta di parere su una sperimentazione non commerciale il CE ha accertato la sussistenza dei requisiti del DM 17 dicembre 2004	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
<b>E.3</b>	<b>Rifiuto del parere unico</b>	<input type="checkbox"/>
	E.3.1 Data di invio osservazioni al CE coordinatore ( <i>ove applicabile</i> ):	
<b>E.4</b>	<b>Revoca dell'accettazione del parere unico precedentemente espresso</b>	<input type="checkbox"/>
<b>E.5</b>	<b>Modifiche alla formulazione del consenso informato</b> ( <i>ove applicabile</i> )	X
	E.5.1 Specificare: Consenso al Pre-screening versione 1 del 12.1.2015 <ul style="list-style-type: none"><li>• Pag 4: "Cosa succede se subisco una lesione a seguito della partecipazione a questo studio di ricerca": inserire gli estremi della polizza assicurativa (numero polizza, compagnia assicuratrice, copertura postuma).</li><li>• Pag 6: "Se partecipo...come verrà tutelata la mia riservatezza": fare riferimento al DL 30.6.2003 n 196.</li><li>• Pag 8: "Acconsento a non limitare l'uso dei dati e dei risultati ottenuti con questo studio": cosa significa?</li></ul> Consenso informato v2 del 8.1.2015 <ul style="list-style-type: none"><li>• Pag 11: Eliminare il paragrafo "Conoscere il suo stato di salute...personale del centro".</li><li>• Pag 13: Trattamento con Bococizumab: Inserire anche: iperglicemia, congestione nasale, infezione virale, dolore alle estremità, emorragia al sito di iniezione, ecchimosi, aumento delle creatinfosfochinasi, spasmi mm, diarrea, nausea, dolore</li></ul>	

## Appendice 8

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

#### 2.1

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

Valutati i seguenti documenti:

1. Lettera di trasmissione datata 22.5.2015 (ns prot. PG/2015/8622 del 27.5.2015)
2. Lettera dello Sponsor datata 5.2.2015 relativa alle modifiche introdotte con l'emendamento 1 del 1.10.2014
3. Lettera sponsor datata 28.11.2014 su emendamento 1
4. Summary of Protocol (emendamento 1) versione 1.10.2014
5. Summary of Protocol versione del 31.10.2014
6. Protocollo emendamento 1 del 1.10.2014
7. Sinossi in italiano versione del 1.10.2014
8. Subject selection criteria and statistical considerations (6.8.2013)
9. Chosen gender justification (6.8.2013)
10. Lipid blinding plan versione 2.1 del 10.11.2013
11. Overall risk-benefit assessment for study del 20.10.2014
12. Parere favorevole del Comitato Etico coordinatore CE degli IRCCS Istituto Europeo di Oncologia e Centro Cardiologico Monzino espresso in data 29.1.2014 (NB protocollo valutato originale del 26.8.2013)0
13. Parere favorevole del Comitato Etico coordinatore CE degli IRCCS Istituto Europeo di Oncologia e Centro Cardiologico Monzino espresso in data 18.2.2015 sull'emendamento 1 del 18.2.2015
14. CTA form firmata e datata 27.4.2015
15. Investigator's Brochure versione settembre 2014
16. Lista centri partecipanti versione 5 del 27 aprile 2015
17. Certificato di assicurazione: Compagnia Insurance Company of the state of Pennsylvania, Numero polizza 9953524 CT, validità dal 31.12.2014 fino al 1.1.2016, massimale 10.000.000 € per sinistro e persona danneggiata, 20.000.000 € per sperimentazione clinica
18. Accordo per studio clinico V14.02
19. Dichiarazione pubblica sul conflitto di interessi dello sperimentatore firmata e datata 7.5.2015
20. One-page curriculum vitae dello sperimentatore datato 7.5.2015
21. Copia bonifico pagamento oneri CE del 20.5.2015
22. Lista Ib
23. Lettera dello Sponsor datata 25.11.2014 per comunicare che bococizumab è stato riconosciuto come nome ufficiale INN per PF-04950615
24. Lettera di incarico della CRO Julius Clinical alla CRO Farmastudio per l'Italia
25. Lettera di delega di ICON alla CRO Julius Clinical datata 19.1.2015
26. Richiesta di parere al CE coordinatore per emendamento 1 del 1.10.2014 firmata e datata 26.1.2015 (Appendice 9)
27. Parere favorevole AIFA del 4.12.2013
28. Lettera AIFA del 4.12.2013
29. Lettera AIFA avvio procedura del 4.2.2015
30. Consenso informato di fase 2/3/4 v2 del 8.1.2015
31. Foglio informativo/modulo per il rilascio di informazioni della partner incinta v2 del 12.1.2015
32. Foglio informativo/consenso informato al trattamento dei dati personali nella sperimentazione clinica versione 2 del 12.1.2015
33. Supplemento al Consenso informato per lo studio versione 2 del 8.1.2015
34. Consenso al Pre-screening versione 1 del 12.1.2015
35. Patient Health Questionnaire (PHQ-9) in italiano
36. EQ-5D Health Questionnaire in italiano
37. Lettera al curante v2 del 19.1.2015
38. Diario per il paziente
39. Guida all'auto-iniezione per gli studi B148
40. Lettera dello sponsor su Patient Emergency Contact Card datata 10.7.2013
41. Scheda di emergenza del paziente versione 3 del 7.7.2014
42. Scheda di allerta medica per il laboratorio versione 2 del 2.12.2013
43. Schede descrittive di: borsa termica (14.11.2013); sharps transport tube (13.12.2013); contenitore per rifiuti taglienti per siringa unica (13.12.2013); sharp container no valve (13.12.2013); borsa a secchiello per contenitore per rifiuti taglienti (14.11.2013); contenitore per rifiuti taglienti a chiusura unidirezionale (13.12.2013); contenitore per rifiuti taglienti senza chiusura unidirezionale (13.12.2013); contenitore a chiusura per materiali taglienti (13.12.2013)
44. Scoop cones for sharps disposal (8.7.2014)
45. Lettera sulla sicurezza per gli aeroporti versione 1 del 22.9.2014
46. Lettera informativa su digiuno per pre-screening v1 del 6.10.2014
47. Supporto magnetico per la card v1 del 5.12.2013
48. Promemoria dosaggio SPIRE v1 del 20.11.2013
49. Opuscolo "Lo studio Spire 2 - cosa deve sapere sulla sua partecipazione" v1 del 19.12.2014
50. Pieghevoli: "La sua guida sullo studio SPIRE" v1 del 19.12.2014; "Informazioni sullo studio SPIRE" v1 del 19.12.2014; "Benvenuto allo studio Spire" v1 del 19.12.2014
51. Retention website v1 del 19.12.2014
52. Promemoria per il paziente v1 del 19.12.2014
53. Materiale pubblicitario (birthday card, holiday card, thank you card) v1 del 19.12.2014
54. Protocollo di messaggistica paziente v1 del 19.12.2014
55. Lettera per l'arruolamento dei pazienti v1 del 19.12.2014
56. Annotated Study Book for study design v4 del 17.10.2014
57. Annotated Study Book v4 del 6.11.2014 **AGORA Italiana del Farmaco**
58. E-CRF completion guidelines v3 del 24.11.2014

## Appendice 8

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

### 2.1

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

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

**H. DESCRIZIONE DELLE MOTIVAZIONI DEL CE COLLABORATORE CHE HANNO DETERMINATO IL RIFIUTO DEL PARERE UNICO O LA REVOCA DELL'ACCETTAZIONE DEL PARERE UNICO** (testo libero)

--

### I. SEDUTA DEL COMITATO ETICO

I.1 Data della seduta: 29/07/2015	
I.2 Numero del Registro dei pareri del Comitato etico: 21/2015	
I.3 Componenti del CE presenti e qualifiche:	
<b>COMPONENTI EFFETTIVI DEL COMITATO ETICO</b>	
<i>Nominativo</i>	<i>Qualifica</i>
Prof. Ernesto d'Aloja	Esperto in materia giuridica e assicurativa o un medico legale
Dott. Francesco Scarpa	Medico di medicina generale
Dott. Tonio Sollai	Clinico
Dott. Pier Paolo Pusceddu	Pediatra
Dott.ssa Caterina Chillotti	Farmacologo
Dott. Pietro Greco	Clinico
Dott. Francesco Ronchi	Esperto di dispositivi medici
Dott. Oliviero Rinaldi	Direttore Sanitario AOU Cagliari (in relazione agli studi svolti nella AOU Cagliari)
Dott.ssa Francesca Ibba	Rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alle sperimentazioni



FOGLIO FIRME PRESENZE RIUNIONE COMITATO ETICO

29 luglio 2015

2.1) alle ore

Esame dello studio dal titolo: Valutazione di Fase 3 multicentrica, in doppio cieco, randomizzata, controllata con placebo, a gruppi paralleli dell'efficacia, sicurezza e tollerabilità di Bococizumab (PF-04950615) nella riduzione della comparsa di eventi cardiovascolari gravi in soggetti ad alto rischio - SPIRE 2

Codice Protocollo: B1481038

Codice EudraCT: 2013-002795-41

Responsabile della U.O.: Dott. Maurizio Porcu

Responsabile della Sperimentazione: Dott. Maurizio Porcu

Centro di Sperimentazione: SC di Cardiologia

Sponsor/fornitore del farmaco: Pfizer Inc

Struttura di appartenenza: AOB Cagliari

PARERE: <i>2 approvazione con riserva</i>		
COMPONENTI EFFETTIVI DEL COMITATO ETICO		
Nominativo	Qualifica	Firma
Prof. Ernesto d'Aloja	Presidente: Esperto in materia giuridica e assicurativa o un medico legale	<i>[Firma]</i>
Dott. Pietro Greco	Vicepresidente: Clinico	<i>[Firma]</i>
Dott.ssa Luisa Cossu Giua	Rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti	<i>[Firma]</i>
Dott.ssa Caterina Chillotti	Farmacologo	<i>[Firma]</i>
Dott.ssa Maria Teresa Galdieri	Farmacista del SSN	<i>[Firma]</i>
Dott.ssa Francesca Ibba	Rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alle sperimentazioni	<i>[Firma]</i>
Dott. Sandro Loche	Clinico	<i>[Firma]</i>
Dott. Luigi Minerba	Biostatistico	<i>[Firma]</i>
Dott. Salvatore Pisu	Esperto in bioetica	<i>[Firma]</i>
Dott. Pier Paolo Pusceddu	Pediatria	<i>[Firma]</i>
Dott. Oliviero Rinaldi	Direttore Sanitario AOU Cagliari ( <i>in relazione</i> agli studi svolti nella AOU Cagliari)	<i>[Firma]</i>
Dott. Francesco Ronchi	Esperto di dispositivi medici	<i>[Firma]</i>
Dott. Francesco Scarpa	Medico di medicina generale	<i>[Firma]</i>
Dott. Tonio Sollai	Clinico	<i>[Firma]</i>
DIRETTORI SANITARI		
Dott.ssa Marinella Spissu	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOB di Cagliari ( <i>in relazione</i> agli studi svolti nella AOB)	<i>[Firma]</i>
Segreteria Scientifica C.E.I.	Dott.ssa Caterina Chillotti - Farmacologa	<i>[Firma]</i>
Segretario verbalizzante	Sig. Giorgio Capra	<i>[Firma]</i>

<p><b>CLINICAL STUDY AGREEMENT</b></p> <p><b>between</b></p> <p><b>Julius Clinical</b></p> <p><b>and</b></p> <p><b>Azienda Ospedaliera “G. Brotzu” – San Michele</b></p> <p><b>Pfizer Protocol # B1481038</b></p> <p>This Clinical Study Agreement (“Agreement”) between</p> <p><b>Julius Clinical</b>, a registered trade name of Julius Clinical Research B.V., a limited liability company incorporated and operating under the laws of the Netherlands, having its registered and principal office at Broederplein 41-43, 3703 CD Zeist, The Netherlands (“CRO”), represented by the Legal Representative/Power of Attorney Patrick Beekman</p> <p><b>and</b></p> <p><b>Azienda Ospedaliera “G. Brotzu” – San Michele</b>, with a place of business at P.le Alessandro Ricchi, 1 - 09134 Cagliari, Italy (“Institution”), represented by the Special Commissioner Dr. Graziella Pintus</p> <p>when signed by all parties, is effective as of September 28, 2015.</p> <p>Pfizer Inc. (“Pfizer”) wishes to sponsor a clinical study entitled “Phase 3 Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Group Evaluation of the Efficacy, Safety, and Tolerability of BoCOcizumab (PF-04950615), in reducing the</p>	<p><b>ACCORDO PER STUDIO CLINICO</b></p> <p><b>tra</b></p> <p><b>Julius Clinical</b></p> <p><b>e</b></p> <p><b>Azienda Ospedaliera “G. Brotzu” – San Michele</b></p> <p><b>Protocollo Pfizer # B1481038</b></p> <p>Il presente Accordo per Studio Clinico (“Accordo”) tra</p> <p><b>Julius Clinical</b>, denominazione commerciale registrata di Julius Clinical Research B.V., una società a responsabilità limitata costituita ed operante sotto la legge dei Paesi Bassi, con sede legale in Broederplein 41-43, 3703 CD Zeist, The Netherlands (“CRO”), in persona del Legale Rappresentante/Procuratore Patrick Beekman</p> <p><b>e</b></p> <p><b>Azienda Ospedaliera “G. Brotzu” – San Michele</b>, con sede registrata in P.le Alessandro Ricchi, 1 - 09134 Cagliari, Italia (“Istituto”), nella persona del Commissario Straordinario Dott.ssa Graziella Pintus</p> <p>una volta firmato da tutte le parti, entra in vigore alla Settembre 28, 2015.</p> <p>Pfizer Inc. (“Pfizer”) desidera sponsorizzare uno studio clinico dal titolo “Valutazione di fase 3 multicentrica, in doppio cieco, randomizzata, controllata con placebo, a gruppi paralleli, dell’efficacia, SICUREZZA e tollerabilità di BoCOcizumab (PF04950615), nella riduzione</p>
---	--

<p>Occurrence of Major Cardiovascular Events in High Risk Subjects ” (“Study”) to be conducted at Institution under the Pfizer protocol identified above (“Protocol”).</p> <p>ICON Clinical Research Limited, authorized by PFIZER Inc (Sponsor of the Trial) with delegation letter dated 14/JAN/2012, has appointed JULIUS CLINICAL with delegation letter dated 19/JAN/2015 the responsibility for management of this Trial, including contracting and Trial monitoring. The delegation letter is available at “Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali”.</p> <p>CRO is interested in conducting a clinical trial of the product denominated BoCOcizumab (PF-04950615) (hereinafter the “Pfizer Product”), at the Cardiology Unit of the Institution, in accordance with the provisions of this agreement and the attached Protocol no. B1481038, final version dated 01 October 2014; Eudract N. 2013-002795-41</p> <p>The Institution is interested in conducting the Study as described above;</p> <p>The trial can start only after the necessary authorizations have been granted pursuant to applicable provisions in Italian law (favourable opinion from the Ethics Committee).</p> <p>The parties agree as follows:</p> <p>1. Recitals and Appendices. The recitals and the Protocol, even if not physically attached, form an integral and substantial part of this Agreement.</p>	<p>della comparsa di eventi cardiovascolari gravi IN SOGGETTI AD ALTO RISCHIO” (“Studio”) da condursi presso l’Istituto ai sensi del protocollo Pfizer sopra indicato (“Protocollo”).</p> <p>ICON Clinical Research Limited, autorizzato da PFIZER Inc (Promotore della Sperimentazione) con la lettera di delega datato 14/Gen/2012, ha affidato a JULIUS CLINICAL con la lettera di delega datato 19/gen/2015, l’incarico a svolgere la responsabilità della gestione di questo studio, incluso la gestione del contratto e il monitoraggio; la lettera di delega è disponibile nell’Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali.</p> <p>La CRO è interessata a condurre una sperimentazione clinica del prodotto denominato BoCOcizumab (PF-04950615) (di seguito il “Prodotto Pfizer”), presso l’Unità Operativa di Cardiologia dell’Istituto, in conformità alle norme del presente Accordo e del Protocollo allegato n. B1481038, versione finale datata 01 Ottobre 2014; Eudract N. 2013-002795-41;</p> <p>L’Istituto è interessato a condurre lo Studio come sopra descritto;</p> <p>La sperimentazione può iniziare solo dopo che sono state concesse le autorizzazioni necessarie ai sensi delle norme applicabili delle leggi italiane (parere favorevole del Comitato Etico).</p> <p>Le parti concordano quanto segue:</p> <p>1. Premesse e Appendici. Le premesse e il Protocollo, anche se non fisicamente allegati, formano una parte integrante e sostanziale del presente Accordo.</p>
---	---

<p>2. Purpose. The Institution, by means of its operational unit of Cardiology, undertakes to conduct the Study of the Pfizer Product in accordance with the provisions of this Agreement and the Protocol, starting from the date specified below.</p>	<p>2. Scopo. L'Istituto, tramite la propria unità operativa di Cardiologia, si impegna a condurre lo Studio sul Prodotto Pfizer in conformità alle norme del presente Accordo e del Protocollo, a partire dalla data specificata di seguito.</p>
<p><u>3. Responsibilities</u></p>	<p><u>3. Responsabilità</u></p>
<p><u>3.1 Investigators and Research Staff.</u> The Study will be conducted by Institution's investigator Dr. Maurizio Porcu ("Principal Investigator").</p>	<p><u>3.1 Sperimentatori e Personale di Ricerca.</u> Lo Studio sarà condotto dallo Sperimentatore dell'Istituto Dott. Maurizio Porcu ("Sperimentatore Principale").</p>
<p><u>3.2 No Substitution.</u> Institution may not reassign the conduct of the Study to a different Principal Investigator without prior written authorization from CRO.</p>	<p><u>3.2 Divieto di Sostituzione.</u> L'Istituto non potrà assegnare la conduzione dello Studio a uno Sperimentatore Principale diverso senza la previa autorizzazione scritta della CRO.</p>
<p><u>3.3 Compliance Obligations.</u> Institution is responsible to CRO and Pfizer for compliance by all Study personnel, including Principal Investigator, with the terms of this Agreement and International Conference on Harmonization Good Clinical Practice (ICH GCP) guidelines, Legislative Decree 211/2003 and all applicable law, Ministerial Decree, regulations, and governmental guidance.</p>	<p><u>3.3 Obblighi di Conformità.</u> L'Istituto è responsabile nei confronti della CRO e di Pfizer della conformità da parte di tutto il personale dello Studio, incluso lo Sperimentatore Principale, ai termini del presente Accordo, alle Linee Guida per la Buona Pratica Clinica (Good Clinical Practice, GCP) della Conferenza Internazionale per l'Armonizzazione (ICH), al Decreto Legislativo 211/2003 e a tutte le leggi vigenti, ai Decreti Ministeriali, alle normative e alle linee guida emesse dal governo.</p>
<p><u>3.4 GCP Training.</u> Prior to enrollment of any Study Subjects (as defined in Section 4, Subject Enrollment), Principal Investigator and any sub-investigators will complete a CRO-provided Good Clinical Practice training course ("CRO GCP Training"). Any investigators who later join the Study will complete the CRO GCP Training before performing Study-related duties. For studies of applicable duration, Principal Investigator and sub-investigators will complete CRO GCP Training every three</p>	<p><u>3.4 Formazione GCP.</u> Prima dell'arruolamento di Soggetti dello Studio (come definito nella Sezione 4, Arruolamento dei Soggetti), lo Sperimentatore Principale e ogni co-sperimentatore dovranno completare un corso di formazione fornito dalla CRO in materia di Buona Pratica Clinica ("Formazione GCP della CRO"). Gli sperimentatori che si uniscono in seguito allo Studio dovranno completare la Formazione GCP della CRO prima di eseguire qualsiasi mansione relativa</p>

<p>years during the term of the Study, or more often if there are significant changes to the ICH GCP guidelines or course materials.</p> <p><u>4. Funding.</u> CRO will provide funding in support of this Study as delineated in Attachment A, Study Budget and Payment Terms, and subject to the terms specified in that Attachment.</p> <p><u>4.1 Investigator Meetings.</u> If Principal Investigator or other Study personnel are required to attend investigator meetings for this Study, CRO will arrange and pay directly for travel and accommodation and will cover the reasonable costs of meals in connection with those meetings, but does not provide compensation for such attendance.</p> <p><u>4.2 Disclosure by Pfizer.</u> In the interest of transparency relating to its financial relationships with clinical investigators and clinical study sites, Pfizer may publicly disclose the funding associated with this Agreement. Any such report by Pfizer will clearly differentiate between payments made to institutions and payments made to individuals.</p> <p><u>5. Protocol.</u> Institution will conduct the Study and Study-related activities in accordance with the Protocol, including, but not limited to, the requirements relating to Institutional Review Board or Independent Ethics Committee (IRB/IEC) approval and adverse event reporting.</p>	<p>allo Studio. Per gli studi di durata applicabile, lo Sperimentatore Principale e i co-sperimentatori dovranno completare la Formazione GCP della CRO ogni tre anni durante il corso dello Studio, o più spesso se vi sono modifiche significative alle linee guida ICH GCP o ai materiali del corso.</p> <p><u>4. Finanziamento.</u> La CRO provvederà al finanziamento a sostegno del presente Studio come delineato nell'Allegato A, Budget dello Studio e Termini di Pagamento, e secondo i termini specificati in tale Allegato.</p> <p><u>4.1 Incontri tra Sperimentatori.</u> Se lo Sperimentatore Principale o altro personale dello studio è tenuto a partecipare a incontri tra sperimentatori per questo Studio, la CRO provvederà a organizzare e pagare direttamente le spese di viaggio e alloggio oltre a coprire le spese ragionevoli dei pasti in relazione a tali incontri, ma non fornisce compensi per la partecipazione in sé.</p> <p><u>4.2 Divulgazione da parte di Pfizer.</u> Nell'interesse della trasparenza relativa ai suoi rapporti finanziari con gli sperimentatori clinici e i centri dello studio clinico, Pfizer potrebbe divulgare pubblicamente il finanziamento associato al presente Accordo. Qualsiasi relazione di questo tipo da parte di Pfizer deve separare chiaramente i pagamenti fatti agli istituti dai pagamenti fatti agli individui.</p> <p><u>5. Protocollo.</u> L'Istituto condurrà lo Studio e le attività collegate allo Studio in conformità con il Protocollo, inclusi, senza limitazioni, i requisiti relativi all'approvazione della Commissione di Revisione dell'Istituzione (IRB)/Comitato Etico Indipendente (IEC) e la segnalazione degli eventi avversi.</p>
--	--

<p><u>5.1 Amendments.</u> The Protocol may be modified only by a written amendment, approved by Pfizer, the Principal Investigator, and the responsible IRB/IEC (“Amendment”) except, as described in the Protocol, for emergency changes necessary to protect the safety of the Study Subjects (as defined in Section 6, Subject Enrollment).</p> <p><u>5.2 No Additional Research.</u> No additional research may be conducted on Study Subjects (as defined in Section 4, Subject Enrollment) during the conduct of the Study or on biological samples collected during the conduct of the Study unless it is approved by CRO and documented as an Amendment to the Protocol or made subject to mutually agreeable terms otherwise documented by the parties.</p> <p><u>6. Subject Enrollment.</u> Institution has agreed to enroll in the Study a minimum of twenty (20) qualified Study participants by 5 March 2016, unless CRO modifies this enrollment period by written notice. A qualified participant is one who meets all Protocol criteria for inclusion in the Study (“Study Subject”).</p> <p><u>6.1 Multi-Center Studies.</u> CRO may end Study Subject enrollment early by written notice if the total enrollment needed for a multi-center study has been achieved before the end of the enrollment period for this Study or before Institution has enrolled the minimum number of Study Subjects.</p> <p><i>[The remainder of this page is left blank intentionally]</i></p>	<p><u>5.1 Emendamenti.</u> Il Protocollo potrà essere modificato solo tramite un emendamento scritto, approvato sia da Pfizer che dallo Sperimentatore Principale e dall’IRB/IEC responsabile (“Emendamento”) eccetto, come descritto nel Protocollo, per cambiamenti di emergenza necessari a proteggere la sicurezza dei Soggetti dello Studio (come definiti nella Sezione 6, Arruolamento dei Soggetti).</p> <p><u>5.2 Divieto di Ricerca Aggiuntiva.</u> Durante la conduzione dello Studio, non si potrà condurre alcuna ricerca aggiuntiva sui Soggetti dello Studio (come definiti nella Sezione 4, Arruolamento dei Soggetti) o sui campioni biologici raccolti nel corso dell’esecuzione dello Studio eccetto se approvata dalla CRO e documentata come Emendamento al Protocollo, oppure assoggettata ad altri termini stabiliti di comune accordo dalle parti.</p> <p><u>6. Arruolamento dei Soggetti.</u> L’Istituto ha concordato di arruolare nello Studio un minimo di venti (20) partecipanti qualificati allo Studio entro 5 Marzo 2016, a meno che la CRO modifichi questo periodo di arruolamento con notifica scritta. Un partecipante qualificato è un paziente che soddisfa tutti i criteri del Protocollo per l’inclusione nello Studio (“Soggetti dello Studio”).</p> <p><u>6.1 Studi Multicentrici.</u> La CRO potrà terminare anticipatamente l’arruolamento dei Soggetti dello Studio se il numero totale necessario per uno studio multicentrico è stato raggiunto prima del termine del periodo di arruolamento per questo Studio o prima che l’Istituto abbia arruolato il numero minimo di Soggetti dello Studio.</p> <p><i>[Questa pagina è stata lasciata intenzionalmente in bianco]</i></p>
---	---

7. Study Conduct	7. Conduzione dello Studio
<p><u>7.1 Charging Study Subjects.</u> Institution will not charge a Study Subject or third-party payer for Investigational Drug (see Section 8, Investigational Drug) or for any services reimbursed by CRO under this Agreement.</p> <p><u>7.2 Safety Measures and Serious Breaches.</u> Institution will inform CRO immediately of (a) any urgent safety measures taken by Principal Investigator to protect Study Subjects against immediate hazard and (b) any serious breaches of the Protocol or of ICH GCP guidelines of which Institution becomes aware.</p> <p><u>7.3 The Institution's Obligations</u></p> <p>a. The Institution, through the Principal Investigator, undertakes to recruit Study Subjects, in the number specified at Section 6 above, who will participate in the Study in accordance with the provisions of the Protocol.</p> <p>b. The Institution, through the Principal Investigator, also undertakes to provide sufficient information to candidates recruited for participation in the Study about the purposes, methods, benefits and potential risks of the same and any possible discomfort it may cause. The Institution guarantees that the Study Subjects who participate in the Study have signed the informed consent form approved by the competent IRB/IEC and the personal data processing consent form.</p> <p>c. The Institution, through the Principal Investigator, undertakes to collect the data concerning the Study conducted on each Study Subject and to keep the medical records, CRFs, in accordance with the Protocol, guaranteeing</p>	<p><u>7.1 Costi addebitati ai Soggetti dello Studio.</u> L'Istituto non addebiterà ai Soggetti dello Studio o a terzi paganti i costi del Farmaco Sperimentale (si veda la Sezione 8, Farmaco Sperimentale) né alcun servizio rimborsato dalla CRO ai sensi del presente Accordo.</p> <p><u>7.2 Misure di Sicurezza e Gravi Violazioni.</u> L'Istituto informerà immediatamente la CRO di (a) qualsiasi urgente misura di sicurezza adottata dallo Sperimentatore Principale per proteggere i Soggetti dello Studio da rischi immediati e (b) qualsiasi grave violazione del Protocollo o delle linee guida ICH GCP di cui l'Istituto venga a conoscenza.</p> <p><u>7.3 Obblighi dell'Istituto</u></p> <p>a. L'Istituto, tramite lo Sperimentatore Principale, si impegna ad arruolare i Soggetti dello Studio, nel numero specificato alla Sezione 6 di cui sopra, che parteciperanno allo Studio in conformità con le disposizioni del Protocollo.</p> <p>b. L'Istituto, tramite lo Sperimentatore Principale, si impegna anche a fornire ai candidati arruolati per la partecipazione allo Studio informazioni sufficienti relative a scopi, metodi, benefici e rischi potenziali dello stesso e a ogni eventuale disagio che esso potrebbe causare. L'Istituto garantisce che i Soggetti dello Studio che partecipano allo Studio hanno firmato il modulo di consenso informato approvato dall'IRB/IEC competente e il modulo di consenso al trattamento dei dati personali.</p> <p>c. L'Istituto, tramite lo Sperimentatore Principale, si impegna a raccogliere i dati riguardanti lo Studio condotto su ciascun Soggetto dello Studio e mantenere le loro cartelle cliniche e CRF in conformità con il</p>

<p>their accuracy and completeness. Data will be processed electronically via a web interface. Information must be recorded within 4 days of the date of the study visit.</p> <p>d. On default (in case of repeated non-fulfilment of this requirement), CRO/Pfizer can require the contract resolution.</p> <p>e. The Principal Investigator will allow CRO/Pfizer to gain data access to the above mentioned data.</p> <p>f. The Institution undertakes to use the Pfizer Product <u>PF-04950615</u> exclusively for the purposes and within the limits of the Study and to return, at the end of the trial or on termination of this Agreement (for whatever reason), unused quantities of the Pfizer Product at the care and expense of Pfizer or CRO.</p> <p>g. The Institution, through the Principal Investigator, undertakes to act in accordance with all applicable legislative provisions, guidance or other similar documents in force governing clinical trials and to notify any adverse events and any serious adverse reactions to Pfizer/CRO. In particular the Institution, through the Principal Investigator shall:</p> <p>(i) send immediate notice to CRO/Pfizer of any serious adverse event (excepting those that may be identified in the Protocol as not subject to immediate notice), and shall subsequently send detailed written reports to Pfizer/CRO;</p> <p>(ii) inform Pfizer/CRO, in accordance with the procedures and times defined in the Protocol, of adverse events and/or abnormal</p>	<p>Protocollo, garantendone l'accuratezza e la completezza. I dati saranno trattati elettronicamente tramite un'interfaccia web. Le informazioni devono essere registrate entro 4 giorni dalla data della visita dello studio.</p> <p>d. In caso di inadempienza (ovvero inadempienza ripetuta di tale requisito), la CRO/Pfizer potranno richiedere la cessazione del contratto.</p> <p>e. Lo Sperimentatore Principale consentirà alla CRO/a Pfizer di avere accesso ai dati sopra citati.</p> <p>f. L'Istituto si impegna a utilizzare il Prodotto Pfizer <u>PF-04950615</u> esclusivamente per le finalità ed entro i limiti dello Studio e di restituire, al termine della sperimentazione o alla cessazione del presente Accordo (per qualsiasi motivo), le quantità inutilizzate del Prodotto Pfizer a cura e a spese di Pfizer stessa o della CRO.</p> <p>g. L'Istituto, tramite lo Sperimentatore Principale, si impegna ad agire in conformità a tutte le applicabili disposizioni di legge, linee guida o altri documenti simili vigenti che disciplinano la conduzione delle sperimentazioni cliniche, e a notificare a Pfizer/alla CRO eventuali eventi avversi e gravi reazioni avverse. In particolare, l'Istituto tramite lo Sperimentatore Principale dovrà:</p> <p>(i) inviare notifica immediata alla CRO/Pfizer di tutti gli eventuali eventi avversi gravi (eccetto quelli che potrebbero essere identificati nel Protocollo come non soggetti a notifica immediata), e inviare successivamente resoconti scritti dettagliati a Pfizer/CRO;</p> <p>(ii) informare Pfizer/la CRO, in conformità con le procedure e i tempi definiti nel Protocollo, di eventi avversi e/o risultati</p>
--	---

<p>results of analyses defined in the Protocol as critical for the safety purposes;</p> <p>(iii) report the death of any Study Subject to Pfizer and the responsible IRB/IEC, providing all additional information that may be requested;</p> <p>(iv) send immediate notice to CRO/Pfizer of serious adverse reactions as defined by provisions in force.</p> <p>h. During and after conduct of the Study the Institution must archive the related documentation, which must be made available for any inspections as established by provisions in force.</p> <p><u>7.4 CRO/Pfizer's Obligations</u></p> <p>a. During and after conduct of the Study, CRO/Pfizer shall provide communications to the regulatory agency, IRB/IEC, and the other competent authorities in accordance with the provisions in force (including communications about serious adverse reactions).</p> <p>b. Pfizer will provide Institution with Pfizer Product/Investigational Drug (see Section 10 below).</p> <p>c. The medicinal products in use must be managed in accordance with the Protocol and provisions in force governing GMP and GCP.</p> <p><u>8. Data Protection and FDA Financial Disclosure</u></p> <p><u>8.1 Personal Data.</u> Personal data is any information as stated in Legislative Decree 196/2003, as per EU Directive and Legislative</p>	<p>anomali di analisi definiti nel Protocollo come critici a fini di sicurezza;</p> <p>(iii) segnalare l'eventuale decesso di Soggetti dello Studio a Pfizer e all'IRB/IEC responsabile, fornendo tutte le informazioni aggiuntive che potrebbero essere richieste;</p> <p>(iv) inviare notifica immediata alla CRO/Pfizer di reazioni avverse gravi come definite nelle disposizioni vigenti.</p> <p>h. Durante e dopo la conduzione dello Studio l'Istituto deve archiviare la documentazione relativa, che deve essere resa disponibile per eventuali ispezioni come stabilito dalle disposizioni vigenti.</p> <p><u>7.4 Obblighi della CRO/di Pfizer</u></p> <p>a. Durante e dopo la conduzione dello Studio, la CRO/Pfizer invieranno comunicazioni alle agenzie di regolamentazione, all'IRB/IEC e alle altre autorità competenti in conformità con le disposizioni vigenti (incluse comunicazioni su reazioni avverse gravi).</p> <p>b. Pfizer fornirà all'Istituto il Prodotto Pfizer/Farmaco Sperimentale (si veda la Sezione 10 di seguito).</p> <p>c. I prodotti medicinali in uso devono essere gestiti in conformità con il Protocollo e le disposizioni vigenti che disciplinano le norme di buona fabbricazione (GMP) e di buona pratica clinica (GCP).</p> <p><u>8. Tutela dei Dati e Informativa Finanziaria alla FDA</u></p> <p><u>8.1 Dati Personali.</u> I Dati Personali sono le informazioni definite nel Decreto Legislativo 196/2003, ai sensi della direttiva UE e nel</p>
---	---

<p>Decree 211/2003.</p> <p><u>8.2 Use by CRO and Pfizer.</u> Personal Data will be processed and used for the purposes of administration of this Agreement and in connection with the Study. Information relating to the Principal Investigator, sub-investigators, and research staff will be held on one or more databases for the purpose of determining their involvement in future research and in order to comply with any regulatory requirements.</p> <p><u>8.3 Financial Disclosure.</u> Where Pfizer has a mandatory obligation under law to disclose certain financial and other information about the Study (this includes circumstances where Pfizer deems the Study to be a “covered study” for the purpose of the United States Food and Drug Administration regulation entitled “<i>Financial Disclosure by Clinical Investigators</i>” (the “FDA Regulation”), Principal Investigator agrees, and will ensure that any sub-investigator working under Principal Investigator’s direction and control agrees, to disclose to CRO all relevant financial and other information (including details of equity interests in Pfizer or any of its affiliates) relating to the Principal Investigator or sub-investigators, as the case may be (and, where relevant, spouse and dependants of Principal Investigator or sub-investigator) as required by CRO to enable Pfizer to comply with the law.</p> <p><u>8.4 Disclosure and Transfer.</u> Some of the Personal Data discussed in this Section 8 may be disclosed or transferred to other members of the CRO or Pfizer group of companies, to representatives and contractors working on behalf of the CRO or Pfizer group, and to</p>	<p>decreto legislativo 211/2003.</p> <p><u>8.2 Uso da parte della CRO e di Pfizer.</u> I Dati Personali saranno trattati e usati per le finalità amministrative del presente Accordo e in concomitanza con lo Studio. Le informazioni riguardanti lo Sperimentatore Principale, i co-sperimentatori e il personale di ricerca saranno archiviate in una o più banche dati al fine di determinare il loro coinvolgimento in ricerche future e di rispettare tutti i requisiti di legge.</p> <p><u>8.3 Informativa Finanziaria.</u> Laddove Pfizer abbia un obbligo per legge di rivelare talune informazioni finanziarie e di altro tipo in merito allo Studio (incluse circostanze in cui lo Studio sia considerato da Pfizer uno “studio coperto” ai fini del regolamento della Food and Drug Administration degli Stati Uniti intitolato “<i>Financial Disclosure by Clinical Investigators</i>” (Informativa finanziaria da parte degli sperimentatori clinici, il (“regolamento FDA”)), lo Sperimentatore Principale acconsente a, e si assicurerà che tutti i co-sperimentatori che lavorano sotto la sua direzione e il suo controllo acconsentano a divulgare alla CRO tutte le informazioni finanziarie rilevanti e di altro tipo (inclusi dettagli di interessi in azioni in Pfizer o in una delle sue affiliate) riguardanti lo Sperimentatore Principale o i co-sperimentatori, a seconda dei casi (e, laddove rilevante, al coniuge e ai dipendenti dello Sperimentatore Principale o dei co-sperimentatori) come richiesto dalla CRO per consentire a Pfizer di rispettare le leggi.</p> <p><u>8.4 Divulgazione e Trasferimento.</u> Alcuni dei Dati Personali discussi nella presente Sezione 8 potranno essere divulgati o trasferiti ad altri membri della CRO o del gruppo di aziende Pfizer, ai rappresentanti e collaboratori esterni che lavorano per conto della CRO o del gruppo</p>
--	--

<p>regulatory authorities across the world according to European and Italian legislation.</p> <p>a. <u>Safe Harbor Notice.</u> When the individuals associated with the Study about whom Personal Data may be disclosed to CRO and Pfizer are located in the European Union or Switzerland, Institution will inform them and any other appropriate third party of CRO's and Pfizer's enrollment in the EU-US Safe Harbor program. Institution will also furnish those affected individuals a form of notice, to be made available by CRO, setting out the intended use of the Personal Data by CRO and Pfizer and other pertinent information.</p> <p><u>8.5. Informed Consent and Subject Recruitment</u></p> <p>Protection of Personal Data. The parties declare that the Study performed under this Agreement will be conducted in compliance with provisions in force regarding the processing of personal data and, in particular, with Legislative Decree no. 196/2003 and the Guidelines issued on this subject by the Authority for the protection of personal data with Decision no. 52 dated 24 July 2008.</p> <p>Pursuant to the provisions quoted above, the Institution and Pfizer are, each for its own sphere of influence, the autonomous Data Controllers for the personal data processing operations related to conduct of this Study, which will be carried out by both parties in accordance with principles of legality and fairness.</p> <p>Further, the Institution guarantees that its personnel involved in the Study, performed</p>	<p>Pfizer, e alle autorità di regolamentazione in tutto il mondo, ai sensi delle normative Europee e Italiane.</p> <p>a. <u>Notifica di Safe Harbor (approdo sicuro).</u> Quando il personale associato allo Studio i cui Dati Personali potrebbero essere divulgati alla CRO e a Pfizer risiede nell'Unione Europea o in Svizzera, l'Istituto informerà tale personale ed eventuali terzi come opportuno della partecipazione della CRO e di Pfizer al programma Safe Harbor concordato tra UE e USA. L'istituto fornirà anche agli individui coinvolti un modulo di notifica, che deve essere reso disponibile da parte della CRO, con una descrizione dell'uso che si intende fare dei Dati Personali da parte della CRO e di Pfizer e altre informazioni pertinenti.</p> <p><u>8.5. Consenso Informato e Reclutamento dei Soggetti</u></p> <p>Tutela dei Dati Personali. Le parti dichiarano che lo Studio da eseguirsi ai sensi del presente Accordo sarà condotto in conformità con le disposizioni vigenti in materia di trattamento dei dati personali e in particolare con il Decreto Legislativo n. 196/2003 e le Linee Guida in materia emanate dall'Autorità per la tutela dei dati personali con la Decisione n. 52 in data 24 luglio 2008.</p> <p>Ai sensi delle disposizioni sopra citate, l'Istituto e Pfizer sono, ciascuno per la propria sfera di influenza, Responsabili autonomi del trattamento Dei dati per le operazioni di trattamento dei dati personali relative alla conduzione di questo Studio, che saranno eseguite da entrambe le parti in conformità ai principi di legalità ed equità.</p> <p>Inoltre, l'Istituto garantisce che il proprio personale coinvolto nello Studio da condursi ai</p>
---	---

<p>under this Agreement have been suitably trained as regards the significant aspects of protecting personal data and are able to accurately and fully explain the essential elements about personal data processing to the persons concerned; the Institution also guarantees that it will provide for archiving of the entire documentation regarding personal data processing, in accordance with the terms and methods established by provisions in force and in compliance with the provisions of Section 13.2(d) in this Agreement and undertakes to forward any requests it may receive pursuant to art. 7 of Legislative Decree no. 196/2003 to Pfizer/CRO in a timely way (via e-mail) to the addresses set out in Section 23:</p>	<p>sensi del presente Accordo ha ricevuto adeguata formazione riguardo agli aspetti significativi della tutela dei dati personali ed è in grado di spiegare in modo accurato e completo gli elementi essenziali del trattamento dei dati personali alle persone interessate; l'Istituto garantisce inoltre che provvederà all'archiviazione dell'intera documentazione riguardante il trattamento dei dati personali, in conformità con i termini e i metodi stabiliti dalle disposizioni vigenti e con le disposizioni della Sezione 13.2(d) del presente Accordo, e si impegna a inoltrare ogni richiesta che potrebbe ricevere ai sensi dell'art. 7 del Decreto legislativo n. 196/2003 a Pfizer/alla CRO in modo tempestivo (per e-mail) agli indirizzi indicati nella Sezione 23:</p>
<p><u>9. Informed Consent and Subject Recruitment.</u> Institution will obtain a written informed consent for each Study Subject. Institution will provide CRO an opportunity to review and approve the content of the informed consent document (including any revisions made during the course of the Study) before it is used. Institution and Principal Investigator will not make amendments to the informed consent document without IRB/IEC, CRO or Pfizer's approval.</p>	<p><u>9. Consenso Informato e Reclutamento dei Soggetti.</u> L'Istituto otterrà un consenso informato scritto per ogni Soggetto dello Studio. L'Istituto fornirà alla CRO la possibilità di esaminare e approvare il contenuto del documento di consenso informato (inclusa qualsiasi revisione effettuata durante il corso dello Studio) prima di utilizzarlo. L'Istituto e lo Sperimentatore Principale non apporteranno modifiche al documento di consenso informato senza l'approvazione dell'IRB/IEC, della CRO o di Pfizer.</p>
<p><u>10. Investigational Drug.</u> CRO will arrange for Institution to receive, at no charge, sufficient quantities of the Pfizer Product ("Pfizer Product") to conduct the Study pursuant to the Ministerial Decree dated 21 December 2007.. Unless otherwise indicated in Attachment A (Study Budget and Payment Terms), CRO will also arrange for Institution to receive at no charge, or will cover the costs of, any other Protocol-required drugs (e.g., placebo, comparator drug, concomitant drug). Any other Protocol-required drug that CRO</p>	<p><u>10. Farmaco Sperimentale.</u> La CRO farà in modo che l'Istituto riceva gratuitamente quantità sufficienti del Prodotto Pfizer (il "Prodotto Pfizer") per condurre lo Studio ai sensi del Decreto Ministeriale del 21 dicembre 2007. Eccetto se diversamente indicato nell'Allegato A (Budget dello Studio e Termini di Pagamento), la CRO farà anche in modo che l'Istituto riceva gratuitamente, o coprendone le spese, qualsiasi altro farmaco richiesto dal Protocollo (ad es. placebo, farmaco di confronto, farmaco concomitante). Ogni altro</p>

<p>provides or covers the cost of is, together with the Pfizer Drug, considered “Investigational Product.”</p> <p><u>10.1 Ownership Use, Custody and Dispensing of Pfizer Product.</u> Pfizer Drug is and remains the property of Pfizer. Except for, and limited to, the use specified in the Protocol, Pfizer grants Institution no express or implied intellectual property rights in the Pfizer Product or in any methods of making or using the Pfizer Product. The use, custody and dispensing of Pfizer Product is responsibility of the Institution according to Legislative Decree 211/2003 and Ministerial Decree 15.07.1997 (GCP), the improper use, custody and dispensing of Pfizer’s Product will be considered material breach of the Agreement and specific reason of termination.</p> <p><u>11. Equipment or Materials.</u> CRO may provide, or arrange for a vendor to provide, certain equipment (“Equipment”) or proprietary materials for use by Institution during the conduct of Study. Such proprietary materials may include computer software, methodologies, rating scales and other instruments that are owned or licensed for use by CRO or Pfizer (collectively, “Materials”). Equipment or Materials to be provided for the Study and any requirements relating to them are described in Attachment B, Equipment and Materials.</p> <p><u>12 Confidential Information.</u> During the course of the Study, Institution may receive or generate information that is confidential to CRO, Pfizer, or a Pfizer affiliate.</p>	<p>farmaco richiesto dal Protocollo che la CRO fornisce o per il quale copre i costi è considerato, insieme con il Farmaco Pfizer, “Prodotto Sperimentale.”</p> <p><u>10.1 Proprietà, Uso, Custodia e Dispensazione del Prodotto Pfizer.</u> Il Farmaco Pfizer è e rimane di proprietà di Pfizer. Eccetto ed esclusivamente per quanto riguarda l’uso specificato nel Protocollo, Pfizer non riconosce all’Istituto nessun diritto espresso o implicito di proprietà intellettuale sul Prodotto Pfizer o su qualsiasi metodo di produzione o utilizzo dello stesso. L’uso, la custodia e la dispensazione del Prodotto Pfizer sono di responsabilità dell’Istituto ai sensi del Decreto Legislativo 211/2003 e del Decreto Ministeriale 15.07.1997 (GCP); l’uso, la custodia e la dispensazione impropri del Prodotto Pfizer saranno considerati violazioni sostanziali dell’Accordo e motivi specifici per la cessazione dello stesso.</p> <p><u>11. Attrezzature o Materiali.</u> La CRO potrà fornire, o fare in modo che un venditore fornisca, certe attrezzature (“Attrezzature”) o materiali proprietari per l’uso da parte dell’Istituto durante la conduzione dello Studio. Tali materiali proprietari possono includere software per computer, metodologie, scale di valutazione o altri strumenti che sono di proprietà della CRO o di Pfizer o ad esse concessi in licenza d’uso (collettivamente, “Materiali”). Le attrezzature o i materiali da fornire per lo Studio e altri requisiti a loro relativi sono descritti nell’Allegato C, Attrezzature e Materiali.</p> <p><u>12 Informazioni Riservate.</u> Nel corso dello Studio, l’Istituto potrebbe ricevere o generare informazioni riservate per la CRO, Pfizer o una sua affiliata.</p>
---	---

<p><u>12.1 Definition.</u> Except as specified in Section 12.2, Exclusions, below, “Confidential Information” includes</p> <p>a. the Protocol,</p> <p>b. the Investigator Brochure,</p> <p>c. Study Data (as defined in Section 11, Study Data, Biological Samples, and Study Records),</p> <p>d. Biological Sample Analysis Data (as defined in Section 13, Study Data, Biological Samples, and Study Records, below),</p> <p>e. Attachment A (Study Budget and Payment Terms) to this Agreement, and</p> <p>f. any other information related to the Study, the Pfizer Product, or CRO, Pfizer, or Pfizer affiliate technology, research, or business plans that CRO, Pfizer, or a Pfizer affiliate provides to Institution in writing or other tangible form and marks as CONFIDENTIAL or initially discloses orally and then summarizes and confirms in writing as CONFIDENTIAL within 30 days after the date of oral disclosure. Information of the type described in this Section 12.1.f. that is disclosed orally will also be considered Confidential Information even if not later confirmed in writing if the confidential nature of the disclosure is reasonably apparent to the other party.</p>	<p><u>12.1 Definizione.</u> Tranne quanto specificato alla Sezione 12.2, Esclusioni, di seguito, le “Informazioni Riservate” includono</p> <p>a. il Protocollo,</p> <p>b. il Dossier clinico dello Sperimentatore,</p> <p>c. i Dati dello Studio (come definiti nella Sezione 11, Dati dello Studio, Campioni Biologici e Documentazione dello Studio),</p> <p>d. i Dati dalle Analisi dei Campioni Biologici (come definiti nella Sezione 13, Dati dello Studio, Campioni Biologici e Documentazione dello Studio, di seguito),</p> <p>e. l’Allegato A (Budget dello Studio e Termini di Pagamento) al presente Accordo, e</p> <p>f. ogni altra informazione relativa allo Studio, al Prodotto Pfizer, o a tecnologie, ricerche o piani business della CRO, di Pfizer o di una sua affiliata, che la CRO, Pfizer o una sua affiliata forniscono all’Istituto per iscritto o in altra forma tangibile e indicano come RISERVATA, o divulgano inizialmente in forma orale e poi riepilogano e confermano per iscritto come RISERVATA entro trenta (30) giorni dopo la data della divulgazione orale. Anche le informazioni del tipo descritto in questa Sezione 12.1.f. che vengono divulgate in forma orale saranno considerate Informazioni Riservate, anche se non successivamente confermate come tali per iscritto, qualora la natura riservata della divulgazione sia ragionevolmente evidente all’altra parte.</p>
<p><u>12.2 Exclusions.</u> Confidential Information does not include information that</p> <p>g. is in the public domain at the time of disclosure or during the term of this confidentiality obligation by means</p>	<p><u>12.2 Esclusioni.</u> Le Informazioni Riservate non includono informazioni che</p> <p>g. sono di pubblico dominio al momento della divulgazione, o durante il periodo di validità di tale obbligo di</p>

<p>other than breach of this Agreement by Institution,</p> <p>h. is already known to Institution at the time of disclosure and is free of any obligations of confidentiality,</p> <p>i. is obtained by Institution, free of any obligations of confidentiality, from a third party who has a lawful right to disclose it, or</p> <p>j. is independently developed, as documented by written records, by individuals within Institution who had no access to Confidential Information.</p> <p><u>12.3 Confidentiality of Personal Data.</u> Also to be identified and treated as Confidential Information for purposes of this Agreement is all Personal Data (as defined in Section 81, Personal Data) that Principal Investigator or Institution collects, processes, stores, transfers, or uses in connection with the conduct and reporting of the Study.</p> <p><u>12.4 Obligations of Confidentiality.</u> Unless CRO provides prior written consent, Institution may not use Confidential Information for any purpose other than that authorized in this Agreement, nor may Institution disclose Confidential Information to any third party except as authorized in this Agreement or as required by law, including applicable regulations.</p> <p>a. CRO and Pfizer specifically authorize any required disclosure of Confidential Information to IRB/IEC or regulatory authority representatives.</p> <p>b. Permitted uses of Study Data and Biological Sample Analysis</p>	<p>riservatezza, per vie diverse da una violazione del presente Accordo da parte dell'Istituto,</p> <p>h. sono già note all'Istituto al momento della divulgazione e sono libere da obblighi di riservatezza,</p> <p>i. sono ottenute dall'Istituto, senza alcun obbligo di riservatezza, da terzi che abbiano legalmente diritto alla divulgazione delle stesse, oppure</p> <p>j. sono sviluppate indipendentemente, come comprovato da documentazione scritta, da individui all'interno dell'Istituto che non avevano accesso alle Informazioni Riservate.</p> <p><u>12.3 Riservatezza dei Dati Personali.</u> Vanno anche identificate e trattate come Informazioni Riservate ai fini del presente Accordo tutti i Dati Personali (come definiti nella Sezione 81, Dati Personali) che lo Sperimentatore Principale o l'Istituto raccoglie, tratta, conserva, trasferisce o utilizza in relazione alla conduzione dello Studio e alla stesura di rapporti su di esso.</p> <p><u>12.4 Obblighi di Riservatezza.</u> Eccetto se con previo consenso scritto della CRO, l'Istituto non potrà usare le Informazioni Riservate per fini diversi da quelli autorizzati nel presente Accordo, né potrà divulgarle a terzi eccetto come autorizzato dal presente Accordo o richiesto dalle leggi e normative applicabili.</p> <p>a. La CRO e Pfizer autorizzano in modo specifico qualsiasi divulgazione richiesta delle Informazioni Riservate alla Commissione di Revisione dell'Istituzione o Comitato Etico Indipendente (IRB/IEC) o ai rappresentanti delle autorità di regolamentazione.</p> <p>b. Gli usi consentiti dei Dati dello Studio e dei Dati dalle Analisi dei</p>
--	---

<p>Data are described in Section 17 (Publications) of this Agreement, and use of Personal Data is discussed in Section 8 (Data Protection and FDA Financial Disclosure).</p> <p>c. Without exception to the provisions at art. 13.1(a) "Ownership of the Study Data" below, the Institution undertakes to maintain strict confidentiality of:</p> <p>(1) the information and data communicated by CRO and/or Pfizer for the purposes of conducting the Study;</p> <p>(2) the information, data and results obtained by the Institution while conducting the Study.</p> <p>d. This obligation of confidentiality is intended to cover the Principal Investigator and any other party involved in the Study who is informed about confidential information and data.</p> <p><u>12.5 Disclosure Required by Law.</u> If disclosure of Confidential Information beyond that expressly authorized in this Agreement is required by law, that disclosure does not constitute a breach of this Agreement so long as Institution</p> <p>a. notifies CRO in writing as far as possible in advance of the disclosure so as to allow CRO or Pfizer to take legal action to protect its Confidential Information,</p> <p>b. discloses only that Confidential Information required to comply with the legal requirement, and</p>	<p>Campioni Biologici sono descritti nella Sezione 17 (Pubblicazioni) del presente Accordo, e l'uso dei Dati Personali è discusso nella Sezione 8 (Tutela dei Dati e Informativa Finanziaria alla FDA).</p> <p>c. Fatte salve le disposizioni dell'art. 13.1(a) "Proprietà dei Dati dello Studio" di seguito, l'Istituto si impegna a mantenere la più stretta riservatezza su:</p> <p>(1) le informazioni e i dati comunicati dalla CRO e/o da Pfizer per gli scopi della conduzione dello Studio;</p> <p>(2) le informazioni, i dati e i risultati ottenuti dall'Istituto durante la conduzione dello Studio.</p> <p>d. Questo obbligo di riservatezza intende coprire lo Sperimentatore Principale e ogni altra parte coinvolta nello Studio e che sia a conoscenza di informazioni e dati riservati.</p> <p><u>12.5 Divulgazione Richiesta dalle Leggi.</u> Se la divulgazione di Informazioni Riservate oltre quanto espressamente autorizzato nel presente Accordo è richiesta per legge, tale divulgazione non costituirà una violazione dell'Accordo stesso a patto che l'Istituto</p> <p>a. notifichi la divulgazione alla CRO per iscritto con il massimo preavviso possibile in modo da consentire alla CRO o a Pfizer di intraprendere azioni legali per tutelare le proprie Informazioni Riservate,</p> <p>b. divulghi solo le Informazioni Riservate richieste per rispettare l'obbligo legale, e</p>
---	---

<p>c. continues to maintain the confidentiality of this Confidential Information with respect to all other third parties.</p> <p><u>12.6 Survival of Obligations.</u> For Confidential Information other than Personal Data (as defined in Section 8, Data Protection and FDA Financial Disclosure), Study Data, and Biological Sample Analysis Data (as defined in Section 13, Study Data, Biological Samples, and Study Records), these obligations of nonuse and nondisclosure survive termination of this Agreement and continue for a period of five years after termination. Confidentiality obligations for Personal Data, Study Data, and Biological Sample Analysis Data survive for as long as Institution retains this information, subject to the permitted uses and disclosures described in Sections 8 and 17 (Publications) of this Agreement.</p> <p><u>12.7 Return of Confidential Information.</u> If requested by CRO in writing, Institution will return all Confidential Information except that required to be retained at the Study site by applicable regulation. However, Institution may retain a single archival copy of the Confidential Information to determine the scope of obligations incurred under this Agreement.</p> <p><u>13. Study Data, Biological Samples, and Study Records</u></p> <p><u>13.1 Study Data.</u> During the course of the Study, Institution will collect certain data, as specified in the Protocol, and submit it to CRO (“Study Data”). Institution will ensure accurate and timely collection (4 days), recording, and submission of Study Data, including adhering</p>	<p>c. continui a mantenere la riservatezza delle sue Informazioni Riservate nei confronti di ogni altra terza parte.</p> <p><u>12.6 Sopravvivenza degli obblighi.</u> Per le Informazioni Riservate diverse dai Dati Personali (come definiti nella Sezione 8, Tutela dei Dati e Informativa Finanziaria alla FDA), i Dati dello Studio e i Dati dalle Analisi dei Campioni Biologici (come definiti nella Sezione 13, Dati dello Studio, Campioni Biologici e Documentazione dello Studio), questi obblighi di non uso e non divulgazione sopravvivono alla cessazione del presente Accordo e proseguono per un periodo di cinque anni dopo tale cessazione. Gli obblighi di Riservatezza per i Dati Personali, i Dati dello Studio e i Dati dalle Analisi dei Campioni Biologici resteranno validi per tutto il tempo in cui l’Istituto conserverà tali informazioni, subordinatamente agli usi consentiti e alle divulgazioni descritte nelle Sezioni 8 e 17 (Pubblicazioni) del presente Accordo.</p> <p><u>12.7 Restituzione di Informazioni Riservate.</u> Se richiesto dalla CRO per iscritto, l’Istituto restituirà tutte le Informazioni Riservate eccetto quelle che devono essere conservate presso il centro dello Studio in base alle normative applicabili. Tuttavia, l’Istituto potrà conservare in archivio una singola copia delle Informazioni Riservate per determinare l’ambito degli obblighi di cui al presente Accordo.</p> <p><u>13. Dati dello Studio, Campioni Biologici e Documentazione dello Studio.</u></p> <p><u>13.1 Dati dello Studio.</u> Nel corso dello Studio, l’Istituto raccoglierà determinati dati, come specificato nel Protocollo e li invierà alla CRO (“Dati dello Studio”). L’Istituto dovrà garantire l’accuratezza e la tempestività della raccolta (4 giorni), della registrazione e dell’invio dei Dati</p>
---	---

<p>to timelines for data entry set out in the CRO-provided Electronic Case Report Form Completion Guidelines document.</p> <p><u>a. Ownership of Study Data.</u> Subject to Principal Investigator's right to use Study Data to publish the results of the Study (see Section 17, Publications), Pfizer is the exclusive owner of all Study Data.</p> <p><u>b. Medical Records.</u> Study Subject-related medical records that are not submitted to CRO may include some of the same information as is included in the Study Data; however, neither CRO nor Pfizer makes any claim of ownership to those documents or the information they contain.</p> <p><u>c. Ownership of the Results of the Study.</u> The parties agree that all rights to the results of the Study, as well as the information obtained and knowledge developed during conduct of the same belong exclusively to Pfizer. In relation to Study Results that may be deemed inventions, the provisions of Section 16 apply.</p> <p><u>d. Data Review by CRO.</u> CRO will review the Study Data it receives on an ongoing basis. CRO will comply with applicable regulations requiring notification of participating investigators of new safety information about the Pfizer Product (as defined in Section 10 of this Agreement). CRO further commits to notify Principal Investigator of any other new information of which CRO becomes aware that could affect the safety of the Study Subjects or influence the conduct of the Study.</p>	<p>dello Studio, incluso il rispetto di scadenze per l'invio dei dati stabilite nel documento Electronic Case Report Form Completion Guidelines fornito dalla CRO.</p> <p><u>a. Proprietà dei Dati dello Studio.</u> Subordinatamente al Diritto dello Sperimentatore Principale di utilizzare i Dati dello Studio per pubblicare i risultati dello Studio (vedere Sezione 17, Pubblicazioni), Pfizer è il titolare esclusivo di tutti i Dati dello Studio.</p> <p><u>b. Cartelle Cliniche.</u> Le cartelle cliniche relative ai Soggetti dello Studio che non sono inviate alla CRO possono includere alcune delle stesse informazioni incluse nei Dati dello Studio; tuttavia, né la CRO né Pfizer rivendicano alcuna proprietà su tali documenti o sulle informazioni in essi contenute.</p> <p><u>c. Proprietà dei Risultati dello Studio.</u> Le parti concordano che tutti i diritti sui risultati dello Studio, oltre alle informazioni ottenute e alle conoscenze sviluppate durante la conduzione dello stesso, sono di esclusiva proprietà di Pfizer. Per quanto concerne i Risultati dello Studio che potrebbero essere considerati invenzioni, si applicano le disposizioni della Sezione 16.</p> <p><u>k. Revisione dei Dati da parte della CRO.</u> La CRO esaminerà i Dati dello Studio ricevuti su base costante. La CRO rispetterà le vigenti normative che richiedono la notifica agli sperimentatori partecipanti delle nuove informazioni sulla sicurezza sul Prodotto Pfizer (come definite nella Sezione 10 del presente Accordo). La CRO si impegna inoltre a notificare allo Sperimentatore Principale ogni eventuale altra nuova informazione di cui venga a conoscenza che potrebbe influenzare la sicurezza dei Soggetti dello Studio o la</p>
--	---

<p>l. <u>Study Results.</u> After analysis of Study Data from all sites is complete, CRO will provide Principal Investigator with a summary of the overall results of the Study. CRO encourages Principal Investigator to communicate the results, as appropriate, to the Study Subjects. If within two years after Study completion Pfizer identifies results that could affect Study Subject safety, CRO or Pfizer, in consultation with the IRB/IEC as appropriate, will cooperate with Institution to ensure that those results are appropriately communicated to the Study Subjects by Institution.</p> <p><u>13.2 Biological Samples.</u> If so specified in the Protocol and the informed consent document, Institution may collect and provide to CRO or CRO's designee biological samples obtained from Study Subjects (e.g., blood, urine, tissue, saliva, etc) for testing that is not directly related to Study Subject care or safety monitoring, such as pharmacokinetic, pharmacogenomic, or biomarker testing ("Biological Samples").</p> <p><u>a. Use.</u> Institution will not use Biological Samples collected under the Protocol in any manner or for any purpose other than that described in the Protocol. CRO and Pfizer will use Biological Samples only in ways permitted by the informed consent under which they were obtained.</p> <p>b. <u>Analysis Data.</u> CRO, Pfizer, or their designees will test Biological Samples as described in the Protocol. Unless otherwise specified in the Protocol, CRO will not provide the results of these tests</p>	<p>conduzione dello stesso.</p> <p>l. <u>Risultati dello Studio.</u> Una volta completata l'analisi dei Dati dello Studio da tutti i centri, la CRO fornirà allo Sperimentatore Principale un riassunto dei risultati generali dello Studio. La CRO incoraggia lo Sperimentatore Principale a comunicare i risultati, come opportuno, ai Soggetti dello Studio. Se entro due anni dopo il completamento dello Studio, Pfizer identifica risultati che potrebbero influenzare la sicurezza dei Soggetti dello Studio, la CRO o Pfizer, in consultazione con l'IRB/IEC come opportuno, coopererà con l'Istituto per garantire che quei risultati siano comunicati in modo appropriato dall'Istituto ai Soggetti dello Studio.</p> <p><u>13.2 Campioni Biologici.</u> Se così specificato nel Protocollo e nel documento di consenso informato, l'Istituto potrà raccogliere e fornire alla CRO o al suo designato i campioni biologici ottenuti dai Soggetti dello Studio (ad es. sangue, urine, tessuti, saliva, ecc.) per analisi che non siano direttamente correlate alla cura dei Soggetti dello Studio o al monitoraggio della sicurezza, quali test di farmacocinetica, farmacogenomica o sui biomarcatori ("Campioni Biologici").</p> <p><u>a. Uso.</u> L'Istituto non utilizzerà i Campioni Biologici raccolti ai sensi del Protocollo in alcun altro modo o per scopi diversi rispetto a quanto descritto nel Protocollo stesso. La CRO e Pfizer useranno i Campioni Biologici solo nei modi previsti dal consenso informato in base al quale sono stati ottenuti.</p> <p>b. <u>Dati delle Analisi.</u> La CRO, Pfizer o i loro designati analizzeranno i Campioni Biologici come descritto nel Protocollo. Eccetto se diversamente specificato nel Protocollo, la CRO non fornirà i risultati di</p>
---	---

<p>(“Biological Sample Analysis Data”) to the Institution or Study Subject. If CRO does provide Biological Sample Analysis Data to the Institution, that data will be subject to the provisions of Section 13.1 (Study Data) of this Agreement.</p>	<p>queste analisi (“Dati delle Analisi dei Campioni Biologici”) all’Istituto o al Soggetto dello Studio. Qualora la CRO fornisse i Dati delle Analisi dei Campioni Biologici all’Istituto, tali dati saranno soggetti alle clausole di cui alla Sezione 13.1 (Dati dello Studio) del presente Accordo.</p>
<p>c. <u>Ownership.</u> Pfizer is the exclusive owner of all Biological Samples and Biological Sample Analysis Data.</p>	<p>c. <u>Proprietà.</u> Pfizer ha la proprietà esclusiva di tutti i Campioni Biologici e dei Dati dalle Analisi dei Campioni Biologici.</p>
<p>d. <u>Study Records.</u> Institution will retain each Study Subject’s Study records, which include the Institution’s copies of all Study Data as well as relevant source documents (collectively, “Study Records”), under storage conditions conducive to their stability and protection, for a period of 15 years after termination of the Study in accordance with Decreto Legislativo 6 November 2007, n. 200 ART.18 and subsequent amendments, unless CRO or Pfizer authorizes, in writing, earlier destruction. Institution agrees to contact Pfizer at <a href="mailto:InvestigatorRecords@Pfizer.com">InvestigatorRecords@Pfizer.com</a> prior to destroying any Study Records and further agrees to permit Pfizer to ensure that the Study Records are retained for a longer period if necessary, at Pfizer’s expense, under an arrangement that protects the confidentiality of the Study Records (e.g., secure off-site storage).</p>	<p>d. <u>Documentazione dello Studio.</u> L’Istituto conserverà per ogni Soggetto la relativa documentazione dello Studio, che include le copie dell’Istituto di tutti i Dati dello Studio oltre ai rilevanti documenti originali (collettivamente, “Documentazione dello Studio”), in condizioni di archiviazione favorevoli alla loro stabilità e tutela, per un periodo di quindici (15) anni dopo la cessazione dello Studio, in conformità al Decreto Legislativo del 6 novembre 2007, n. 200 ART. 18 e successivi emendamenti, eccetto se la CRO o Pfizer ne autorizza per iscritto la distruzione anticipata. L’Istituto acconsente a contattare Pfizer all’indirizzo <a href="mailto:InvestigatorRecords@Pfizer.com">InvestigatorRecords@Pfizer.com</a> prima di distruggere qualsiasi Documentazione dello Studio e accetta inoltre di consentire a Pfizer di assicurarsi che la Documentazione dello Studio sia mantenuta per un periodo più lungo, se necessario, a spese di Pfizer stessa, in virtù di un accordo che protegga la riservatezza della Documentazione dello Studio (per esempio, archiviazione sicura fuori dal centro).</p>
<p><u>14. Monitoring, Inspections, and Audits</u></p>	<p><u>14. Monitoraggio, Ispezioni e Controlli</u></p>
<p><u>14.1 Monitoring.</u> CRO intends to monitor Study conduct. Pfizer has the right, but not the obligation, to co-monitor the Study. Upon reasonable notice and during regular business</p>	<p><u>14.1 Monitoraggio.</u> La CRO intende monitorare la conduzione dello Studio. Pfizer ha il diritto, ma non l’obbligo, di partecipare al monitoraggio. Su ragionevole preavviso e</p>

<p>hours, Institution will permit CRO or Pfizer representatives access to the premises, facilities, Study Records, investigators, and research staff as required to monitor Study conduct. CRO will promptly notify Principal Investigator of any monitoring findings that could affect the safety of Study Subjects or influence the conduct of the Study. Principal Investigator will inform Study Subjects of such findings as appropriate.</p> <p><u>14.2 Inspections and Audits.</u> Institution acknowledges that the Study is subject to inspection by regulatory authorities worldwide, including the United States FDA, and that such inspections may occur after completion of the Study and may include auditing of Study Records. CRO or Pfizer may also audit Study Records during or after the Study as part of its monitoring of Study conduct.</p> <p><u>a. Notification.</u> Institution will notify CRO as soon as reasonably possible if the site is inspected or scheduled to be inspected by a regulatory authority in relation to the Study.</p> <p><u>b. Cooperation.</u> Institution will cooperate with regulatory authority and CRO or Pfizer representatives in the conduct of inspections and audits and will ensure that Study Records are maintained in a way that facilitates such activities.</p> <p><u>c. Resolution of Discrepancies.</u> Institution will promptly resolve any discrepancies that are identified between the Study Data and the Study Subject's medical records.</p>	<p>durante le ore regolari d'ufficio, l'Istituto consentirà alla CRO o ai rappresentanti di Pfizer di accedere ai locali, alle strutture, alla Documentazione dello Studio, agli sperimentatori e al personale di ricerca come richiesto per monitorare la conduzione dello Studio. La CRO informerà tempestivamente lo Sperimentatore Principale di qualsiasi risultato emerso dal monitoraggio che possa influenzare la sicurezza dei Soggetti o la conduzione dello Studio. Lo Sperimentatore Principale informerà i Soggetti dello Studio di tali risultati come appropriato.</p> <p><u>14.2 Ispezioni e Controlli.</u> L'Istituto riconosce che lo Studio è soggetto a ispezioni da parte di autorità di regolamentazione in tutto il mondo, inclusa la FDA negli Stati Uniti, e che tali ispezioni possono verificarsi dopo il completamento dello Studio e possono includere controlli sulla Documentazione dello Studio. La CRO o Pfizer potranno anche sottoporre a controlli la Documentazione dello Studio durante o dopo lo Studio come parte del proprio monitoraggio della conduzione dello stesso.</p> <p><u>a. Notifiche.</u> L'Istituto notificherà la CRO appena ragionevolmente possibile in caso di ispezioni al centro da parte di un'autorità di regolamentazione in relazione allo Studio.</p> <p><u>b. Cooperazione.</u> L'Istituto coopererà con i rappresentanti dell'autorità di regolamentazione e della CRO o di Pfizer nella conduzione di ispezioni e controlli e garantirà che la Documentazione dello Studio sia mantenuta in una maniera che faciliti tali attività.</p> <p><u>c. Cessazione di Discrepanze.</u> L'Istituto risolverà prontamente le eventuali discrepanze identificate tra i Dati dello Studio e le cartelle cliniche dei Soggetti dello Studio.</p>
---	---

<p>d. <u>Inspection Findings and Responses.</u> Institution will promptly forward to CRO copies of any inspection findings that Institution receives from a regulatory authority in relation to the Study. Whenever feasible and permitted by law, Institution will also provide CRO with an opportunity to prospectively review and comment on any Institution responses to regulatory authority inspections in regard to the Study.</p> <p><u>15. Remedies for Breach of Certain Study Obligations.</u> In the event Institution fails to comply with any of its obligations set out in Sections 3 (Protocol), 9(Informed Consent and Subject Recruitment), 13 (Study Data, Biological Samples, and Study Records) and 14 (Monitoring, Inspections, and Audits) of this Agreement, or the requirements of the Protocol relating to adverse event reporting, ethical conduct of the Study, and IRB/IEC review, in addition to its right to terminate the Study immediately under Section 20.1.c(2), CRO will have recourse to either or both of the following alternative remedies:</p> <p>a. Suspension of Study Subject enrollment, if the Study is not yet fully enrolled, and</p> <p>b. Suspension of payment to Institution</p> <p>Any suspension of enrollment or payment will continue until Institution returns to compliance with its Study obligations, as determined by CRO. Use of either or both of the above remedies does not preclude CRO or Pfizer from exercising its right to immediately terminate the Study if Institution does not become compliant.</p>	<p>d. <u>Risultati delle Ispezioni e Risposte.</u> L'Istituto dovrà inoltrare prontamente alla CRO copie dei risultati delle ispezioni che l'Istituto riceve da un'autorità di regolamentazione in relazione allo Studio. Ovunque possibile e consentito dalle leggi, l'Istituto darà anche alla CRO l'opportunità di esaminare e commentare in anticipo qualsiasi risposta dell'Istituto a tali ispezioni delle autorità di regolamentazione in merito allo Studio.</p> <p><u>15. Rimedi per Violazione di Determinati Obblighi Relativi allo Studio.</u> Nel caso in cui l'Istituto non soddisfi uno dei suoi obblighi stabiliti nelle Sezioni 3 (Protocollo), 9 (Consenso informato e Reclutamento dei Soggetti), 13 (Dati dello Studio, Campioni Biologici e Documentazione dello Studio) e 14 (Monitoraggio, Ispezioni e Controlli) del presente Accordo, o i requisiti del Protocollo relativi alla segnalazione degli eventi avversi, alla condotta etica dello Studio o alla revisione da parte dell'IRB/IEC, oltre ai suoi diritti di cessare lo Studio immediatamente in virtù della Sezione 20.1.c(2), la CRO avrà modo di ricorrere a uno o entrambi dei seguenti rimedi alternativi:</p> <p>a. Sospensione dell'arruolamento dei Soggetti, se lo Studio non ha ancora completato la fase di arruolamento, e</p> <p>b. Sospensione dei pagamenti all'Istituto</p> <p>Ogni eventuale sospensione dell'arruolamento o dei pagamenti rimarrà in atto finché l'Istituto sia di nuovo ottemperante ai propri obblighi relativi allo Studio, come stabilito dalla CRO. L'uso di uno o di entrambi i rimedi di cui sopra non preclude alla CRO o a Pfizer l'esercizio del proprio diritto di cessare immediatamente lo Studio se l'Istituto non diventa ottemperante.</p>
---	--

<p><u>16. Inventions</u></p> <p><u>16.1 Notification.</u> If the conduct of Study results in any invention or discovery whether patentable or not (“Invention”), Institution will promptly inform CRO.</p> <p><u>16.2 Assignment.</u> Institution will assign, or ensure that inventors assign, all interest in any such Invention to Pfizer, free of any obligation or consideration beyond that provided for in this Agreement.</p> <p><u>16.3 Assistance.</u> Institution will provide reasonable assistance to Pfizer in filing and prosecuting any patent applications relating to Invention, at Pfizer’s expense.</p> <p><u>17. Publications.</u> Pfizer supports the exercise of academic freedom and has no objection to publication by Principal Investigator of the results of the Study based on information collected or generated by Principal Investigator, whether or not the results are favorable to the Pfizer Product.</p> <p><u>17.1 Prepublication Review.</u> Principal Investigator will provide Pfizer an opportunity to review any proposed publication or any other type of disclosure of the results of the Study (collectively, “Publication”) before it is submitted or otherwise disclosed. Pfizer will review for unprotected Inventions (see Section 16, Inventions) and may also provide comments on content. Principal Investigator will consider any such comments in good faith but is under no obligation to incorporate any Pfizer suggestions.</p> <p><u>a Submission to Pfizer.</u> Principal Investigator will provide any Publication to Pfizer at least 30 days before it is submitted for publication or</p>	<p><u>16. Invenzioni</u></p> <p><u>16.1 Notifiche.</u> Se la conduzione dello Studio produce una invenzione o scoperta, sia essa brevettabile o meno (“Invenzione”), l’Istituto ne informerà tempestivamente la CRO.</p> <p><u>16.2 Cessione.</u> L’Istituto dovrà cedere, o garantire che gli inventori cedano, tutti gli interessi in tale Invenzione a Pfizer, senza alcun obbligo o corrispettivo oltre a quanto stabilito nel presente Accordo.</p> <p><u>16.3 Assistenza.</u> L’Istituto fornirà ragionevole assistenza a Pfizer nel presentare e perseguire eventuali domande di brevetto relative all’Invenzione, a spese di Pfizer.</p> <p><u>17. Pubblicazioni.</u> Pfizer sostiene l’esercizio della libertà accademica e non ha obiezioni alla pubblicazione da parte dello Sperimentatore Principale dei risultati dello Studio in base a informazioni da lui raccolte o generate, sia che i risultati siano o meno favorevoli al Prodotto Pfizer.</p> <p><u>17.1 Revisione prima della Pubblicazione.</u> Lo Sperimentatore Principale fornirà a Pfizer l’opportunità di rivedere qualsiasi pubblicazione proposta o qualsiasi altro tipo di divulgazione dei risultati dello Studio (collettivamente, “Pubblicazione”) prima che sia inviata o comunque divulgata. Pfizer verificherà se sussistono Invenzioni non protette (si veda la Sezione 16, Invenzioni) e potrà anche fornire commenti sui contenuti. Lo Sperimentatore Principale considererà tali commenti in buona fede ma non avrà alcun obbligo di incorporare i suggerimenti di Pfizer.</p> <p><u>a Invio a Pfizer.</u> Lo Sperimentatore Principale fornirà ogni eventuale Pubblicazione a Pfizer almeno trenta (30) giorni prima del suo invio</p>
--	---

<p>otherwise disclosed. If any patent action is required to protect intellectual property rights, Principal Investigator agrees to delay the disclosure for a period not to exceed an additional 60 days.</p>	<p>per la pubblicazione o altro tipo di divulgazione. Se dovesse essere necessaria una domanda di brevetto per tutelare diritti di proprietà intellettuale, lo Sperimentatore Principale acconsente a rimandare la divulgazione per un periodo non superiore a ulteriori sessanta (60) giorni.</p>
<p><u>b Redaction of Confidential Information.</u> Principal Investigator will, on request, remove any previously undisclosed Confidential Information before disclosure, except for any Study- or Pfizer Product-related information necessary to the appropriate scientific presentation or understanding of the Study results.</p>	<p><u>b Redazione di Informazioni Riservate.</u> Lo Sperimentatore Principale dovrà, su richiesta, rimuovere prima della divulgazione ogni Informazione Riservata precedentemente non divulgata, eccetto per le informazioni relative allo Studio o al Prodotto Pfizer necessarie per un'adeguata presentazione o comprensione scientifica dei risultati dello Studio.</p>
<p><u>17.2 Multi-Center Studies.</u> If Study is part of a multi-center trial, Principal Investigator agrees that the first Publication is to be a joint Publication covering all Study sites, and that any subsequent Publications by Principal Investigator will reference that primary Publication. However, if a joint manuscript has not been submitted for publication within 12 months of completion or termination of Study at all participating sites, Principal Investigator is free to publish separately, subject to the other requirements of this Section 17.</p>	<p><u>17.2 Studi Multicentrici.</u> Se lo Studio è parte di una sperimentazione multicentrica, lo Sperimentatore Principale acconsente che la prima Pubblicazione sia una Pubblicazione congiunta tra tutti i centri dello Studio, e che ogni Pubblicazione successiva da parte dell'Istituto faccia riferimento a quella prima Pubblicazione. Tuttavia, se un manoscritto congiunto non è stato inviato per la pubblicazione entro 12 mesi dal completamento o dalla cessazione dello Studio presso tutti i centri partecipanti, lo Sperimentatore Principale è libero di pubblicarlo separatamente, fatti salvi gli altri requisiti della presente Sezione 17.</p>
<p><u>17.3 Standards.</u> For all publications relating to the Study, Principal Investigator will comply with recognized ethical standards concerning publications and authorship, including Section II - "Ethical Considerations in the Conduct and Reporting of Research" of the <i>Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals</i>, <a href="http://www.icmje.org/index.html#authorship">http://www.icmje.org/index.html#authorship</a>, established by the International Committee of Medical Journal Editors.</p>	<p><u>17.3 Standard.</u> Per tutte le pubblicazioni relative allo Studio, lo Sperimentatore Principale dovrà rispettare gli standard etici riconosciuti in merito alle pubblicazioni e agli autori, inclusa la Sezione II - "Considerazioni Etiche nella Preparazione e Comunicazione della Ricerca" dei <i>Requisiti di Uniformità per Presentare Manoscritti a Riviste Biomediche (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals)</i>, <a href="http://www.icmje.org/index.html#authorship">http://www.icmje.org/index.html#authorship</a>,</p>

<p><u>17.4 Disclosure of Support.</u> Principal Investigator will disclose Pfizer sponsorship and financial support of the Study in any publication of Study results.</p> <p><u>17.5 Study Registration by Pfizer.</u> Pfizer commits to register on the National Institutes of Health Clinical Trials Data Bank (<a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>), all Pfizer-sponsored Phase 1 through 4 interventional and non-interventional studies that involve the use of a Pfizer product and evaluate the safety or efficacy of that product. Pfizer will also register Pfizer-sponsored studies on other listings of ongoing studies maintained by competent regulatory authorities where there is a regulatory requirement to do so.</p> <p><u>18 Liabilities and Insurance.</u> In accordance with Ministerial Decree of 14 July 2009, Pfizer will maintain insurance coverage of the kind and with liability limits appropriate to the circumstances to protect against claims or liabilities that may arise under this Agreement, including claims from or on behalf of Study Subjects. Upon written request, Pfizer will provide Principal Investigator and/or Institution with a certificate documenting this coverage. The Institution and the Principal Investigator remain responsible in circumstances where personal injury to the Study Subject (including death) arises by the failure of the Principal Investigator, Institution or its employees or agents to conduct the Study in accordance with the Protocol.</p> <p>The Institution acknowledges that neither CRO nor Pfizer will be responsible for, and the</p>	<p>stabiliti dall'International Committee of Medical Journal Editors.</p> <p><u>17.4 Divulgazione dei Finanziamenti.</u> Lo Sperimentatore Principale dovrà rendere noto in ogni pubblicazione dei risultati dello Studio il ruolo di Pfizer nella sponsorizzazione e nel sostegno finanziario dello Studio stesso.</p> <p><u>17.5 Registrazione dello Studio da parte di Pfizer.</u> Pfizer si impegna a registrare nella banca dati sugli studi clinici dei National Institutes of Health (<a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>), tutti gli studi interventistici e non-interventistici sponsorizzati da Pfizer dalla Fase 1 alla Fase 4 che implicano l'uso di un prodotto Pfizer e valutano la sicurezza o l'efficacia di tale prodotto. Pfizer registrerà anche tutti gli studi sponsorizzati da Pfizer su altri elenchi di studi in corso mantenuti dalle autorità di regolamentazione competenti ove vi sia un requisito di legge a tale fine.</p> <p><u>18 Responsabilità e Assicurazione.</u> In conformità al Decreto Ministeriale del 14 luglio 2009, Pfizer manterrà una copertura assicurativa del tipo e con i limiti di responsabilità appropriati alle circostanze per tutelarsi da rivendicazioni o responsabilità che potrebbero derivare ai sensi del presente Accordo, incluse rivendicazioni dai o per conto dei Soggetti dello Studio. Su richiesta scritta, Pfizer fornirà allo Sperimentatore Principale e/o all'Istituto un certificato che documenti tale copertura. L'Istituto e lo Sperimentatore Principale rimangono responsabili in circostanze nelle quali danni personali ai Soggetti dello Studio (incluso il decesso) derivino da inottemperanza al Protocollo nella conduzione dello Studio da parte dello Sperimentatore Principale, dell'Istituto o dei suoi dipendenti o agenti.</p> <p>L'Istituto riconosce che né la CRO né Pfizer saranno responsabili per, e l'Istituto accetta,</p>
---	---

<p>Institution agrees, to the extent allowed by law, to indemnify and hold CRO and Pfizer harmless from any loss, claim or demand arising from any injuries or damages resulting from the Institution or Principal Investigator's negligence, failure to adhere to the Protocol, failure to obtain informed consent, unauthorized warranties, breach of this Agreement or willful misconduct.</p>	<p>nella misura consentita dalla legge, di tenere indenne e manlevare la CRO e Pfizer da qualsiasi perdita, reclamo o richiesta insorta da qualsiasi lesione o danno risultante da negligenza, mancata adesione al Protocollo, mancato ottenimento del consenso informato, garanzie non autorizzate, violazione del presente Accordo o colpa intenzionale dell'Istituto o dello Sperimentatore Principale.</p>
<p><u>19 Assignment and Delegation</u></p>	<p><u>19 Cessione e Delega</u></p>
<p><u>19.1 By Institution.</u> Institution may not assign its rights or delegate or subcontract any duties under this Agreement without written permission from CRO. If CRO authorizes delegation or subcontracting, Institution remains responsible to CRO for the performance of all delegated or subcontracted duties.</p>	<p><u>19.1 Da parte dell'Istituto.</u> L'Istituto non potrà cedere i propri diritti né delegare o subappaltare i propri incarichi previsti dal presente Accordo senza il consenso scritto della CRO. Se la CRO autorizza la delega o l'affidamento in outsourcing, l'Istituto rimarrà responsabile nei confronti della CRO dell'adempimento di tutti i doveri delegati o affidati in outsourcing.</p>
<p><u>19.2 By CRO.</u> CRO may freely assign any or all of its rights and delegate any or all of its duties under this Agreement to Pfizer. If CRO assigns all rights and delegates all duties to Pfizer, CRO or Pfizer will notify Institution in writing. CRO (or Pfizer, following assignment and delegation by CRO) may also freely delegate and assign Study-related duties and rights to an external provider upon advance notice to Institution, and may freely delegate or assign its Study-related duties or rights to any Pfizer affiliate. CRO may not otherwise assign its rights or delegate its duties under this Agreement without written permission from Institution. If CRO or Pfizer delegates or subcontracts any duties, CRO or Pfizer remains responsible to Institution for the performance of those duties.</p>	<p><u>19.2 Da parte della CRO.</u> La CRO potrà cedere liberamente i propri diritti, in tutto o in parte, e delegare i propri doveri, in tutto o in parte, previsti dal presente Accordo a Pfizer. Se la CRO cede tutti i propri diritti e delega tutti i propri doveri a Pfizer, la CRO o Pfizer lo comunicherà per iscritto all'Istituto. La CRO (o Pfizer, su cessione e delega da parte della CRO) potrà anche liberamente delegare e cedere i doveri correlati allo Studio a un fornitore di servizi esterno, dandone preavviso all'Istituto, e potrà liberamente delegare o cedere i propri doveri o diritti correlati allo Studio a qualsiasi affiliato Pfizer. La CRO non potrà altrimenti cedere i propri diritti o delegare i propri doveri previsti dal presente Accordo senza il consenso scritto dell'Istituto. Se la CRO o Pfizer delega o affida in outsourcing qualsiasi dovere, la CRO o Pfizer resterà responsabile nei confronti dell'Istituto per l'adempimento di tali doveri.</p>

<p><u>20 Termination</u> This Agreement will become effective between the parties at the time when the last signature of the Institution and Pfizer has been affixed.</p> <p>The Institution will have the right to withdraw from this Agreement immediately upon written notice, if any one of the following events occurs in relation to Pfizer:</p> <p>a. declaration of bankruptcy or start of any other insolvency proceeding;</p> <p>b. insolvency, proposed composition with creditors, including out of court, or receiverships.</p> <p><u>20.1 Termination Events.</u> Termination of this Agreement will be triggered by the earlier of any of the following events.</p> <p><u>a. Disapproval by IRB/IEC.</u> If the Study cannot be initiated because of IRB/IEC disapproval, this Agreement will terminate.</p> <p><u>b. Study Completion.</u> This Agreement will terminate when the Study is complete, which means the conclusion of all Protocol-required activities for all enrolled Study Subjects.</p> <p><u>c. Early Termination of Study.</u> This Agreement will terminate if the Study is terminated early as described below.</p> <p><u>1. Termination of Study Upon Notice.</u> CRO or Pfizer may terminate the Study for any reason upon 30 days' written notice to Institution.</p> <p><u>2. Immediate Termination of Study by CRO or Pfizer.</u> CRO or Pfizer may terminate the Study</p>	<p><u>20 Cessazione</u> Il presente Accordo tra le parti entrerà in vigore all'apposizione dell'ultima firma da parte dell'Istituto e di Pfizer.</p> <p>L'Istituto avrà il diritto di rescindere immediatamente il presente Accordo su preavviso scritto, se uno dei seguenti eventi si verifica in relazione a Pfizer:</p> <p>a. dichiarazione di bancarotta o avvio di qualsiasi altro procedimento di insolvenza;</p> <p>b. insolvenza, accomodamento proposto con i creditori, incluso in via extragiudiziale, o liquidazione coatta.</p> <p><u>20.1 Eventi di Cessazione.</u> La Cessazione del presente Accordo avverrà quando si verifica per primo uno dei seguenti eventi.</p> <p><u>a. Mancata approvazione da parte dell'IRB/IEC.</u> Se lo Studio non può essere avviato a causa di mancata approvazione da parte dell'IRB/IEC, il presente Accordo sarà cessato.</p> <p><u>b. Completamento dello Studio.</u> Il presente Accordo cesserà quando lo Studio sarà completato, ossia alla conclusione di tutte le attività richieste dal Protocollo per tutti i Soggetti arruolati nello Studio.</p> <p><u>c. Cessazione Anticipata dello Studio.</u> Il presente Accordo cesserà se lo Studio viene cessato anticipatamente come descritto di seguito.</p> <p><u>1. Cessazione dello Studio su Preavviso.</u> La CRO o Pfizer potranno cessare lo Studio per qualsiasi motivo con preavviso scritto di 30 giorni all'Istituto.</p> <p><u>2. Cessazione Immediata dello Studio da parte della CRO o di Pfizer.</u> La CRO o Pfizer</p>
---	--

<p>immediately upon written notice to Institution for causes that include failure to enroll Study Subjects at a rate sufficient to achieve Study performance goals; material unauthorized deviations from the Protocol or reporting requirements; circumstances that in CRO's or Pfizer's opinion pose risks to the health or well-being of Study Subjects; regulatory authority actions relating to the Study or the Investigational Drug; or any non-compliance by the Institution with local laws, ICH GCP, or the terms of Section 25 of this Agreement.</p>	<p>potranno cessare lo Studio immediatamente con preavviso scritto all'Istituto per cause che includono il mancato arruolamento di Soggetti in numero sufficiente a conseguire gli obiettivi dello Studio; sostanziali deviazioni non autorizzate dal Protocollo o dai requisiti di rendicontazione; circostanze che a parere della CRO o di Pfizer presentano rischi alla salute o al benessere dei Soggetti dello Studio; interventi di autorità di regolamentazione in merito allo Studio o al Farmaco Sperimentale; oppure qualsiasi inadempienza da parte dell'Istituto alle leggi locali, alle linee guida ICH GCP, o ai termini della Sezione 25 del presente Accordo.</p>
<p><u>3. Immediate Termination of Study by Institution.</u> Institution may terminate the Study immediately upon notification to CRO if requested to do so by the responsible IRB/IEC or if such termination is required to protect the health of Study Subjects.</p>	<p><u>3. Cessazione Immediata dello Studio da parte dell'Istituto.</u> L'Istituto potrà cessare immediatamente lo Studio dandone notifica alla CRO se ciò è richiesto dall'IRB/IEC responsabile o se tale cessazione è richiesta per tutelare la salute dei Soggetti dello Studio.</p>
<p><u>20.2 Effective Date of Agreement Termination.</u> If termination of the Agreement is triggered by any of the events described in Section 20.1, above, the termination will be effective after receipt by CRO of all Protocol-required Study Data and Biological Samples generated up until termination; receipt of all payments due to either party; and completion by both parties of any remaining applicable Agreement obligations.</p>	<p><u>20.2 Data Effettiva di Cessazione dell'Accordo.</u> Se la cessazione dell'Accordo è causata da uno qualsiasi degli eventi descritti nella Sezione 20.1 di cui sopra, la cessazione avrà effetto dopo il ricevimento da parte della CRO o di Pfizer di tutti i Dati dello Studio e i Campioni Biologici richiesti dal Protocollo e generati fino al momento della cessazione; dopo il ricevimento di tutti i pagamenti dovuti a una o l'altra parte; e dopo il completamento da entrambe le parti di tutti i rimanenti obblighi applicabili ai sensi dell'Accordo.</p>
<p><u>20.3 Payment upon Early Termination of Study.</u> If the Study is terminated early, CRO will, except as otherwise indicated in this subsection, pay for work already performed, in accordance with Attachment A, less payments already made for such work. CRO will also cover any non-cancelable expenses, other than future personnel costs, so long as they were</p>	<p><u>20.3 Pagamenti in caso di Cessazione Anticipata dello Studio.</u> Qualora lo Studio venga concluso in anticipo, la CRO pagherà, se non indicato diversamente nella presente sottosezione, per il lavoro già effettuato, in conformità con l'Allegato A, sottratti i pagamenti già effettuati per tale lavoro. La CRO coprirà anche tutte le spese non annullabili, diverse dai costi futuri</p>

<p>properly incurred and prospectively approved by CRO and only to the extent they cannot reasonably be mitigated. If the Study cannot be initiated because of disapproval by the IRB/IEC and through no fault of Institution, CRO will reimburse Institution for IRB/IEC fees and any other expenses that were prospectively approved, in writing, by CRO.</p>	<p>relativi al personale, a patto che siano state sostenute in maniera propria e approvate in anticipo dalla CRO e solo nella misura in cui non possano essere ragionevolmente ridotte. Se lo Studio non può avere inizio a causa di mancata approvazione da parte dell'IRB/IEC e senza colpa da parte dell'Istituto, la CRO rimborserà all'Istituto gli onorari per l'IRB/IEC e qualsiasi altra spesa preventivamente approvata, per iscritto, dalla CRO.</p>
<p>If the Agreement is terminated early pursuant to Section 20.1.c (2) for non-compliance with the terms of Section 25 of this Agreement, Institution will be liable for damages or remedies as provided by law and will not be entitled to any further payment, regardless of any activities undertaken by the Institution or agreements with third parties entered into prior to termination which concern the Study. In those circumstances, Institution is responsible for any obligations under such agreements with third parties.</p>	<p>In caso di cessazione anticipata dell'Accordo in conformità al Paragrafo 20.1.c (2) per mancata osservanza dei termini della Sezione 25 del presente Accordo, l'Istituto sarà responsabile per i danni o i rimedi previsti per legge e non avrà titolo a ulteriori pagamenti, indipendentemente da qualsiasi attività intrapresa dall'Istituto o da accordi con terzi stipulati prima della cessazione dell'Accordo e riguardanti lo Studio. In tali circostanze, l'Istituto è responsabile di tutti gli obblighi concordati in virtù di tali accordi con terzi.</p>
<p><u>20.4 Return of Materials.</u> Unless CRO instructs otherwise in writing, upon termination of the Agreement, Institution will promptly return all materials supplied by CRO for Study conduct, including unused Investigational Drug, unused Case Report Forms, and any CRO-supplied Equipment and Materials.</p>	<p><u>20.4 Restituzione dei Materiali.</u> Se non diversamente indicato per iscritto dalla CRO, alla cessazione dell'Accordo, l'Istituto restituirà tempestivamente tutti i materiali forniti dalla CRO per la conduzione dello Studio, incluse le quantità inutilizzate del Farmaco Sperimentale, le Schede di Raccolta Dati non utilizzate e tutte le Attrezzature e i Materiali forniti dalla CRO.</p>
<p><u>20.5 Survival of Obligations.</u> Obligations relating to Funding, Confidential Information, Study Records, Biological Samples, Inventions, Publications, Liabilities and Insurance, Suitability, and Anti-Bribery survive termination of this Agreement, as does any other provision in this Agreement, including Attachments, that by its nature and intent remains valid after the term of the Agreement. In particular, obligations regarding</p>	<p><u>20.5 Sopravvivenza degli Obblighi.</u> Gli Obblighi relativi a Finanziamento, Informazioni Riservate, Documentazione dello Studio, Campioni Biologici, Invenzioni, Pubblicazioni, <u>Responsabilità e Assicurazione</u>, Idoneità, e Norme Anticoncussione sopravvivono alla cessazione del presente Accordo, così come tutte le altre sue clausole, inclusi gli Allegati, che per loro natura e loro intento restano validi dopo la cessazione del presente Accordo. In</p>

<p>confidentiality for Personal Data, Study Data and Biological Sample Analysis Data survive for as long as Institution retains this information, subject to the permitted uses and disclosures described in Sections 13 and 17 of this Agreement.</p>	<p>particolare, gli obblighi di riservatezza per i Dati Personali, i Dati dello Studio e i Dati dalle Analisi dei Campioni Biologici resteranno validi per tutto il tempo in cui l'Istituto conserverà tali informazioni, subordinatamente agli usi consentiti e alle divulgazioni descritte nelle Sezioni 13 e 17 del presente Accordo.</p>
<p><u>21 Other Terms</u></p>	<p><u>21 Altri Termini</u></p>
<p><u>21.1 Suitability.</u> Institution certifies that both it and Principal Investigator are qualified to act as a principal investigator to conduct clinical research under local laws of Italy and the Institution and Principal Investigator have not been forbidden to or debarred from carrying out clinical research and the conduct of trials concerning investigational medicinal products under the law of any jurisdiction (including without limitation subsections 306(a) or (b) of the US Food, Drug, and Cosmetic Act). During the term of this Agreement and for three years after its termination, Principal Investigator and Institution will notify CRO promptly if any circumstances arise which lead to any prohibition or debarment.</p>	<p><u>21.1 Idoneità.</u> L'Istituto certifica che sia esso che lo Sperimentatore Principale sono qualificati per agire come sperimentatore principale e condurre ricerche cliniche ai sensi delle leggi locali italiane e l'Istituto e lo Sperimentatore Principale non sono stati radiati o soggetti a un divieto di condurre ricerche cliniche e studi riguardanti prodotti medicinali in qualsiasi giurisdizione (incluse senza limitazioni le sottosezioni 306(a) o (b) della legge USA in materia, il Food, Drug, and Cosmetic Act). Durante il periodo di validità del presente Accordo e per tre anni successivi alla sua cessazione, lo Sperimentatore Principale e l'Istituto notificheranno tempestivamente alla CRO l'eventuale insorgenza di circostanze che conducono a un divieto o una radiazione.</p>
<p><u>21.2 Investigations, Inquiries, Warnings, or Enforcement Actions Related to Conduct of Clinical Research.</u> Institution certifies that neither it nor Principal Investigator is the subject of any past or pending governmental or regulatory investigation, inquiry, warning, or enforcement action (collectively, "Agency Action") related to its conduct of clinical research that has not been disclosed to CRO. Institution will notify CRO promptly if it or Principal Investigator receives notice of or becomes the subject of any Agency Action regarding its compliance with ethical, scientific, or regulatory standards for the conduct of clinical research if the Agency</p>	<p><u>21.2 Indagini, Inchieste, Diffide o Interventi Esecutivi Relativi alla Conduzione della Ricerca Clinica.</u> L'Istituto certifica che né esso né lo Sperimentatore Principale sono soggetti a indagini, inchieste, diffide o interventi esecutivi da parte del governo o di agenzie di regolamentazione, in corso o passati (collettivamente, "Intervento di Agenzie"), in relazione alla propria conduzione della ricerca clinica, che non siano stati divulgati alla CRO. L'Istituto notificherà prontamente alla CRO se esso o il suo Sperimentatore Principale vengono sottoposti a un Intervento di Agenzie, o ne ricevono notifica, riguardante la propria ottemperanza a standard etici, scientifici o</p>

<p>Action relates to events or activities that occurred prior to or during the period in which the Study was conducted.</p> <p><u>21.3 Use of Name.</u> CRO and Pfizer reserve the right to identify the Principal Investigator and Institution in association with a listing of the Protocol in the United States National Institutes of Health (NIH) Clinical Trials Data Bank, other publicly available listings of ongoing clinical trials, or other Study Subject recruitment services or mechanisms. Neither CRO nor Pfizer will otherwise use the name of Principal Investigator, Institution, or any of Institution's employees or contractors, and neither Principal Investigator nor Institution will use the name of CRO, Pfizer, or any of their respective employees or contractors, for promotional or advertising purposes without written permission from the party whose name will be used.</p> <p><u>21.4 Relationship of the Parties.</u> The relationship of Institution to CRO is one of independent contractor and not one of partnership, agent and principal, employee and employer, joint venture, or otherwise.</p> <p><u>21.5 Modification.</u> Any modification to this Agreement must be in writing, signed by the parties, and identified as an Amendment, except for certain mutually agreeable changes in the Study budget as identified in Attachment A.</p> <p><u>21.6 No Waiver.</u> Failure to exert a right under this Agreement does not constitute a waiver of that right in the future. No waiver of any right is effective unless in writing and signed by the party who waives the right.</p>	<p>legislativi per la conduzione della ricerca clinica, se l'Intervento di Agenzie riguarda eventi o attività che si sono verificati prima o durante il periodo di conduzione dello Studio.</p> <p><u>21.3 Uso di Nomi.</u> La CRO e Pfizer si riservano il diritto di identificare lo Sperimentatore Principale e l'Istituto in concomitanza con l'inserimento del Protocollo nella banca dati sugli Studi Clinici dei National Institutes of Health (NIH) degli Stati Uniti, su altri elenchi pubblici di studi clinici in corso, o altri servizi o meccanismi di reclutamento di Soggetti dello Studio. Né la CRO né Pfizer faranno altrimenti uso del nome dello Sperimentatore Principale, dell'Istituto, o di altri dipendenti o collaboratori dell'Istituto, e né lo Sperimentatore Principale né l'Istituto faranno uso del nome della CRO, di Pfizer, o di qualsiasi altro loro rispettivo dipendente o collaboratore, per fini promozionali o pubblicitari senza il permesso scritto della parte di cui si utilizzi il nome.</p> <p><u>21.4 Rapporto tra le Parti.</u> Il rapporto dell'Istituto con la CRO è quello di collaborazione autonoma e non costituisce un rapporto di partnership, o tra agente e committente, tra dipendente e datore di lavoro, di joint venture, o di altro tipo.</p> <p><u>21.5 Modifiche.</u> Ogni modifica del presente Accordo deve essere messa per iscritto, firmata dalle parti e identificata come Emendamento, fatta eccezione per alcuni cambiamenti reciprocamente convenuti al budget dello Studio, come descritto nell'Allegato A.</p> <p><u>21.6 Nessuna Rinuncia.</u> Il mancato esercizio di un diritto previsto dal presente Accordo non costituisce una rinuncia a tale diritto nel futuro. Nessuna rinuncia a un diritto è valida tranne se per iscritto e firmata dalla parte che rinuncia a quel diritto.</p>
---	--

<p><u>21.7 Conflict with Attachments.</u> If there is any conflict between this Agreement and any Attachments to it, the terms of this Agreement control. If there is any conflict between this Agreement and the Protocol, the Protocol will control as to any issue regarding treatment of Study Subjects, and the Agreement will control as to all other issues.</p>	<p><u>21.7 Conflitti con gli Allegati.</u> In caso di conflitti tra il presente Accordo e uno dei suoi Allegati, prevalgono le condizioni dell'Accordo. In caso di conflitti tra il presente Accordo e il Protocollo, prevarrà il Protocollo in merito a ogni questione riguardante il trattamento dei Soggetti dello Studio, mentre l'Accordo prevarrà in merito a tutte le altre questioni.</p>
<p><u>21.8 Affiliates.</u> As used in this Agreement, the term "affiliate" means any entity that directly or indirectly controls, is controlled by, or is under common control with the named party.</p>	<p><u>21.8 Affiliate.</u> Come usato nel presente Accordo, il termine "affiliata" indica qualsiasi entità che controlli in modo diretto o indiretto la parte indicata, o sia da essa controllata, o sia sotto controllo comune con essa.</p>
<p><u>21.9 Successors and Assigns.</u> This Agreement will bind and inure to the benefit of the successors and permitted assigns of each party.</p>	<p><u>21.9 Successori e Assegnatari.</u> Il presente Accordo sarà vincolante e valido a beneficio dei successori e assegnatari permessi di ogni parte.</p>
<p><u>21.10 Third Party Beneficiary.</u> Pfizer is an intended third-party beneficiary to this Agreement and is entitled to enforce directly any and all of its rights under it.</p>	<p><u>21.10 Terzi beneficiari.</u> Pfizer è un terzo beneficiario previsto del presente Accordo e ha la facoltà di imporre direttamente ogni diritto da esso previsto.</p>
<p><u>21.11 Disclaimer of Warranties by CRO.</u> THE PARTIES ACKNOWLEDGE THAT PFIZER HAS ENGAGED CRO TO PROVIDE SERVICES IN REGARD TO THIS PFIZER-SPONSORED CLINICAL STUDY. CRO HAS NOT PERFORMED ANY INDEPENDENT RESEARCH OR ANALYSIS REGARDING THE SAFETY OR EFFICACY OF ANY INVESTIGATIONAL DRUG OR OTHER MATERIALS OR TREATMENT PROCEDURES TO BE USED IN THIS STUDY AND THEREFORE CRO MAKES NO WARRANTIES, EXPRESSED OR IMPLIED, CONCERNING THOSE DRUGS, MATERIALS, OR TREATMENT PROCEDURES, THE RESULTS TO BE OBTAINED BY ADMINISTERING THEM PURSUANT TO THE PROTOCOL, OR TO THEIR FITNESS FOR ANY PARTICULAR</p>	<p><u>21.11 Esclusione di Garanzie da parte della CRO.</u> LE PARTI RICONOSCONO CHE PFIZER HA INGAGGIATO LA CRO PER FORNIRE SERVIZI RIGUARDANTI QUESTO STUDIO CLINICO SPONSORIZZATO DA PFIZER. LA CRO NON HA EFFETTUATO ALCUNA RICERCA O ANALISI INDIPENDENTE RIGUARDO ALL'EFFICACIA DI ALCUN FARMACO SPERIMENTALE O ALTRI MATERIALI O PROCEDURE DI TRATTAMENTO DA UTILIZZARE IN QUESTO STUDIO E PERTANTO LA CRO NON FORNISCE GARANZIE, ESPRESSE O IMPLICITE, RIGUARDO A TALI FARMACI, MATERIALI O PROCEDURE DI TRATTAMENTO, AI RISULTATI DA OTTENERE DAL LORO UTILIZZO AI SENSI DEL PROTOCOLLO, O ALLA LORO</p>

<p>PURPOSE, OR TO ANY OTHER PFIZER OBLIGATION UNDER THE PROTOCOL OR THIS AGREEMENT.</p> <p><u>22. Entire Agreement.</u> This Agreement, including Attachments, represents the entire understanding between the parties relating to this subject matter. This Agreement supersedes all previous agreements between the parties (oral and written) relating to this Study, except for any obligations that, by their terms, survive independent of this Agreement.</p> <p><u>23. Language.</u> This Agreement is set forth in both Italian and English, with both versions having the same effect. In the event of any ambiguity or conflicts in interpretation of terms between the two versions, the English version will prevail.</p> <p><u>24. Notices.</u> The parties will deliver notices and other communications relating to this Agreement by hand, by courier, or by a postage-paid traceable method of mail delivery to the mailing address below, or such other address that a party may later designate by notice to the other party in accordance with this Section.</p> <p><b>Julius Clinical:</b></p> <p>Julius Clinical Broederplein 41-43 3703 CD Zeist The Netherlands</p> <p>Attention: SPIRE Project Manager Italia</p> <p>Telephone: +31 (0)30 656 9900</p> <p>Email: spire.admin@juliusclinical.com</p>	<p>IDONEITÀ PER UN PARTICOLARE SCOPO, O A QUALSIASI ALTRO OBBLIGO DI PFIZER AI SENSI DEL PROTOCOLLO O DEL PRESENTE ACCORDO.</p> <p><u>22. Intero Accordo.</u> Il presente Accordo, inclusi i suoi Allegati, rappresenta l'intero accordo tra le parti riguardo alla materia in oggetto. Il presente Accordo sostituisce tutti i precedenti accordi tra le parti (orali e scritti) in merito a questo Studio, eccetto eventuali obblighi che, in base ai loro termini, sopravvivono indipendentemente dal presente Accordo.</p> <p><u>23. Lingua.</u> Il presente Accordo è redatto sia in lingua italiana sia in lingua inglese, ed entrambe le versioni hanno la stessa validità. In caso di ambiguità o conflitti di interpretazione tra i termini delle due versioni, prevarrà quella in lingua inglese.</p> <p><u>24. Notifiche.</u> Le parti invieranno notifiche e altre comunicazioni relative al presente Accordo tramite consegna a mano, corriere, o posta prepagata rintracciabile, all'indirizzo di seguito indicato, o ad altro indirizzo che una parte potrà più avanti indicare con preavviso all'altra parte in conformità con la presente Sezione.</p> <p><b>Julius Clinical:</b></p> <p>Julius Clinical Broederplein 41-43 3703 CD Zeist Paesi Bassi</p> <p>All'attenzione di: SPIRE Project Manager Italia</p> <p>Telefono: +31 (0)30 656 9900</p> <p>Email: spire.admin@juliusclinical.com</p>
---	--

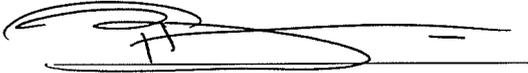
<p><b>Institution:</b></p> <p>Azienda Ospedaliera "G. Brotzu" – San Michele P.le Alessandro Ricchi, 1 - 09134 Cagliari, Italy</p> <p>Attention: Mrs Marina Argiolas</p> <p>Telephone: + 39 070 53 94 29</p> <p>Email: marinaargiolas@aob.it</p>	<p><b>Istituto :</b></p> <p>Azienda Ospedaliera "G. Brotzu" – San Michele P.le Alessandro Ricchi, 1 - 09134 Cagliari, Italy</p> <p>All'attenzione di: Sig.ra Marina Argiolas</p> <p>Telefono: + 39 070 53 94 29</p> <p>Email: marinaargiolas@aob.it</p>
<p><b>Pfizer:</b></p> <p>For Submission of Publications Only:</p> <p>Pfizer Inc., Primary Care Business Unit Clinical Sciences Group MS 8260-2277 445 Eastern Point Road Groton, CT 06340 USA</p> <p>Attention: James H. Revkin, MD Senior Director</p> <p>Telephone: office: +1 860 441 4214 mobile: +1 860 772 8981 fax: +1 845 474 3925</p> <p>Email: james.h.revkin@pfizer.com</p>	<p><b>Pfizer:</b></p> <p>Solo per la presentazione di pubblicazioni:</p> <p>Pfizer Inc., Primary Care Business Unit Clinical Sciences Group MS 8260-2277 445 Eastern Point Road Groton, CT 06340 USA</p> <p>All'attenzione di: James H. Revkin, MD Senior Director</p> <p>Telefono: +1 860 441 4214 +1 860 772 8981 +1 845 474 3925</p> <p>Email: james.h.revkin@pfizer.com</p>
<p><u>25. Anti-Bribery</u></p> <p>The parties acknowledge that CRO and Pfizer are bound by all applicable anti-corruption and anti-bribery laws and regulations including but not limited to Foreign Corrupt Practices Act (FCPA) and UK Bribery Act and will not cause CRO or Pfizer to be in breach of their responsibilities through any act as described in this section.</p> <p>In performing the Study and/or services under this Agreement, the non-CRO contracting</p>	<p><u>25. Norme Anticoncussione</u></p> <p>Le parti riconoscono che la CRO e Pfizer sono vincolate da tutte le leggi e normative anticorruzione e anticoncussione vigenti, inclusi senza limitazione il Foreign Corrupt Practices Act (FCPA) degli Stati Uniti e il Bribery Act del Regno Unito, e non indurranno la CRO o Pfizer in violazione delle proprie responsabilità tramite qualsiasi atto, come descritto in questa sezione.</p> <p>Nella conduzione dello Studio e/o nella prestazione dei servizi ai sensi del presente</p>

<p>party/parties (and their employees and agents) (i) agree(s) that it has not and shall not, directly or indirectly, offer to make, promise, authorize or accept any payment or anything of value, including bribes, gifts and/or donations to or from any public official, regulatory authority or anyone else for the improper purpose of influencing, inducing or rewarding any act, omission or decision in order to secure an improper advantage, including to obtain or retain business; and (ii) shall comply with all applicable anti-corruption and anti-bribery laws and regulations. The non-CRO contracting party/parties shall notify CRO and Pfizer immediately upon becoming aware of any breach under this section.</p> <p>For the purpose of ensuring compliance with applicable anti-bribery laws and regulations, non-CRO contracting party/parties agree(s) that CRO shall have the right to conduct an investigation or audit of the non-CRO contracting party/parties during the term of this Agreement to monitor compliance with the terms of this section. The non-CRO contracting party/parties shall cooperate fully with such investigation or audit, the timing of which shall be at the sole discretion of CRO.</p> <p><i>[The remainder of this page is left blank intentionally]</i></p>	<p>Accordo, le parti contraenti diverse dalla CRO (e i propri dipendenti e agenti) (i) si impegnano a non offrire, promettere, autorizzare o accettare, direttamente o indirettamente, alcun pagamento o qualsiasi cosa di valore, inclusi tangenti, regali e/o donazioni a o da funzionari pubblici, autorità di regolamentazione o chiunque altro, allo scopo improprio di influenzare, indurre o ricompensare qualsiasi atto, omissione o decisione per assicurarsi vantaggi impropri, incluso l'ottenimento o il mantenimento di affari; e (ii) rispetteranno tutte le leggi e normative anticorruzione e anticoncussione vigenti. Le parti contraenti diverse dalle CRO notificheranno immediatamente la CRO e Pfizer se vengono a conoscenza di qualsiasi violazione ai sensi della presente sezione.</p> <p>Allo scopo di garantire la conformità alle vigenti leggi e normative anticoncussione, le parti contraenti diverse dalla CRO acconsentono che la CRO abbia il diritto di condurre un'indagine o controllo su tali parti contraenti diverse dalla CRO durante il periodo di validità del presente Accordo per monitorare la conformità ai termini della presente sezione. Le parti contraenti diverse dalla CRO dovranno cooperare pienamente con tale indagine o controllo, le cui tempistiche saranno a esclusiva discrezione della CRO.</p> <p><i>[Questa pagina è stata lasciata intenzionalmente in bianco]</i></p>
---	---

Agreed to and Accepted by/Stipulato e accettato da:

**Julius Clinical**

**Azienda Ospedaliera "G. Brotzu" – San Michele**



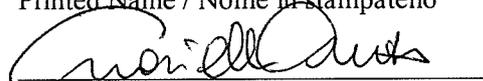
**Patrick Beekman**

Printed Name / Nome in stampatello

**Dott.ssa / Dr. Graziella Pintus**

Printed Name / Nome in stampatello

*Finance Director*  
Title / Qualifica

  
Title / Qualifica

*23 Sep 2015*  
Date / Data

  
Date / Data

I have read and understand this Agreement and accept the terms as they relate to my activities as Principal Investigator. / Ho letto e compreso il presente Accordo e ne accetto le condizioni riguardanti le mie attività come Sperimentatore Principale.



**Dott. / Dr. Maurizio Porcu**  
Printed Name / Nome in stampatello

**IL DIRETTORE DEL DIPARTIMENTO  
PATOLOGIA CARDIACA  
Dott. Maurizio Porcu**

Title/Qualifica

*07 Oct. 2015*

Date / Data

Attachments

Allegati

Attachment A	Study Budget and Payment Terms	Allegato A	Budget dello Studio e Termini di Pagamento
Attachment B	Equipment and Materials	Allegato B	Attrezzature e Materiali

<p style="text-align: center;"><b>Attachment A</b> Study Budget and Payment Terms Protocol Number: B1481038</p>	<p style="text-align: center;"><b>Allegato A</b> Budget dello studio e condizioni di pagamento Numero di Protocollo: B1481038</p>
<p><b><u>Payee Information:</u></b> Payment of the sums due under this Agreement will be made payable to the payee(s) as shown on the <u>Payee/ Beneficiary Details Form</u> (hereinafter “Payee”). The Payee/ Beneficiary Details Form will be provided together with additional payment information after the Agreement is fully executed and before the start of the (pre-) invoice process. Payments will be made by electronic wire to the bank account stated in the Payee/ Beneficiary Details Form.</p> <p>CRO will pay the Payee an amount as outlined in the Exhibit 1 hereto. No payments will be made to the Payee until the following are completed:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) execution of the Agreement</li> <li>(2) submission of all regulatory documents to CRO,</li> <li>(3) EC/IRB approval, and</li> <li>(4) endorsement of the site by the CRO Study team.</li> </ol> <p>If the Agreement is terminated before all payments are earned, the remainder must be returned to CRO immediately.</p> <p><b><u>Per Subject Cost:</u></b> The per-subject cost is based upon completion of all patient visits and procedures in accordance with the Study specifications set forth in the Protocol. Payments will be made within 45 days of receipt of invoice for completed visits as confirmed by Study Data received by CRO and approved by the Study Team as long as the data is accurate, and the site is in compliance with the Protocol and the terms of this Agreement.</p>	<p><b><u>Informazioni sul soggetto beneficiario:</u></b> Il pagamento delle somme dovute ai sensi del presente Contratto sarà corrisposto al(i) soggetto(i) beneficiario(i) come indicato nel <u>Modulo informativo del soggetto beneficiario</u> (nel seguito “Beneficiario”). Il Modulo informativo del soggetto beneficiario sarà fornito unitamente a ulteriori informazioni sul pagamento dopo il definitivo perfezionamento del Contratto e prima dell’inizio della procedura di fatturazione (proforma). I pagamenti saranno eseguiti mediante bonifico elettronico sul conto bancario indicato nel Modulo informativo del soggetto beneficiario.</p> <p>La CRO corrisponderà al Beneficiario la cifra indicata nel Documento 1 allegato. Non sarà corrisposto alcun pagamento al Beneficiario sino a completamento di quanto segue:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) perfezionamento del Contratto,</li> <li>(2) presentazione alla CRO di tutti i documenti normativi,</li> <li>(3) approvazione del Comitato etico/Consiglio di revisione istituzionale (CE/IRB), e</li> <li>(4) approvazione del centro da parte del Personale dello studio della CRO.</li> </ol> <p>Qualora il Contratto venga risolto prima dell’espletamento di tutti i servizi per cui sono stati effettuati i pagamenti, le somme in eccesso devono essere restituite immediatamente alla CRO.</p> <p><b><u>Costo per soggetto:</u></b> Il costo per soggetto si basa sul completamento di tutte le procedure e le visite del paziente eseguite in conformità con le specifiche dello Studio indicate nel Protocollo. I pagamenti saranno effettuati entro 45 giorni dal ricevimento della fattura relativa alle visite effettuate e confermate dai Dati di studio ricevuti dalla CRO e approvati dal Personale dello studio, purché i dati siano accurati e il centro risulti conforme a quanto previsto dal Protocollo e dalle</p>

<p><b><u>Pre-invoice:</u></b> <i>In the months January, April, July and October of each year, CRO will provide the Payee with an overview (the pre-invoice) summarizing the amount to be invoiced by the Institution as mentioned in Exhibit 1. Within one month after receipt thereof, the Payee will submit an invoice for such amount to CRO. Institution and Investigator are expected to promptly invoice CRO for all services rendered under this Agreement. Patient visit fees marked for pre-invoicing in Exhibit 1 should not be invoiced on occurrence.</i></p> <p><b><u>Other Study-Level Costs and Additional Treatment-Related Costs:</u></b> In addition to the per-subject costs, CRO will pay Payee for the other Study-level costs and additional treatment-related costs that are pre-approved by CRO, as set forth in Exhibit 1. To request payment of these costs, Payee will remit itemized invoices to CRO, on Payee letterhead, and including submission of any back-up documentation or receipts for pass-through expenses. Any non-procedural pass-through expenses will be invoiced to CRO only in the amount actually incurred, up to the maximum amounts shown in Exhibit 1, with no mark-up in cost. Any costs designated as invoiceable in Exhibit 1 should be invoiced to CRO at the visits or timepoints specified in said Exhibit or as indicated in the Pre-invoice paragraph above in case it is not specified, and not submitted to third party payors.</p> <p><b><u>Final Payment:</u></b> The final payment of EOS visit will be paid upon final review and acceptance by CRO of all Study Data from the Payee for enrolled patients, completion of all required administrative matters by the Principal Investigator, including, but not limited to (i) completion of all Study subjects' visits, (ii) Principal Investigator and Study personnel's</p>	<p>condizioni del presente Contratto.</p> <p><b><u>Fattura proforma:</u></b> <i>Nei mesi di gennaio, aprile, luglio e ottobre di ogni anno, la CRO invierà al Beneficiario un compendio (fattura proforma) riassumendo la somma da fatturare da parte dell'Istituto come menzionato nel Documento 1. Entro un mese dalla sua ricezione, il Beneficiario presenterà alla CRO una fattura per tale ammontare. L'Istituto e lo Sperimentatore devono fatturare immediatamente alla CRO tutti i servizi resi in conformità al presente Contratto. Gli onorari per le visite dei pazienti indicati nella fattura proforma nel Documento 1 non dovrebbero essere fatturati al momento della prestazione.</i></p> <p><b><u>Altri costi dello studio e costi supplementari relativi al trattamento:</u></b> In aggiunta ai costi per soggetto, la CRO corrisponderà al Beneficiario rimborsi per gli altri costi dello Studio e costi supplementari relativi al trattamento che siano stati preventivamente approvati dalla CRO, ai sensi di quanto previsto nel Documento 1. Per richiedere il pagamento di questi costi, il Beneficiario invierà alla CRO fatture dettagliate redatte su propria carta intestata unitamente a qualsiasi documentazione o ricevute comprovanti le spese sostenute. Qualsiasi spesa sostenuta e non prevista dalla procedura sarà fatturata alla CRO solo per l'ammontare realmente sborsato, sino ai tetti massimi previsti dal Documento 1 e senza ricarico. Tutti i costi stabiliti come fatturabili nel Documento 1 devono essere fatturati alla CRO in occasione delle visite oppure nei periodi indicati in tale Documento, oppure come indicato nel precedente paragrafo relativo alla fattura proforma qualora ciò non sia specificato, e non presentati a pagatori terzi.</p> <p><b><u>Pagamento a saldo:</u></b> Il pagamento a saldo della visita di fine studio (End Of Study, EOS) sarà eseguito dopo revisione e accettazione finale da parte della CRO di tutti i Dati dello studio ricavati dal Beneficiario a fronte di pazienti arruolati, completamento di tutte le pratiche amministrative necessarie da parte dello Sperimentatore principale, inclusi ma non</p>
--	--

<p>performance of all procedures required by the Protocol, (iii) CRO's verification that all Study Data has been collected, recorded, submitted and monitored , and (iv) resolution of all outstanding queries, and the return of any CRO or Vendor-provided Equipment requested by CRO.</p> <p>CRO has no obligation to pay invoices received more than 120 days after Study termination. Payee shall have 60 days from the receipt of the final payment under this Agreement to identify discrepancies and resolve any payment disputes with CRO.</p> <p><b>No Payment.</b> CRO will not pay Payee for any Study subject whose enrollment in the Study deviates from the Protocol's eligibility criteria or from whom Study Data cannot be analyzed because of Protocol deviations, lack of proper records or incomplete, uncorrected or unverifiable CRFs.</p> <p><b>Investigational Drug:</b> Per Section "Investigational Product" of this Agreement, Pfizer will provide the Pfizer Drug. The following additional Protocol-required drugs will be provided at no charge or CRO will cover the costs of as indicated below:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ None</li> </ul> <p><b>Screen Failures:</b> A "Screen Failure" is a consented subject who fails to meet the screening visit criteria and is thus not eligible for enrollment into the Study. Screen Failures will be reimbursed as outlined in Exhibit 1 and must be pre-invoiced for payment.</p>	<p>limitatamente a (i) completamento di tutte le visite previste dallo Studio per i soggetti, (ii) esecuzione di tutte le procedure richieste dal Protocollo allo Sperimentatore principale e al Personale dello studio, (iii) controllo da parte della CRO che siano stati raccolti, registrati, presentati e monitorati tutti i Dati dello studio e (iv) risoluzione di tutte le domande in sospeso e, dietro richiesta della CRO, la restituzione di tutta la Dotazione della CRO o del fornitore.</p> <p>La CRO non è tenuta a pagare fatture ricevute oltre 120 giorni dal termine dello Studio. Conformemente a quanto disposto dal presente Contratto, il Beneficiario potrà contare su 60 giorni dal ricevimento del pagamento a saldo per identificare discordanze e risolvere con la CRO eventuali controversie relative ai pagamenti.</p> <p><b>Pagamento rifiutato:</b> La CRO non corrisponderà al Beneficiario alcun pagamento per i Soggetti dello studio il cui arruolamento non rispetti i criteri di idoneità previsti dal Protocollo, oppure per i quali i Dati dello studio non possono essere analizzati a causa di deviazioni dal Protocollo, mancanza di appropriate registrazioni o schede di raccolta dati (Case Report Form, CRF) incomplete, scorrette o non verificabili.</p> <p><b>Farmaco sperimentale:</b> Come previsto dal paragrafo "Prodotto sperimentale" del presente Contratto, Pfizer fornirà il farmaco Pfizer. I seguenti farmaci supplementari richiesti dal Protocollo saranno forniti gratuitamente oppure la CRO ne coprirà i costi come indicato sotto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ nessuno</li> </ul> <p><b>Inidoneità allo screening:</b> Con "inidoneità allo screening" si intende un soggetto che ha dato il consenso ma che non soddisfa i criteri della visita di screening e pertanto non è idoneo all'arruolamento nello Studio. Le inidoneità allo screening saranno rimborsate come previsto dal Documento 1 e dovranno essere inserite in fatture proforma per il pagamento.</p>
--	---

<p><b><u>IRB/REB/EC Fees:</u></b> Local IRB/REB/EC fees for initial review, as well as subsequent, pre-approved local IRB/REB/EC fees should be invoiced to the address below in accordance with the “Other Study-Level Costs and Additional Treatment-Related Costs” section above. Central IRB/REB/EC fees will be paid directly by CRO unless otherwise specified herein.</p> <p><b><u>Invoices &amp; Payments:</u></b></p> <p><b>CRO strongly encourages submission of electronic invoices.</b> Electronic invoices should be sent to the following e-mail address:</p> <p><b><u>finance@juliusclinical.com</u></b></p> <p>As an alternative, hard copies of the invoice can be sent to the following address:</p> <p><b>To: Julius Clinical</b>  <b>Attn: Finance Department</b>  <b>Address: Broederplein 41-43</b>  <b>3703 CD Zeist</b>  <b>The Netherlands</b></p> <p>Invoices should not be submitted until approval has been received to begin enrollment and upon receipt of the pre-invoice. Invoices will not be paid until such time. If invoices are received prior to approval to begin enrollment or prior to receipt of the pre-invoice, they will not be processed and payment will be delayed.</p> <p>For any costs not in Exhibit 1, do not submit invoices until a contract amendment has been received. To expedite payment, such invoices can be accompanied by a copy of the amendment.</p>	<p><b><u>Onorari [IRB/REB/CE]:</u></b> Gli onorari degli IRB/REB/CE a fronte di revisione iniziale, oltre a quelli degli IRB/REB/CE locali successivi e preapprovati, devono essere fatturati all’indirizzo sottostante in conformità con il paragrafo “Altri costi dello studio e costi supplementari relativi al trattamento”. Gli onorari degli IRB/REB/CE centrali saranno corrisposti direttamente dalla CRO salvo altrimenti specificato.</p> <p><b><u>Fatture e pagamenti:</u></b></p> <p><b>La CRO consiglia caldamente di inviare fatture per via elettronica.</b> Tali fatture devono essere inviate al seguente indirizzo e-mail:</p> <p><b><u>finance@juliusclinical.com</u></b></p> <p>In alternativa, il cartaceo della fattura può essere inviato al seguente indirizzo:</p> <p><b>A: Julius Clinical</b>  <b>Att.: Finance Department</b>  <b>Indirizzo: Broederplein 41-43</b>  <b>3703 CD Zeist</b>  <b>The Netherlands</b></p> <p>Le fatture non vanno inviate prima di avere ottenuto l’approvazione per iniziare l’arruolamento e a ricevimento della fattura proforma. Le fatture non saranno pagate sino a quel momento. Se le fatture saranno ricevute prima dell’approvazione riguardante l’inizio dell’arruolamento o prima della ricezione della fattura proforma, non saranno elaborate e il pagamento sarà differito.</p> <p>Per qualsiasi costo non previsto dal Documento 1, non presentare fatture sino a ricevimento di una variazione del Contratto. Per accelerare il pagamento, queste fatture possono essere accompagnate da una copia della variazione.</p>
---	---

<p>Payments will be made in the currency as stated in the Agreement. Payments in local currency are allowed upon prior written approval of CRO. In such case however, the bank costs for such transactions will be shared by Payee and CRO.</p> <p>The following information must be included on all invoices:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Invoice number</li> <li>• Invoice date</li> <li>• Total amount of invoice</li> <li>• Principal Investigator Name</li> <li>• Institution Name</li> <li>• Protocol Number</li> <li>• Purchase Order Number</li> <li>• Date &amp; Description of Services Provided</li> </ul> <p>Invoices for additional treatment-related costs, other study level costs that are pre-approved by CRO, as set forth in Exhibit 1, and subject visits must also include:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Subject identification number</li> <li>• A visit identifier (i.e., Day 1, Visit 1) for when the procedure occurred (if applicable)</li> <li>• The cost per Exhibit 1</li> </ul> <p>Where the payee is VAT/GST registered then the following information should also be provided:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• VAT / GST registration number of the supplier (Payee), prefixed with their country code (if applicable); and</li> <li>• VAT / GST registration number of the customer (CRO), prefixed with their country code (if applicable); and</li> <li>• The rate of VAT / GST and amount of VAT / GST payable; and</li> <li>• The amount exclusive of VAT / GST (net amount); and</li> </ul>	<p>I pagamenti saranno eseguiti nella valuta indicata nel Contratto. I pagamenti in valuta locale sono concessi dietro preventiva approvazione scritta da parte della CRO. In questo caso, tuttavia, le spese bancarie a fronte di queste transazioni saranno condivise dal Beneficiario e dalla CRO.</p> <p>Su tutte le fatture devono essere presenti le informazioni che seguono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Numero della fattura.</li> <li>• Data della fattura.</li> <li>• Importo totale della fattura.</li> <li>• Nome dello Sperimentatore principale.</li> <li>• Nome dell'Istituto.</li> <li>• Numero di Protocollo.</li> <li>• Numero ordine d'acquisto.</li> <li>• Data e descrizione dei servizi prestati.</li> </ul> <p>Le fatture per ulteriori costi relativi al trattamento e altri costi dello studio che siano stati preventivamente approvati dalla CRO, ai sensi di quanto previsto nel Documento 1, e le visite dei soggetti devono inoltre includere:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Numero di identificazione del soggetto.</li> <li>• Un numero identificatore della visita (per es. Giorno 1, Visita 1) relativo al giorno della procedura (se applicabile).</li> <li>• Il costo come da Documento 1.</li> </ul> <p>Se il beneficiario è titolare di numero di partita IVA/GST, deve fornire anche le seguenti informazioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Numero di registrazione IVA/GST del fornitore (Beneficiario) premettendo il codice del proprio Paese (se applicabile), e</li> <li>• Numero di registrazione IVA/GST del cliente (CRO) premettendo il codice del proprio Paese (se applicabile), e</li> <li>• Percentuale IVA/GST e ammontare di IVA/GST pagabile, e</li> <li>• Ammontare al netto di IVA/GST, e</li> <li>• Ammontare totale pagabile (lordo),</li> </ul>
---	--

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Total amount payable (gross amount).</li> <li>• Any other information required to be shown on a valid VAT/ GST invoice under local regulations</li> </ul> <p><b><u>Failure to include this required information on all invoices will result in delayed payment.</u></b></p> <p><b><u>Refunds:</u></b> Send refunds to:</p> <p><b>To: Julius Clinical</b> <b>Attn: Finance Department</b> <b>Address: Broederplein 41-43</b> <b>3703 CD Zeist</b> <b>The Netherlands</b></p> <p>Inquiries on payment status can be made by contacting the <b>Contract &amp; Payments Group</b> at <a href="mailto:finance@juliusclinical.com">finance@juliusclinical.com</a>. <b>Include the protocol and site number on all correspondences.</b></p> <p><b><u>Withholding Taxes:</u></b> CRO may be required by law and/or the relevant tax authority to deduct certain withholding taxes from payments made to Payee (“<b>Withholding Taxes</b>”). If and to the extent CRO apply Withholding Taxes to payments to the Payee and correctly remit the amount of any such Withholding Taxes to the relevant tax authority, CRO will be regarded for the purposes of determining the amount owed by CRO to Payee as having discharged their liability to the Payee in an amount equal to the amount of any such Withholding Taxes correctly deducted and remitted. Where required to do so under applicable legislation CRO shall provide Payee with certification of the amount of such Withholding Taxes remitted in a form acceptable under relevant legislation.</p> <p><b><u>Additional Testing, Treatment or Procedures:</u></b> Payee will not be reimbursed for any additional testing, treatment, or procedures not required by the</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ogni altra informazione per l’emissione di una fattura valida con IVA/GST richiesta in base alle direttive locali.</li> </ul> <p><b><u>La mancata inclusione di queste informazioni su tutte le fatture causerà un ritardo nei pagamenti.</u></b></p> <p><b><u>Rimborsi:</u></b> Inviare i rimborsi a:</p> <p><b>A: Julius Clinical</b> <b>Att.: Finance Department</b> <b>Indirizzo: Broederplein 41-43</b> <b>3703 CD Zeist</b> <b>The Netherlands</b></p> <p>Domande riguardanti lo stato dei pagamenti possono essere rivolte a Contract &amp; Payments Group all’indirizzo <a href="mailto:finance@juliusclinical.com">finance@juliusclinical.com</a>. Nella corrispondenza includere sempre il numero di protocollo e del centro.</p> <p><b><u>Ritenute d’acconto:</u></b> Alla CRO può essere richiesto per legge e/o dalle rispettive autorità fiscali di defalcare talune ritenute d’acconto dai pagamenti corrisposti al Beneficiario (“<b>Ritenute d’acconto</b>”). Se e nella misura in cui la CRO applichi la Ritenuta d’acconto sui pagamenti destinati al Beneficiario e trasferisca correttamente ogni singola somma alla relativa autorità fiscale, ai fini di determinare l’ammontare dovuto dalla CRO al Beneficiario, si riterrà che la CRO abbia adempiuto alla sua responsabilità verso il Beneficiario per un ammontare pari a quello delle Ritenute d’acconto correttamente defalcate e trasferite. Laddove richiesta in tal senso in base alla legislazione applicabile, la CRO fornirà al Beneficiario la certificazione dell’ammontare delle Ritenute d’acconto trasmesse nella forma accettabile dalla rispettiva legislazione.</p> <p><b><u>Ulteriori test, trattamenti o procedure:</u></b> Il Beneficiario non sarà rimborsato per ulteriori test, trattamenti o procedure non richiesti dal Protocollo</p>
---	---

<p>Protocol or specified in the Agreement or this Attachment A, unless such additional testing, treatment or procedures are pre-approved by CRO.</p> <p><i>[The remainder of this page is left blank intentionally]</i></p>	<p>o non specificati nel Contratto o nel presente Allegato A, salvo che tali ulteriori test, trattamenti o procedure non vengano preventivamente approvati dalla CRO.</p> <p><i>[Questa pagina è stata lasciata intenzionalmente in bianco]</i></p>
---	---

## Exhibit 1 / Documento 1

<b>Study number</b>	<b>B1481038</b>		
<b>Title</b>	<b>PHASE 3 MULTI CENTER, DOUBLE BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL GROUP EVALUATION OF THE EFFICACY, SAFETY, AND TOLERABILITY OF PF 04950615, IN REDUCING THE OCCURRENCE OF MAJOR CARDIOVASCULAR EVENTS IN SUBJECTS AT HIGH AND VERY HIGH RISK</b>		
<b>Country</b>	<b>Italy</b>	<b>Currency: EURO</b>	
<b>Visit number:</b>	<b>Visit type:</b>	<b>Fee:</b>	<b>Payment:</b>
V0	Pre-screening	241,20	Pre-invoice
V1	Screening	366,00	Pre-invoice
V2	Run-in M -1.5	145,20	Pre-invoice
V3	Run-in M -1	171,60	Pre-invoice
V4	Run-in M -0.5	145,20	Pre-invoice
V5	Month 0	531,60	Pre-invoice
V6	Month 1	214,80	Pre-invoice
V7	Month 2	150,00	Pre-invoice
V8	Month 3	214,80	Pre-invoice
V9	Month 6	150,00	Pre-invoice
V10	Month 9	214,80	Pre-invoice
V11	Month 12	466,80	Pre-invoice
V12	Month 16	214,80	Pre-invoice
V13	Month 20	150,00	Pre-invoice
V14	Month 24	531,60	Pre-invoice
V15	Month 28	150,00	Pre-invoice
V16	Month 32	150,00	Pre-invoice
V17	Month 36	531,60	Pre-invoice
V18	Month 40	150,00	Pre-invoice
V19	Month 44	150,00	Pre-invoice
V20	Month 48	531,60	Pre-invoice
V21	EDC/EOS	498,00	Pre-invoice
<b>TOTAL</b>		<b>6.069,60</b>	

*[The remainder of this page is left blank intentionally - Questa pagina è stata lasciata intenzionalmente in bianco]*

<b>Numero dello studio</b>	<b>B1481038</b>		
<b>Titolo</b>	<b>Valutazione di fase 3 multicentrica, in doppio cieco, randomizzata, controllata con placebo, a gruppi paralleli, dell'efficacia, SICUREZZA e tollerabilità di Bococizumab (PF04950615), nella riduzione della comparsa di eventi cardiovascolari gravi IN SOGGETTI AD ALTO RISCHIO</b>		
<b>Paese</b>	<b>Italy</b>	<b>Valuta: EURO</b>	
<b>Numero della visita:</b>	<b>Tipo della visita:</b>	<b>Onorario:</b>	<b>Pagamento:</b>
V0	Pre-screening	241,20	Fattura proforma
V1	Screening	366,00	Fattura proforma
V2	Avvio M -1,5	145,20	Fattura proforma
V3	Avvio M -1	171,60	Fattura proforma
V4	Avvio M -0,5	145,20	Fattura proforma
V5	Mese 0	531,60	Fattura proforma
V6	Mese 1	214,80	Fattura proforma
V7	Mese 2	150,00	Fattura proforma
V8	Mese 3	214,80	Fattura proforma
V9	Mese 6	150,00	Fattura proforma
V10	Mese 9	214,80	Fattura proforma
V11	Mese 12	466,80	Fattura proforma
V12	Mese 16	214,80	Fattura proforma
V13	Mese 20	150,00	Fattura proforma
V14	Mese 24	531,60	Fattura proforma
V15	Mese 28	150,00	Fattura proforma
V16	Mese 32	150,00	Fattura proforma
V17	Mese 36	531,60	Fattura proforma
V18	Mese 40	150,00	Fattura proforma
V19	Mese 44	150,00	Fattura proforma
V20	Mese 48	531,60	Fattura proforma
V21	EDC/EOS	498,00	Fattura proforma
<b>TOTALE</b>		<b>6.069,60</b>	

*[The remainder of this page is left blank intentionally - Questa pagina è stata lasciata intenzionalmente in bianco]*

<p><b>Above mentioned fee includes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informed Consent/Medical History</li> <li>• Physical Exam</li> <li>• Neurological Exam</li> <li>• 12-lead ECG (single)</li> <li>• Sample Collection/Processing/Prep for Shipment to Central Lab</li> <li>• ADA/PK/PCSK9 Samples</li> <li>• Study Coordinator Fee:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Contact IRT; Inclusion/Exclusion Criteria; Counseling; Vital Signs and Examinations, Temperature, BP/PR; Demographics; Concomitant Medications; Dispense IP; (S)AE Collection and Review with PI; Potential Endpoint Assessment; Compliance Check; EQ-5D; PHQ-2/PHQ-9; HCRU Assessments</li> </ul> </li> <li>• Admin/Data Entry Fee</li> <li>• Study Treatment Administration</li> <li>• Subject Travel Reimbursement</li> </ul>	<p><b>Gli onorari sopra indicati comprendono:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consenso informato/Anamnesi medica.</li> <li>• Esame obiettivo.</li> <li>• Esame neurologico.</li> <li>• ECG a 12 derivazioni (singolo).</li> <li>• Raccolta di campioni/elaborazione/preparazione per spedizione a laboratorio centrale.</li> <li>• Campioni ADA/PK/PCSK9.</li> <li>• Onorario Coordinatore dello studio:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Contatto IRT; Criteri di inclusione/esclusione; Consulenza; Segni vitali ed esami, temperatura, pressione sanguigna/frequenza cardiaca (Blood Pressure/Pulse Rate, BP/PR); Dati demografici; Farmaci concomitanti; Prodotto sperimentale (Investigational Product, IP) dispensato; Raccolta eventi avversi (EA) ed eventi avversi gravi (EAG) e revisione con Sperimentatore principale (Principal Investigator, PI); Valutazione potenziale dell'endpoint; Controllo della conformità; EQ-5D; PHQ-2/PHQ-9; Valutazioni HCRU.</li> </ul> </li> <li>• Onorario inserimento dati/ammin.</li> <li>• Somministrazione del trattamento in studio</li> <li>• Rimborso viaggi del soggetto.</li> </ul>
--	--

*[The remainder of this page is left blank intentionally / Questa pagina è stata lasciata intenzionalmente in bianco]*

<b>Additional Treatment Related Costs</b>		<b>Fee:</b>	<b>Payment:</b>
Urinalysis with Microscopic analysis	To be performed if dipstick is positive for glucose, blood, nitrites, leukocytes, and/or protein	4,80	On occurrence
Urine culture	To be performed if dipstick is positive for nitrites and/or leukocytes	56,40	On occurrence
Urine pregnancy test	For FOCBP; to be analyzed locally. If local urine pregnancy testing is positive, a serum pregnancy test should be submitted centrally.	19,20	On occurrence

<b>Costi supplementari relativi al trattamento</b>		<b>Onorario:</b>	<b>Pagamento:</b>
Analisi delle urine con esame microscopico	Da eseguire qualora la striscia a immersione risulti positiva per glucosio, sangue, nitriti, leucociti e/o proteine	4,80	Al bisogno
Coltura delle urine	Da eseguire qualora la striscia a immersione risulti positiva per nitriti e/o leucociti	56,40	Al bisogno
Test di gravidanza sull'urina	Per donne potenzialmente fertili (Females of Child-Bearing Potential, FOCBP); analisi da eseguire localmente. Qualora il test di gravidanza sull'urina eseguito localmente risulti positivo, dovrà essere presentato un test di gravidanza in siero eseguito dal laboratorio centrale.	19,20	Al bisogno

*[The remainder of this page is left blank intentionally. / Questa pagina è stata lasciata intenzionalmente in bianco]*

<b>Additional Procedures Not included in the Per Subject Cost (Procedures not tied to a specific visit)</b>			
<b>Procedure:</b>	<b>Comments:</b>	<b>Fee:</b>	<b>Payment:</b>
Local IRB/EC Fees - Initial Review	Actual costs from IRB/EC can be send as Pass Through costs to Julius Clinical		
Local IRB/EC Fees - Amendment	Actual costs from IRB/EC can be send as Pass Through costs to Julius Clinical		
Local IRB/EC Fees - Annual Review	Actual costs from IRB/EC can be send as Pass Through costs to Julius Clinical		
Pregnancy Test	<i>Pregnancy tests may be repeated as per request of IRB/IECs or if required by local regulations.</i>	19,20	On occurrence
12 Lead ECG	<i>Applicable where a new baseline ECG should be performed between 6-12 weeks following a nonfatal MI.</i>	46,80	On occurrence
Informed Consent	<i>Subject Re-Consent Documents; Budget 2 per site</i>	249,60	On occurrence
Unscheduled Visit	Applicable to subjects who have had their visit frequency modified to every 8 weeks. Cost includes SC Fee, admin/data entry Fee, LDL-C measurement, and travel reimbursement.	116,40	On occurrence
<b>4 Screenfailures (of any type) will be reimbursed per 1 randomised patient</b>			
Screen Failure Type 1 (Pre-Screening)	Subjects who SF at Visit 0.	180,90	Pre-invoice
Screen Failure Type 2	Subjects who SF at Visit 1.	515,70	Pre-invoice
Screen Failure Type 3	Subjects who SF at Visit 2.	716,10	Pre-invoice
Screen Failure Type 4	Subjects who SF at Visit 3.	881,10	Pre-invoice
Screen Failure Type 5	Subjects who SF at Visit 4.	1.032,90	Pre-invoice

*[The remainder of this page is left blank intentionally / Questa pagina è stata lasciata intenzionalmente in bianco]*

<b>Procedure supplementari non incluse nel costo per soggetto (procedure non connesse a una visita specifica)</b>			
<b>Procedura:</b>	<b>Commenti:</b>	<b>Onerario:</b>	<b>Pagamento:</b>
Onorari degli IRB/CE locali - Revisione iniziale	I costi effettivi di IRB/CE possono essere inviati come costi sostenuti a Julius Clinical.		
Onorari degli IRB/CE locali - Modifica	I costi effettivi di IRB/CE possono essere inviati come costi sostenuti a Julius Clinical.		
Onorari degli IRB/CE locali - Revisione annuale	I costi effettivi di IRB/CE possono essere inviati come costi sostenuti a Julius Clinical.		
Test di gravidanza	<i>I test di gravidanza possono essere ripetuti se richiesto dagli IRB/CE o dalla normativa locale.</i>	19,20	Al bisogno
ECG a 12 derivazioni	<i>Applicabile se un nuovo ECG al basale deve essere eseguito tra 6 e 12 settimane dopo un infarto del miocardio (Myocardial Infarction, MI) non fatale.</i>	46,80	Al bisogno
Consenso informato	<i>Documenti di nuovo consenso del paziente; budget 2 per cento.</i>	249,60	Al bisogno
Visita non programmata	Applicabile a soggetti la cui frequenza delle visite è stata modificata a ogni 8 settimane. I costi includono l'onorario del Coordinatore dello Studio, l'onorario di inserimento dati/ammin, la misurazione del colesterolo LDL e il rimborso delle spese di viaggio.	116,40	Al bisogno
<b>Saranno rimborsate 4 inidoneità allo screening (di qualsiasi tipo) per 1 paziente randomizzato</b>			
Inidoneità allo screening di tipo 1 (pre-screening)	Soggetti inidonei allo screening alla Visita 0.	180,90	Fattura proforma
Inidoneità allo screening di tipo 2	Soggetti inidonei allo screening alla Visita 1..	515,70	Fattura proforma
Inidoneità allo screening di tipo 3	Soggetti inidonei allo screening alla Visita 2.	716,10	Fattura proforma
Inidoneità allo screening di tipo 4	Soggetti inidonei allo screening alla Visita 3.	881,10	Fattura proforma
Inidoneità allo screening di tipo 5	Soggetti inidonei allo screening alla Visita 4..	1.032,90	Fattura proforma

*[The remainder of this page is left blank intentionally / Questa pagina è stata lasciata intenzionalmente in bianco]*

<p align="center"><b>Attachment B</b> <b>EQUIPMENT AND MATERIALS</b></p>	<p align="center"><b>Allegato B</b> <b>DOTAZIONE E MATERIALI</b></p>
<p><b><u>CRO-Provided Equipment and Materials</u></b></p> <p><u>CRO-Provided Equipment</u></p> <p>CRO will provide the equipment identified below (“CRO Equipment”) for use by Principal Investigator or Institution in the conduct or reporting of the Study:</p> <p>Equipment Supplied: <i>“NONE”</i></p> <p><u>CRO-Provided Materials</u></p> <p>CRO will provide the proprietary materials owned or licensed by CRO or Pfizer and identified below (“CRO Materials”) for use by Principal Investigator or Institution in the conduct or reporting of the Study.</p> <p>Materials Supplied: <i>“NONE”</i></p> <p><b><u>Vendor-Provided Equipment or Materials</u></b></p> <p>CRO will arrange for a vendor to provide the following equipment or proprietary materials (“Vendor Property”) for use in this Study:</p> <p>Provided by vendor Ancillare</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IP fridge thermometer (1 per site per study)</li> <li>• Freezer thermometer for sites that do not have one (1 per site to be shared across all studies)</li> <li>• Sharp containers (1 bulk container per year and 1 individual syringe unit per subject)</li> <li>• Tote bag for sharps containers (1 per subject)</li> <li>• Cooler bag (1 per subject)</li> <li>• Bracelet (1 per subject for US only)</li> <li>• Rulers for QOL</li> <li>• Refrigerated Centrifuge for sites that do not have one</li> </ul>	<p><b><u>Dotazione e materiali forniti dalla CRO</u></b></p> <p><u>Dotazione fornita dalla CRO</u></p> <p>La CRO fornirà la dotazione sottoindicata (“Dotazione CRO”) allo Sperimentatore principale o Istituto per l’esecuzione dello Studio o sua presentazione:</p> <p>Dotazione fornita: <i>“NESSUNA”</i></p> <p><u>Materiali forniti dalla CRO</u></p> <p>La CRO fornirà i materiali proprietari posseduti o concessi in licenza dalla CRO o Pfizer e più avanti descritti (“Materiali CRO”) allo Sperimentatore principale o Istituto per l’esecuzione dello Studio o sua presentazione.</p> <p>Materiali forniti: <i>“NESSUNO”</i></p> <p><b><u>Dotazione o materiali procurati dal fornitore</u></b></p> <p>La CRO organizzerà la consegna, da parte del fornitore, della seguente dotazione o dei materiali proprietari (“Proprietà del fornitore”) per essere utilizzati nel presente Studio:</p> <p>Fornitura di Ancillare</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Termometro IP per frigorifero (1 per centro e per studio).</li> <li>• Termometro per congelatore per centri che non ne possiedono uno (1 per centro da utilizzare per tutti gli studi).</li> <li>• Contenitori per rifiuti taglienti (1 generico all’anno e 1 siringa completa per soggetto).</li> <li>• Capace borsa per contenitori rifiuti taglienti (1 per soggetto).</li> <li>• Borsa frigo (1 per soggetto).</li> <li>• Bracciale (1 per soggetto e solo per gli USA).</li> <li>• Misuratori della QOL.</li> <li>• Centrifuga refrigerata per centri che non ne possiedono una.</li> </ul>

<p><u>Provided by Vendor GCS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fridge magnet (1 per subject)</li> </ul> <p><u>Permitted Uses of Vendor Property</u> Principal Investigator and Institution will use Vendor Property only for purposes of this Study.</p> <p><u>Disposition of Vendor Property</u> The vendor will determine the disposition of Vendor Property after completion of Study conduct. Without prejudice to the foregoing (a) the freezer thermometer and refrigerated centrifuge are to be returned by the site to the vendor at the end of the Study; and (b) all of Vendor Property that has been distributed to the subjects is to be returned to the site at the end of the Study and will be destroyed by the site.</p> <p><b><u>Ownership, Responsibilities, and Liability</u></b></p> <p><u>Ownership.</u> CRO Equipment, CRO Materials, and Vendor Property are and remain the property of CRO, Pfizer, the vendor, or the licensor, as the case may be.</p> <p><u>Responsibilities.</u> The party receiving and using them will bear the risk of loss or damage to CRO Equipment, CRO Materials, and Vendor Property. If any CRO Equipment, CRO Materials, or Vendor Property must be replaced by CRO or vendor during Study conduct as the result of loss or damage by a party to this Agreement, CRO reserves the right to deduct the cost of the replacements from future Study funding.</p> <p><u>Liability.</u> Neither CRO nor Pfizer has any liability for damages of any sort, including personal injury or property damage, resulting from the use of CRO Equipment, CRO Materials, or Vendor Property except to the extent that (1) such damages were caused by the negligence or willful misconduct of CRO, Pfizer, or the vendor or (2) a personal injury constitutes a Research Injury to a Study Subject, as described in Attachment B to this Agreement.</p>	<p><u>Fornitura di GCS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Magnete da frigo (1 per soggetto).</li> </ul> <p><u>Autorizzazione all'uso della Proprietà del fornitore</u> Lo Sperimentatore principale e l'Istituto utilizzeranno la Proprietà del fornitore solo per l'esecuzione dello Studio.</p> <p><u>Smaltimento della Proprietà del fornitore</u> Il fornitore deciderà lo smaltimento della Proprietà del venditore al termine dello studio. Senza pregiudizio per quanto sopra, (a) il termometro per congelatore e la centrifuga refrigerata devono essere restituiti dal centro al fornitore al termine dello Studio e (b) tutta la Proprietà del fornitore che sia stata distribuita ai vari soggetti dovrà essere restituita al centro al termine dello Studio e smaltita in loco.</p> <p><b><u>Proprietà, responsabilità e obblighi</u></b></p> <p><u>Proprietà.</u> La dotazione CRO, i materiali CRO e la Proprietà del fornitore sono e restano proprietà della CRO, di Pfizer, del venditore o concessore di licenza a seconda dei casi.</p> <p><u>Responsabilità.</u> Le parti destinatarie e utilizzatrici sosterranno il rischio di perdita o danno alla dotazione CRO, ai materiali CRO e alla Proprietà del fornitore. Qualora la dotazione CRO, i materiali CRO o la Proprietà del fornitore dovessero richiedere la sostituzione da parte della CRO oppure del fornitore durante l'esecuzione dello Studio a seguito di perdita o danno causati da una delle parti del presente Contratto, la CRO si riserva il diritto di dedurre il costo dei prodotti sostituiti da un successivo finanziamento di Studio.</p> <p><u>Obblighi.</u> Né la CRO né Pfizer sono da ritenersi responsabili di danni di qualsiasi tipo, compresi lesioni personali o danni alla proprietà risultanti dall'impiego di dotazione CRO, materiali CRO o Proprietà del fornitore, se non nella misura in cui (1) i danni siano stati causati da negligenza o scorrettezza intenzionale della CRO, di Pfizer o del fornitore, oppure (2) una lesione personale costituisca lesione a un partecipante allo Studio e riconducibile alla ricerca, così come descritto nell'Allegato B del presente Contratto.</p>
---	---