AO Brotzu

Deliberazione 685

Adottata dal DIRETTORE GENERALE in data 26 MAR. 2018

OGGETTO: Autorizzazione dello studio dal titolo: "SOFIA: Sicurezza di Ovaleap® (follitropina alfa) nelle donne non fertili che si sottopongono a superovulazione per le tecniche di riproduzione assistita. Uno studio di coorte osservazionale, internazionale, prospettico, di confronto, non interventistico". Codice Protocollo: SOFIA. Responsabile: Dott.ssa Maria Carla Monni. Promotore: Teva Branded Pharmaceutical Products R&D (TEVA) CRO: PRA Health Service. S.C.: Ginecologia e Ostetricia. P.O.: A. Cao.

Pubblicata all'Albo Pretorio dell'Azienda a partire da 26 MAR. 2018 per 15 giorni consecutivi e posta a disposizione per la consultazione

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO

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

SU proposta della Direzione Sanitaria Aziendale

PREMESSO che con Deliberazione n. 688 del 09/08/2017 della Direzione Generale dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari è stato istituito il Comitato Etico Indipendente;

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

VISTO l'allegato n. 2.8 al verbale n. 02 della riunione del Comitato Etico del 24/01/2018, del quale si allega copia al presente atto per farne parte integrante e sostanziale, di approvazione con prescrizioni dello studio;

VISTO l'allegato n. 2.37 al verbale della riunione del Comitato Etico del 21/02/2018, del quale si allega copia al presente atto per farne parte integrante e sostanziale, di presa d'atto di adempimento delle richieste con definitiva approvazione dello studio;

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

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

RITENUTO di dover autorizzare lo studio indicato in oggetto;

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

D E L I B E R A

Per le motivazioni espresse in premessa:

M.M.

AO Brotzu

segue deliberazione n. 685 del 26 MAR. 2018

- di provvedere all'autorizzazione dello studio dal titolo: "SOFIA: Sicurezza di Ovaleap® (follitropina alfa) nelle donne non fertili che si sottopongono a superovulazione per le tecniche di riproduzione assistita. Uno studio di coorte osservazionale, internazionale, prospettico, di confronto, non interventistico". Codice Protocollo: SOFIA. Responsabile: Dott.ssa Maria Carla Monni. Promotore: Teva Branded Pharmaceutical Products R&D (TEVA) CRO: PRA Health Service. S.C.: Ginecologia e Ostetricia. P.O.: A. Cao;

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

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

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO
Dott.ssa Laura Balata

IL DIRETTORE SANITARIO
Dott. Vinicio Atzeni

IL DIRETTORE GENERALE
Dott.ssa Graziella Pintus

Dir. Medico M. Murgia M.M.
Ass. Amm.vo D. Asara

AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

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

CAGLIARI, 26/01/2018 PROT. PG/2018/1264

ALLEGATO N° 2.8
al VERBALE N.02 della Riunione del 24 gennaio 2018

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

Il giorno **24 gennaio 2018** alle ore **16,00** presso l'**Aula della Direzione Medica del P.O. San Giovanni di Dio** di Cagliari si è riunito il Comitato Etico Indipendente dell'Azienda Ospedaliero di Cagliari per esprimere il proprio parere etico motivato sulla richiesta all'ordine del giorno dal titolo:

SOFIA: Sicurezza di Ovaleap® (follitropina alfa) nelle donne non fertili che si sottopongono a superovulazione per le tecniche di riproduzione assistita. Uno studio di coorte osservazionale, internazionale, prospettico, di confronto, non interventistico.
Codice protocollo: **SOFIA**
Responsabile della Sperimentazione: **Dott.ssa Maria Carla Monni**
Reparto di Sperimentazione: **Ginecologia e Ostetricia**
Presidio Ospedaliero: **Microcitemico**
Promotore/Sponsor: **Teva Branded Pharmaceutical Products R&D (TEVA)** (CRO: **PRA Health Service)**
Azienda di appartenenza: **AOB Cagliari**

Verificata
la presenza del numero legale come da foglio firma allegato

Valutati i seguenti documenti:

1. Protocollo dello studio, versione 4.0 datata 27 ottobre 2016
2. Sinossi dello studio basata sul protocollo, versione 1.0 datata 1 novembre 2016
3. Elenco di centri potenziali per la partecipazione allo studio nel paese - Versione 6.0 01 Agosto 2017
4. Verbale del Parere del Centro Coordinatore IRCCS S. Raffaele – Approvazione 09 Marzo 2017
5. Foglio Informativo e Modulo per il consenso informato compreso di consenso al trattamento dei dati personali come da Linee Guida della Privacy 24/07/2008 specifico per l'Italia – Versione 1.1 datata 28 Febbraio 2017 (italiano)
6. Lettera al Medico di fiducia, versione 1.0 datata 15 Marzo 2017
7. Scheda raccolta dati (Case Report Form), Versione 2.0 datata 22 Gennaio 2017
8. Dichiarazione sulla Natura Osservazionale dello studio, datata 16 Gennaio 2017
9. Lettera di Delega Teva-PRA, datata 14 Novembre 2016
10. Notifica AIFA Nuovo studio osservazionale, datata 16 Gennaio 2017
11. Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di Ovaleap® (versione di 09 Marzo 2017)
12. Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di Gonal-f® (versione di Aprile 2014)
13. Curriculum Vitae dell'Investigatore Principale Dott.ssa Maria Carla Monni 19 Aprile 2017
14. Appendice 15 – Modello Dichiarazione Pubblica Conflitti di Interessi dello Sperimentatore datato 05 Maggio 2017
15. Allegato M – Esami Clinico-laboratoristici, strumentali e trattamenti extraroutinari firmato 05 Maggio 2017

16. Allegato 1 – Scheda Informativa per la richiesta di Parere firmataMonni 05 Maggio 2017
17. Ricevuta di pagamento a titolo di rimborso spese di gestione 04 Maggio 2017 e fattura pagamento 26 Giugno 2017
18. Bozza di proposta economica e budget Versione del 03 Maggio 2017
19. Rapporto di valutazione EMA/CHMP/41467 del 31 Luglio 2013

VERIFICATA

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

CONSTATATO CHE

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

SI APPROVA CON PRESCRIZIONI

la richiesta in oggetto

Si richiede:

- Si chiede di fornire la autorizzazione della direzione sanitaria
- ICF p. 6/6: "Acconsento alla registrazione in forma pseudo-anonima dei miei dati sanitari e personali"; "acconsento alla registrazione, all'elaborazione e alla conservazione in formato pseudo-anonimo". Si chiede di sostituire *pseudo-anonima* con *anonima.*

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

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

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

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

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

Il Presidente
Prof. Ernesto d'Aloja

AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

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

FOGLIO FIRME RIUNIONE COMITATO ETICO
24 gennaio 2018

COMPONENTI EFFETTIVI DEL COMITATO ETICO

Nominativo	*Qualifica*	*Firma*
Prof. Ernesto d'Aloja	PRESIDENTE - Esperto in materia giuridica e assicurativa, medico legale	
Dott. Sandro Loche	VICE PRESIDENTE - Pediatra	
Dott.ssa Maria Luisa Casano	Rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti	
Dott.ssa Caterina Chillotti	Farmacologo	
Dott.Gianluca Erre	Clinico	IN VIDEOCONFERENZA
Dott.ssa Wanda Lai	Farmacista del SSR	
Dott. Maurizio Marcias	Componente ATS	
Dott.ssa Marina Mastio	Rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alle sperimentazioni	
Dott. Maurizio Melis	Clinico	
Dott. Luigi Minerba	Biostatistico	
Dott. Mario Costante Oppes	Esperto in bioetica	IN VIDEOCONFERENZA
Dott.ssa Monica Pedron	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOU Cagliari (*in relazione* agli studi svolti nella AOU Cagliari)	
Dott.ssa Michela Pellecchia	Farmacista del SSR	
Dott. Francesco Scarpa	Medico di medicina generale	
Prof. Mario Scartozzi	Clinico	
Dott. Paolo Serra	Esperto di dispositivi medici	

DIRETTORI SANITARI

Dott. Franco Bandiera	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOU di Sassari (*in relazione* agli studi svolti nella AOUSS)	IN VIDEOCONFERENZA
Dott.ssa Marinella Spissu	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOB di Cagliari (*in relazione* agli studi svolti nella AOB)	

ESPERTI

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

Segreteria Tecnico-Scientifica C.E.I.

Dott.ssa Caterina Chillotti	Farmacologa - responsabile Segreteria	
Dott.ssa Laura Scanu	Segretario verbalizzante	

Il Presidente
Prof. Ernesto d'Aloja

AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

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

ALLEGATO AL VERBALE N° 02
DEL 24/01/2018

DICHIARAZIONE

Il sottoscritto FRANCESCO BANDIERA 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 24/01/2018

Il Componente del Comitato Etico Indipendente

AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

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

ALLEGATO AL VERBALE N° 02
DEL 24/01/2018

DICHIARAZIONE

Il sottoscritto MARIO COSTANTE DAPES 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 24/01/2018

Il Componente del
Comitato Etico Indipendente

AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

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

ALLEGATO AL VERBALE N° 02
DEL 24/01/2018

DICHIARAZIONE

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

Luogo e data SASSARI, 24.01.18

Il Componente del
Comitato Etico Indipendente

AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

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

2.37
Riunione del 21/02/2018

Prot. PG/2018/2706 **Cagliari, 22/02/2018**

Oggetto: presa d'atto.

2.37) Riesame dello studio dal titolo: **SOFIA: Sicurezza di Ovaleap® (follitropina alfa) nelle donne non fertili che si sottopongono a superovulazione per le tecniche di riproduzione assistita. Uno studio di coorte osservazionale, internazionale, prospettico, di confronto, non interventistico.**
Codice protocollo: **SOFIA**
Responsabile della Sperimentazione: **Dott.ssa Maria Carla Monni**
Reparto di Sperimentazione: **Ginecologia e Ostetricia**
Presidio Ospedaliero: **Microcitemico**
Promotore/Sponsor: **Teva Branded Pharmaceutical Products R&D (TEVA)** (CRO: **PRA Health Service)**
Azienda di appartenenza: **AOB Cagliari**
Già discusso e sospeso con prescrizioni al punto 2.8 dell'o.d.g. della riunione del 24/01/2018.

Le richieste formulate dal Comitato Etico nella riunione del 24/01/2018, sono state adempiute tramite l'invio della seguente documentazione:

- email del 01/02/2018
- Approvazione Direzione sanitaria del 24/08/2017
- Foglio informativo e modulo di consenso informato versione 1.0 del 01/02/2017 modificato per Cagliari versione clean + track

01/02/2018

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

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

Il Presidente
Prof. Ernesto d'Aloja

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

AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

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

FOGLIO FIRME RIUNIONE COMITATO ETICO
21 febbraio 2018

COMPONENTI EFFETTIVI DEL COMITATO ETICO

Nominativo	*Qualifica*	*Firma*
Prof. Ernesto d'Aloja	PRESIDENTE - Esperto in materia giuridica e assicurativa, medico legale	
Dott. Sandro Loche	VICE PRESIDENTE - Pediatra	assente
Dott.ssa Maria Luisa Casano	Rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti	
Dott.ssa Caterina Chillotti	Farmacologo	
Dott.Gianluca Erre	Clinico	in videoconferenza
Dott.ssa Wanda Lai	Farmacista del SSR	
Dott. Maurizio Marcias	Componente ATS	assente
Dott.ssa Marina Mastio	Rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alle sperimentazioni	
Dott. Maurizio Melis	Clinico	
Dott. Luigi Minerba	Biostatistico	
Dott. Mario Costante Oppes	Esperto in bioetica	in videoconferenza
Dott.ssa Monica Pedron	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOU Cagliari (*in relazione* agli studi svolti nella AOU Cagliari)	
Dott.ssa Michela Pellecchia	Farmacista del SSR	
Dott. Francesco Scarpa	Medico di medicina generale	
Prof. Mario Scartozzi	Clinico	
Dott. Paolo Serra	Esperto di dispositivi medici	

DIRETTORI SANITARI

Dott. Franco Bandiera	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOU di Sassari (*in relazione* agli studi svolti nella AOUSS)	assente giustificato
Dott.ssa Marinella Spissu	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOB di Cagliari (*in relazione* agli studi svolti nella AOB)	

ESPERTI

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

Segreteria Tecnico-Scientifica C.E.I.

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

Il Presidente
Prof. Ernesto d'Aloja

AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

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

ALLEGATO AL VERBALE N° 06
DEL 21/02/2018

DICHIARAZIONE

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

Luogo e data SASSARI, 21/02/2018

Il Componente del
Comitato Etico Indipendente

AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

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

ALLEGATO AL VERBALE N° 06
DEL 21/02/2018

DICHIARAZIONE

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

Luogo e data SASSARI, 21.02.2018

Il Componente del
Comitato Etico Indipendente

ACCORDO DI SPERIMENTAZIONE CLINICA	AGREEMENT FOR CONDUCT OF NON-INTERVENTIONAL STUDY
Il presente **ACCORDO DI SPERIMENTAZIONE CLINICA** (l'"Accordo") entra in vigore il giorno dell'ultima sottoscrizione (la "Data di decorrenza") ed è stipulato da e tra	This **AGREEMENT** (the "Agreement") is effective on the date of the last signature (the "Effective Date"), and is stipulated by and between:
PHARMACEUTICAL RESEARCH ASSOCIATES ITALY S.R.L. con sede legale in Via Borgogna 8, 20122 Milano, Italia, P.I. n. 03977990963, in persona del Legale Rappresentante Dr. Ferdinando Viganò ("PRA" o "CRO") che agisce come contraente indipendente per TEVA BRANDED PHARMACEUTICAL PRODUCTS R&D, Inc., con sede legale a 41 Moores Road, Frazer, Pennsylvania, 19355 USA (lo "Sponsor"), avente quale proprio rappresentate legale in Europa Teva B.V., società organizzata ed esistente in virtù del diritto dell'Olanda, avente sede legale in Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Olanda, titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Ovaleap (EMEA/H/C/002608)	**PHARMACEUTICAL RESEARCH ASSOCIATES ITALY S.R.L.,** located at Via Borgogna 8, 20122 Milano, Italia, VAT code 03977990963, represented by Dr. Ferdinando Viganò ("PRA" or "CRO") acting as an independent contractor for Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. with registered offices at 41 Moores Road, Frazer, Pennsylvania 19355, United States of America (the "Sponsor"), legally represented in Europe by Teva B.V., a company organised and existing pursuant to the laws of The Netherlands with its registered offices at Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Netherlands, the Marketing Authorisation Holder for Ovaleap (EMEA/H/C/002608)
E	AND
AZIENDA OSPEDALIERA BROTZU con sede presso piazzale A.Ricchi 1- 09121 Cagliari, P.I. n. 02315520920, rappresentato dal Direttore Generale Dr.ssa Graziella Pintus, domiciliato per la carica presso l'Azienda Ospedaliera Brotzu (l'"Istituto" o "Centro")	**AZIENDA OSPEDALIERA BROTZU** located at piazzale Ricchi - 09034 Cagliari, Italy, VAT code 02315520920, represented by the General Director Dr. Graziella Pintus domiciled for the purposes of their office, at Azienda Ospedaliera Brotzu (the "Institution" or "Site")
*** *** ***	*** *** ***
La Dott.ssa Maria Carla Monni, un dipendente dell'Istituto, svolgerà le funzioni di sperimentatore principale ("Sperimentatore") dello Studio secondo quanto definito di seguito.	Dr. Maria Carla Monni, an employee of the Institution will act as the principal investigator ("Investigator") of the study as specified below.
1. SPECIFICHE DEL LAVORO.	**1. STATEMENT OF WORK.**
(a) L'Istituto consentirà allo Sperimentatore di condurre lo studio osservazionale dal titolo	(a) The Institution will allow the Investigator to

"*SOFIA: sicurezza di ovaleap (follitropina alfa) nelle donne non fertili che si sottopongono a superovulazione per le tecniche di riproduzione assistita. uno studio internazionale, prospettico, non interventistico, osservazionale di coorte comparativo*" (lo "Studio"), in accordo con (i) il protocollo numero XM17-WH-50005, (il "Protocollo"), le cui disposizioni sono ivi integrate nel presente accordo come riferimento, e (ii) tutte le leggi e normative applicabili, inclusi gli standard di buona pratica clinica generalmente accettati, (iii) Protocollo, (iv) la Dichiarazione di Helsinki del 1964 e sue modificazioni (v) tutte le leggi, le regole e le normative applicabili comprese ma non limitate a quelle che disciplinano lo svolgimento dello Studio, (vi) l'approvazione del comitato etico. L'Istituto non potrà riassegnare lo svolgimento dello Studio ad un altro sperimentatore senza l'espresso consenso scritto di PRA. Se lo Sperimentatore non è in grado di esercitare le funzioni previste dal presente Accordo, l'Istituto dovrà informare tempestivamente PRA per iscritto. In assenza di un sostituto reciprocamente accettabile, il presente Accordo può essere risolto da PRA.	conduct the observational study entitled "*SOFIA: Safety of Ovaleap® (Follitropin alfa) in Infertile Women Undergoing Superovulation for Assisted Reproductive Technologies. A Multi-National, Comparative, Prospective, Non-Interventional, Observational Cohort Study*" (the "Study"), in strict compliance with (i) protocol number XM17-WH-50005 (the "Protocol"), the provisions of which are incorporated herein by reference, and (ii) all applicable laws and regulations, including generally accepted standards of good clinical practice, (iii) the Protocol, (iv) the Declaration of Helsinki of 1964, as amended (v) all applicable laws, rules and regulations including, but not limited to, those governing the conduct of the Study and (vi) the approval of the Ethical Committee. The Institution shall not reassign the conduct of the Study to another investigator without PRA's express written consent. If the Investigator is unable to perform the duties required by this Agreement, the Institution shall promptly notify PRA in writing. If a mutually acceptable replacement is not available, this Agreement may be terminated by PRA.
(b) L'Istituto dovrà fornire le risorse e le attrezzature adeguate in modo tale che lo Sperimentatore possa svolgere lo Studio in maniera efficiente e tempestiva, nonché secondo i termini stabiliti dal presente Accordo. L'Istituto dovrà garantire che tutti i soggetti, adeguatamente istruiti e qualificati, contribuiranno allo svolgimento dello Studio. È responsabilità dell'Istituto garantire che tutto il personale che parteciperà allo Studio ("Team dello studio") rispetti i termini del presente Accordo, fatta eccezione per il personale di PRA o dello Sponsor.	(b) The Institution shall provide appropriate resources and facilities so the Investigator can conduct the Study in a timely and professional manner and according to the terms of this Agreement. The Site shall ensure that only individuals who are appropriately trained and qualified will assist in conducting the Study. The Site is responsible for ensuring that all personnel participating in the Study ("Study Site Team Participants") comply with the terms of this Agreement, excluding personnel supplied by PRA or Sponsor.
2. PAGAMENTO.	**2. PAYMENT.**
(a) PRA provvederà al pagamento dell'Istituto in conformità al Budget e ai Termini di	(a) PRA will pay the Institution according to the Budget & Payment Terms attached hereto as

pagamento allegati al presente accordo in Allegato A. L'Istituto consegnerà a PRA tutte le necessarie dichiarazioni fiscali prima che sia effettuato qualsiasi pagamento. L'Istituto compilerà e restituirà a PRA il modulo relativo ai pagamenti, condizione necessaria per ricevere pagamenti ai fini del presente Accordo.	Exhibit A. The Institution shall submit to PRA all necessary tax forms before any payment is made hereunder. Institution will complete and return a supplier information form to PRA as a precondition to receiving payments under this Agreement.
(b) L'Istituto dichiara che le decisioni relative alla tutela della salute dei singoli pazienti non saranno in alcun modo influenzate dai compensi ricevuti ai sensi del presente accordo e che tali compensi non superano l'equo valore di mercato dei servizi forniti ai sensi del presente Accordo e che i pagamenti non sono corrisposti al fine di indurre l'acquisto, l'uso o la prescrizione di qualsiasi farmaco, dispositivo o prodotto.	(b) The Institution agrees that clinical care decisions for individual patients will not be affected by the compensation received under this Agreement, that such compensation shall not exceed the fair market value of the services provided under this Agreement, and that payments are not provided as an inducement to purchase, use, or prescribe any drugs, devices, or products.
(c) Se PRA o lo Sponsor forniscono prodotti o oggetti non addebitati all'Istituto per lo Studio in oggetto, l'Istituto dichiara che non metterà a carico di alcun paziente, assicuratore, entità governativa o altra terza parte, tale prodotto o oggetto. L'Istituto dichiara che non metterà a carico di alcun paziente, assicuratore, entità governativa alcuna visita, trattamento, servizio o spesa relativa allo Studio per cui abbia già ricevuto un compenso da parte di PRA o dello Sponsor o che non sono parte dell'offerta assistenziale normalmente garantita ai pazienti.	(c) If PRA or the Sponsor provides any products or items at no charge to the Site for use in the Study, Institution agrees that they will not bill any patient, insurer, government entity, or any other third party for such products or items. Institution agrees that they will not bill any patient, insurer, government entity for any visits, treatments, services, or expenses incurred during the Study for which they have received compensation from PRA or Sponsor, or which are not part of the ordinary care they would normally provide the patient.
3. <u>ARCHIVIAZIONE, RELAZIONI, ACCESSO.</u>	**3. <u>RECORDKEEPING, AUDIT & INSPECTION.</u>**
(a) Lo Sperimentatore e l'Istituto conserveranno in modo appropriato e curato i documenti delle prestazioni relative a tutte le procedure richieste dal protocollo, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, documenti di natura scritta, registri medici, cartelle relative ai singoli partecipanti allo studio,	(a) Investigator and Institution will maintain adequate and accurate records relating to the performance of all required Protocol procedures, including but not limited to, written source documents, medical records, charts pertaining to individual patients participating in the Study, "Case Report

"Case Report Forms" ("**CRFs**"), registri amministrativi, appunti, report e dati. L'Istituto conserverà questi documenti per la durata di (i) sette (7) anni dalla notifica dello Sponsor all'Istituto circa la interruzione o il completamento dello Studio. Nel corso di questi 7 anni l'Istituto notificherà allo sponsor eventuali perdite o distruzioni accidentali di qualunque documento dello Studio. Trascorsi 7 anni dal completamento dello Studio, o anche prima in caso di chiusura o venir meno del centro, lo Sponsor potrà organizzare una appropriata archiviazione o distruzione, inclusa la richiesta all'Istituto di consegnare i documenti allo Sponsor a spese di quest'ultimo.	Forms" ("**CRFs**"), accounting records, notes, reports, and data. The Institution will retain these documents for a period of (i) seven (7) years after the Sponsor has notified the Institution that the Study has been discontinued or completed. During these seven years, the Institution shall notify Sponsor of any accidental loss or destruction of any Study records. After 7 years from Study completion, or earlier in the case of the Institution closing or going out of business, Sponsor may make arrangements for appropriate archival or disposition, including requiring that the Institution deliver such records to Sponsor at Sponsor's expense.
(b) I rappresentanti autorizzati dello Sponsor e/o di PRA hanno il diritto, durante l'esecuzione dello Studio e dopo la sua interruzione, dietro ragionevole preavviso e durante il normale orario di lavoro, a: (i) controllare ed esaminare le attrezzature del Centro necessarie per lo svolgimento dello Studio; (ii) revisionare tutti i dati, i documenti e i prodotti d'uso (comprese parti della documentazione sanitaria dei Pazienti, per tutti i pazienti partecipanti allo Studio) relativi allo Studio e, se necessario, realizzare delle copie di tali dati, documenti e prodotti d'uso, a condizione che tali copie non includano alcuna informazione per l'identificazione individuale non autorizzata di un soggetto partecipante allo Studio; (iii) fornire informazioni e istruzioni sull'esecuzione dello Studio; e (iv) valutare e/o confermare che lo Studio viene condotto dal Centro in conformità agli standard di legge. Il Centro dovrà conservare interamente e in maniera accurata tutti i documenti relativi allo Studio in conformità all'ICH GCP per tutto il periodo necessario secondo le leggi e le normative applicabili. Lo Sponsor conserverà i diritti descritti nella presente sezione (a) dopo l'interruzione dello Studio presso l'Istituto, per i 7 anni previsti per legge.	(b) Authorized representatives of Sponsor and/or PRA have the right during the performance of the Study and after the termination of the Study, upon reasonable advance notice, and during regular business hours, to: (i) audit and examine the Site's facilities required for performance of the Study; (ii) review all data, records and work products (including portions of other Patient records for all patients in the Study) relating to the Study, and if necessary, make copies of such data, records and work products, provided such copies do not include any unauthorized individually-identifiable information of a Study Patient; (iii) provide information and instructions on the execution of the Study; and (iv) assess and/or confirm that the Study is being conducted by the Site in accordance with the standards agreed upon herein. The Site shall maintain complete and accurate records relating to the Study, and shall retain all such records resulting from the Study in accordance with ICH GCP for the time required by applicable laws and regulations. The Sponsor will retain the rights described in this section (a) after the termination of the Study at the Institution, for the following 7 years as indicated by law.

(c) Il Centro informerà tempestivamente lo Sponsor e PRA in caso di eventuali comunicazioni, da parte di autorità competenti, all'Istituto o allo Sperimentatore circa un'ispezione in programma relativa allo Studio. Il Centro consentirà a rappresentanti autorizzati di PRA e/o Sponsor di essere presenti durante tale ispezione e fornirà a Sponsor e PRA, quando possibile e nel rispetto di tutte le leggi e le normative applicabili, copie di eventuali documenti consegnati a un ispettore relativi allo Studio, copie di comunicazioni scritte ricevute a seguito di tale ispezione e un riepilogo dei risultati unitamente a una relazione dell'ispezione. Istituto e Sperimentatore concordano che, durante un'ispezione eseguita da un'autorità competente relativa allo Studio, non verranno divulgate informazioni e materiali relativi allo Studio che non è necessario vengano divulgati senza il precedente consenso scritto di PRA.

4. RISERVATEZZA.

Il Protocollo, il Farmaco sperimentale, le CRF e tutte le informazioni, i dati, le relazioni o i documenti, divulgati a o generati dal Centro o da un membro qualunque del Team dello studio relativi al lavoro svolto secondo il presente Accordo (diversi dalle cartelle cliniche dei Pazienti) o che sono in altro modo correlati a tale Studio ("Informazioni riservate") appartengono allo Sponsor e non dovranno essere divulgati dal Centro o dai membri del Team dello studio ad alcun terzo né essere utilizzati con fini diversi da quelli relativi allo svolgimento dello Studio senza il preventivo consenso scritto dello Sponsor, per un periodo di quindici (15) anni dalla data di conclusione dello studio. Gli obblighi di riservatezza di cui sopra non si applicano nella misura in cui le Informazioni riservate:

(a) siano o diventino, per motivi indipendenti dalla volontà del Centro, di dominio pubblico;

(c) The Site will promptly notify Sponsor and PRA if any regulatory authority notifies the Institution or Investigator of a planned inspection relating to the Study, and will promptly forward to Sponsor and PRA, if possible and compliant with all applicable laws and regulations, any written communication or documentation relating to the Study received or given as a result of such inspection. The Site shall permit PRA and/or Sponsor representatives to be present during any such inspection and will provide Sponsor and PRA copies of any documents provided to any inspector that relate to the Study, copies of any written communication received as a result of such inspection, and a summary of the findings together with an inspection report. The Institution and Investigator agree that, during an inspection by a competent authority concerning the Study it will not disclose information and materials relating to the Study that are not required to be disclosed without the prior written consent of PRA.

4. CONFIDENTIALITY.

The Protocol, Study Drug(s), the CRFs and any and all information, data, reports or documents, disclosed to or generated by the Site or any Study Site Team Participants relating to the work conducted according to this Agreement (differing from the Patient clinical records) or that in some other way relate to this Study ("Confidential Information") belong to Sponsor and shall not be disclosed by the Site or any Study Site Team Participants to any third party or be used for any purpose other than the performance of the Study without the prior written consent of Sponsor, during a period of fifteen (15) years after the study termination date. The aforementioned confidentiality obligations shall not apply to Confidential Information:

(a) that is or becomes, through no fault of the Site, part of the public knowledge;

(b) fossero già legalmente in possesso del Centro, previa dimostrazione di quest'ultimo, alla data di divulgazione al Centro, nonché non ancora soggette a obblighi di riservatezza;

(c) vengano acquisite dal Centro da parte di terzi senza restrizioni sulla divulgazione; oppure

(d) siano sviluppate dal Centro indipendentemente, senza l'uso o il beneficio delle stesse, come comprovato dai documenti scritti competenti; oppure

(e) la legge richieda al Centro la divulgazione, a condizione che il Centro comunichi prontamente allo Sponsor tale richiesta prima della divulgazione, in modo da consentire allo Sponsor di opporsi alla richiesta o chiedere un ordine giudiziale.

Divulgazioni autorizzate. Gli obblighi di non divulgazione e non utilizzo delle Informazioni riservate non dovranno essere applicati nella misura in cui la legge obblighi il Centro a divulgare tali Informazioni riservate, a condizione che il Centro informi tempestivamente lo Sponsor di tale requisito prima della divulgazione, per consentirgli la ragionevole opportunità di opporsi al suddetto requisito o per cercare di ottenere un provvedimento cautelare. La presente Sezione non limita i diritti o gli obblighi del Centro di cui alla sezione relativa alle Invenzioni.

5. PUBBLICAZIONE

Lo Studio fa parte di uno studio multicentrico, pertanto pubblicazione, presentazione o divulgazione pubblica dei risultati dello Studio condotto presso il Centro non potranno essere pubblicati fino alla prima pubblicazione multicentrica da parte dello Sponsor. Nel caso in cui la pubblicazione multicentrica non avvenisse entro diciotto (18) mesi dal completamento o dalla conclusione dello Studio presso tutti i centri, e in caso di ricezione di tutti i dati e chiusura del database dello Studio, il Centro avrà il diritto di pubblicare, presentare o altrimenti divulgare i propri risultati dello Studio, previo consenso scritto dello Sponsor e secondo quanto stabilito dai seguenti requisiti di preavviso. Prima di inviare o proporre un testo per la

(b) that the Site can demonstrate was already lawfully in the Site's possession on the date of disclosure to the Site, and not subject to prior confidentiality obligations;

(c) acquired by the Site from any third party without restrictions on disclosure;

(d) that the Site developed independently, without the use or benefit of Confidential Information hereunder, as evidenced by competent written records; or

(e) which the Site is required by law to disclose, provided the Site promptly notifies Sponsor of such a requirement prior to disclosure to allow Sponsor the opportunity to oppose the requirement or seek an appropriate protective order.

Permitted Disclosures. The Site's obligations of non-disclosure and non-use of Confidential Information shall not apply to the extent the Site is required by law to disclose Confidential Information, provided the Site promptly notifies Sponsor of such a requirement prior to disclosure to allow Sponsor the reasonable opportunity to oppose the requirement or seek an appropriate protective order. This Section does not limit the Site's rights or obligations under Section about Inventions.

5. PUBLICATION.

The Study is part of a multi-site study, and publication, presentation or public disclosure of the results of the Study conducted at the Site shall not be made before the first multi-site publication by Sponsor. If there is no multi-site publication within eighteen (18) months after the Study has been completed or terminated at all Study sites, and all data has been received and Study database has been locked, the Site shall have the right to publish, present or otherwise publicly disclose its results from the Study, upon prior written consent from the Sponsor and subject to the following notice requirements. Prior to submitting or presenting a manuscript or other materials relating to the Study to a publisher, reviewer, or other outside person,

pubblicazione o altri materiali relativi allo Studio ad un editore, un revisore o altro soggetto esterno, il Centro dovrà fornire allo Sponsor una copia di tali testi e materiali e, dal momento in cui lo Sponsor li riceverà, avrà a disposizione sessanta (60) giorni per esaminarli e fare le opportune osservazioni. Su richiesta dello Sponsor, il Centro dovrà rimuovere eventuali Informazioni riservate (diverse dai risultati dello Studio) prima di inviare o proporre i materiali. Su richiesta dello Sponsor, il Centro dovrà ulteriormente ritardare la pubblicazione o la proposta fino a un periodo di centoventi (120) giorni, al fine di consentire allo Sponsor di garantire una protezione adeguata di tutte le Invenzioni dello Sponsor (come definiti di seguito) descritte in tali materiali. L'Istituto e lo Sperimentatore non dovranno rilasciare e dovranno garantire che il Team dello studio non rilascino interviste né abbiano altri contatti con i media, compresi ma non limitatamente a quotidiani, radio, televisione e Internet, relativi allo Studio, alle Invenzioni del farmaco sperimentale o ai risultati dello Studio senza il previo consenso scritto dello Sponsor. Lo Sponsor può preparare, utilizzare, fare riferimento a, disseminare o distribuire ristampe di articoli scientifici, medici e di altro tipo pubblicati, relativi allo Studio, senza royalty, comprese le ristampe che divulgano il nome dello Sperimentatore, dell'Istituto o del Team dello studio,

the Site shall provide to Sponsor a copy of all such manuscripts and materials, and Sponsor shall have sixty (60) days from receipt of such manuscripts and materials to review and comment. At Sponsor's request the Site shall remove any Confidential Information (other than Study results) prior to submitting or presenting the materials. The Site shall, upon Sponsor's request, further delay publication or presentation for a period of up to one hundred and twenty (120) days to allow Sponsor to protect its interests in any Sponsor Inventions (as defined below) described in any such materials. The Institution and the Investigator shall not, and shall ensure that the Study Team do not, engage in interviews or other contacts with the media, including but not limited to newspapers, radio, television and the Internet, relating to the Study, the Study Drug, Inventions, or the results of the Study without the prior written consent of Sponsor. Sponsor may prepare, use, refer to, and disseminate or distribute reprints of scientific, medical, and other published articles relating to the Study, royalty-free, including such reprints that disclose the name of the Investigator, the Institution or the Study Team.

6. PROPRIETÀ.

Tutti i documenti, i protocolli, i dati, il know-how, i metodi, gli interventi, le formule, le Informazioni riservate e i Materiali (come definiti di seguito), forniti al Centro ai sensi del presente Accordo, sono e rimangono di proprietà dello Sponsor. Anche le CRF complete, la relazione finale (se applicabile) e altri risultati dello Studio, saranno di proprietà dello Sponsor. La proprietà dello Sponsor non si estende alle cartelle cliniche dei Pazienti.

6. OWNERSHIP.

All documents, protocols, data, know-how, methods, operations, formulas, Confidential Information and Materials (as defined below) provided to the Site pursuant to this Agreement are and shall remain Sponsor's property. The completed CRFs, the final report (if applicable) and other results of the Study shall also be owned by Sponsor. Sponsor shall not own patient medical records.

7. INVENZIONI.

Le invenzioni e le tecnologie esistenti dello Sponsor o dell'Istituto sono proprietà separate degli stessi e non saranno vincolate dal presente Accordo. Tutti i diritti, i titoli e gli interessi su e inerenti a

7. INVENTIONS.

The existing inventions and technologies of Sponsor or the Institution are their separate property and are not affected by this

eventuali invenzioni, scoperte, know-how, diritti d'autore o altri diritti di proprietà intellettuale che sono stati ideati, sviluppati, attuati (inclusi tutti gli aggiornamenti o le modifiche), originati dal presente Studio o generati durante la conduzione dello Studio oppure che si basano su, utilizzano o integrano eventuali Informazioni riservate, saranno di proprietà esclusiva dello Sponsor (indicati collettivamente come "Invenzioni dello Sponsor").

L'Istituto dovrà divulgare tempestivamente allo Sponsor ciascuna Invenzione per iscritto e, con il presente Accordo, dovrà cedere e garantire che tutti i membri del Team dello studio cedano allo Sponsor tutti i diritti, i titoli e gli interessi, se applicabili, su e inerenti a ciascuna Invenzione dello Sponsor, compresi tutti i brevetti, diritti d'autore e altri dritti di proprietà e di proprietà intellettuale. Inoltre, l'Istituto dovrà cedere, e garantire che tutti i membri del Team dello studio cedano, allo Sponsor anche tutti i diritti connessi con le eventuali azioni legali correlate a tali invenzioni (sia per danni che per profitto).
L'Istituto accetta di fornire, a spese dello Sponsor, la ragionevole assistenza che consenta allo Sponsor di perfezionare e far valere i propri diritti relativi a tali Invenzioni.

8. DANNI AI PAZIENTI E RESPONSABILITA'

Le Parti riconoscono che, trattandosi di Studio osservazionale senza procedure diagnostiche e/o terapeutiche divergenti dalla normale pratica clinica, ai sensi della Determinazione AIFA del 20 marzo 2008, non è necessario stipulare specifica polizza assicurativa per la responsabilità civile verso i pazienti, la cui copertura ricade nel programma di gestione del rischio nell'ambito della normale pratica clinica.

L'Istituto è e rimane responsabile per ogni danno, reclamo, azione o spesa (incluse le spese legali) derivante da o in connessione con la negligenza, l'omissione o la colpa imputabili all'Istituto, allo

Agreement. The entire right, title and interest in and to any and all data, information, improvements, inventions, discoveries, know-how, copyrights or other intellectual property rights, printed materials, and other works, products, deliverables that are provided, conceived, developed, or reduced to practice (including all improvements or modifications) arising from this Study, generated during the performance of the Study or which rely, use, or incorporate any Confidential Information, shall be the exclusive property of Sponsor (collectively referred to as "Sponsor Inventions").

The Site shall promptly disclose inwriting to Sponsor each such Sponsor Invention and shall assign and shall require all Study Site Team Participants to assign to Sponsor all rights, title and interest, if any, in and to each such Sponsor Invention including all patents, copyrights and other intellectual property and proprietary rights and will assign and shall require all Study Team members to assign to Sponsor all rights of action and claims for damages and benefits arising due to past and present infringement of said rights (both in the case of damages and profit).

Site agrees to provide, at Sponsor's expense, reasonable assistance to Sponsor to enable Sponsor to perfect and enforce its rights in such Sponsor Inventions.

8. PATIENT INJURY & LIABILITIES.

The Parties recognize that, since it is an observational study without diagnostic and/or therapeutic procedures different from the normal clinical practice, according to the AIFA Determination of 20 March 2008, it is not necessary to take out a specific insurance policy for civil liability towards patients, whose coverage falls in the risk management program within the normal clinical practice.

The Institution is and shall remain liable for any harm, claims, actions or expenses (including legal expenses) resulting from or connected to negligence, omission or fault on the part of the Institution,

Sperimentatore o alcuno dei membri del Team dello Studio e per qualsiasi responsabilità, danni, perdite, reclami o spese, comprese le spese processuali e le spese legali derivanti da eventuali rivendicazioni di terze parti o richieste di risarcimento relative a: (i) mancato rispetto da parte dell'Istituto, dello Sperimentatore o alcuno dei membri del Team dello Studio delle leggi, dei regolamenti e delle linee guida o delle norme di buona pratica clinica applicabili allo Studio; (ii) atti o omissioni dolosi o colposi imputabili all'Istituto, allo Sperimentatore o ad altro membro del personale coinvolto nello studio; (iii) mancato rispetto da parte dell'Istituto, dello Sperimentatore o di altro membro del personale coinvolto nello Studio del Protocollo o di altre indicazioni fornite all'Istituto, allo Sperimentatore o ad altro membro del personale coinvolto nello studio, in relazione allo Studio da parte di Sponsor o PRA.

Investigator or any Study Site Team Participants, and any and all liabilities, damages, losses, claims, or expenses, including court costs and attorneys' fees resulting from or arising from or in connection with any third party claims, actions or proceedings relating to: i) Institution's, Investigator's or any Study Site team Participant's failure to follow any applicable federal, state or local laws, regulations, and guidelines, or to conform with Good Clinical Practices as applicable to this Study; (ii) Institution, Investigator and their respective personnel involved in the Study's wrongful or negligent acts or omissions (iii) Institution, Investigator and their respective personnel involved in the Study's failure to follow the Protocol or other information provided to Institution, Investigator and their respective personnel in connection with the Study, by Sponsor or PRA.

9. PRIVACY E PROTEZIONE DEI DATI.

Le parti accettano di ottemperare ognuna ai rispettivi obblighi, come previsto dalle leggi applicabili sulla privacy e sulla protezione dei dati.

L'Istituto e lo Sponsor sono ciascuno per gli ambiti di propria competenza, titolari autonomi del trattamento dei dati di pazienti correlati all'effettuazione della sperimentazione oggetto della presente convenzione. Il Responsabile del trattamento dei dati dei quali l'Istituto è Titolare, è lo Sperimentatore Principale, il quale, prima di iniziare la sperimentazione deve acquisire dal paziente il prescritto documento di consenso al trattamento dei dati personali. L'Istituto sarà responsabile della conservazione di tale documento. L'informativa e il consenso dei pazienti al trattamento dei dati personali sarà conforme a quanto approvato e condiviso dal Comitato Etico di riferimento per l'AO Brotzu e alle indicazioni previste dal provvedimento del Garante (Linee Guida 24 luglio 2008).

A meno che lo studio non debba essere condotto dopo una rinuncia del paziente al consenso informato, l'Istituto si assicurerà che lo Sperimentatore ottenga il consenso al trattamento dei dati personali di ciascun paziente e dei membri del Team per quanto concerne l'uso, l'elaborazione, il possesso e il trasferimento dei loro dati personali in Paesi diversi dal

9. PRIVACY & DATA PROTECTION.

The parties agree that each will comply with their respective obligations as required under applicable privacy and data protection laws.

Institution and Sponsor are autonomous Data Controller of patients data connected to the Study. The Principal Investigator is the data Processor for data for which the Institution is Data Controller and the Principal Investigator, before starting the Study, shall obtain from patients the required informed consent for personal data processing. The Institution is responsible for keeping such document. Data protection notice and patients informed consent for personal data processing will be compliant with what has been reviewed and approved by the competent Ethic Committee of AO Brotzu and with what is indicated in the Data Protection Authority resolution (Guidelines dated 24 July 2008).

Unless the Study is being conducted under an approved waiver of patient informed consent, the Institution will ensure that the Investigator obtains the consent of each patient, and Study Site Team Participants provide their own consent with regard to their own personal data, to the use, processing, holding and transfer of their data to countries other than their

proprio e che potrebbero non garantire lo stesso livello di protezione dei dati come previsto nel proprio Paese.

Con riferimento a ogni dato personale ricevuto sia dai pazienti che dai membri del Team dello Studio, lo Sponsor sarà il titolare del trattamento se lo studio è condotto all'interno dell'Unione Europea.

Lo Sperimentatore e i membri del team dello Studio hanno il diritto di accesso e di rettifica dei propri dati personali. Al fine di esercitare tale diritto, la relativa richiesta deve essere inoltrata allo Sponsor o a PRA.

In caso di trasmissione dei dati in territori situati al di fuori dell'Unione Europea, lo Sponsor/PRA adotterà tutte le misure necessarie a garantire una sufficiente e adeguata tutela della privacy in modo tale da raggiungere il livello di tutela della privacy garantito in Europa

10. <u>SCADENZA, INTERRUZIONE.</u>

(a) Il presente Accordo avrà validità a partire dalla Data dell'ultima sottoscrizione e continuerà ad essere valido fino all'effettiva conclusione dello Studio, prevista per il terzo trimestre del 2019.

(b) Il presente Accordo può essere interrotto da PRA mediante comunicazione scritta, inviata con trenta (30) giorni di preavviso, mediante raccomandata con ricevuta di ritorno.

(c) L'Istituto può interrompere lo Studio mediante comunicazione scritta all'altra parte in qualsiasi momento e con effetto immediato:

(i) Per ragioni di salute o sicurezza;
(ii) se l'altra parte o alcuno dei suoi impiegati, agenti o appaltatori coinvolti nello Studio si rende definitivamente inadempiente agli obblighi di cui al presente Contratto senza aver posto rimedio al proprio inadempimento entro trenta (30) giorni dalla notifica scritta con cui l'altra parte aveva chiesto di rimediare.

own, that may not have the same level of data protection as their own country.

For any personal information received from either patients participating in the Study, or the Study Site Team Participants, the Sponsor will be the data controller if the Study is within the European Union.

The Investigator and Study Site Team Participants have the right to access and correct their personal data. In order to exercise this right, the requests should be addressed to the Sponsor and PRA.

In the event of transfer of data outside the European Union, Sponsor/PRA shall adopt all the necessary measures to ensure a sufficient and adequate protection of privacy rights according to applicable laws.

10. <u>TERM; TERMINATION.</u>

(a) This Agreement shall commence on the date of the last signature and shall continue in force until the Study has been completed at the Site, estimated for the third quarter of 2019.

(b) This Agreement may be terminated by PRA upon thirty (30) days written notice sent through letter with a received receipt.

(c) The Institution may terminate the Study by providing notice in writing to the other party at any time with immediate effect:

(i) In case of health or safety reasons.
(ii) If the other party or any of its employees, agents or subcontractors involved in the Study commits an irremediable breach of this Agreement and has not remedied that breach within thirty (30) days prior written notice from the party requiring remedy.

(d) Alla data di decorrenza dell'interruzione del presente Accordo, PRA pagherà per i servizi correttamente resi e le spese correttamente sostenute dall'Istituto che non sono ancora stati pagati da PRA e secondo quanto previsto dall'Allegato A.

11. CERTIFICAZIONI.

(a) Con il presente Accordo l'Istituto dichiara che l'Istituto stesso e tutti i suoi dipendenti coinvolti nello studio, non sono stati interdetti né esclusi dalla partecipazione alla ricerca clinica ai sensi di eventuali leggi o normative ovvero oggetto di sanzioni, azioni disciplinari da parte di alcuna autorità locale o statale, incluse autorità regolatorie, ordini professionali o altre autorità che limitino la loro libertà di esercitare la professione medica. Qualora durante il periodo di validità del presente Accordo l'Istituto o un soggetto che agisce per conto dell'Istituto, compresi i suoi dipendenti, (i) venga interdetto, escluso, soggetto a sanzioni, azioni disciplinari sopra menzionate o (ii) riceva comunicazioni o minacce di un'azione in relazione alla propria interdizione o esclusione, sanzioni o azioni disciplinari sopra menzionate l'Istituto dovrà informare immediatamente PRA.

(b) Con il presente Accordo l'Istituto dichiara che non ha utilizzato né utilizzerà ad alcun titolo i servizi di qualsiasi soggetto o entità che siano stati interdetti o esclusi dalla partecipazione alla ricerca clinica ai sensi di eventuali leggi o normative o soggetti a sanzioni o azioni disciplinari sopra menzionate. Qualora l'Istituto venga a conoscenza dell'interdizione, della potenziale interdizione, dell'esclusione o della possibile esclusione di eventuali soggetti o entità, l'Istituto dovrà informare immediatamente PRA e cessare di servirsi dei servizi di tale soggetto o entità.

L'Istituto con il presente atto garantisce

(d) Upon the effective date of termination of this Agreement, PRA will pay for all services properly rendered and expenses properly incurred by the Site, which have not yet been paid by PRA and in accordance with Exhibit A below.

11. CERTIFICATIONS

(a) The Institution hereby certifies that it and all its employees involved in the Study have never been and are not currently debarred, disqualified from participating in any clinical research under any laws or regulations or subject to a sanction, disciplinary action, or agreement by or with any federal, state or local agency, including state licensing authorities or regulatory authorities, medical societies, or specialty boards, that restricts their ability to practice medicine. If during the term of this Agreement, the Institution or anyone on behalf of Institution, including its employees (i) becomes debarred, disqualified or subject to a sanction, disciplinary action, or agreement, as described above, or (ii) receives notice or threat of an action with respect to its debarment, disqualification, sanction, disciplinary action or agreement, as described above, the Institution shall notify PRA immediately.

(b) The Institution hereby certifies that it has not and will not use in any capacity the services of any individual or entity which has been debarred, disqualified from participating in clinical research under any laws or regulations or subject to a sanction, disciplinary action, or agreement, as described above. In the event the Institution becomes aware of the debarment, threatened debarment, disqualification or threatened disqualification of any such individual or entity, the Institution shall notify PRA immediately and cease using the services of such individual or entity immediately.

The Institution hereby certifies that it has all necessary licenses granted by the competent

di avere ricevuto tutte le necessarie autorizzazioni da parte delle autorità competenti, statali e/o regolatorie, che sono e rimarranno valide per l'intera durata dello Studio.

(c) L'Istituto con il presente atto garantisce che lo Sperimentatore ha la qualifica medica richiesta dallo studio.

L'Istituto garantisce e preannuncia che, in relazione al presente Accordo, non ha effettuato né effettuerà (direttamente o indirettamente) pagamenti impropri o offrirà (né autorizzerà altri a pagare o offrire) soldi o oggetti di valore a funzionari pubblici o qualsiasi altra persona correlata alla prestazione di servizi ai sensi del presente Accordo, al fine di influenzare impropriamente azioni o decisioni di tale funzionario o persona, per indurli a compiere o omettere eventuali azioni violando il loro dovere relativo, per ottenere qualsiasi vantaggio indebito, procurare performance compromesse di una funzione o attività associata al presente Accordo oppure nel caso di un funzionario pubblico indurlo a utilizzare il suo potere in maniera impropria per influenzare eventuali azioni o decisioni di un governo.

12. DISPOSIZIONI FINALI

(a) Le Parti riconoscono che, trattandosi di Studio osservazionale senza procedure diagnostiche e/o terapeutiche divergenti dalla normale pratica clinica, ai sensi della Determinazione AIFA del 20 marzo 2008, non è necessario stipulare specifica polizza assicurativa per la responsabilità civile verso i pazienti, la cui copertura ricade nel programma di gestione del rischio nell'ambito della normale pratica clinica.

(b) L'Istituto non può assegnare alcuno dei suoi diritti né delegare alcuna performance ai sensi del presente Accordo, volontariamente o involontariamente, sia per fusione, consolidamento, scioglimento, esecutività della

governmental and/or regulatory authorities, which are and will be valid throughout the whole term of the Study.

(c) The Institution hereby certifies that the Investigator has a medical qualification corresponding to the Study.

The Institution warrants and promises that, in connection with this Agreement, it has not and will not (directly or indirectly) make any improper payment or offer (nor authorizing another to pay or offer) money or anything of value to a government official or any other person connected with the provision of services under this Agreement, in order to improperly influence any act or decision of such official or person, to induce such official or person to do or omit to do any act in violation of his or her relevant duty, to obtain any improper advantage, to procure improper performance of a function or activity associated with this Agreement or in the case of a government official, to induce such official to use his or her influence improperly to affect or influence any act or decision of a government.

12. FINAL PROVISIONS.

(a) The Parties recognize that, since it is an observational study without diagnostic and / or therapeutic procedures different from the normal clinical practice, according to the AIFA Determination of 20 March 2008, it is not necessary to take out a specific insurance policy for civil liability towards patients, whose coverage falls in the risk management program within the normal clinical practice.

(b) The Institution may not assign any of its rights nor delegate any performance under this Agreement, voluntarily or involuntarily, whether by merger, consolidation, dissolution, operation of law, or any other manner except with the prior written consent of PRA, and any

legge né mediante alcuna altra modalità ad eccezione del preventivo consenso scritto da parte di PRA, né eventuali cessioni o deleghe presunte senza che venga reso nullo il consenso scritto di PRA. PRA può cedere il presente Accordo in ogni momento e per qualsiasi motivo allo Sponsor o ad un rappresentante dello Sponsor.	purported assignment or delegation without PRA's written consent is void. PRA may assign the Agreement at any time and for any reason to Sponsor or Sponsor's representative.
(c) Tutte le comunicazioni relative al presente Accordo dovranno essere effettuate per iscritto e indirizzate allo Sponsor e alle Parti come segue:	(c) All notices relating to this Agreement shall be in writing and shall be delivered to the parties' and Sponsor's addresses as stated below:
Se destinate a PRA: PHARMACEUTICAL RESEARCH ASSOCIATES ITALY S.R.L. C/O Pharm Research Associates (UK) Ltd 500 South Oak Way, Green Park Reading, Berkshire, RG2 6AD United Kingdom	If to PRA: PHARMACEUTICAL RESEARCH ASSOCIATES ITALY S.R.L. C/O Pharm Research Associates (UK) Ltd 500 South Oak Way, Green Park Reading, Berkshire, RG2 6AD United Kingdom
Se destinate all'Istituto: Per ciò che riguarda le fatturazioni: Azienda Ospedaliera Brotzu, con sede in Piazzale _Ricchi 1, 09121 Cagliari, C.F. e P.IVA 02315520920, rappresentato dal Direttore Generale Dr.ssa Graziella Pintus_ domiciliato per la carica presso Azienda Ospedaliera Brotzu. All'attenzione di: Unità Operativa per la Ricerca e Sperimentazione clinica (UR&S) Tel. +39 070539301 oppure +39 070539471 e-mail: ufficio.sperimentazione@aob.it Per ciò che riguarda gli eventuali emendamenti, aggiornamenti studio, etc.: Unità Operativa per la Ricerca e Sperimentazione Clinica (UR&S), 11° piano dell'Azienda Ospedaliera G. Brotzu Piazzale Ricchi n. 1, 09121 Cagliari; telefono: +39 070539301 oppure +39 070539471 e-mail: ufficio.sperimentazione@aob.it E per conoscenza: Dott.ssa Maria Carla Monni	If to the Institution: For invoices: Azienda Ospedaliera Brotzu located at piazzale Ricchi - 09034 Cagliari, Italy, VAT code 02315520920, represented by the General Director Dr. Graziella Pintus with domicile, for her office, at Azienda Ospedaliera Brotzu Attention: Unità Operativa per la Ricerca e Sperimentazione clinica (UR&S) Phone +39 070539301 or +39 070539471 e-mail: ufficio.sperimentazione@aob.it For amendments, study updates etc: Unità Operativa per la Ricerca e Sperimentazione clinica (UR&S), 11° floor of Azienda Ospedaliera G. Brotzu Piazzale Ricchi n. 1, 09121 Cagliari; Phone +39 070539301 or +39 070539471 e-mail: ufficio.sperimentazione@aob.it And cc: Dr. Maria Carla Monni If to the Sponsor:

Se destinate allo Sponsor: Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. 41 Moores Road, Frazer, Pennsylvania 19355, United States of America	Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc., 41 Moores Road, Frazer, Pennsylvania 19355, United States of America
(d) Nessuna delle Parti dovrà utilizzare il nome, i simboli e/o i marchi registrati dell'altra parte o dello Sponsor in qualsiasi forma di pubblicità in relazione allo Studio, salvo espressa autorizzazione preventiva dell'altra parte o dello Sponsor.	(d) No party shall use the name, symbols and/or trademarks of the other party, or the Sponsor, in any form of publicity in connection with the Study unless explicitly approved by such other party, or the Sponsor, in advance.
(e) Nessuna rinuncia di alcun termine o condizione del presente Accordo sia per comportamento o con altri mezzi in nessuno o più casi dovrà essere considerata o dedotta come una ulteriore rinuncia o una continua rinuncia di tale termine o condizione o di nessun altro termine o nessun'altra condizione del presente Accordo. Qualora qualsiasi termine o condizione del presente Accordo venga ritenuto non valido, illegale o non applicabile, i termini e le condizioni restanti contenuti nel presente Accordo non verranno pregiudicati.	(e) No waiver of any term or condition of this Agreement whether by conduct or otherwise in any one or more instances shall be deemed to be or construed as a further or continuing waiver of such term or condition, or of any other term or condition of this Agreement. If any terms or conditions of this Agreement are held to be invalid, illegal or unenforceable, the remaining terms and conditions contained herein shall not be affected.
(f) Il presente Accordo, compresi i suoi Allegati, costituisce la piena comprensione delle parti in relazione all'oggetto specifico del presente Accordo e una dichiarazione completa ed esclusiva dei termini del loro accordo e nessun termine, nessuna condizione, comprensione o accordo volti a modificare, variare o rinunciare ai termini del presente Accordo dovranno essere vincolanti, se non concordato per iscritto e firmato da un rappresentante autorizzato di ogni parte. Il presente Accordo ed eventuali emendamenti ad esso possono essere sottoscritti in diverse copie, ognuna delle quali dovrà essere considerata originale, ma nel loro insieme dovranno costituire uno e il medesimo strumento.	(f) This Agreement, together with the Exhibits attached hereto, constitutes the full understanding of the parties with respect to the subject matter of this Agreement, and a complete and exclusive statement of the terms of their agreement, and no terms, conditions, understanding or agreement purporting to amend, modify, vary or waive the terms of this Agreement shall be binding unless made in writing and signed by an authorized representative of each party hereto. This Agreement and any amendment hereto may be executed in several counterparts, each of which shall be deemed as original but taken together shall constitute one and the same instrument.
(g) Fatto salvo quanto diversamente e specificatamente previsto nel presente Accordo, l'interruzione di quest'ultimo non libererà alcuna parte dall'esecuzione degli obblighi stabiliti nell'ambito del presente Accordo, maturati e generati da fatti e circostanze ad esso preesistenti. Inoltre, le	(g) Except as otherwise specifically provided for herein, termination of this Agreement shall not relieve any party hereto from any obligation under this Agreement that accrued or arose from facts and circumstances in existence prior thereto. In addition, the provisions of this Agreement

disposizioni del presente Accordo che per natura prevedono degli obblighi permanenti, sopravvivranno alla risoluzione o all'interruzione del presente Accordo. (h) Il presente Accordo dovrà essere disciplinato dalla legge Italiana (i) In caso di discrepanze tra le due versioni italiana ed inglese vale la versione italiana.	that by their nature contemplate continuing obligations shall survive the expiration or termination of this Agreement. (h) This Agreement shall be governed by the Italian laws. (i) In case of discrepancies between the English and the Italian version, the Italian version will prevail.
Segue la pagina firme	***Signature page follows***

IN FEDE DI CHE, le parti hanno determinato il presente Accordo affinché venga sottoscritto dai loro rappresentanti debitamente autorizzati nelle date indicate di seguito, ma valido a tutti gli effetti a partire dalla Data dell'ultima sottoscrizione delle parti.

IN WITNESS WHEREOF, the parties have caused this Agreement to be signed by their duly authorized representatives on the date(s) indicated below, but effective for all purposes from the Date of the last signature of the parties.

PHARMACEUTICAL RESEARCH ASSOCIATES ITALY S.R.L.

Data/date: _____

Firma autorizzata/authorized signature

_____
Dr. Ferdinando Viganò
Procuratore/Proxy

AZIENDA OSPEDALIERA BROTZU

Data/date: _____

Firma autorizzata/authorized signature

_____
Dr. Graziella Pintus
Direttore Generale/General manager

Letto e approvato / read and approved

Data/date: _____
DR. MARIA CARLA MONNI
Sperimentatore Principale/Principal Investigator

_____
(Firma/Signature)

ALLEGATO A
TERMINI DI PAGAMENTO

Sponsor:	Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc.
Protocollo n.:	Protocollo XM17-WH-50005
Codice progetto PRA:	TEAW5005-WH5005

1. **Reclutamento dei soggetti.** L'arruolamento per questo studio è competitivo. PRA prevede che l'Istituto arruoli all'incirca 13 soggetti, ma non fornisce alcuna garanzia riguardo a tale numero. L'Istituto non potrà reclutare o arruolare ulteriori soggetti senza la previa autorizzazione scritta di PRA o dello Sponsor, e né PRA né lo Sponsor saranno responsabili per il pagamento dei compensi a favore di soggetti non autorizzati eccedenti il numero sopra indicato. PRA fornirà indicazioni sullo stato di avanzamento del processo di reclutamento e informerà i centri una volta completato.
2. **Metodo di pagamento**. PRA effettuerà i pagamenti in Euro a mezzo bonifico bancario in conformità a quanto disposto nell'Allegato B dal titolo Budget. PRA non effettuerà alcun pagamento supplementare all'Istituto senza il preventivo consenso scritto dello Sponsor. PRA non pagherà per eventuali iniziative supplementari non previste dal Protocollo, salvo in seguito ad approvazione scritta dello Sponsor.
3. **Tempistica di pagamento.** PRA liquiderà i pagamenti con cadenza trimestrale in conformità a quanto disposto nell'Allegato B dal titolo Budget. Tali pagamenti saranno effettuati entro 45 giorni dai criteri di accettazione descritti di seguito alle voci Pagamenti e Altri pagamenti.
4. **Pagamenti.** Tali compensi saranno pagati in base ai criteri di accettazione e secondo il ciclo di pagamento concordato di cui al precedente

EXHIBIT A
PAYMENT TERMS

Sponsor:	Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc.
Protocol n.:	Protocol XM17-WH-50005
PRA code:	TEAW5005-WH5005

1. **Subject recruitment**. Enrollment for this study is competitive. PRA anticipates that the Institution will recruit approximately 13 subjects but makes no guarantees regarding this number. The Institution shall not recruit or enroll additional subjects without the prior written approval of PRA or Sponsor, and neither PRA nor Sponsor will be liable for compensation for unauthorized subjects in excess of the number specified above. PRA will advise on recruitment progress and notify sites when recruitment is complete.
2. **Payment Method**. PRA will make payments in Euro by bank transfer in accordance with Exhibit B attached, entitled Budget. PRA will not make any additional payments to the Institution without the prior written approval of Sponsor. Nor will PRA pay for any additional actions in violation of the Protocol unless approved in writing by Sponsor.
3. **Payment Timing.** PRA will make payments on a quarterly basis in accordance with Exhibit B attached, entitled Budget. These payments will be made within 45 days of the acceptance criteria outlined below under the headings of Payments and Other payments.
4. **Payments.** These fees will be paid based on acceptance criteria at the agreed upon cycle frequency as defined in section 3

articolo 3; sarà inoltre necessario ricevere il Payment Information Checklist (modulo relativo ai pagamenti,) completo (una volta nel corso dello studio) insieme a regolare fattura.

a) **Pagamenti iniziali.** Al momento dell'attivazione dell'Istituto. I compensi iniziali saranno pagati in conformità con l'Allegato B dal titolo Budget.

b) **Pagamento delle visite dei soggetti.** PRA effettuerà i pagamenti sulla base dei dati completi e una volta risolte le eventuali "queries" delle visite dei pazienti che sono stati inseriti e completati in modo soddisfacente nel sistema di acquisizione elettronica dei dati (EDC) dall'Istituto in conformità con quanto previsto nell'Allegato B dal titolo Budget. La CRO corrisponderà il 90% del pagamento dovuto alle scadenze concordate nel presente Accordo e salderà il restante 10% al momento del pagamento finale.

5. **Altri pagamenti**. Tutti gli altri pagamenti saranno liquidati nei tempi concordati, nei termini definiti nell'art. 3 che precede, al momento della ricezione da parte della CRO di una regolare fattura per le somme indicate nell'Allegato B dal titolo Budget e in base ai seguenti criteri.

6. **Fatturazione**. Tutte le fatture dovranno riportare il titolo e il numero del Protocollo, un riepilogo dettagliato del pagamento da effettuare, documenti giustificativi (se presenti) e dovranno essere intestate a:

Proprietario del CTA	EAPA
PRA (PRA firma il CTA)	Pharmaceutical Research Associates Italy Srl All'attenzione di: Accounts Payable / LPS study Via Borgogna, 8 – 20122 Milan

above; the receipt of a completed Payment Information Checklist (once in the study) and of a valid invoice are also required.

a) **Start-Up Payments.** Upon site activation. Start-Up fees will be paid in accordance with Exhibit B attached entitled Budget.

b) Subject Visit Payments. PRA will make payments based on completed patient's visit data, after the resolution of any possible queries that have been satisfactorily completed and entered into the electronic data capture system (EDC) by the Institution in accordance with Exhibit B attached, entitled Budget. CRO will pay 90% of the due fees according to the deadlines indicated in this Agreement; the remained 10% will be paid at the Final Payment.

5. **Other Payments**. All other payments will be made within the agreed timing, as defined in section 3 above, upon receipt by CRO of a valid invoice, in the amounts specified in Exhibit B attached, entitled Budget and according to the following criteria.

6. **Invoicing**. All invoices must contain the Protocol title and number, a detailed summary of the payment to be made, supporting documents (if any), and be payable to the following:

Owner of CTA	EAPA
PRA (PRA signs CTA)	Pharmaceutical Research Associates Italy Srl ATTN: Accounts Payable / LPS study Via Borgogna, 8 – 20122 Milan

Email PRA: SOFIA@prahs.com	PRA Email: SOFIA@prahs.com
* La mancanza delle informazioni di cui sopra nelle fatture potrà portare ad un ritardo nei pagamenti. Inoltre, una volta che la fattura è stata generata a favore del soggetto sopra indicato, l'originale dovrà essere inviata al seguente indirizzo: Sabine Kimling, Project Associate LPS Pharmaceutical Research Associate GmbH Gottlieb-Daimler-Strasse 10 D- 68165 Mannheim Germania PRA invierà agli sperimentatori/agli enti una Richiesta di fattura (RFI) su base trimestrale, che sarà utilizzata per preparare la fattura completa di tutte le informazioni richieste. Tutte le fatture dovranno pervenire alla CRO entro 45 (quarantacinque) giorni dal pagamento delle spese applicabili o dal blocco del database, a seconda della circostanza che tra le due si verifica per prima. L'Istituto prende atto che in seguito alla riconciliazione e alla chiusura interna dello Studio da parte della CRO, quest'ultima si riserva il diritto di non accettare più le fatture. Tutte le fatture devono essere datate non oltre 2 (due) mesi dal completamento dello Studio. Eventuali fatture emesse in data successiva a tale periodo di 2 (due)mesi non saranno pagate.	* Invoices missing any of the above information may result in delayed payment. In addition, once the invoice has been generated in favor of the entity identified above, the original must be sent to this address: Sabine Kimling, Project Associate LPS Pharmaceutical Research Associate GmbH Gottlieb-Daimler-Strasse 10 D- 68165 Mannheim Germany Investigators/Institutions will be provided by PRA with a Request For Invoice (RFI) on a quarterly basis, which shall be used to prepare the invoice with all details required. All invoices should be received by CRO within forty-five (45) days following the incurrence of the applicable expense or database lock, whichever is earlier. The institute understands that once CRO has reconciled and closed Study internally CRO reserves the right to no longer accept invoices. All invoices shall be dated within 2 (two) months after Study conclusion. Invoices dated after this period will not be paid.
7. **Pagamento conclusivo**. La CRO eseguirà una riconciliazione dei pagamenti dell'Istituto prima di emettere un pagamento conclusivo a favore del Beneficiario che tenga conto di tutti i pagamenti precedenti dello Studio, i pagamenti restanti non saldati, inclusa la ritenuta del 10% di cui al punto 4 lettera b). La riconciliazione darà luogo a un pagamento conclusivo a favore del Beneficiario ("Pagamento conclusivo"). **o a una** richiesta di rimborso a favore di PRA ("Rimborso") nel caso in cui per qualsiasi ragione PRA, durante lo svolgimento dello Studio, abbia corrisposto all'Istituto più di quanto dovuto	7. **Final Payment**. CRO will perform a reconciliation of the Institution's payments before issuing a final payment to the Payee to account for all previous Study payments, remaining payments due, including the 10% withheld according to Section 4, letter b). The reconciliation will result in either a final payment due to the Payee ("Final Payment") or a request for reimbursement due to PRA ("Reimbursement") if for any reasons PRA, during the Study conduction, paid the Institution more than the fees due.

8. **Imposte**. I pagamenti indicati nell'Allegato B dal titolo Budget non comprendono le imposte di qualunque tipo. Qualora l'Istituto fosse titolare di partita IVA e qualora siano previste IVA o altre imposte applicabili in base alla normativa del Paese dell'Ente, l'imposta applicabile dovrà essere aggiunta e riportata in fattura con l'aliquota IVA locale applicabile. L'Istituto riconosce e accetta che è l'unico responsabile per il pagamento della somma dovuta di qualsiasi imposta federale, statale e locale in relazione ai pagamenti effettuati ai sensi del presente accordo e che la CRO non avrà alcuna responsabilità per la ritenuta alla fonte o per il pagamento di tali imposte per conto dell'Istituto	8. **Taxes.** Payments shown in the Exhibit B attached, entitled Budget do not include taxes of any type. If the Institution is VAT registered, and if VAT or other applicable taxes are required under the Payee's country law, the applicable tax should be added and shown on the invoice at the local applicable VAT rate. The Institution acknowledges and accepts that it shall be solely responsible for paying the appropriate amount of any applicable federal, state, and local taxes with respect to all payments made pursuant to this Agreement, and CRO shall have no responsibility whatsoever for withholding or paying any such taxes on behalf of the Institution.
9. **Contenziosi relativi ai pagamenti**. L'Istituto avrà 90 (novanta) giorni di tempo, in seguito al ricevimento del pagamento conclusivo, per contestare eventuali incongruenze nei pagamenti.	9. **Payment Dispute**. The Institution will have ninety (90) days from the receipt of final payment to dispute any payment discrepancies.

ALLEGATO B/EXHIBIT B
BUDGET

Teva	
XM17-WH-50005	
TEAW5005-WH5005	
Investigator/Sperimentatore	Dott.ssa Monni
Study Center/Centro Sperimentale	AZIENDA OSPEDALIERA BROTZU
Country/Paese	Italy
Currency/Valuta	EUR
Overhead/spese generali	0%

Terms Defined/Definizioni

Per Patient Budget – The items in the Budget include all fees payable and will be paid in accordance with the Payment Terms attached to the Agreement /Budget per Paziente - Le voci presenti nel budget includono tutti gli importi che possono essere pagati e saranno pagati in accordo con i Termini di pagamento allegati al Contratto

Section 1. Administrative Costs: costs incurred regardless of patient enrollment or activity, items will be paid upon reciept of actual invoice without increase for administrative and/or overhead fees. / Sezione 1 Costi amministrativi: costi sostenuti indipendentemente dall'arruolamento di pazienti; tali voci saranno pagate a fronte del ricevimento di regolare fattura senza alcun aumento dovuto a spese amministrative/spese generali

Section 2. Cost Per Visit: costs incurred due to patient activity while participating in the Study and in accordance with the Protocol /Sezione 2 Costo per visita: costi sostenuti a fronte dello svolgimento di attività sui pazienti durante la conduzione dello Studio e in accordo con il Protocollo.

Section 3. Direct Cost: costs incurred due to patient activity and in accordance with the Protocol but are not paid with the Cost Per Visit or by a third party payor. /Sezione 3 Costi diretti: costi sostenuti a fronte dello svolgimento di attività sui pazienti durante la conduzione dello Studio e in accordo con il Protocollo ma non compresi nei Costi per Visita o pagati da una terza parte

1. Administrative Costs / 1. Costi amministrativi

	Unit Cost/Costo Unitario	Unit Type/Tipologia			Total Cost/Totale
Initial Administrative Cost/Spese amministrative iniziali					
Start-up Fee	2,500	One time fee at Initial Payment/Importo pagato una sola volta come pagamento iniziale			
					2,500

2. Costs Per Visit/ 2. Costi per Visita

	Unit Cost/Costo Unitario	Unit Type/Tipologia	Overhead/Spese generali	Subtotal/Totale Parziale	Expected Number of Instances/numero presunto di richieste	Total Cost/Totale
Register*/Registro*	38	each/ciascuna	0	38	1	38
Enrollment/Arruolamento	223	each/ciascuna	0	223	1	223
Visit 1/Visita 1	109	each/ciascuna	0	109	1	109
Visit 2/Visita 2	109	each/ciascuna	0	109	1	109
Pregnancy Follow-up *(cost only applicable in case of pregnancy)/Follow-up gravidanza (costo applicabile solamente in caso di gravidanza)*	76	each/ciascuna	0	76	1	76
	Estimated Total Costs per Visit for expected visits/Costo per Visita Totale Stimato per le visite presunte:					555

** Register related fees will be paid only for patients not enrolled into the study. For patients enrolled these fees are included in the fees related to patient enrolment. La fee relativa al Registro sarà pagata solo per i pazienti non arruolati nello studio. Per i pazienti arruolati tali fee sono incluse nelle fee relative all'arruolamento.*

3. Direct Costs/3. Costi diretti

Conditional Procedures/Procedure Condizionali	Unit Cost/Costo Unitario	Unit Type/Tipologia	Overhead/Spese generali	Subtotal/Totale parziale	Maximum Number of Instances/numero massimo di richieste	Total Cost/Totale
OHSS (following IVF cycle) /OHSS (a seguito di ciclo IVF)	18	each/ciascuna	0	18	2	36