



Deliberazione n. 1939

Adottata dal Commissario Straordinario in data 10 SET. 2019

OGGETTO: Autorizzazione allo studio dal titolo: "Studio di fase II multicentrico, randomizzato, a gruppi paralleli, in singolo cieco, per valutare la farmacocinetica e la correlazione PKPD del trazodone dopo dosi orali singole e ripetute, in bambini di età compresa tra 2 e ≤ 17 anni, che soffrono di insonnia ed affetti da autismo, disabilità intellettiva o disturbo da deficit di attenzione ed iperattività (ADHD)". Codice Protocollo: ANGIO2109 152PO17433. N. EudraCT: 2018-001166-42. Responsabile: Prof. Alessandro Zuddas. Promotore/Sponsor: Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco S.p.A. CRO: Synteract GmbH. U.O.: SC Clinica di Neuropsichiatria Infantile e dell'Adolescenza. P.O.: Microcitemico "A. Cao" e Approvazione dello schema di contratto.

Pubblicata all'Albo Pretorio dell'Azienda a partire da 10 SET. 2019 per 15 giorni consecutivi e posta a disposizione per la consultazione

Il Commissario Straordinario

Il Commissario Straordinario Dott. Paolo Cannas

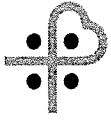
Su proposta della S.C. Comunicazione e Relazioni Esterne

- PREMESSO** che con deliberazione n. 688 del 09/08/2017 della Direzione Generale dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari è stato istituito il Comitato Etico Indipendente;
- VISTA** la documentazione tecnica inviata dal Promotore ai sensi della normativa vigente per la richiesta di sottomissione al Comitato Etico al fine di espressione di parere e per la successiva autorizzazione da parte dell'A.O. Brotzu;
- VISTO** l'allegato n. 2.5 al verbale n. 09 della riunione del Comitato Etico del 08/05/2019, del quale si allega copia al presente atto per farne parte integrante e sostanziale, di approvazione dello studio;
- CONSIDERATO CHE** lo studio in oggetto potrà essere intrapreso solo a seguito di autorizzazione mediante atto deliberativo dell'A.O. Brotzu di Cagliari;
- gli aspetti economici dello studio in oggetto dovranno essere regolamentati da un contratto;
- in base alla documentazione acquisita è stato predisposto lo schema di contratto, qui allegato in copia al presente atto per farne parte integrante e sostanziale;
- RITENUTO** di dover autorizzare lo studio indicato in oggetto e di dover approvare lo schema di contratto qui allegato;

DELIBERA

Per le motivazioni espresse in premessa:

Paolo



AO Brotzu

segue deliberazione n. 1939 del 10 SET. 2019

- di provvedere all'autorizzazione allo studio dal titolo: "Studio di fase II multicentrico, randomizzato, a gruppi paralleli, in singolo cieco, per valutare la farmacocinetica e la correlazione PKPD del trazodone dopo dosi orali singole e ripetute, in bambini di età compresa tra 2 e ≤ 17 anni, che soffrono di insonnia ed affetti da autismo, disabilità intellettiva o disturbo da deficit di attenzione ed iperattività (ADHD)". Codice Protocollo: ANGI02109 152PO17433. N. EudraCT: 2018-001166-42. Responsabile: Prof. Alessandro Zuddas. Promotore: Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco S.p.A. CRO: Synteract GmbH. U.O.: SC Clinica di Neuropsichiatria Infantile e dell'Adolescenza. P.O.: Microcitemico "A. Cao";
- di approvare lo schema di contratto per studio clinico con Synteract Deutschland GmbH (CRO);
- di provvedere con successivo atto deliberativo alla presa d'atto della stipula del contratto firmato dai rappresentanti legali;
- di dare atto che la presente Deliberazione non comporta ulteriori costi a valere sul bilancio aziendale.

Il Commissario Straordinario

Dott. Paolo Cannas

Il Direttore S.C. Com. e Rel. Est. R. Manfreda
Estensore (UR&S) Monica Murgia

M.M.



CAGLIARI, 08/05/2019

PROT. PG/2019/6239

ALLEGATO N° 2.5
al VERBALE N.09 della Riunione del 08 maggio 2019

COMITATO ETICO AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA DI CAGLIARI
*Comitato Etico Indipendente istituito con delibera N° 688 del 09/08/2017 della Direzione Generale della
Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari*

Il giorno mercoledì 08 maggio 2019 alle ore 15,00 presso l'Aula della Direzione Medica, secondo piano, del P.O. San Giovanni di Dio si è riunito il Comitato Etico Indipendente dell'Azienda Ospedaliero di Cagliari per esprimere il proprio parere etico motivato sulla richiesta all'ordine del giorno dal titolo:

Studio di fase II multicentrico, randomizzato, a gruppi paralleli, in singolo cieco, per valutare la farmacocinetica e la correlazione PKPD del trazodone dopo dosi orali singole e ripetute, in bambini di età compresa tra 2 e ≤ 17 anni, che soffrono di insonnia ed affetti da autismo, disabilità intellettiva o disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD)

Codice Protocollo: ANGI02109 152PO17433

Codice EudraCT: 2018-001166-42

Responsabile della Sperimentazione: **Prof. Alessandro Zuddas**

Reparto di Sperimentazione: **N.P.I.**

Presidio Ospedaliero: **Microcitemico**

Azienda di appartenenza: **AOB Cagliari**

Verificata

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

Valutati i seguenti documenti:

1. Lettera di trasmissione, datato 07/03/2019
2. Appendice 9 per emendamento 2, datato 07/03/2019
3. Autorizzazione AIFA
4. Power of Attorney, datato 22/11/2018
5. Pediatric Investigation Plan, datato 10/11/2018
6. Protocollo, versione 2.0, datato 12/09/2018
7. Sinossi, versione 2.0, datata 12/09/2018
8. Emendamento no.2 datato 18/02/2019
9. Parere CEC ES no.2 datato 26/03/2019
10. Investigator's Brochure, versione 9.1, datata 06/09/2018
11. Case Report Form v1 (prod) datata 08/11/2018
12. Foglio Informativo e Modulo di Consenso Informato per i genitori, versione 2.2, datato 05/02/2019
13. Modulo di assenso, 2-5 anni, versione 1.1, datato 31/05/2018
14. Modulo di assenso, 6-11 anni, versione 1.1, datato 31/05/2018
15. Modulo di assenso con grafica, 12-17 anni, versione 2.1, datato 11/09/2018
16. GP letter, versione 1.0, datata 12/06/2018
17. Patient safety card, versione 1.0, datata 11/06/2018
18. Patient card for drug administration, versione 1.0, datata 11/06/2018
19. Patient diary, versione 2.0, datato 22/10/2018 e versione per la stampa
20. Activatch_Quick Guide for parents, versione 2.0, datato 22/10/2018

Sede Legale:

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

Web: www.aoucagliari.it

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

twitter.com/AOUCagliari

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



21. Scala per la valutazione dei disturbi del sonno (SDSC Sleep Disturbance Scale for Children) versione 1.1 datato 08/06/2018
22. Elenco centri v2.1 datato 06/03/2019
23. Curriculum Vitae Prof. Zuddas
24. Allegato A1, datato 30/04/2019
25. Allegato M, datato 28/02/2019
26. Certificato di assicurazione aggiornato, datato 01/02/2019
27. Draft contratto
28. Bonifico, datato 07/03/2019

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

la richiesta in oggetto

Si precisa che il Prof. Alessandro Zuddas, che ha presentato la sperimentazione, è uscito dall'aula al momento della votazione.

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

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 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. Tutte le segnalazioni relative ad eventi avversi seri e inattesi, la conclusione dello studio ed ogni eventuale sua integrazione dovranno essere comunicati allo scrivente CE. ***Lo studio potrà essere intrapreso solo a seguito della autorizzazione del Direttore Generale formalizzata da apposito atto deliberativo.** I farmaci per la sperimentazione dovranno essere consegnati esclusivamente per il tramite del Servizio di Farmacia dell'Azienda ospedaliera. Lo sperimentatore è tenuto ad interpellare in qualsiasi momento il CE ogni qual volta si renda necessaria una nuova valutazione etica.

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

Si allega lista dei presenti e assenti e delle relative funzioni.

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

Firmato digitalmente da

ERNESTO D'ALOJA

Sede Legale:

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

CN = D'ALOJA ERNESTO
O = non presente
SerialNumber = IT:DLJRST60C24H5011
C = IT

Web: www.aoucagliari.it

facebook.com/Aoucagliari

twitter.com/AOUCagliari

Youtube: Aou Cagliari Tv



FOGLIO PRESENZE RIUNIONE COMITATO ETICO - 08 maggio 2019

2.5) Esame dello studio dal titolo: Studio di fase II multicentrico, randomizzato, a gruppi paralleli, in singolo cieco, per valutare la farmacocinetica e la correlazione PKPD del trazodone dopo dosi orali singole e ripetute, in bambini di età compresa tra 2 e ≤ 17 anni, che soffrono di insonnia ed affetti da autismo, disabilità intellettiva o disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD)

Codice Protocollo: ANGIO2109 152PO17433

Codice EudraCT: 2018-001166-42

Responsabile della Sperimentazione: Prof. Alessandro Zuddas

Reparto di Sperimentazione: N.P.I.

Presidio Ospedaliero: Microcitemico

Azienda di appartenenza: AOB Cagliari

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

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



FOGLIO FIRME RIUNIONE COMITATO ETICO
08 maggio 2019

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

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



AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

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

ALLEGATO AL VERBALE N° 09

DEL 08/05/2019

DICHIARAZIONE

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

Luogo e data SASSARI, 08/05/19

Il Componente del
Comitato Etico Indipendente



AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

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

ALLEGATO AL VERBALE N° 09

DEL 08/05/2019

DICHIARAZIONE

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

Luogo e data CAGLIARI, 08/05/2019

Il Componente del
Comitato Etico Indipendente

CONTRATTO PER SPERIMENTAZIONE CLINICA

Tra

L'Azienda Ospedaliera G. Brotzu, con sede legale in Piazzale A. Ricchi n. 1, 09121 Cagliari . (d'ora innanzi denominata "Ente")

E

SYNTERACT DEUTSCHLAND GMBH (DENOMINATA ANCHE "CRO")

CONCERNENTE CONDIZIONI E MODALITA' PER L'ESECUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA

"Studio di fase II multicentrico, randomizzato, a gruppi paralleli, in singolo cieco, per valutare la farmacocinetica e la correlazione PKPD del trazodone dopo dosi orali singole e ripetute, in bambini di età compresa tra 2 e ≤ 17 anni, che soffrono di insonnia ed affetti da autismo, disabilità intellettiva o disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD)"

PREMESSO

- che con istanza in data 14 May 2019 , Synteract GmbH con sede legale in Albrechtstrasse 14, 80636 Munich, Germany, Tax ID No. DE 253 969 394, ha richiesto all'Azienda Ospedaliera G. Brotzu la pertinente autorizzazione ad effettuare la Sperimentazione clinica "Studio di fase II multicentrico, randomizzato, a gruppi paralleli, in singolo cieco, per valutare la farmacocinetica e la correlazione PKPD del trazodone dopo dosi orali singole e ripetute, in bambini di età compresa tra 2 e ≤ 17 anni, che soffrono di insonnia ed affetti da autismo, disabilità intellettiva o disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD)" Prot. n. 152PO17433 Codice EudraCT 2018-001166-42 (di seguito la "Sperimentazione")

CLINICAL TRIAL AGREEMENT

Between

Azienda Ospedaliera G. Brotzu, with registered office at Piazzale A. Ricchi n. 1, 09121 Cagliari (hereinafter referred to as "Hospital")

AND

SYNTERACT DEUTSCHLAND GMBH (HEREINAFTER REFERRED TO AS "CRO")

CONCERNING CONDITIONS AND PROCEDURES FOR THE EXECUTION OF THE CLINICAL TRIAL:

"A multi-centre, randomised, parallel-group, single-blind Phase II trial to evaluate the pharmacokinetics and PKPD relationship of trazodone after single and repeated oral doses in children from 2 to ≤17 years of age, suffering from insomnia, with autism, intellectual disability or attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)."

WHEREAS

- by application dated 14 May 2019, Synteract GmbH, having its office at Albrechtstrasse 14, 80636 Munich, Germany, Tax ID No. DE 253 969 394, has requested to Azienda Ospedaliera G. Brotzu for the relevant authorisation to conduct the Clinical Trial entitled "A multi-centre, randomised, parallel-group, single-blind Phase II trial to evaluate the pharmacokinetics and PKPD relationship of trazodone after single and repeated oral doses in children from 2 to ≤17 years of age, suffering from insomnia, with autism, intellectual disability or attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)", Protocol No. 152PO17433, EudraCT Number 2018-001166-42. (hereinafter, the "Trial");

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco S.p.A, in qualità di “Promotore” ha delegato Synteract GmbH (di seguito per brevità “CRO”) insieme con le sue affiliate ad assistere il Promotore come organizzazione di ricerca a contratto in riferimento alla Sperimentazione per fornire determinati servizi come indicato dallo Sponsor, incluso, senza limitazioni assistere lo Sponsor presso i centri partecipanti alla Sperimentazione, gestendo la finalizzazione dei contratti, i pagamenti relativi alla Sperimentazione, e assistere nelle comunicazioni inerenti la Sperimentazione; - che è interesse del Promotore effettuare la Sperimentazione presso la S. C. Clinica di Neuropsichiatria Infantile e dell'Adolescenza (Centro), sotto la responsabilità del Prof. Alessandro Zuddas, dipendente dell’Ente; - il Promotore individua come referente tecnico scientifico per la parte di propria competenza la Dott.ssa Valeria Tellone. Il Promotore può modificare il referente tecnico scientifico per la parte di propria competenza con notifica scritta all’Ente. - l'Ente ha conferito al Prof. Alessandro Zuddas l'incarico di Responsabile tecnico scientifico della Sperimentazione oggetto della presente convenzione (di seguito “Responsabile della sperimentazione ”); - nel caso in cui sia previsto, l’Ente si impegna a far sì che, prima di svolgere mansioni legate alla Sperimentazione, il Responsabile della Sperimentazione e il personale strutturato e non strutturato che collabora nell’esecuzione della stessa, completino la formazione GCP erogata dal Promotore o prendano parte ad altro corso di formazione ritenuto equivalente a giudizio del Promotore; - l’Ente nella persona del Rappresentante Legale e il Responsabile della sperimentazione garantiscono che, alla data della stipula della presente Convenzione: | <ul style="list-style-type: none"> - Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco S.p.A, as “Sponsor” has delegated Synteract GmbH (hereinafter shortly referred to as the “CRO”), together with its affiliates, to assist Sponsor as a contract research organization in connection with the Trial to provide certain clinical trial services for the Trial as directed by Sponsor, including without limitation, assisting Sponsor with the engagement of sites to participate in the Trial, managing contracts finalization, payments related to the Trial, and assisting with Trial communications - the Sponsor is interested in conducting the Trial at Clinica di Neuropsichiatria Infantile e dell'Adolescenza under the responsibility of Prof Alessandro Zuddas , employee of the Hospital; - The Sponsor identifies Dr Valeria Tellone as technical-scientific manager for the part of his competence. The Sponsor may modify the technical-scientific manager for the part of his competence with a written notification to the Hospital; - the Hospital appoints Prof Alessandro Zuddas as technical-scientific Manager of the Trial object of this agreement (hereinafter the “Principal Investigator”); - if envisaged, the Hospital undertakes to ensure that, before carrying out tasks related to the Trial, the Principal Investigator and the structured and unstructured staff that collaborates in the execution of the same, complete the GCP training provided by the Sponsor or take part in another training course deemed to be equivalent by Sponsor; - the Hospital, in the person of the Legal Representative and the Investigator, guarantees that, on the date of the signing of this Agreement: |
|---|---|

<p>a) possiedono la preparazione, gli strumenti, le attrezzature e il personale necessari per l'esecuzione della Sperimentazione, garantendo altresì l'osservanza di questo Contratto e del Protocollo da parte di tutto il personale dell'Ente coinvolto nella Sperimentazione.</p> <p>b) possiedono tutti i requisiti normativi e regolamentari necessari per condurre la Sperimentazione;</p> <p>c) né all'Ente né al Responsabile della sperimentazione è stata interdetta o preclusa la possibilità di svolgere ricerche cliniche da parte delle autorità competenti;</p> <p>d) né l'Ente né il Responsabile della Sperimentazione sono stati coinvolti da autorità governative, regolamentari o giudiziali in indagini, inchieste, denunce o azioni esecutive attualmente pendenti che siano connesse alla conduzione di ricerche cliniche.</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'Ente, pur essendo dotato di strutture, competenze e apparecchiature idonee all'esecuzione della Sperimentazione, non dispone tuttavia della necessaria apparecchiatura di cui al successivo art. 5; - il Promotore/CRO ha presentato ad AIFA, quale Autorità Competente in virtù del D. L. n. 158 del 13 Settembre 2012 ("Decreto Balduzzi"), convertito con L. n. 189 del 8 Novembre 2012 e successive integrazioni e modificazioni, secondo quanto previsto dalla normativa, la domanda di autorizzazione allo svolgimento della Sperimentazione; - ai sensi dell'art. 7 del D. Lgs. n. 211 del 24 Giugno 2003, il Promotore /CRO ha ottenuto il Parere Unico favorevole all'effettuazione della Sperimentazione da parte del Comitato Etico Coordinatore della Sperimentazione per l'Italia; - il Comitato Etico. Competente per gli studi clinici dell'Ente, ha espresso parere favorevole alla conduzione della Sperimentazione, accettando il Parere Unico favorevole di cui sopra. 	<p>a) possess the preparation, tools, equipment and personnel necessary for carrying out the Trial, also guaranteeing the observance of this Agreement and of the Protocol by all the staff of the Hospital involved in the Trial.</p> <p>b) possess all the regulatory requirements and regulatory requisites necessary for conducting the Trial;</p> <p>c) neither the Hospital nor the Principal Investigator has been forbidden or precluded the possibility of carrying out clinical research by the competent authorities;</p> <p>d) neither the Hospital nor the Investigator has been involved by governmental, regulatory or judicial authorities in investigations, investigations, complaints or executive actions currently pending that are connected to the conduct of clinical research.</p> <ul style="list-style-type: none"> - the Hospital, although equipped with structures, skills and equipment suitable for carrying out the Trial, does not however have the necessary equipment referred to in the following art. 5; - the Sponsor /CRO has presented to AIFA, as the Competent Authority pursuant to Legislative Decree n. 158 of 13 September 2012 ("Balduzzi Decree"), converted with Law n. 189 of November 8, 2012 and subsequent additions and amendments, as required by law, the application for authorization to conduct the Trial; - pursuant to art. 7 of Legislative Decree no. 211 of 24 June 2003, the Sponsor /CRO obtained the Single Opinion favorable to the conduct of the Trial by the Ethical Committee Coordinator of the Study for Italy; - the Ethics Committee. Competent for the clinical studies of the Hospital, has expressed favorable opinion to the conduct of the Trial, accepting the favorable opinion of the aforementioned;
--	--

L'Accordo è stipulato

TRA

L'Azienda Ospedaliera G. Brotzu, con sede legale in Piazzale A. Ricchi n. 1, 09121 Cagliari C.F. e P. IVA n 02315520920, in persona del Legale Rappresentante, Dott. Paolo Cannas, Commissario Straordinario dell'Azienda Ospedaliera Brotzu.

E

Synteract GmbH. (di seguito per brevità "CRO") società a responsabilità limitata organizzata ed esistente in accordo alle leggi della Germania con sede legale in Albrechtstrasse 14, 80636 Monaco, Germania, Tax ID No. DE 253 969 394 in persona del Legale Rappresentante/Procuratore Dr. Martina Kroener

In nome e per conto del Promotore

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – ACRAF S.p.A società a socio unico e sotto la direzione e coordinamento di FINAF S.p.A. con sede legale con sede legale in Viale Amelia 70, 00181 Roma - Italia, Partita IVA 01258691003

Qui di seguito indicati individualmente e collettivamente come la "Parte" e le "Parti"

**TUTTO CIÒ PREMESSO, TRA LE PARTI
SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE**

Art. 1 - Premessa

Le premesse, il Protocollo, anche se non materialmente accluso e l'allegato A (budget), fanno parte integrante e sostanziale del presente atto (di seguito "Contratto").

Art. 2 – Oggetto

Il Promotore/CRO affida all'Ente l'esecuzione della Sperimentazione alle condizioni indicate nel presente Contratto, in accordo col Protocollo, con gli eventuali successivi emendamenti approvati dal Comitato Etico e da AIFA (di seguito anche

This agreement is to be stipulated

BETWEEN

Azienda Ospedaliera G. Brotzu ("Hospital"), with registered office at Piazzale A. Ricchi n. 1, 09121 Cagliari, VAT Number and Tax ID 02315520920, in the person of its legal representative, Dr Paolo Cannas, Extraordinary Commissioner of Azienda Ospedaliera Brotzu

AND

Synteract GmbH. (hereinafter, the "CRO") limited liability company organized and existing under the laws of Germany whose registered office is in Albrechtstrasse 14, 80636 Munich, Germany, Tax ID No. DE 253 969 394 represented by the Legal Representative Dr Martina Kroener

In the name and on behalf of Sponsor

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – ACRAF S.p.A a single shareholder company subject to management and co-ordination of FINAF SPA having its registered office at Viale Amelia 70, 00181 Rome - Italy, VAT No. 01258691003,

They will hereinafter be referred severally and collectively as the "Party" and, the "Parties"

**THE PARTIES AGREE TO THE FOLLOWING TERMS
AND CONDITIONS**

Article 1 - Premise

The recitals, the Protocol, even if not materially attached and the Schedule A (budget) are integral and substantial part of this deed (hereinafter the "Agreement").

Article 2 - Subject

The Sponsor /CRO assigns to the Hospital the execution of the Trial under the conditions indicated in this Agreement, in accordance with the Protocol, with any subsequent amendments approved by the Ethics Committee and AIFA (hereinafter also

“Autorità Competente”), nonché con le modifiche al presente Contratto/budget da questi derivanti e formalizzate mediante i necessari atti di modifica o integrativi tempestivamente sottoscritti.

Il Promotore e il Responsabile della sperimentazione possono adottare urgenti e adeguate misure a tutela della sicurezza dei pazienti, quali la sospensione temporanea dello studio (interruzione del trattamento per i pazienti già coinvolti nello studio ovvero interruzione del reclutamento di nuovi soggetti), anche in assenza delle necessarie approvazioni da parte del Comitato Etico e dell’Autorità Competente, fermo restando l’obbligo per il Promotore di informare immediatamente il Comitato Etico e l’Autorità Competente in merito ai nuovi eventi, alle misure intraprese e al programma di provvedimenti da adottare, completando tempestivamente le procedure previste dalla vigente normativa.

La Sperimentazione deve essere condotta nel più scrupoloso rispetto del Protocollo, nella versione vigente, accettata dal Responsabile della Sperimentazione e approvata dal Comitato Etico e dall’Autorità competente, in conformità alla vigente normativa in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali di cui al D. Lgs. n. 200 del 6 Novembre 2007 e al D. Lgs. n. 211 del 24 Giugno 2003 e ai principi etici e deontologici che ispirano l’attività medica.

La Sperimentazione deve essere altresì condotta in conformità ai principi contenuti nella Dichiarazione di Helsinki, alle regole della Buona Pratica Clinica (D.M. 15/07/1997 e s.m.i.), alla Convenzione di Oviedo e alle leggi applicabili in tema di prevenzione della corruzione.

Con la sottoscrizione del presente Contratto, le Parti dichiarano di conoscere e accettare il contenuto di quanto sopra richiamato.

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

L’Ente, per il tramite del Responsabile della

“Competent Authority”), as well as with the modifications to the present Agreement / budget deriving from these and formalized through the necessary amendments or integrations promptly signed.

The Sponsor and the Investigator can adopt urgent and adequate measures to protect the safety of patients, such as temporary suspension of the study (interruption of treatment for patients already involved in the study or interruption of recruitment of new subjects), even in the absence of necessary approvals by the Ethics Committee and the Competent Authority, without prejudice to the obligation for the Sponsor to immediately inform the Ethics Committee and the Competent Authority about the new events, the measures undertaken and the program of measures to be taken, completing timely procedures established by current legislation.

Trial must be carried out in the most scrupulous respect of the Protocol, in the current version, accepted by the Investigator and approved by the Ethics Committee and by the competent Authority, in compliance with the current legislation on clinical trials of medicines as per Legislative Decree no. 200 of 6 November 2007 and to the Legislative Decree n. 211 of 24 June 2003 and the ethical and deontological principles that inspire medical activity.

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

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

The Hospital, through the Investigator, undertakes to

Sperimentazione, si impegna ad arruolare n. 6 pazienti entro i termini concordati con il Promotore.

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

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

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

La documentazione inerente la Sperimentazione che rimarrà in possesso dell'Ente, dovrà essere conservata per un periodo di 7 anni successivi alla conclusione della Sperimentazione.

Art. 3 - Responsabile della Sperimentazione e personale interessato.

L'Ente, su indicazione del Promotore, nomina quale Responsabile della Sperimentazione richiamata in premessa il Prof Alessandro Zuddas.

Il Promotore individua quale proprio referente tecnico scientifico della Sperimentazione la Dott.ssa Valeria Tellone che potrà nominare un responsabile di progetto ed avere contatti con i sanitari incaricati di programmare e di eseguire la

enroll n 6 patients within the terms agreed with the Sponsor.

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

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

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

The documentation concerning the Trial that will remain in the possession of the Hospital, must be kept for a period of 7 years following the conclusion of the Trial.

Art. 3 – Trial Investigator and Trial Personnel

The Hospital, as instructed by the Sponsor, appoints Prof Alessandro Zuddas as Manager of the Trial, indicated in the premise.

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

Sperimentazione nel rispetto di quanto previsto dalla normativa di riferimento.

L'Ente accetta le visite di monitoraggio e di auditing che verranno eseguite presso il Centro, da parte del personale autorizzato del Promotore o di società terza incaricata e autorizzata dal Promotore, al fine di verificare il corretto andamento della Sperimentazione.

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

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

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

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

Qualora il rapporto tra Responsabile della Sperimentazione e l'Ente dovesse per qualsiasi ragione terminare, l'Ente deve informarne tempestivamente per iscritto il Promotore/CRO, indicando il nominativo di un sostituto. L'indicazione del sostituto deve essere oggetto di approvazione da parte del Promotore/CRO. L'Ente garantisce che il nuovo Responsabile della

The Hospital accepts the monitoring and auditing visits that will be carried out at the Hospital by authorized personnel of the Sponsor or of a third company appointed and authorized by the Sponsor, in order to verify the correct progress of the Trial.

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

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

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

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

Should the relationship between the Principal Investigator and the Hospital be for any reason to terminate, the Hospital must promptly inform the Sponsor/CRO in writing, indicating the name of a substitute. The indication of the substitute must be approved by the Sponsor/CRO. The Hospital guarantees that the new Principal Investigator will

Sperimentazione accetterà i termini e le condizioni del presente Contratto e assumerà l'impegno di rispettare il Protocollo nell'esecuzione della Sperimentazione. Nel caso in cui il Promotore/CRO non intenda accettare il nominativo del sostituto proposto dall'Ente, potrà recedere dal presente Contratto in accordo a quanto previsto dall'art. 7.

Il Responsabile della Sperimentazione, prima di iniziare la Sperimentazione, deve acquisire il consenso informato scritto del paziente; tale consenso deve essere prestato anche ai sensi e per gli effetti del Regolamento dell'Unione Europea 679/2016 e s.m.i. e D. Lgs. n. 196 del 30 Giugno 2003, integrato con le modifiche introdotte dal D.Lgs. 10 agosto 2018, n. 101 e s.m.i., nonché dai provvedimenti / autorizzazioni generali adottati dal Garante per il trattamento dei dati personali al riguardo.

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

Il Responsabile della Sperimentazione deve compilare tutte le Schede Raccolta Dati elettroniche (eCRF) in modo completo e corretto, secondo quanto previsto dal Protocollo e dalla normativa applicabile e comunque entro 5 giorni dalla visita del paziente. Per verificare la corrispondenza tra i dati registrati nelle eCRF e quelli contenuti nei documenti originali (cartella clinica), l'Ente e il Responsabile della Sperimentazione consentono, in presenza del Responsabile della Sperimentazione o di un suo delegato autorizzato, l'accesso diretto ai dati sorgente durante le visite di monitoraggio e nel

accept the terms and conditions of this Agreement and will undertake to comply with the Protocol in the execution of the Trial. In the event that the Sponsor /CRO does not intend to accept the name of the substitute proposed by the Hospital, he may withdraw from this Agreement in accordance with the provisions of art. 7.

The Principal Investigator, before starting the Trial, must obtain the informed written consent of the patient; this consent must also be given pursuant to and for the purposes of European Union Regulation 679/2016 and s.m.i. and Legislative Decree no. 196 of 30 June 2003, integrated with the changes introduced by Legislative Decree 10 August 2018, n. 101 and subsequent amendments, as well as the general provisions / authorizations adopted by the Guarantor for the processing of personal data.

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

The Principal Investigator must fill in all the Electronic Data Collection Cards (eCRF) in a complete and correct manner, according to the provisions of the Protocol and applicable legislation and in any case within 5 days from the patient's visit. To verify the correspondence between the data recorded in the eCRF and those contained in the original documents (medical record), the Hospital and the Principal Investigator allow, in the presence of the Principal Investigator or an authorized representative, direct access to the data source during the monitoring visits and during any audits

corso di eventuali audit e ispezioni da parte delle Autorità competenti, purché non vengano violate le norme in materia di riservatezza e di tutela della privacy dei pazienti.

L'Ente avviserà tempestivamente il Promotore qualora un'Autorità regolatoria comunichi all'Ente un avviso di ispezione/audit relativo alla Sperimentazione e, se non negato espressamente dall'Autorità regolatoria, l'Ente autorizzerà il Promotore a parteciparvi, inviando nel contempo al Promotore ogni comunicazione scritta ricevuta e/o trasmessa ai fini o in risultanza dell'ispezione/audit.

Tali attività non devono però pregiudicare in alcun modo lo svolgimento dell'ordinaria attività istituzionale dell'Ente.

Art. 4 – Medicinali Sperimentali e Materiali

Il Promotore si impegna a fornire gratuitamente all'Ente, per tutta la durata della Sperimentazione e nelle quantità necessarie e sufficienti all'esecuzione della Sperimentazione, il prodotto farmaceutico oggetto della Sperimentazione, **Trazodone Cloridrato, gocce orali**, (di seguito "Medicinale Sperimentale") nonché a fornire ogni altro materiale necessario all'esecuzione della Sperimentazione (di seguito "Materiali").

Il Medicinale Sperimentale deve essere inviato dal Promotore/CRO alla Farmacia dell'Ente, che provvederà alla sua registrazione, appropriata conservazione e consegna al Responsabile della Sperimentazione, così come previsto dall'art. 7 del D.M. 21 Dicembre 2007, pubblicato in Gazzetta Ufficiale n. 51 del 3 Marzo 2008.

Il Medicinale Sperimentale dovrà essere munito di adeguato documento di trasporto destinato alla Farmacia, con la descrizione del tipo di farmaco, della sua quantità, del lotto di preparazione, dei requisiti per la conservazione, della scadenza e i riferimenti alla Sperimentazione (codice di protocollo, Responsabile della Sperimentazione e U.O. interessata, nominativo del Dirigente Farmacista referente per la Sperimentazione).

L'Ente e il Responsabile della Sperimentazione

and inspections by the competent Authorities, provided that the rules on privacy and protection of patients' privacy are not violated.

The Hospital will promptly notify the Sponsor if a Regulatory Authority communicates to the Hospital an inspection / audit notice related to the Trial and, if not expressly denied by the Regulatory Authority, the Hospital will authorize the Sponsor to participate, sending to the Sponsor at the same time any written communication received and / or transmitted for the purpose or as a result of the inspection / audit.

These activities must not, however, prejudice the carrying out of the ordinary institutional activity of the Hospital

Article 4 – Study Drug and materials

The Sponsor agrees, for the entire duration of the Trial and in the quantity necessary and sufficient for carrying out the Trial, to provide Hospital (free of charge) with the drug products **Trazodone Hydrochloride, oral drops** (hereinafter referred to as the "Trial Drug"), as well as to provide any other material necessary for carrying out the Trial (hereinafter referred to as "Materials").

The Trial Drug must be sent by the Sponsor /CRO to the Pharmacy of the Hospital, which will provide for their registration, appropriate conservation and delivery to the Investigator, as provided for by the art. 7 of the Ministerial Decree December 21st 2007, published in the Official Gazette n. 51 of 3 March 2008.

The Trial Drug must be provided with an appropriate transport document for the Pharmacy, with a description of the type of drug, its quantity, the lot of preparation, the requirements for conservation, the expiry date and references to the Trial (protocol code, Investigator and interested O.U., name of the Pharmacy Manager referent for the Trial).

devono utilizzare i Medicinali Sperimentali e i Materiali forniti dal Promotore esclusivamente nell'ambito e per l'esecuzione della Sperimentazione.

L'Ente non deve trasferire o cedere a terzi il Medicinale Sperimentale e i Materiali forniti dal Promotore ai sensi del presente Contratto.

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

Art. 5 - Comodato d'uso

Il Promotore e/o la CRO o un fornitore designato dalla CRO (di seguito "Fornitori") concedono in comodato d'uso gratuito all'Ente, che accetta ai sensi e per gli effetti degli artt. 1803 e ss c.c., le Apparecchiature unitamente al pertinente materiale d'uso (di seguito **Apparecchiature**):

n. 1 ELETTRCARDIOGRAFO Nihon Kohden 2250K del valore di € 1.622,60;

n. 4 ACTIWATCH 2 Philips del valore di € 1.200, ciascuno

n. 1 Centrifuga Refrigerata con rotore A-4-38 - Eppendorf 5702R del valore di € 4.184,18;

la cui proprietà, come per legge, non viene trasferita all'Ente.

Gli effetti del presente comodato decorreranno dalla data di consegna delle Apparecchiature e cesseranno al termine della Sperimentazione, quando le Apparecchiature dovranno essere restituite al Promotore senza costi aggiuntivi a carico dell'Ente.

Le Apparecchiature in questione devono essere munite di dichiarazione di conformità alle normative e direttive europee.

Le Apparecchiature saranno utilizzate dal personale dell'Ente e/o dai pazienti e ai soli ed esclusivi fini della Sperimentazione oggetto del presente Contratto, conformemente a quanto previsto nel Protocollo. L'Ente si obbliga a custodire e conservare le Apparecchiature con la

The Hospital and the Principal Investigator must use the Trial Drug and the Materials provided by the Sponsor exclusively within the scope and for the execution of the Trial.

The Hospital must not transfer or transfer to third parties the Trial Drug and the Materials provided by the Sponsor pursuant to this Agreement.

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

Article 5 – Free Loan

Sponsor and/or CRO or a Supplier designated by the CRO (hereinafter "Suppliers") grant free loan to the Hospital, which accepts pursuant to and for the purposes of Articles. 1803 and following of the Civil Code, the Equipment together with the pertinent material (hereinafter "**Equipment**")

N. 1 ELECTROCARDIOGRAPH Nihon Kohden 2250K of the value of € 1,622.60, each;

N. 4 ACTIWATCH 2 Philips of the value of € 1,200.00, each

N. 1 Refrigerated Centrifuge with A-4-38 rotor Eppendorf 5702R of value of € 4,184.18

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

The effects of this loan will run from the delivery date of the Equipment and will cease at the end of the Trial, when the Equipment must be returned to the Suppliers at no additional cost to the Hospital.

The Equipment in question must be provided with a declaration of conformity to European standards and directives.

The Equipment will be used by the Hospital staff and / or by patients and solely and exclusively for the purposes of the Trial subject of this Agreement, in accordance with the provisions of the Protocol. The Hospital undertakes to

diligenza del buon padre di famiglia e la cura necessaria, a non destinarle ad un uso diverso da quello sopra previsto, a non cedere neppure temporaneamente l'uso delle Apparecchiature a terzi, né a titolo gratuito né a titolo oneroso, e a restituire le stesse ai Fornitori nello stato in cui le sono state consegnate salvo il normale deterioramento per effetto dell'uso. Le spese di trasporto e installazione, (previa verifica di compatibilità espressa da parte della struttura competente dell'Ente che provvede all'eventuale collaudo), manutenzione ordinaria e straordinaria saranno a carico dei Fornitori, salvo il disposto dell'art. 1808, comma secondo, c.c..

I Fornitori si riservano il diritto di richiedere l'immediata restituzione delle Apparecchiature qualora le stesse vengano utilizzate in maniera impropria o comunque in modo difforme dalle previsioni di cui al presente Contratto, oltre al risarcimento del danno.

In caso di furto o perdita delle Apparecchiature, l'Ente provvederà, entro 2 (due) giorni lavorativi dall'evento, alla presentazione di formale denuncia alla competente pubblica autorità con comunicazione dell'accaduto ai Fornitori nello stesso termine. In tutti gli altri casi di danneggiamento o distruzione, l'Ente dovrà darne comunicazione ai Fornitori entro 5 (cinque) giorni lavorativi dall'evento. L'eventuale utilizzo fraudolento o comunque non autorizzato dovrà essere segnalato immediatamente.

In caso di danneggiamento irreparabile o furto delle Apparecchiature i Fornitori provvederanno alla sostituzione delle stesse, senza costi aggiuntivi per l'Ente, salvo che il fatto derivi da dolo o colpa grave dell'Ente.

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

safeguard and keep the Equipment with due diligence and necessary care, not to allocate them to a use different from the one above, not to give up even temporarily use of the third-party instrument, either free of charge or for consideration, and to return the equipment to the Suppliers in the state in which it was delivered, except for normal deterioration due to use. The costs of transport and installation, (after verification of compatibility expressed by the competent department of the Hospital that provides for any testing), ordinary and extraordinary maintenance will be charged to the Suppliers, subject to the provisions of art. 1808, second paragraph of the Civil Code.

The Suppliers reserve the right to request the immediate return of the Equipment if the same are used improperly or otherwise in a manner contrary to the provisions of this Agreement, in addition to compensation of damage.

In case of theft or loss of the equipment (s), the Hospital will, within 2 (two) working days from the event, present a formal complaint to the competent public authority with communication of the happened to the Suppliers in the same term. In all other cases of damage or destruction, the Hospital must notify the Suppliers within 5 (five) working days from the event. Any fraudulent or unauthorized use must be reported immediately.

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

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

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

Art. 6 – Corrispettivi

Il corrispettivo pattuito per paziente eleggibile, valutabile e completato secondo il Protocollo e per il quale è stata compilata validamente la relativa eCRF, comprensivo di tutte le spese sostenute dall'Ente per l'esecuzione della presente Sperimentazione e dei costi a copertura dell'attività della Farmacia e degli esami di laboratorio e strumentali come da Protocollo, è pari ad € 7.240,12, IVA esente, come meglio dettagliato nel Budget qui sotto allegato e nell'Allegato A e € 1.661,85 per ogni Screening Failure.

Visita	Compenso/ paziente
Visita di Screening	€ 1.661,85
Controllo telefonico	€ 421,73
Visita 1 Prima dose	€ 995,30
Visita 2 Quarta dose	€ 910,96
Visita 3 Decima Dose o ETV	€ 964,27
Visita 4 Controllo Finale - Fine Studio	€ 853,40
Farmacocinetica	€ 1.431,61
TOTAL	€ 7.240,12

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

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

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

Article 6 – Compensation

The amount agreed upon for an eligible patient, which can be assessed and completed according to the Protocol and for which the relevant CRF / eCRF has been validly completed, including all the expenses incurred by the Hospital for carrying out this Trial and the costs to cover the activities of the Pharmacy and laboratory and instrumental examinations as per the Protocol, is equal to € 7240,12, VAT not applicable, per patient, as detailed in the Budget attached below and in the Annex A and € 1661,85 for each Screening Failure.

Visit	Compensation / patient
Screening Visit	€ 1661,85
Phone Assessment	€ 421,73.
Visit 1 - 1st Dose	€ 995,30
Visit 2 - 4th Dose	€ 910,96.
Visit 3 - 10th Dose or ETV	€ 964,27.
Visit 4 / Final Examination	€ 853,40
PK	€ 1431,61
TOTAL	€ 7240,12

The Sponsor /CRO undertakes to pay the amount due pursuant to this article on the basis of what appears to be an appropriate statement / statement prepared by the Sponsor /CRO and approved by the Hospital.

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

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

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

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

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

Tutti i costi delle prestazioni necessarie alla realizzazione dello Sperimentazione previste dal Protocollo saranno a totale carico del Promotore secondo il Regolamento vigente.

Il Promotore/CRO provvederà, inoltre, a rimborsare all'Ente tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche non previste nel Protocollo o nei successivi

The payment of the above fee will be made on the basis of the number of patients enrolled in the relative period, of the treatments carried out according to the Protocol and in the presence of the relative eCRF duly completed and considered valid by the Sponsor /CRO based on the activities performed.

All laboratory/instrumental examinations, indicated, required by the Protocol, as approved by the Ethics Committee, will be carried out centrally and will in no way affect the Hospital. The Hospital will not receive any compensation for patients who cannot be evaluated due to non-compliance with the Protocol, violation of the rules of Good Clinical Practice or failure to comply with the current legislation on clinical trials of medicines. The Hospital will not be entitled to any compensation even for patients enrolled after the communication of interruption and / or conclusion of the Trial by the Sponsor /CRO or beyond the maximum number of subjects agreed in accordance with this Agreement.

In the event that a patient has been enrolled but has not completed the whole procedure foreseen by the protocol, the patient contribution will be paid proportionally to the activity actually performed, according to the phase / visit scheme and other items listed in Schedule A. A completed patient is a patient who has followed the whole experimental procedure foreseen by the study protocol. Valid patient means a patient enrolled in the study whose data can be used in whole or in part for the purposes of the study objectives.

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

The Sponsor/CRO will also reimburse the Hospital all additional costs resulting from medical /

emendamenti allo stesso, e non già coperti dagli importi sopra indicati, qualora tali attività si rendano indispensabili a seguito di un'alterazione dello stato clinico del paziente causata dalla Sperimentazione stessa. Il rimborso sarà effettuato, solo a condizione che tali attività e i relativi costi vengano tempestivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto al Promotore, fermo restando l'anonimato del paziente.

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

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

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

Gli importi per visita/paziente e esami del presente articolo, saranno corrisposti all'Ente a fronte di emissione di regolare fattura da parte dello stesso, sulla base di quanto maturato e rendicontato nel periodo di riferimento presentato dal Promotore/CRO. Gli importi in questione saranno liquidati all'Ente entro 60 giorni fine mese data fattura utilizzando i riferimenti indicati nella stessa.

L'Ente si impegna a fatturare con cadenza semestrale quanto maturato nel periodo di riferimento.

Il prospetto/rendiconto giustificativo predisposto dal Promotore/CRO dovrà essere inviato al seguente indirizzo:

ufficio.sperimentazione@aob.it e nella causale

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

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

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

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

The amounts per examination / patient and exams of this article will be paid to the Hospital for the issue of regular invoice by the same, based on how much accrued and reported in the reference period presented by the Sponsor/CRO. The amounts in question will be paid to the Hospital within 60 days end of the month invoice date using the references indicated in the same.

The Hospital undertakes to invoice on half-yearly during the reference period.

The supporting schedule / statement prepared by the Sponsor/CRO must be sent to the following

di pagamento dovrà essere specificato: il cod. Protocollo e/o il titolo della sperimentazione, il n. EudraCT (se applicabile), il nome del P.I., la causale di riferimento del pagamento (tranche di pagamento, chiusura dello studio, etc.), il periodo di riferimento, il numero e il codice dei pazienti, il numero di esami suddiviso per tipologia e con il relativo costo unitario.

Le fatture verranno emesse a :

Intestatario	Synteract GmbH
Indirizzo	Albrechtstrasse 14, 80636 Munich, Germany
P. IVA	DE 253 969 394

Le fatture originali dovranno essere inviate per il pagamento a

Synteract GmbH
Att Finance Department
Albrechtstrasse 14
80636 Munich - Germany

Copia della fattura può essere inviata tramite email al seguente indirizzo

Email: HCRMUCACCOUNTING@synteract.com

La fattura dovrà inoltre riportare

Codice Fiscale/Partita IVA dell'Azienda
Codice dello Studio: ANGIO2109 / 152PO17433
Inversione contabile.

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

Ragione Sociale	AZIENDA OSPEDALIERA G. BROTZU,
Indirizzo	PIAZZALE RICCHI N. 1
C.A.P.	09121
Città	CAGLIARI
Paese	ITALIA
Partita I.V.A.	02315520920
Nome banca	BANCO DI SARDEGNA SPA - AGENZIA 11
Indirizzo	VIALE BONARIA -

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

Invoices will be made out to :

Name	Synteract GmbH
Address	Albrechtstrasse 14, 80636 Munich, Germany
VAT	DE 253 969 394

Original Invoices will be sent for payment to:

Synteract GmbH
Att. Finance Department
Albrechtstrasse 14
80636 Munich - Germany

Copy of the invoice can be sent by email to:

Email: HCRMUCACCOUNTING@synteract.com

Site will include on the invoice

Hospital Vat number
Study Code: ANGIO2109 / 152PO17433
Reversed charge

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

Hospital Name	AZIENDA OSPEDALIERA G. BROTZU,
Address	PIAZZALE RICCHI N. 1
Post Code	09121
City	CAGLIARI
Country	ITALIA
V.A.T. Number	02315520920

banca	CAGLIARI
Codice ABI	01015
Codice CAB	04800
Numero di conto	000070188763
Codice BIC	SARDIT31100
Codice IBAN	IT46C0101504800000070188763
Codice SWIFT	BPMOIT22XXX
Riferimenti amministrativi	ufficio.sperimentazione@aab.it

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

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

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

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

Art . 7 – Durata, Recesso e Risoluzione

Il presente Contratto decorre dalla data di ultima sottoscrizione e rimarrà in vigore sino all'effettiva conclusione della Sperimentazione presso l'Ente. La data di termine della sperimentazione è prevista indicativamente entro il 29-Febbraio-

Bank	BANCO DI SARDEGNA SPA - AGENZIA 11
Bank Address	VIALE BONARIA - CAGLIARI
ABI Code	01015
CAB Code	04800
Numero di conto	000070188763
BIC Code	SARDIT31100
IBAN Code	IT46C0101504800000070188763
SWIFT Code	BPMOIT22XXX
Administrative Reference	ufficio.sperimentazione@aab.it

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

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

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

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

Article 7 – Term of the Contract – Early withdrawal Termination

This Agreement is effective from the date of the last

2020

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

Ciascuna delle Parti del presente Contratto si riserva inoltre il diritto di interrompere immediatamente la Sperimentazione per gravi e documentate inadempienze dell'altra parte e in qualunque momento nel caso si abbia motivo, valido e documentabile, di ritenere che la prosecuzione della Sperimentazione possa rappresentare un rischio non accettabile per i pazienti coinvolti.

In tale caso, lo Sperimentatore e/o l'Ente termineranno tutte le attività non ancora concluse, operando per garantire la massima tutela del paziente.

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

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

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

subscription and will remain in force until the date of formal closure of the Trial at the Hospital. The end date of the Trial is expected by approximately 29-Feb-2020.

Each party reserves the right, at any time and with 30 days' advance written notice to withdraw from this Agreement. Such advance notice shall be sent by registered letter (with acknowledgement of receipt) and shall take effect upon receipt by the other party.

Moreover, each party reserves the right to suspend the Clinical Trial forthwith for any serious and documented breach committed by the other party and at any time there is a valid and documentable reason to claim that continuing with the Clinical Trial would pose an unacceptable risk to the patients involved.

In such a case, the Investigator and/or the Hospital shall terminate any activities that have not been completed, working to ensure maximum patient protection.

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

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

In all cases of interruption or termination of this Agreement, every precaution will be implemented for maximum protection of patients already

In caso di interruzione della Sperimentazione, il Promotore/CRO corrisponderà all'Ente i rimborsi delle spese e i compensi effettivamente maturati e documentati fino a quel momento.

Una volta effettuati i pagamenti, se dovesse emergere la possibilità che le visite effettuate per un qualsiasi soggetto arruolato, non siano state condotte in conformità con le normative vigenti e con il Protocollo da parte dello Sperimentatore o da persona da lui delegata, l'Ente sarà tenuto a rimborsare i pagamenti effettuati da o per conto del Promotore/CRO relativi alle visite ritenute non conformi alle Normative e al Protocollo di studio.

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

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

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

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

Art. 8 – Copertura assicurativa

involved and in any case in accordance with the protocol approved by the Ethics Committee.

In case of interruption of the Trial, the Sponsor/CRO will correspond to the Hospital the reimbursement of expenses and the fees actually accrued and documented up to that moment.

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

The effects of this Agreement will cease automatically pursuant to Articles 1453 to 1462 of the Italian Civil Code in the event that one of the parties has not resolved a violation of this Agreement within thirty (30) days from receipt of the appropriate written notification that specifies such violation of the other party. In particular, this Agreement must be considered terminated by right pursuant to art. 1456 c.c. if the Trial is not conducted in compliance with Legislative Decree no. 200 of 6 November 2007, to the Legislative Decree n. 211 of 24 June 2003 and the rules of Good Clinical Practice in force. In case of termination of this Agreement, the Hospital will be entitled to reimbursement of the expenses actually incurred and to a fee proportional to the activity carried out until the moment of termination.

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

Il Promotore/ CRO dichiara di aver stipulato polizza assicurativa per la responsabilità civile verso terzi, a copertura del rischio di eventuali danni derivanti ai pazienti dalla partecipazione alla Sperimentazione secondo quanto previsto dal D.M. 14 Luglio 2009. Il certificato assicurativo è stato ritenuto adeguato e approvato dal Comitato Etico.

La copertura assicurativa è garantita rispetto alle ipotesi di responsabilità civile del Promotore, del Responsabile della Sperimentazione e degli altri Sperimentatori coinvolti presso il Centro dell'Ente.

Il Promotore ha stipulato con la compagnia assicurativa GENERALI ITALIA S.p.A una Polizza di Assicurazione responsabilità civile Sperimentazioni cliniche in Italia n. 380540650

Art. 9 – Relazione finale ed utilizzazione dei risultati

Il Promotore assume la responsabilità della preparazione del rapporto clinico finale e dell'invio tempestivo al Responsabile della Sperimentazione ed al Comitato Etico del riassunto dei risultati della Sperimentazione stessa. Dal momento nel quale i CE avranno accesso alla sezione "risultati" dell'OsSC, il Promotore si assumerà inoltre la responsabilità della preparazione del Rapporto Clinico finale, dell'inserimento dello stesso nell'apposita sezione dell'OsSC e dell'invio tempestivo al Responsabile della Sperimentazione.

L'Ente, per il tramite del Responsabile della Sperimentazione, è tenuto a mettere a disposizione del Promotore/CRO ogni risultato della Sperimentazione, consegnando una relazione scientifica debitamente sottoscritta e redatta nel rispetto di quanto richiesto dal Protocollo, dalla Buona Pratica Clinica e dalla normativa in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali.

Tutti i dati, i risultati, le invenzioni, siano esse brevettabili o meno, ottenuti nel corso o derivanti dall'esecuzione della Sperimentazione,

Article 8 – Insurance

The Sponsor/CRO declares to have stipulated a clinical study Third Party Liability insurance policy, to cover the risk of any damage caused to patients by participation in the Trial as provided by the Ministerial Decree July 14, 2009. The insurance certificate was deemed adequate and approved by the Ethics Committee.

The insurance coverage is guaranteed with respect to the civil liability assumptions of the Sponsor, of the Investigator and of the other Investigators involved at the Hospital.

The Sponsor has taken out civil liability insurance (Policy no.380540650) for clinical trials in Italy with the GENERALI ITALIA S.p.A Company.

Article 9 – Final report and use of results

The Sponsor takes responsibility for the preparation of the final clinical report and for the timely sending to the Investigator and to the Ethics Committee of the summary of the results of the Trial itself (Or).

As soon as the CEs will have access to the "results" section of the OsSC, Sponsor shall be also responsible for the preparation of the final Clinical Report, for the insertion of the same in the appropriate section of the OsSC and for the timely submission to the Principal Investigator.

The Hospital, through the Principal Investigator, is required to make available to the Sponsor /CRO every trial result, delivering a scientific report duly signed and drafted in compliance with the requirements of the Protocol, the Good Clinical Practice and from the legislation on clinical trials of medicines.

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

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

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

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

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

Art. 10 -- Segretezza e Diffusione dei dati

L'Ente si impegna ad osservare e a fare osservare al Responsabile della Sperimentazione, agli

All data, results, inventions, whether patentable or not, obtained in the course or deriving from the execution of the Trial, are the exclusive property of the Sponsor, except for the right of the inventors to be recognized as authors, and may be freely used in Italy and abroad. Upon request and at the expense of the Sponsor, the Hospital will require the staff to draw up documents and undertake all other actions that the Sponsor deems necessary or appropriate to obtain, register and enforce patents and copyrights.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Le Parti sono tenute a conservare le Informazioni riservate e confidenziali utilizzando adeguate modalità di conservazione e le necessarie precauzioni, con la diligenza richiesta dalle circostanze.

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

Le Parti si impegnano, inoltre, a trattare i dati personali di cui vengano per qualsiasi motivo a conoscenza durante la Sperimentazione in

Article 10 - Privacy and dissemination of data

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

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

This duty of confidentiality does not concern the information that at the time of communication by the Sponsor were already in the possession of the Hospital and this is demonstrable, became public domain through no fault of the Hospital or were revealed to the Hospital by a third party not bound by secrecy obligations.

The Parties acknowledge that the confidential and confidential information provided to the other Party for the execution of the Trial shall be the exclusive property of the Party that discloses it. In case of specific request by the owner, each Party is required to return the reserved and Confidential Information received.

The Parties are required to keep reserved and Confidential Information using appropriate methods of preservation and the necessary precautions, with the diligence required by the circumstances. The Parties may not reproduce the Reserved and Confidential Information in any way or by any means.

conformità a quanto disposto dal Regolamento dell'Unione Europea 679/2016 relativo alla "Protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali nonché alla libera circolazione di tali dati" e s.m.i. e dal D. Lgs. n. 196 del 30 Giugno 2003 "Codice in materia di protezione dei dati personali" integrato con le modifiche introdotte dal D.Lgs. 10 agosto 2018, n. 101 e s.m.i, nonché dai provvedimenti / autorizzazioni generali adottati dal Garante per il trattamento dei dati personali al riguardo e s.m.i..

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

Ai sensi dell'art. 5, comma terzo, lett. c) del D.M. 08 Febbraio 2013, il Responsabile della Sperimentazione ha diritto di diffondere e pubblicare, senza limitazione alcuna, i risultati della Sperimentazione ottenuti presso l'Ente, nel rispetto delle disposizioni vigenti in materia di riservatezza dei dati sensibili, di protezione dei dati personali e di tutela brevettuale, nonché nel rispetto dei termini e delle condizioni di cui al presente Contratto.

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

Il Promotore avrà 45 giorni, dal ricevimento del manoscritto, per poter suggerire modifiche al

The Parties also undertake to process the personal data for which they are informed for any reason during the Trial in compliance with the provisions of Regulation of European Union (EU) 2016/679 concerning the "Protection of individuals with regard to the processing of personal data as well as the free circulation of such data" and subsequent amendments and by Legislative Decree no. 196 of 30 June 2003 "Personal Data Protection Code", integrated with the changes introduced by Legislative Decree 10 August 2018, n. 101 and subsequent amendments, as well as the general provisions / authorizations adopted by the Guarantor for the processing of personal data in this regard and subsequent amendments

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

Pursuant to art. 5, third paragraph, lett. c) of the Ministerial Decree February 8 2013, the Investigator has the right to disseminate and publish, without limitation, the results of the Trial obtained at the Hospital, in compliance with the provisions in force regarding the confidentiality of sensitive data, personal data protection and patent protection, and in compliance with the terms and conditions set forth in this Agreement.

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

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

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

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

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

Art. 11 - Tutela della Privacy

Le Parti si impegnano a rispettare le Leggi Privacy (come di seguito definite), con particolare riferimento ai profili relativi alle modalità di trattamento dei dati, ai requisiti dei dati, alla

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

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

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

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

Article 11 - Protection of Privacy

designazione di Incaricati e Responsabili, alla custodia e alla sicurezza delle informazioni. Le Parti riconoscono che agire in piena conformità alle Leggi Privacy è una condizione essenziale per la corretta esecuzione della Sperimentazione.

L'Ente garantisce, per sé e per il Responsabile della Sperimentazione, di essere pienamente a conoscenza di tutti gli obblighi derivanti da qualsiasi normativa applicabile relativa al segreto professionale in campo medico e alla protezione dei dati personali dei pazienti, inclusi a titolo esemplificativo il Regolamento dell'Unione Europea 679/2016 e s.m.i., il D. Lgs. n. 196 del 30 Giugno 2003, integrato con le modifiche introdotte dal D.Lgs. 10 agosto 2018, n. 101 e s.m.i., i provvedimenti, le linee guida e le autorizzazioni generali del Garante per la Protezione dei Dati Personali, quali le Linee Guida per il trattamento dei dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali di cui alla Deliberazione n. 52 del 24 Luglio 2008, e l'Autorizzazione generale al trattamento dei dati genetici nella sua ultima revisione vigente (collettivamente "Leggi Privacy") e s.m.i.

Le Parti si impegnano, ciascuna per quanto di propria competenza, a mantenere la riservatezza e ad adottare ogni misura di sicurezza tecnica e organizzativa imposta dalla normativa in materia di sperimentazioni cliniche e dalle relative linee guida per proteggere i dati raccolti nell'esecuzione della Sperimentazione contro accidentali o illegittime distruzioni, accidentali perdite e danni, alterazioni, divulgazioni o accessi non autorizzati e contro ogni altra illegittima e non autorizzata forma di trattamento.

Le Parti riconoscono reciprocamente che per lo svolgimento della Sperimentazione l'Ente e il Promotore agiranno quali Titolari autonomi del trattamento, ciascuno per quanto attiene il proprio ambito di competenza.

La CRO è stata nominata dal Promotore come co Responsabile del Trattamento.

L'Ente dichiara di nominare il Responsabile del

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

The Hospital guarantees, for itself and for the Principal Investigator, to be fully aware of all the obligations deriving from any applicable legislation concerning medical professional secrecy and the protection of patients' personal data, including by way of example Regulation of European Union (EU) 2016/679 and subsequent amendments, Legislative Decree no. 196 of 30 June 2003 integrated with the changes introduced by Legislative Decree 10 August 2018, n. 101 and subsequent amendments, the provisions, guidelines and general authorizations of the Guarantor for the Protection of Personal Data, such as Guidelines for the processing of personal data in the context of clinical trials of medicinal products referred to in Resolution n. 52 of 24 July 2008, and the General Authorization to the processing of genetic data in its latest current revision (collectively "Privacy Laws") and subsequent amendments.

The Parties undertake, each for their own responsibility, to maintain confidentiality and to adopt any technical and organizational security measures imposed by legislation on clinical trials and the related guidelines to protect the data collected in the execution of the trial against accidental or illegitimate destruction, accidental loss and damage, alteration, disclosure or unauthorized access and against any other unlawful and unauthorized form of treatment.

The Parties mutually acknowledge that for the conduct of the Trial the Hospital and the Sponsor will act as autonomous Data Controllers, each for their own area of competence.

Trattamento ai sensi dell'art. 29 del D.lg. n. 196 del 30 Giugno 2003 il Responsabile della Sperimentazione per seguire tutte le attività concernenti il Trattamento dei dati relativi all'attuazione della Sperimentazione, comprese le attività di monitoraggio, accesso alla documentazione della Sperimentazione e comunicazione dei dati ai sensi della legge applicabile, compresa la comunicazione alle autorità e agli enti competenti a livello nazionale ed estero, inclusa la Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti d'America. Le Parti si impegnano affinché tutto il proprio personale coinvolto nello svolgimento della Sperimentazione e nell'esecuzione del presente Contratto rispetti le Leggi Privacy e le istruzioni del Promotore relativamente alla protezione dei dati personali, inclusi gli aspetti relativi alla sicurezza e alla confidenzialità dei dati. L'Ente consentirà alla CRO e/o al Promotore (per il tramite del Monitor incaricato) di avere accesso ai dati clinici (incluse le cartelle cliniche) e ad ogni altra informazione che possa essere rilevante per la Sperimentazione, rispettando le misure di sicurezza e la confidenzialità dei dati. L'Ente e il Responsabile della Sperimentazione si impegnano ad informare in modo chiaro e completo ogni paziente circa natura, finalità, risultati, conseguenze, rischi e modalità del trattamento dei dati personali. Tale informativa deve essere fornita prima che abbia inizio la Sperimentazione, incluse le relative fasi prodromiche e di screening. Prima dell'arruolamento del paziente, pertanto, il Responsabile della Sperimentazione o un suo delegato autorizzato, deve ottenere per iscritto il consenso informato del paziente nella forma approvata dal Comitato Etico e conforme alle indicazioni normative vigenti incluso il GDPR : (i) a partecipare alla Sperimentazione; (ii) alla comunicazione delle relative informazioni confidenziali; (iii) al trattamento dei dati personali; e (iv) al trasferimento della documentazione contenente i dati personali del

The CRO has been appointed by the Sponsor as Data Processor of the treatment.

The Hospital declares to appoint the Data Processor pursuant to art. 29 of the Legislative Decree n. 196 of 30 June 2003 the Principal Investigator to follow all activities concerning the processing of data related to the implementation of the Trial, including monitoring activities, access to the documentation of the Trial and communication of data in accordance with applicable law, including communication to national and international authorities and authorities, including the United States Food and Drug Administration (FDA).

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

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

Therefore, before enrolling the patient, the Investigator or his authorized delegate must obtain in writing the informed consent of the patient in the form approved by the Ethical Committee and in compliance with the current regulations including GDPR: (i) to participate in the trial; (ii) the communication of the related confidential information; (iii) the processing of personal data; and (iv) the transfer of documentation containing the

paziente, inclusi i dati sensibili sulla salute, alla CRO e/o al Promotore (o alle società del gruppo), alle società che collaborano a livello nazionale ed internazionale all'esecuzione di specifiche attività relative alla Sperimentazione (per es. il Laboratorio Centralizzato), alle competenti autorità e/o ad altre istituzioni, anche al di fuori della Unione Europea, in conformità alle Leggi Privacy.

Il Promotore/CRO potrà trasmettere i dati ad altre affiliate del gruppo e a terzi operanti per suo conto, anche all'estero, in paesi al di fuori dell'Unione Europea che non offrono lo stesso livello di tutela della privacy garantito in Europa. In questo caso il Promotore /CRO adotterà tutte le misure necessarie al fine di garantire un adeguato livello di tutela della privacy.

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

Art. 12 – Modifiche

Il presente Contratto costituisce l'intero accordo tra le Parti.

Il Contratto può essere modificato solo con il consenso di entrambe le Parti. Le eventuali modifiche saranno oggetto di atto integrativo al presente Contratto e decorreranno dalla data della loro sottoscrizione.

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

Art. 13 –Disciplina anti corruzione

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

Il Promotore dichiara di aver adottato attività di vigilanza e controllo ai fini del rispetto e dell'attuazione delle previsioni del D. Lgs. 8

patient's personal data, including sensitive health data, to the CRO and / or the Sponsor (or group companies), to companies that collaborate nationally and internationally for the execution of specific activities related to the experimentation (for example the Centralized Laboratory), to the competent authorities and / or to other institutions, even outside the European Union, in accordance with the Privacy Laws.

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

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

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

Article 12 - Amendments

This Agreement constitutes the entire agreement between the Parties.

The Agreement can only be amended with the consent of both Parties. Any changes will be the subject of an addendum to this Agreement and will run from the date of their subscription. The parties mutually acknowledge that the present Agreement has been negotiated in its entirety and that therefore the provisions set forth in arts. 1341 and 1342 c.c.

Article 13 – Anti-Bribery

The Hospital and the Sponsor /CRO undertake to comply with the anti-corruption legislation applicable in Italy.

giugno 2001 n. 231, nonché, in quanto applicabili e non in contrasto con la normativa vigente in Italia, i principi del Foreign Corrupt Practices Act degli Stati Uniti, e loro successive modifiche ed integrazioni. L'Ente e le sue strutture cliniche ed amministrative, si impegnano a collaborare in buona fede, nei limiti di quanto previsto dalla normativa italiana di cui sopra, con il personale ed il management del Promotore al fine di facilitare la piena e corretta attuazione degli obblighi che ne derivano e l'attuazione delle procedure operative a tal fine messe a punto dal Promotore.

Ai sensi e per gli effetti della L. n. 190 del 06 Novembre 2012 ("Legge Anticorruzione") e sue successive modificazioni, l'Ente dichiara di avere adottato il Piano Triennale per la Prevenzione della Corruzione e Trasparenza (P.T.P.C.T.), aggiornamento 2019-2021 con provvedimento n. 187 del 23/01/2019.

L'Ente si impegna a non effettuare pagamenti diretti od indiretti di denaro od altre utilità (cumulativamente "Pagamenti") ad alcun Funzionario Pubblico (come in appresso definito), e a non ricevere Pagamenti da alcun Funzionario Pubblico, ove tali Pagamenti siano finalizzati ad influenzarne le decisioni o l'attività con riferimento all'oggetto del presente accordo od ogni altro aspetto dell'attività del Promotore.

Per "Funzionario Pubblico" si intende qualsiasi persona ricompresa nella definizione di "pubblico ufficiale" di cui all'art. 357 del Codice Penale, incluse, a titolo esemplificativo e non limitativo, (i) persone che agiscano quali funzionari, impiegati o dipendenti a qualsivoglia titolo di un Governo o di un'organizzazione pubblica internazionale, o (ii) rappresentanti o funzionari di partiti politici o candidati ad incarichi politici od amministrativi pubblici.

L'Ente s'impegna ad informare immediatamente il Promotore circa ogni eventuale violazione del presente articolo di cui venga a conoscenza ed a rendere disponibile al Promotore od ai suoi incaricati tutti i dati informativi e la

The Sponsor declares that it has adopted supervisory and control activities for the purposes of compliance with and implementation of the provisions of Legislative Decree dated 8 June 2001 no. 231, as well as, as applicable and not in contrast with the legislation in force in Italy, the principles of the Foreign Corrupt Practices Act of the United States, and their subsequent amendments and additions. The Hospital and its clinical and administrative structures, undertake to cooperate in good faith, within the limits of the provisions of the Italian legislation referred to above, with the staff and management of the Sponsor in order to facilitate the full and correct implementation of the obligations that derive from this and the implementation of the operating procedures developed for this purpose by the Sponsor.

Pursuant to and for the purposes of Law no. 190 of 06 November 2012 ("Anti-corruption Law") and its subsequent amendments, the Hospital declares to have adopted the Three-year Plan for the Prevention of Corruption and Transparency (PTPCT), update 2019-2021 with provision No. 187 of 23/Jan/ 2019. The Hospital undertakes not to make direct or indirect payments of money or other benefits (cumulatively "Payments") to any Public Officials (as defined below), and not to receive Payments from any Public Officials, where such Payments are finalized to influence its decisions or activities with reference to the subject matter of this agreement or any other aspect of the activity of the Sponsor.

"Public Official" means any person included in the definition of "public official" as per art. 357 of the Penal Code, including, but not limited to, (i) persons acting as officers, clerks or employees of any Government or international public organization, or (ii) representatives or officials of political parties or candidates for political or administrative public offices.

The Hospital undertakes to immediately inform the Sponsor about any violation of this article of which it becomes aware and to make available the Sponsor

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

Art. 14 – Trasferimento diritti

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

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

Art. 15 - Oneri fiscali

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

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

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

Art. 16 - Foro competente

Il presente Contratto è disciplinato dalla legge italiana. Per ogni eventuale controversia relativa all'interpretazione e/o esecuzione del presente Contratto è competente in via esclusiva il Foro di Cagliari.

Per l'Ente

or his representatives all the information and documentation for any appropriate verification.

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

Article 14 – Transfer of right

This Contract is of a fiduciary nature and, therefore, the Hospital cannot transfer or transfer it to third parties without the prior consent of the Sponsor /CRO.

The Hospital agrees that the Sponsor CRO may transfer and / or transfer the rights and obligations received to him directly or indirectly from the signature of this Contract to his successor or to an associate company, provided that the transferee accepts all the conditions and terms of this Agreement

Article 15 - Tax charges

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

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

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

Article 16 – Jurisdiction

This Contract is governed by Italian law. For any eventual dispute related to the interpretation and / or execution of the present Contract, the Court of Cagliari has exclusive jurisdiction

<p>Dott. Paolo Cannas, Commissario Straordinario</p> <p>Firma _____</p> <p>Data _____</p> <p>p. Synteract GmbH in nome e per conto del Promotore: il Legale Rappresentante/Procuratore Martina Kroener</p> <p>Firma _____</p> <p>Data _____</p> <p>Lo Sperimentatore (presa visione e accettazione) Prof. Alessandro Zuddas</p> <p>Firma _____</p> <p>Data, _____</p>	<p>For the Hospital Dr Paolo Cannas, Extraordinary Commissioner</p> <p>Signature _____</p> <p>Date _____</p> <p>For Synteract GmbH acting in the name and on behalf of the Sponsor Its Legal Representative/Attorney Martina Kroener</p> <p>Signature _____</p> <p>Date _____</p> <p>The Investigator (for acceptance and acknowledgement) Prof. Alessandro Zuddas</p> <p>Signature _____</p> <p>Date, _____</p>
--	--

Allegato A /Annex A

Investigator Grant Estimate for
Angelini 02109 PAR01

Cost per patient-Screening-
Treatment-Follow up

Study periods / Periodi di Studio	Cost/ Costi	Screening Phase Fase di Screening		PK Phase Fase di PK			End of Study Fine studio	Costs for PK Costi PK
		Screening Visit Visita di Screening	Phone Assessment Valutazione Telefonica	V1 1st Dose 1a Dose	V2 4th Dose 4a Dose	V3 10th Dose or ETV 10a Dose o Visita Chiusura anticipata	V4 Final Examination Valutazione Finale	
Informed consent/assent <i>Consenso Informato/Assenso</i>	€ 55,91	€ 55,91						
Inclusion/exclusion criteria <i>Criteri di Inclusione ed Esclusione</i>	€ 33,74	€ 33,74		€ 33,74				
Dispense patient cards with details of IMP administration, contact details, and subsequent visit dates / <i>Distribuzione schede per il paziente (Emergenza e Trattamento)</i>	€ 69,40	x						
Diagnosis (ICD-10, DSM-5 and ICSD-3) <i>Diagnosi (ICD-10, DSM-5 e ICSD-3)</i>	€ 292,07	€ 292,07						
Sleep disturbance scale for children / <i>Scala sui disturbi del sonno per bambini</i>	€ 14,46	€ 14,46						
Information and Check of wash-out of prohibited medications / <i>Informazioni e verifica dei periodi di interruzione</i>	€ 15,42	€ 15,42		€ 15,42				
Demographics (age, gender, race) / <i>Dati demografici (età, sesso, razza)</i>	€ 24,10	€ 24,10						
Medical history / <i>Anamnesi</i>	€ 84,82	€ 84,82						
Prior medications / <i>Trattamenti Precedenti</i>	€ 15,42	€ 15,42						
Concomitant medications / <i>Trattamenti Concomitanti</i>	€ 15,42	€ 15,42		€ 15,42	€ 15,42	€ 15,42	€ 15,42	
Height / <i>Altezza</i>	€ 19,28	€ 19,28						
Body weight / <i>Peso</i>	€ 19,28	x		€ 19,28	€ 19,28	€ 19,28	€ 19,28	
Vital signs (blood pressure, heart rate and body temperature) / <i>Segni Vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca e temperatura corporea)</i>	€ 19,28	x		x	x	x	x	
Physical examination / <i>Esame Obiettivo</i>	€ 77,11 or € 62,65	€ 77,11		€ 62,65	€ 62,65	€ 62,65	€ 62,65	
12-lead ECG / <i>ECG 12 derivazioni</i>	€ 61,69	€ 61,69		€ 61,69	€ 61,69	€ 61,69	€ 61,69	
Blood sample for clinical safety (haematology and chemistry) / <i>Raccolta campioni di sangue (ematologia e biochimica)</i>	€ 5,05	€ 5,05				€ 5,05	€ 5,05	
Serum Pregnancy test for female of childbearing potential only / <i>Test di gravidanza su siero in adolescent in età fertile</i>	€ 24,10	€ 24,10						
Urine pregnancy test for female of childbearing potential only / <i>Test di gravidanza su urine in adolescent in età fertile</i>	€ 11,57			€ 11,57	€ 11,57	€ 11,57		

Urine sample for urinalysis / <i>Campione per analisi urine</i>	€ 8,68	€ 8,68				€ 8,68	€ 8,68	
Urine sample for drug screen (only adolescents) / <i>Campione Urine per dosaggio sostanze stupefacenti (solo adolescenti)</i>	€ 28,92	€ 28,92		€ 28,92	€ 28,92	€ 28,92		
Alcohol breath test (only adolescents) / <i>Alcohol Test (solo adolescenti)</i>	€ 11,57	€ 11,57		€ 11,57	€ 11,57	€ 11,57		
Instruction and demonstration on use of the actigraphy device / <i>Istruzioni e dimostrazione uso actigrafo</i>	€ 24,10	€ 24,10						
Check for correctness and well-functioning of actigraphy device / <i>Verifica buon funzionamento actigrafo</i>	€ 4,82			€ 4,82	€ 4,82	€ 4,82		
Check of actigraphy device use (at least 7 days for familiarization) / <i>Verifica dell'uso dell'actigrafo ((almeno 7 giorni per la familiarizzazione)</i>	€ 9,64		€ 9,64					
Actigraphy recording / <i>Registrazioni actigrafo</i>	€ 0,00	€ 0,00		€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00		
Randomization and information about posology and way of administration/ Assignment to PK sampling time/visits / <i>Randomizzazione e informazioni sulla posologia sulle modalità di somministrazione / Assegnazione allo schema di raccolta dei campioni PK (tempi e visita)</i>	€ 18,31			€ 18,31				
Dispense IMP / <i>Dispensazione farmaco IMP</i>	€ 19,28			€ 19,28				
Return IMP / <i>Restituzione Farmaco IMP</i>	€ 19,28				€ 19,28	€ 19,28		
Return actigraphy device and download of data / <i>Actigrafo e scarico dati</i>	€ 28,92					€ 28,92		
Diary (dispensation and training) / <i>Diari distribuzione e training</i>	€ 62,65	€ 62,65						
Diary check / <i>Controllo del diario</i>	€ 28,92			€ 28,92	€ 28,92	€ 28,92	€ 28,92	
Return Diary / <i>Restituzione diario</i>	€ 14,46						€ 16,39	
Adverse events / <i>Eventi Avversi</i>	€ 16,39			€ 16,39	€ 16,39	€ 16,39	€ 16,39	
Schedule appointments for all subsequent visits / <i>Pianificazione visite successive</i>	€ 69,40	x						
PK blood storage at -70°C / <i>Conservazione campioni di PK</i>	€ 0,00			€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00		
Nurse time to enter questionnaire information in EDC / <i>Tempo per inserimento dati questionario</i>	€ 51,09	€ 51,09						
Study Coordinator time to enter Diary into EDC / <i>Tempo per inserimento dati diario</i>	€ 22,19			€ 44,37	€ 44,37	€ 44,37	€ 44,37	
Drug administrator fees / <i>Compenso per Drug Administrator</i>	€ 85,79	€ 85,79	€ 85,79	€ 85,79	€ 85,79	€ 85,79	€ 85,79	
ECG reading / <i>Lettura ECG</i>	€ 76,15	€ 76,15		€ 76,15	€ 76,15	€ 76,15	€ 76,15	
Study Nurse / <i>Infermiera dello studio</i>	€ 51,09	€ 51,09	€ 51,09	€ 51,09	€ 51,09	€ 51,09	€ 51,09	
Investigator Fee / <i>Compenso per lo Sperimentatore</i>	€ 121,45	€ 121,45	€ 121,45	€ 121,45	€ 121,45	€ 121,45	€ 121,45	
Study Coordinator / <i>Study Coordinator</i>	€ 69,40	€ 69,40	€ 69,40	€ 69,40	€ 69,40	€ 69,40	€ 69,40	
Costs for PK:PK blood sampling - total of 5 sampling from V1 to V3 according to PK group / <i>costo raccolta campione di PK</i>	€ 2,89							€ 14,45
Costs for PK: Admission to clinic (discharge subsequent day) - done at V1 or V2, and V3 / <i>Costo ricovero a V1 o V2 e V3</i>	€ 508,95							€ 1.017,90

Costs for PK: Intravenous catheter (as soon as possible after admission) / costo uso catetere intravenoso	€ 56,87							€ 113,74
Subtotal per visit / Sub totale per visita		€ 1.329,48	€ 337,38	€ 796,24	€ 728,77	€ 771,41	€ 682,72	€ 1.146,09
Institutional grant (25% overhead) / Contributo Istituzionale (25% spese generali)		€ 332,37	€ 84,35	€ 199,06	€ 182,19	€ 192,85	€ 170,68	€ 286,52
Total per visit / Totale per visita		€ 1.661,85	€ 421,73	€ 995,30	€ 910,96	€ 964,27	€ 853,40	€ 1.432,61

Total Cost per Patient (complete)	€ 7.240,12
Screen Fail Cost per Patient (at Screening)	€ 1.661,85

€ 7.240,12