



AO Brotzu

Deliberazione n. 2450

Adottata dal Commissario Straordinario in data 03.12.2019

OGGETTO: Presa d'atto del contratto tra l'Azienda Ospedaliera "G. Brotzu" e la Società Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l. (CRO), in qualità di appaltatore indipendente di Hexal AG (Promotore), relativo allo studio dal titolo: "Studio non interventistico di sicurezza multicentrico post autorizzazione (NI-PASS) con l'obiettivo di monitorare l'incidenza di eventi avversi rari rilevanti ed attesi, inclusa la mancanza di efficacia, in pazienti MRC sottoposti a trattamento con Binocrit® s.c. o Epoetin alfa HEXAL®". Codice Protocollo: HX575-507. Responsabile: Prof. Antonello Pani. Promotore/Sponsor: Hexal AG. CRO: Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l. U.O.: SC Nefrologia e Dialisi. P.O.: San Michele.

PDEL/2019/404

Publicata all'Albo Pretorio dell'Azienda a partire da 03.12.2019 per 15 giorni consecutivi e posta a disposizione per la consultazione.

Il Commissario Straordinario Dott. Paolo Cannas

S.S.D. Affari Generali Ufficio Delibere

La presente Deliberazione prevede un impegno di spesa a carico dell' Azienda Ospedaliera Brotzu

SI NO

Il Commissario Straordinario Dott. Paolo Cannas

Su proposta della S.C. Direzione Sanitaria di Presidio San Michele

PREMESSO CHE con deliberazione n. 2330 del 11/11/2019, questa Azienda Ospedaliera ha autorizzato lo studio in oggetto, dando atto del parere positivo del Comitato Etico Indipendente dell'AOU di Cagliari espresso nella riunione del 31/07/2019 con verbale n. 20, all. 2.12;

con la medesima deliberazione questa Azienda Ospedaliera ha approvato lo schema di contratto con la Società Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l. (CRO), in qualità di appaltatore indipendente di Hexal AG (Promotore), al fine di regolamentare le condizioni e le modalità per l'esecuzione dello studio in oggetto;

RITENUTO pertanto di prendere atto del contratto stipulato con la Società Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l. (CRO) in data 11/11/2019, che si allega al presente atto per farne parte integrante e sostanziale (All. 1), con il quale si regolamentano le condizioni e le modalità per l'esecuzione dello studio di cui all'oggetto.



AO Brotzu

segue deliberazione n. 2450 del 03.12.2019

Con il parere favorevole del Direttore Sanitario e del Direttore Amministrativo

DELIBERA

Per le motivazioni espresse in premessa:

- di prendere atto del contratto stipulato con la Società Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l. (CRO), in qualità di appaltatore indipendente di Hexal AG (Promotore), firmato da entrambi i rappresentanti legali ed allegato al presente atto per farne parte integrante e sostanziale (All. 1), con il quale si regolamentano le condizioni e le modalità per l'esecuzione dello studio di cui all'oggetto;
- di dare mandato all'UR&S affinché provveda a trasmettere la presente deliberazione alla S.C. Servizio Contabilità, Bilancio e Controllo di Gestione;
- di dare atto che la presente Deliberazione non comporta ulteriori costi a valere sul bilancio aziendale.

Il Commissario Straordinario
Dott. Paolo Cannas

Il Direttore Amministrativo
Dott. Ennio Filigheddu

Il Direttore Sanitario
Dott. Raimondo Pinna

Il Direttore della S.C. Direzione Sanitaria di Presidio San Michele, Dott.ssa Marinella Spissu

Ass. Amm. (UR&S), Dott. Daniele Asara

**CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLA STUDIO OSSERVAZIONALE**

" Studio non interventistico di sicurezza multicentrico post autorizzazione (NI-PASS) con l'obiettivo di monitorare l'incidenza di eventi avversi rari rilevanti ed attesi, inclusa la mancanza di efficacia, in pazienti MRC sottoposti a trattamento con Binocrit® s.c. o Epoetin alfa HEXAL®"

TRA

L'Azienda Ospedaliera G. Brotzu (Ente), 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, in qualità di Commissario Straordinario, (d'ora innanzi denominato Ente)

E

Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l. (di seguito per brevità "CRO") con sede legale in Via Borgogna 8-20122 Milano, P.I. e C.F. n. 03977990963, in persona del Legale Rappresentante Dr. Ferdinando Viganò, che agisce nel presente Contratto come appaltatore indipendente per c Hexal AG, Industriestrasse 25, 83607 Holzkirchen ("Promotore"). Tutti i riferimenti allo Sponsor ai fini del presente Contratto significano che lo Sponsor accetta attraverso CRO.

L'Ente e la CRO sono di seguito per brevità denominati/e singolarmente/collettivamente "la Parte/le Parti"

Premesso che:

- è interesse del Promotore effettuare lo STUDIO OSSERVAZIONALE dal titolo: " Studio non interventistico di sicurezza multicentrico post autorizzazione (NI-PASS) con l'obiettivo di monitorare l'incidenza di eventi avversi rari rilevanti ed attesi, inclusa la mancanza di efficacia, in pazienti MRC sottoposti a trattamento con Binocrit® s.c. o Epoetin alfa HEXAL®" (di seguito "Sperimentazione"), avente ad oggetto il Protocollo e suoi successivi emendamenti debitamente approvati (in seguito "Protocollo"), codice Studio HX575-507, presso S.C. Nefrologia e Dialisi (Centro), sotto la responsabilità del Prof. Antonello Pani, dipendente dell'Ente;
- il Promotore individua come referente tecnico scientifico per la parte di propria competenza il Dott. Priscille Bourquelot. Il Promotore può modificare il

OBSERVATIONAL STUDY AGREEMENT

"Multicenter non-interventional post-authorization safety study (NI-PASS) to monitor the incidence of relevant and expected rare adverse events including lack of efficacy among CKD patients receiving s.c. Binocrit® or Epoetin alfa HEXAL®"

BY AND BETWEEN

Azienda Ospedaliera G. Brotzu [Brotzu Hospital] Organisation, with registered office in Piazzale A. Ricchi n. 1, 09121 Cagliari Tax Code and VAT No. 02315520920, in the person of the Legal Representative, Dr. Paolo Cannas, in the capacity of Special Commissioner, (hereinafter the "Organisation")

AND

Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l. (hereinafter referred to as the "CRO"), with registered office in Via Borgogna 8, 20122 Milan, tax ID no. and VAT code 03977990963, represented by its Legal Representative Dr Ferdinando Viganò, acting in this Agreement as an independent contractor for Hexal AG, Industriestrasse 25, 83607 Holzkirchen ("Sponsor")

All references to Sponsor will for the purposes of this agreement mean Sponsor agreeing through CRO.

Organisation and CRO are hereinafter individually referred to as the "Party" and jointly referred to as the "Parties"

Whereas:

- the Sponsor wants to carry out the Studio OBSERVATIONAL STUDY entitled: "Multicenter non-interventional post-authorization safety study (NI-PASS) to monitor the incidence of relevant and expected rare adverse events including lack of efficacy among CKD patients receiving s.c. Binocrit® or Epoetin alfa HEXAL®." (hereinafter the "Study"), concerning the Protocol and any subsequent duly approved amendments (hereinafter the "Protocol"), study code HX575-507., at the S.C. Nefrologia e Dialisi Operating Unit (Site), under the responsibility of Prof. Antonello Pani, employed by the Organisation;

- the Sponsor appoints as scientific technical advisor, within its own scope of competence, Dr Priscille Bourquelot.. The Sponsor can change

referente tecnico scientifico per la parte di propria competenza con notifica scritta all'Ente.

- l'Ente ha conferito al Prof. Antonello Pani l'incarico di Responsabile tecnico scientifico dello Studio oggetto della presente convenzione (di seguito denominato "Responsabile dello Studio/Sperimentatore");
- nel caso in cui sia previsto, l'Ente si impegna a far sì che, prima di svolgere mansioni legate alla Sperimentazione, il Responsabile dello Studio 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 lo Sperimentatore garantiscono che, alla data della stipula della presente Convezione:
 - a) possiedono la preparazione, gli strumenti, le attrezzature e il personale necessari per l'esecuzione dello Studio, garantendo altresì l'osservanza di questo Contratto e del Protocollo da parte di tutto il personale dell'Ente coinvolto nella Sperimentazione.
 - b) possiedono tutti i requisiti normativi e regolamentari necessari per condurre la Sperimentazione;
 - c) né all'Ente né allo Sperimentatore è stata interdetta o preclusa la possibilità di svolgere ricerche cliniche da parte delle autorità competenti;
 - d) né l'Ente né il Responsabile dello Studio 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.

Art. 1 - Premesse

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

Art. 2 – Oggetto

Il Promotore/CRO affida all'Ente l'esecuzione dello Studio alle condizioni indicate nel presente

the scientific technical advisor, within its own scope of competence, by written notification to the Organisation.

- the Organisation has appointed Prof. Antonello Pani. as Scientific and Technical Manager of the Study object of this Agreement (hereinafter the "Physician");
- if required, the Organisation undertakes to make sure that the Physician and both permanent and temporary staff working for the conduct of the Study, before performing tasks related to the Study, complete the GCP training provided by the Sponsor or participate in another training course deemed by the Sponsor to be equivalent;
- the Organisation, in the person of the Legal Representative and the Investigator, on the date of signature of this Agreement ensure that they:
 - a) have the preparation, the tools, the equipment and the personnel necessary for conducting the Study, also ensuring compliance with this Agreement and the Protocol of the entire Organisation staff involved in the Study.
 - b) possess all the regulatory and statutory requirements necessary for conducting the Study;
 - c) neither the Organisation nor the Investigator have been prohibited or prevented from conducting clinical researches by the competent authorities;
 - d) neither the Organisation nor the Physician have been involved in currently pending investigations, inquiries, complaints or enforcement actions undertaken by governmental, regulatory or legal authorities, connected with the conduct of clinical researches.

Article 1 - Recitals

The recitals, the Protocol, even if not physically attached, and Annex A (Payment Terms) and Annex B (Budget) constitute an integral and substantial part of this Agreement (hereinafter the "Agreement").

Article 2 – Purpose

Contratto, in accordo col Protocollo, con gli eventuali successivi emendamenti approvati dal Comitato Etico e da AIFA (di seguito anche "Autorità Competente), nonché con le modifiche al presente Contratto/budget da questi derivanti e formalizzate mediante i necessari atti di modifica o integrativi tempestivamente sottoscritti.

Il Promotore e il Responsabile dello Studio 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 dello Studio 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 dello Studio devono rispettare le direttive, le indicazioni, le istruzioni e le raccomandazioni impartite dal Comitato Etico.

L'Ente, per il tramite del Responsabile dello Studio, si impegna ad arruolare n. 20 pazienti entro i termini concordati con il Promotore i entro il Giugno 2020 (data stimata). Il numero complessivo massimo, tra tutti i centri partecipanti nel mondo, sarà di n. 2.500 pazienti.

The Sponsor/CRO entrusts the Organisation with the conduct of the Study pursuant to the conditions indicated in this Agreement, in accordance with the Protocol and any subsequent amendments approved by the Ethics Committee and AIFA (hereinafter the "Competent Authority"), as well as the changes to this Agreement/budget resulting from those and formalised through the necessary amendment or supplemental documents, promptly undersigned.

The Sponsor and the Physician may adopt urgent and appropriate measures to protect patients' safety, such as the temporary halt of the study (treatment discontinuation for patients already involved in the study or interruption of recruitment of new subjects), even in absence of the necessary approvals from the Ethics Committee and the Competent Authority, without prejudice to the Sponsor's obligation to promptly inform the Ethics Committee and the Competent Authority on any new events, measures undertaken and the programme of provisions to adopt, completing in a timely manner the procedures required by applicable legislation.

The Study must be conducted in full compliance with the Protocol, in the current version accepted by the Physician and approved by the Ethics Committee and the Competent Authority, in compliance with applicable legislation concerning clinical trial on medicinal products pursuant to Legislative Decree No. 200 dated 6 November 2007 and Legislative Decree No. 211 dated 24 June 2003 as well as the ethical and professional conduct principles that inspire medical activity.

The Study must also be conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki, the rules of Good Clinical Practice (Ministerial Decree of 15 July 1997 and subsequent amendments), the Oviedo Convention and applicable anti-bribery laws.

By signing this Agreement, the Parties declare to be acquainted with and accept the contents above.

The Sponsor, the Organisation and the Physician must follow the directives, the indications, the instructions and the recommendations provided by the Ethics Committee.

The Organisation, through the Physician, hereby undertakes to recruit 20 patients within the terms agreed with the Sponsor by June 2020 (estimated date). There will be a total maximum of 2.500 patients worldwide among all the sites participating throughout the world.

L'Ente non arruolerà pazienti aggiuntivi senza la previa approvazione scritta da parte del Promotore/CRO.

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'Azienda, dovrà essere conservata per un periodo di 7 anni successivi alla conclusione dello Studio. Su richiesta del Promotore e a spese dello stesso, la conservazione della documentazione potrà avvenire per l'ulteriore periodo di n. 8 anni.

Ai fini della ulteriore conservazione della documentazione di studio per il periodo di 8 anni la Società corrisponderà all'Azienda l'importo di Euro 50,00 per ogni anno aggiuntivo ai 7 anni, quale periodo minimo previsto dalla normativa vigente. L'importo complessivo di Euro 400,00+ IVA che sarà fatturato dall'Azienda alla Società in unica soluzione alla conclusione dello Studio.

Art. 3 - Responsabile dello Studio e personale interessato.

L'Ente, su indicazione del Promotore, nomina quale Responsabile dello Studio richiamata in premessa il Prof. Antonello Pani.

Il Promotore individua quale proprio referente tecnico scientifico dello Studio il CLINICAL MONITOR che potrà nominare un responsabile di progetto ed avere contatti con i sanitari incaricati di programmare e di eseguire la Sperimentazione nel rispetto di quanto previsto dalla normativa di riferimento.

L'Ente accetta le visite di monitoraggio e di auditing che verranno eseguite presso il Centro da parte del

The Organization will not enroll additional patients without prior written approval from the Sponsor/CRO.

The planned enrolment period is subject to changes based on its progress, even at an international level. Enrolment will be automatically closed when the total number of patients expected for the entire Study is reached, regardless of the number of patients enrolled at the Organisation.

The Sponsor shall send an appropriate communication to the Organisation.

The Organisation and the Sponsor shall keep the Studies's documentation for a period of time according to the specifications set out by applicable legislation. The Organisation and the Sponsor also undertake to store the documentation through a technical and logistical arrangement that protects the confidentiality of filed documents and ensures their integrity and readability for the entire period set forth by the aforementioned applicable legislation

The Study documentation that shall be kept by the Hospital must be stored for a period of 7 years following the end of the Study. At the request of the Sponsor and at the expense thereof, the storage of documentation may take place for a further period of no 8 years.

For the purposes of further storage of study documentation for a period of 8) years, the Company shall pay the Hospital. The total amount of Euro 400 + VAT shall be invoiced by the Hospital to the Company in one single solution at the end of the Study.

Article 3 - Physician and interested personnel.

The Organisation, upon Sponsor's indication, appoints as Physician for the above referenced Study Prof. Antonello Pani.

The Sponsor appoints as its own scientific technical advisor for the Study the CLINICAL MONITOR, who may appoint a party responsible for the project and maintain contacts with the healthcare professionals in charge of the planning and conduct of the Study in compliance with the provisions of reference legislation.

The Organisation accepts the monitoring and auditing visits that will be carried out at the Site by the staff authorised by the Sponsor or a third-party

personale autorizzato del Promotore o di società terza incaricata e autorizzata dal Promotore, al fine di verificare il corretto andamento dello Studio.

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

Il Responsabile dello Studio 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 dello Studio 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 dello Studio 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 dello Studio 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 dello Studio accetterà i termini e le condizioni del presente Contratto e assumerà l'impegno di rispettare il Protocollo nell'esecuzione dello Studio. 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.5.

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 del 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 dello Studio deve fornire informazioni al Promotore/CRO e al Comitato Etico

company, appointed by the Sponsor, responsible for verifying the correct conduct of the Study.

The Physician shall be assisted in conducting the Study by the Organisation staff, both medical and non-medical, designated by the Physician and operating under his/her responsibility, who have expressed their willingness to participate in the Studio (hereinafter "Investigators").

The Physician assumes all the responsibilities and obligations imposed on the Physician in accordance with the legislation concerning clinical Studies on medicinal products.

This relationship exists between the Sponsor/CRO and the Organisation. The Sponsor/CRO is unrelated to existing relationships between the Organisation, the Physician and the other Investigators involved, and is therefore relieved from any Study-related claim filed by the Organisation staff involved in the study.

In relation to the Study under this Agreement, the Physician and the Investigators involved shall not receive, directly or indirectly, any payment from the Sponsor/CRO, and shall not maintain any contact or relations of any nature with the Sponsor/CRO, except for those concerning technical-scientific matters.

Should the relationship between the Physician and the Organisation be terminated for any reason, the latter must promptly notify the Sponsor/CRO in writing and appoint a substitute. The appointment of the substitute must be approved by the Sponsor/CRO. The Organisation ensures that the new Physician shall accept the terms and conditions of this Agreement and undertake to comply with the Protocol in conducting the Study. In the event that the Sponsor/CRO has no intention to accept the appointed substitute proposed by the Organisation, the Sponsor may withdraw from this Agreement in accordance with the provisions of Article 5.

The Physician, before starting the Study, must obtain the written informed consent from the patient; said consent must also be given in compliance with EU 679/2016 and Legislative Decree No. 196 dated 30 June 2003, supplemented with the changes introduced by D.Lgs. 10 August 2018, No. 101 and subsequent amendments, as well as the provisions / general authorisations adopted by the Authority for the processing of personal data in this regard .

The Physician must keep the Sponsor/CRO and the Ethics Committee updated on the progress of the Study and promptly communicate to the Sponsor any serious adverse events, in addition to any

in merito all'andamento dello Studio 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 dello Studio, secondo quanto previsto dal Protocollo, dalle norme di Buona Pratica Clinica e dalla normativa applicabile in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali.

Il Responsabile dello Studio 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 tre 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 dello Studio consentono, in presenza del Responsabile dello Studio o di un suo delegato autorizzato, l'accesso diretto ai dati sorgente durante le visite di monitoraggio e nel corso di eventuali audit e ispezioni da parte delle Autorità competenti, purché non vengano violate le norme in materia di riservatezza e di tutela della privacy dei pazienti.

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.

Al completamento dello Studio, lo Sponsor o la CRO richiederanno al Medico di firmare una dichiarazione finale a conferma dell'accuratezza dei dati forniti nella eCRF prima della chiusura della banca dati. Dopo la chiusura finale della banca dati, al Medico verrà fornito un CD contenente le eCRF completate di tutti i Soggetti dello Studio per archiviazione.

Art. 4 – Corrispettivo

Lo Sponsor tramite PRA raccoglie, registra e pubblica Informazioni (definite di seguito) sui Trasferimenti di valori.

Ai fini della presente clausola, "Trasferimento di valori" indica qualsiasi trasferimento di valori diretto o indiretto, in contanti o in natura o altrimenti, relativo a: donazioni e sussidi, finanziamenti per ricerca e sviluppo, tra i quali, ad esempio, sperimentazioni cliniche e studi non interventistici,

other relevant clinical information for the conduct of the study, as indicated in the Protocol (for example: pregnancy,) directly or indirectly related to the conduct of the Study, in accordance with the Protocol, Good Clinical Practice guidelines and the applicable legislation concerning clinical Studies on medicinal products.

The Physician must complete all the electronic Case Report Forms (eCRF), in a complete and correct way, pursuant to the provisions of the Protocol and applicable legislation and, in any case, within three days from patient visit. To verify correspondence between the data recorded in the eCRFs and the data contained in the original documents (medical records), the Organisation and the Physician shall enable, in the presence of the Physician or his/her authorised representative, direct access to the source data during monitoring visits and during any audits and inspections by the competent Authorities, provided that the rules on patient confidentiality and privacy protection are not violated.

The Organisation shall promptly notify the Sponsor if a Regulatory Authority sends to the Organisation an inspection/audit notice related to the Studio and, if not expressly denied by the Regulatory Authority, the Organisation shall authorise the Sponsor to participate in it, forwarding at the same time any written communication received and/or sent to the Sponsor for the purposes or as a result of the inspection/audit.

However, these activities must not interfere with the ordinary institutional activity of the Organisation.

Upon Study completion, the Sponsor or CRO shall request the Physician to sign a final statement confirming accuracy of the data provided in the eCRF before database lock. After final database lock, the Physician will be provided with a CD containing completed eCRFs of all Study Subjects for archiving.

Article 4 – Fees

Sponsor collects, records and publishes Information (as defined below) regarding Transfers of Value.

For the purpose of this clause, "Transfer of Value" means any direct or indirect transfer of value, in cash or in kind or otherwise, which relates to: donations and grants, funding for research and development, including but not limited to, clinical trials and non-interventional studies, non-monetary benefits in connection with attending continuing medical

prestazioni non pecuniarie relativi alla partecipazione a conferenze per la formazione medica continua, comprese le spese per la registrazione/conferenza, la sponsorizzazione, gli accordi nonché le spese di viaggio e di alloggio, i compensi per servizi e consulenze nonché altre prestazioni in natura.

Ai fini della presente clausola, "Informazioni" include, senza limitazioni, gli importi attribuibili ai Trasferimenti di valori, il nome e l'indirizzo professionale dei professionisti sanitari e/o delle organizzazioni sanitarie, i tipi di prestazioni non pecuniarie ricevute, il relativo periodo di rendicontazione per un Trasferimento di valore e la finalità dello stesso. L'Ente e il Medico prendono atto e accettano che lo Sponsor possa avere determinati obblighi di divulgazione e di segnalazione, quale ad esempio la divulgazione/rendicontazione dei compensi e degli importi pagabili ai sensi del presente Accordo. Di conseguenza, l'Ente e il Medico segnaleranno a PRA qualsiasi informazione prodotta per un Trasferimento di valori. I rapporti saranno nella forma prevista da, o approvata in anticipo dallo Sponsor e da PRA. Lo Sponsor e PRA avranno il diritto di visionare ricevute e altra documentazione dell'Ente e del Medico relative a tali Trasferimenti di valori.

Il corrispettivo pattuito per paziente eleggibile, valutabile e completato secondo il Protocollo e per il quale è stata compilata validamente la relativa CRF/eCRF, comprensivo di tutte le spese sostenute dall'Ente per l'esecuzione della presente Sperimentazione e dei costi a copertura dell'attività della Farmacia e degli esami di laboratorio e strumentali come da Protocollo, è pari ad Euro 1.246 + IVA per paziente, come meglio dettagliato nel Budget qui allegato sotto le lettera "B".

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

Il pagamento del compenso di cui sopra verrà effettuato sulla base del numero dei pazienti arruolati nel relativo periodo, dei trattamenti da loro effettuati secondo Protocollo e in presenza delle relative CRF/eCRF debitamente compilate e ritenute valide dal Promotore/CRO in base alle attività svolte.

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

education conferences, including conference/registration fees, sponsorship, agreements, as well as travel and accommodation expenses, service and consultancy fees, as well as other benefits in kind.

For the purpose of this clause, "Information" includes, without limitation, the amounts attributable to Transfers of Value, the name and business address of the healthcare professionals and/or healthcare organizations, types of non-monetary benefits received, the relevant reporting period for a Transfer of Value and the purpose of the Transfer of Value. Organisation acknowledges and agrees Sponsor may have certain disclosure and reporting obligations, including, without limitation, the disclosure/reporting of fees and amounts payable pursuant to this Agreement. Accordingly, Organisation shall report to CRO any Information made for a Transfer of Value. Reports shall be in the form provided by, or approved in advance by Sponsor and CRO. Sponsor and CRO shall have the right to review receipts and other documentation of Institution and Physician related to such Transfers of Value.

The amount agreed per eligible, assessable and completed patient according to the Protocol, for whom the related CRF/eCRF has been correctly completed, including all the expenses incurred by the Organisation for the conduct of this Study and the costs to cover Pharmacy activities and laboratory and diagnostic tests as per the Protocol, is equal to Euro 1,246+ VAT per patient, as better detailed in the Budget attached hereto under letter "A".

The Sponsor/CRO undertakes to pay the amount due pursuant to this article based on the adequate payment receipts/report provided by the Sponsor/CRO and approved by the Organisation.

Payment of the above fee will be made based on the number of patients enrolled in the relevant period, on the treatments received by the patients pursuant to the Protocol and in the presence of the relevant CRF/eCRF duly completed and considered valid by the Sponsor/CRO based on the activities performed. The Organisation shall not receive any payment for patients who cannot be evaluated due to non-compliance with the Protocol, violation of GCP guidelines or failure to comply with applicable legislation on clinical Studies of medicinal products. The Organisation shall not be entitled to any

avrà diritto ad alcun compenso anche per pazienti arruolati successivamente alla comunicazione di interruzione e/o conclusione dello Studio 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 B.

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 studio/ricerca/sperimentazione previste dal Protocollo saranno a totale carico del Promotore/Sponsor secondo il Regolamento vigente. Se nel corso dello svolgimento dello Studio si rendesse necessario aumentare il supporto economico a favore dell'Ente, il Promotore/CRO potrà integrare il presente Contratto, prevedendo l'adeguato aumento del Budget qui allegato.

Gli importi per visita/paziente e esami del presente articolo, saranno corrisposti all'Ente a fronte di emissione di regolare fattura da parte dello stesso, sulla base di quanto maturato e rendicontato nel periodo di riferimento presentato dal Promotore/CRO.

Gli importi in questione saranno liquidati all'Ente entro quarantacinque (45) 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 di pagamento dovrà essere specificato: il cod. Protocollo e/o il titolo dello Studio, 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.

Le fatture verranno emesse a :

Intestatario	Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l.
P. IVA	Codice fiscale: 03977990963 Partita IVA 03977990963

payment, neither for patients enrolled after the communication of interruption and/or conclusion of the Study, nor for patients exceeding the maximum number of subjects agreed pursuant to this Agreement.

In the event that a patient has been enrolled but has not completed all the procedures envisaged by the Protocol, the contribution per patient shall be paid proportionally based on the activities actually carried out, according to the phases/visits framework and other items included in Annex B.

Completed patient means a patient who has followed all the Study procedures stipulated by the study protocol. Assessable patient means a patient enrolled in the study whose data can be totally or partially used for the purposes of study objectives.

All costs related to services required for performance of the study/research/Study set out in the Protocol shall be borne by the Sponsor, according to applicable Regulation.

If, during the course of Study, it becomes necessary to increase the financial support in favour of the Organisation, the Sponsor/CRO may supplement, via an amendment to this Agreement, the appropriate increase of the Budget attached hereto.

The amounts per visit/patient and tests according to this article shall be paid to the Organisation following issue of a valid invoice by the Organisation, based on a cost report and the costs accrued in the reference period submitted by the Sponsor/CRO.

The amounts in question shall be paid to the Organisation within forty-five (45) days of the end of the invoice month date, using the references indicated in the same. The Organisation shall invoice the amounts accrued during the reference period on a quarterly/biannual/annual basis.

The payment receipts/report provided by the Sponsor/CRO must be sent to the following email address: ufficio.sperimentazione@aob.it and the reason of the transfer must specify: the Protocol number and/or the title of the Study, the EudraCT No. (if applicable), the name of the Physician, the reference reason of the transfer (payment instalments, closure of the study, etc.), the reference period, the number and code of patients,

Invoices are to be sent to:

Invoice holder	Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l.
VAT NUMBER	Codice fiscale: 03977990963 Partita IVA 03977990963 Cod. destinatario: T9K4ZHO

	Cod. destinatario:T9K4ZHO
Mail di riferimento	investigatorinvoices@prahs.com
Studio di riferimento	HX575-507

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

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

Il pagamento finale verrà effettuato in ogni caso solamente dopo la consegna al Promotore di tutte le schede raccolte 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 dello Studio 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. 5 - Durata, Recesso e Risoluzione

Contact e-mail	investigatorinvoices@prahs.com
Study reference:	HX575-507

The Sponsor shall pay the invoice issued by the Hospital via bank transfer using the following details:

Company name	AZIENDA OSPEDALIERA G. BROTZU [BROTZU HOSPITAL],
Address	PIAZZALE RICCHI N. 1
Postal code	09121
City	CAGLIARI
Country	ITALY
VAT number	02315520920
Bank name	BANCO DI SARDEGNA SPA - AGENZIA 11
Bank address	VIALE BONARIA -CAGLIARI
ABI Code	01015
CAB Code	04800
Current account number	000070188763
BIC Code	SARDIT31100
IBAN Code	IT46C0101504800000070188763
SWIFT code	BPMOIT22XXX
Administrative contacts	ufficio.sperimentazione@aob.it

The final payment shall be made only after the Sponsor has received all completed case report forms and after any *queries* have been solved.

Payments made for services performed by the Organisation (i) represent the correct market value of said services, (ii) have been negotiated under regular commercial terms and (iii) have not been defined based on the volume or value of prescriptions or, in any case, with reference to these prescriptions or other economic activities generated between the Parties. With respect to the activities carried out or the expenses incurred that the Sponsor/CRO is required to pay, neither the Organisation nor the Physician will ask for other reimbursements or payments to other subjects. The amount due to the Ethics Committee is not included in the contribution per subject and must be paid separately by the Sponsor or an authorised representative directly to the competent EC.

Article 5 - Duration, Withdrawal and Termination

This Agreement shall enter into effect on the date of the last signature hereto, and will remain in effect

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

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

- Dichiarazione di fallimento o inizio di altra procedura concorsuale (concordato preventivo, amministrazione controllata, amministrazione straordinaria) nei confronti del Promotore/CRO;
- Insolvenza del Promotore/CRO, proposizione di concordati anche stragiudiziali con i creditori del Promotore o avvio di procedure esecutive nei confronti del Promotore/CRO;
- Cessione di tutti o di parte dei suoi beni ai creditori o definizione con gli stessi di un accordo per la moratoria dei debiti.

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

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

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

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

In tutti i casi di interruzione o di risoluzione del presente Contratto, sarà attuata in ogni caso ogni precauzione per la massima tutela dei pazienti già

until actual closure of the Study at the Organisation. The Study end date is set, tentatively, to be 2022.

The Organisation reserves the right to terminate this Agreement by means of a written notice sent 30 days in advance to the Sponsor/CRO via registered letter with acknowledgement of receipt in the following cases:

- Declaration of bankruptcy or initiation of other bankruptcy procedure (arrangement with creditors, receivership, extraordinary administration) against the Sponsor/CRO;
- Insolvency of the Sponsor/CRO, proposition of agreements – even out-of-court – with the creditors of the Sponsor or initiation of enforcement procedures against the Sponsor/CRO;
- Transfer of all or part of the Sponsor's assets to the creditors or reaching an agreement with the creditors regarding the debt moratorium.

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

The Sponsor/CRO, in compliance with Art. 1373, paragraph two, of the Italian Civil Code, reserves the right to withdraw from this Agreement at any time, by means of a written notice sent 30 days in advance via registered letter with acknowledgement of receipt. The notice will take effect upon receipt of said notification by the Organisation.

In the event of withdrawal of the Sponsor/CRO, the obligations assumed and the expenses incurred by the Organisation up to the date of the withdrawal notice shall be considered valid in any case. In particular, the Sponsor/CRO shall pay all Organisation's documented and non-revocable expenses that the latter has incurred in order to guarantee the correct and effective conduct of the Study, as well as the remuneration accrued until that time.

In case of early termination, the Sponsor has the right to receive, as the original owner, any result, even if partial, obtained by the Organisation after and during the Study.

Each of the Parties under this Agreement can terminate the Study at any time with immediate effect providing there is a valid and documentable reason to believe that continuation of the Study may represent an unacceptable risk for the safety and health of the patients.

In all cases of discontinuation or termination of this Agreement, any precaution shall be adopted in any case to ensure maximum protection of patients already involved and in accordance with the

coinvolti e comunque in accordo con quanto previsto dal protocollo approvato dal Comitato etico.

In caso di interruzione dello Studio, 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'Istituto sarà tenuto a rimborsare i pagamenti effettuati da o per conto dello Sponsor relativi alle visite ritenute non conformi alle Normative e al Protocollo di studio.

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

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

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

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

Art. 6 - Relazione finale ed utilizzazione dei risultati

Il Promotore si assume inoltre la responsabilità della preparazione del Rapporto Clinico finale, dell'inserimento dello stesso nell'apposita sezione dell'OsSC e dell'invio tempestivo al Responsabile dello Studio.

L'Ente, per il tramite del Responsabile dello Studio, è tenuto a mettere a disposizione del Promotore/CRO ogni risultato dello Studio, consegnando una relazione scientifica debitamente sottoscritta e redatta nel rispetto di quanto richiesto dal Protocollo, dalla Buona Pratica Clinica e dalla

provisions of the protocol approved by the Ethics Committee.

In case of interruption of the Study, the Sponsor/CRO shall reimburse the Organisation for all the expenses and fees actually accrued and documented up to that time.

Once payments are done, should the possibility arise that the visits carried out for any enrolled subject have not been performed in compliance with applicable regulations and the Protocol by the Investigator or by any individual appointed by him/her, the Institute shall be required to reimburse the payments made by or on behalf of the Sponsor related to the visits considered as non-compliant with Regulations and study Protocol.

The provisions of this Agreement shall automatically cease, pursuant to Articles 1453-1462 of Italian Civil Code, in the event that one of the Parties does not resolve a violation to this Agreement within thirty (30) days from receipt by the other Party of proper written notification that indicates such violation.

In particular, this Agreement shall be considered automatically rescinded pursuant to Article 1456 of the Italian Civil Code, if the Study is not conducted in compliance with Legislative Decree no. 200 dated 6 November 2007, Legislative Decree No. 211 of 24 June 2003 and applicable Good Clinical Practice guidelines.

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

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

Article 6 - Final report and use of results

The Sponsor shall be also responsible for the preparation of the final clinical report, which must be entered into the appropriate section of the National Monitoring Centre for Clinical Studies (OsSC) and promptly sent to the Physician.

The Organisation, through the Physician, is required to make each Studio result available to the Sponsor/CRO, by delivering a scientific report duly signed and drafted in compliance with the requirements of the Protocol, GCP guidelines and legislation concerning observational studies on medicinal products.

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 dello Studio, 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 dello Studio 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 7. La facoltà di utilizzo dei risultati dello Studio 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 dello Studio, 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. 7 -- Segretezza e Diffusione dei dati

L'Ente si impegna ad osservare e a fare osservare al Responsabile dello Studio, agli Sperimentatori partecipanti e agli ulteriori propri dipendenti coinvolti nella Sperimentazione, durante l'esecuzione dello Studio 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 dello Studio e al presente Contratto, non divulgando tali Informazioni a terzi

All data, results, inventions, whether patentable or not, obtained in the course of or deriving from the conduct of the Study, shall be the exclusive property of the Sponsor, except for the right of the inventors to be recognized as authors, and may be freely used by the Sponsor in Italy and abroad. Upon request from the Sponsor and at the expense thereof, the Organisation shall ask the staff to draw up some documents and undertake all the other actions that the Sponsor considers necessary or appropriate to obtain, validate and enforce compliance with patents and copyrights.

The Organisation also declares not to be entitled to any royalties or other additional fees, in addition to the payment stipulated under this Agreement, in relation to the exercise of the rights of use or exploitation by the Sponsor regarding the results and/or inventions deriving from the Study.

The Organisation may use, free of charge, the results of Study for its own internal, scientific and research purposes, as long as they are used with non-commercial intentions (e.g. seminars, congresses, conferences, educational and institutional activities), but always within the limits set out in Article 7 below. The right to use the results of the Study must however be exercised in compliance with the limits imposed by the need to guarantee the secrecy thereof and the patent protection of the relative intellectual property rights of the Sponsor.

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

The provisions of this Article shall remain valid and effective even after termination or cancellation of this Agreement.

Article 7 - Privacy and dissemination of data

The Organisation undertakes to observe and ensure that the Physician, the participating Investigators and the other employees involved in the Study observe, during the Study and after its conclusion, the confidentiality with respect to the facts, information, knowledge, data and documents (hereinafter the "Information") that they become directly aware of and that are disclosed or communicated to them by the Sponsor in relation to the conduct of the Study and to this Agreement, not disclosing such Information to third parties until made publicly available by the Sponsor.

finché non saranno rese di pubblico dominio dal Promotore.

L'Ente, il Responsabile dello Studio, 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 dello Studio.

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 dello Studio 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 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 dello Studio. 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 dello Studio, i risultati ottenuti a conclusione dello Studio, utilizzando

The Organisation, the Physician, the participating Investigators and the other employees of the Organisation involved in the Study are also required not to use the Information communicated by the Sponsor for purposes other than those for which it was provided, but to use it for the sole purposes of Study.

This duty of confidentiality does not apply to information that was already in possession of the Organisation at the time of communication from the Sponsor, which must be demonstrable, becomes of public knowledge through no fault of the Organisation or was revealed to the Organisation by a third party not bound by confidentiality obligations.

The Parties acknowledge that the confidential and classified information provided to the other Party for the conduct of the Study 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 confidential and classified Information received.

The Parties must keep the Information confidential and classified using appropriate storage methods and the necessary precautions, with the diligence required by the circumstances.

The Parties must not reproduce the confidential and classified Information in any way or by any means.

The Parties hereby undertake, however, to process the personal data that is disclosed to them for any reason during the Study in accordance with the provisions of European Union Regulation 679/2016 concerning the "Individuals Protection to processing of personal data as well as the free circulation of such data" and subsequent amendments and the Legislative Decree no. 196 of 30 June 2003 "Code regarding the protection of personal data" 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 Authority 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 Study. The Sponsor/CRO, pursuant to the aforementioned Ministerial Circular No. 6 of 2 September 2002 and Ministerial Decree dated 21 December 2007, is required to promptly publish the results obtained at the conclusion of the Study as soon as they are available from all the participating sites and in any case no later than 12 months after the

anche la specifica sezione dell'Osservatorio Nazionale sulle Sperimentazioni Cliniche (in seguito "OsSC").

Ai sensi dell'art. 5, secondo, lett. c) del D.M. 8 Febbraio 2013, il Responsabile dello Studio ha diritto di diffondere e pubblicare, senza limitazione alcuna, i risultati dello Studio 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 dello Studio dovrà trasmettere al Promotore/CRO copia del documento oggetto di presentazione o di pubblicazione almeno 60 giorni prima della sua presentazione o pubblicazione.

Il Promotore avrà 45 giorni, dal ricevimento del manoscritto, per poter suggerire modifiche al Responsabile dello Studio. 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 dello Studio di differire di ulteriori 90 giorni la pubblicazione o presentazione del documento. Il Responsabile dello Studio non potrà pubblicare i dati del proprio Centro sino a che tutti i risultati dello Studio (pubblicazione multicentrica) siano stati integralmente pubblicati ovvero per almeno 12 mesi dalla conclusione dello Studio, 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 dello Studio multicentrica, lo Sperimentatore potrà pubblicare i risultati ottenuti presso l'Azienda, nel rispetto di quanto contenuto nel presente articolo.

conclusion of the Study, also using the specific section of the Osservatorio Nazionale sulle Sperimentazioni Cliniche [National Monitoring Centre for Clinical Studies] (hereinafter "OsSC").

Pursuant to Art. 5, second paragraph, subparagraph c) of Ministerial Decree 8 February 2013, the Physician has the right to disseminate and publish, without limitation, the results of the Study obtained at the Organisation, in compliance with applicable provisions concerning the confidentiality of sensitive data, personal data protection and patent protection, as well as in compliance with the terms and conditions under this Agreement.

To guarantee the correctness of the data collection and the truthfulness of the data processing, the Physician must send to the Sponsor/CRO a copy of the document to be presented or published prior to its presentation or publication.

The Sponsor will have 60 days from the receipt of the manuscript, to suggest changes to the Physician. In the event of issues relating to the scientific integrity of the document and/or issues relating to regulatory aspects, the Sponsor/CRO will review the document together with the Physician. The Physician shall accept to make the changes suggested by the Sponsor or to include the Sponsor suggestions in the publication or presentation, if said suggestions do not conflict with the reliability of the data, the rights, safety and well-being of patients.

The Sponsor/CRO acknowledges that it is not entitled to request the deletion of the information contained in the document and must not modify the contents thereof, except when such requests and modifications are necessary for the purposes of scientific validity, protection of data confidentiality, protection of personal data and patent protection.

The Sponsor/CRO, in order to submit a patent application and if deemed necessary, may ask the Physician to defer the publication or presentation of the document for 120 additional days. The Physician must not publish the data of his/her Site until all the results of the Study have been fully published (multicentre publication) or for at least 12 months after the Study's conclusion, interruption or early termination.

If the multicentre publication by the Sponsor or by a designated third party is not made within twelve (12) months from the end of the multicentre Study, the Physician may publish the results obtained at the Hospital, in compliance with the provisions of this Article.

Art. 8 - Tutela della Privacy

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

L'Ente garantisce, per sé e per il Responsabile dello Studio, 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 e s.m.i. (collettivamente "Leggi Privacy").

Le Parti si impegnano, ciascuna per quanto di propria competenza, a mantenere la riservatezza e ad adottare ogni misura di sicurezza tecnica e organizzativa imposta dalla normativa in materia di sperimentazioni cliniche e dalle relative linee guida per proteggere i dati raccolti nell'esecuzione dello Studio 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 dello Studio l'Ente e il Promotore agiranno quali Titolari autonomi del trattamento, ciascuno per quanto attiene il proprio ambito di competenza.

La CRO dichiara di essere stata nominata responsabile del trattamento dal Promotore ai sensi del Regolamento dell'Unione Europea 679/2016 e s.m.i. e del D.lg. n. 196 del 30 Giugno 2003, integrato con le modifiche introdotte dal D.Lgs. 10 agosto 2018, n. 101 e s.m.i., per seguire tutte le attività concernenti il Trattamento dei dati relativi all'attuazione dello Studio, comprese le attività di monitoraggio, accesso alla documentazione dello

Article 8 - Privacy Protection

The Parties hereby undertake to comply with the Privacy Laws (as defined below) with particular reference to the profiles relating to the methods of data processing, to the data requirements, to the identification of the Persons in Charge/Authorized and Managers, to the custody and security of information. The Parties acknowledge that acting in full compliance with the Privacy Laws is an essential condition for the correct conduct of the Study.

The Organisation guarantees, on its own behalf and on behalf of the Physician, to be fully aware of all the obligations deriving from any applicable legislation concerning medical professional secrecy and the protection of patients' personal data, including by way of example the European Union Regulation 679/2016 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 Authority for the Protection of Personal Data, such as the Guidelines for the processing such personal data in the clinical trials of medicines referred to in Resolution no. 52 of 24th July 2008, and the General Authorization for the processing of genetic data in its latest current revision and subsequent modifications (collectively, "Privacy Laws").

The Parties hereby undertake, each within their area of responsibility, to maintain confidentiality and to adopt any technical and organizational security measures imposed by legislation on clinical Studies and the related guidelines to protect the data collected during the conduct of the Study 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 agree that the Organisation and the Sponsor, each within their area of responsibility, shall act as independent Data Controllers for the conduct of the Study.

The CRO declares that have been appointed by the Promoter as Data Processor pursuant to European Union Regulation 679/2016 and subsequent amendments and the Legislative Decree n. 196 of 30 June 2003, integrated with the changes introduced by Legislative Decree 10 August 2018, n. 101 and subsequent amendments, to follow all the activities concerning the Processing of data relating to the implementation of the Study, including monitoring

Studio e comunicazione dei dati ai sensi della legge applicabile, compresa la comunicazione alle autorità e agli enti competenti a livello nazionale ed estero, inclusa la Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti d'America.

L'Ente dichiara di nominare il Responsabile del Trattamento ai sensi del Regolamento dell'Unione Europea 679/2016 e del D.lg. n. 196 del 30 Giugno 2003 integrato con le modifiche introdotte dal D.Lgs. 10 agosto 2018, n. 101 e s.m.i., il Responsabile dello Studio per seguire tutte le attività concernenti il Trattamento dei dati relativi all'attuazione dello Studio, comprese le attività di monitoraggio, accesso alla documentazione dello Studio e comunicazione dei dati ai sensi della legge applicabile, compresa la comunicazione alle autorità e agli enti competenti a livello nazionale ed estero, inclusa la Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti d'America.

Analogamente il Promotore/CRO dichiara di nominare Responsabile Esterno del Trattamento:
Data Privacy Office Sandoz & Germany
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Germany

E-mail: global.privacy_office@novartis.com

Le Parti si impegnano affinché tutto il proprio personale coinvolto nello svolgimento dello Studio 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 dello Studio 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 dello Studio o un suo delegato autorizzato, deve ottenere per iscritto il consenso informato del paziente nella forma approvata dal Comitato Etico e conforme alle indicazioni

activities, access to the documentation of the Study including monitoring activities, access to study documentation and disclosure of data pursuant to applicable law, including communication to competent authorities at national and foreign level, including the US Food and Drug Administration (FDA) America.

The Organization declares that it appoints the Data Processor in accordance with European Union Regulation 679/2016 and Legislative Decree n. 196 of 30 June 2003 integrated with the changes introduced by Legislative Decree 10 August 2018, n. 101 and subsequent amendments, the Study Manager to follow all activities related to the Processing of data related to the implementation of the Study, including monitoring activities, access to the Studio's documentation and communication of the data under applicable law, including communication authorities and relevant agencies at home and abroad, including the Food and Drug Administration (FDA) of the United States of America.

Similarly, the Promoter/CRO declares to appoint External Treatment Manager :

Data Privacy Office Sandoz & Germany
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Germany

E-mail: global.privacy_office@novartis.com

The Parties are committed to ensure that all of its staff involved in the conduct of the Study and in the execution of this Agreement comply with the Privacy Laws and instructions of the Promoter regarding the personal data protection, including the data security and confidentiality.

The Organisation shall allow the CRO and/or the Sponsor (through the appointed Monitor) to access the clinical data (including medical records) and any other information that may be relevant for the Study, respecting the security measures and data confidentiality.

The Organisation and the Physician undertake to inform each patient in a clear and complete way about the nature, purpose, results, consequences, risks and methods of processing personal data. This information must be provided before the Study begins and shall include the related early and screening phases.

Therefore, prior to enrolment of the patient, the Physician, or his/her authorised representative, must obtain the written informed consent of the patient in the form approved by the Ethics Committee and in compliance with applicable legislation: (i) to

normative vigenti: (i) a partecipare alla Sperimentazione; (ii) alla comunicazione delle relative informazioni confidenziali; (iii) al trattamento dei dati personali; e (iv) al trasferimento della documentazione contenente i dati personali del paziente, inclusi i dati sensibili sulla salute, alla CRO e/o al Promotore (o alle società del gruppo), alle società che collaborano a livello nazionale ed internazionale all'esecuzione di specifiche attività relative alla Sperimentazione (per es. il Laboratorio Centralizzato), alle competenti autorità e/o ad altre istituzioni, anche al di fuori della Unione Europea, in conformità alle Leggi Privacy.

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

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

Art. 9 - 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 la presente Convenzione è stata negoziata in ogni sua parte e che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui agli artt. 1341 e 1342 c.c.

Art. 10 - Disciplina anti corruzione

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

Il Promotore e la CRO dichiarano di aver adottato attività di vigilanza e controllo ai fini del rispetto e dell'attuazione delle previsioni del D. Lgs. 8 giugno 2001 n. 231, nonché, in quanto applicabili e non in contrasto con la normativa vigente in Italia, la legge sulla corruzione 2010 del Regno Unito (legge Anticorruzione); Legge contro le pratiche di corruzione all'estero 1977 degli Stati Uniti d'America (FCPA) e qualsiasi altra legislazione anti-

participate in the Study; (ii) to the communication of the corresponding confidential information; (iii) to the processing of personal data; and (iv) to the transfer of documentation containing the patient's personal data, including sensitive health data, to the CRO and/or the Sponsor (or to the Group companies), to companies with which they cooperate at an international and national level in carrying out specific activities related to the Study (e.g. the Central Laboratory), to the competent authorities and/or other institutions, even outside the European Union, in accordance with the Privacy Laws.

The Sponsor/CRO may forward data to other affiliates of the Group and to third parties operating on its behalf, even abroad, in countries outside the EU that do not offer the same adequate level of privacy protection ensured in Europe. In this case, the Sponsor/CRO shall take all the measures necessary to guarantee an adequate level of privacy protection.

The obligations and provisions of this Article shall remain valid and effective even after the termination of this Agreement and/or its validity, regardless of the reason for which it occurred.

Article 9 - Amendments

This Agreement constitutes the entire agreement between the Parties.

The Agreement can only be amended with the consent of both Parties. Any amendments shall be processed via supplementary documents added to this Agreement and shall be valid as of their signing date.

The Parties mutually concur that this Agreement has been negotiated in all of its parts and that the provisions of articles 1341 and 1342 of the Italian Civil Code do not apply.

Article 10 - Anti-bribery discipline

The Organisation and the Sponsor/CRO undertake to comply with the anti-bribery regulation applicable in Italy.

The Sponsor and CRO declare to have adopted supervision and control activities in order to comply with and implement the provisions of Legislative Decree No. 231 dated 8 June 2001 as well as applicable and not contrary to the law in force in Italy, the Bribery Act 2010 of the United Kingdom (Bribery Act); the Foreign Corrupt Practices Act 1977 of the United States of America (FCPA) and any other applicable anti-corruption legislation, as

corruzione applicabile. 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 il Promotore od ai suoi incaricati tutti i dati informativi e la 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. 11 - 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

they are applicable and not in conflict with applicable legislation in Italy. The Organisation and its clinical and administrative facilities, undertake to cooperate in good faith, only to the extent set forth by the Italian regulation above, with the staff and management of the Sponsor in order to facilitate the full and proper implementation of the resulting obligations and the implementation of operating procedures developed to this end by the Sponsor.

In compliance with Law No. 190 of 6 November 2012 ("Anti-bribery Law") and its subsequent amendments, the Organisation declares to have adopted the Three-year Plan for Prevention of Corruption and Transparency (P.T.P.C.T.), update 2019-2021 with Provision No. 187 of 23 January 2019. The Organisation undertakes not to make direct or indirect payments of money or other utilities (collectively, "Payments") to any Public Official (as defined below), and not to receive Payments from any Public Official, where such Payments are aimed at influencing decisions or activities, with reference to the subject of this Agreement or any other aspect of Sponsor's activity. "Public Official" means any individual included in the definition of "Public Official" under Art. 357 of the Italian Criminal Code, including but not limited to, (i) persons acting as officers, employees under whatever title of a Government or international public organisation, or (ii) representatives or officers of political parties or applicants for political or administrative public assignments. The Organisation undertakes to promptly inform the Sponsor on any violation of this Article of which it becomes aware and to make available all information data and documentation to the Sponsor or its representatives for any appropriate verification.

Violation of the provisions of this article constitutes a serious breach of this Agreement pursuant to and in compliance with Article 1456 of the Italian Civil Code, as this compromises the relationship of trust between the Parties.

Article 11 - Transfer of rights

This Agreement is of a fiduciary nature and, therefore, cannot be assigned or transferred to third parties by the Organisation without prior consent from the Sponsor/CRO.

The Organisation agrees that the Sponsor/CRO may assign and/or transfer the rights and obligations it receives directly or indirectly from signing this Agreement to a successor or a related company,

accetti tutte le condizioni e i termini del presente Contratto.

Art. 12 - 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. 26/10/1972 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. 26/4/1986 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.13. -Comunicazioni

Con l'eccezione dei fondi dello Studio pagati da PRA ai sensi della presente Articolo Sezione 4 "Corrispettivo", tutte le comunicazioni necessarie o che è consentito fornire ai sensi del presente Contratto dovranno essere effettuate per iscritto e (a) divulgate personalmente, (b) inviate tramite raccomandata A.R. o (c) mediante un corriere riconosciuto a livello nazionale che garantisce la consegna entro il giorno successivo ai seguenti destinatari. Le parti accettano che, ai sensi della presente Sezione, la parte interessata può apportare modifiche ai seguenti indirizzi per la ricezione delle comunicazioni e non è necessario che tutte le parti firmino un emendamento al presente Contratto:

Se destinate a PRA: Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l.
Via Borgogna 8, 20122 Milan
All'attenzione di: Direttore dei contratti globali

Se destinate all'Istituto:
All'attenzione di: Unità Operativa per la Ricerca e Sperimentazione Clinica,
Azienda Ospedaliera G. Brotzu
Piazzale Ricchi 1,
Cagliari, 09121

Se destinate al Medico:
All'attenzione di: Prof. Antonello Pani
SC Nefrologia e Dialisi
Azienda Ospedaliera G. Brotzu
Piazzale Ricchi 1,

provided that the transferee accepts all the terms and conditions hereof.

Article 12 - Taxes

This Agreement is drawn up in legal paper pursuant to Article 2 of the Fee (Part I) of stamp duty pursuant to Presidential Decree No. 642 dated 26 October 1972 and subsequent amendments, and shall be subject to registration only in case of use pursuant to Article 5, paragraph two, Consolidated Act on the provisions concerning the registration tax, approved by Presidential Decree No. 131 of 26 April 1986.

The stamp duty costs shall be borne by the Sponsor/CRO, while the registration fees are charged to the requesting Party

This Agreement is drawn up in 3 (three) original counterparts, of which 2 (two) are stamped originals.

Article 13. - Notices

With the exception of Study funds paid by CRO pursuant to Article 4. hereof, all notices required or permitted to be given under this Agreement shall be in writing and shall be (a) delivered personally, (b) sent via registered letter with return receipt, or (c) sent by a nationally-recognised courier guaranteeing next-day delivery, to the recipients below. The parties agree that changes to the addresses below for receipt of notices under this Section may be effected by a letter signed by the relevant party and does not require an amendment to this Agreement signed by all parties:

If to CRO: Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l.
Via Borgogna 8, 20122 Milan
Attention: Director of Global Contracts

If to the Organisation:
Unità Operativa per la Ricerca e Sperimentazione Clinica,
Azienda Ospedaliera G. Brotzu
Piazzale Ricchi 1,
Cagliari, 09121

If to the Physician: Prof. Antonello Pani
SC Nefrologia e Dialisi
Azienda Ospedaliera G. Brotzu
Piazzale Ricchi 1,
Cagliari, 09121

Cagliari, 09121

Se destinate allo Sponsor:
Hexal AG,
Industriesstrasse 25,
83607 Holzkirchen
Germany
Attention:

Art. 14 - Foro competente

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

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.

Milano, li 21.10.2019**Per il Promotore/CRO**

Il Presidente / Amministratore Delegato/
Rappresentante legale/Procuratore
Dott. Ferdinando Viganò

Ferdinando Viganò

....., li 11 NOV. 2019**Per l'Ente**

Azienda Ospedaliera G. Brotzu
Il Commissario Straordinario
Dott. Paolo Cannas

Paolo Cannas

....., li 29 OTT. 2019

**per accettazione e presa visione
Lo Sperimentatore Responsabile**

Prof. Antonello Pani
Azienda Ospedaliera G. Brotzu

Antonello Pani

If to the Sponsor:
Hexal AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Germany
Attention:

Article 14 - Jurisdiction

This Agreement has been drafted in Italian and English. In case of linguistic conflicts of the present Agreement, the Italian language will prevail.

This Agreement is governed by Italian law.

Any eventual litigation related to the interpretation and/or execution of this Agreement shall be resolved under the exclusive jurisdiction of the Court of Cagliari.

Milan, on 21 OCT 2019**On behalf of the Sponsor/CRO**

Chairman/Chief Executive Officer/Legal
Representative/Attorney
Dr Ferdinando Viganò

Ferdinando Viganò

....., on 11 NOV. 2019**On behalf of the Organisation**

Azienda Ospedaliera G. Brotzu [Brotzu Hospital]
Special Commissioner
Dr Paolo Cannas

Paolo Cannas

....., on 29 OTT. 2019

**read and acknowledged
Principal Investigator**

Prof. Antonello Pani
Azienda Ospedaliera G. Brotzu [Brotzu Hospital]

Antonello Pani

ALLEGATO A TERMINI DI PAGAMENTO		EXHIBIT A PAYMENT TERMS	
Sponsor:	HEXAL AG	Sponsor:	HEXAL AG
N. del protocollo:	HX575-507	Protocol No:	HX575-507
Id. progetto PRA:	SDO57550-575507	PRA Project Id:	SDO57550-575507
<p>1. Arruolamento pazienti. PRA prevede che l'Ente arruolerà circa 20 pazienti, ma non dà garanzie in merito a tale numero. L'Ente non arruolerà pazienti aggiuntivi senza la previa approvazione scritta di PRA o dello Sponsor e né PRA né lo Sponsor saranno da ritenersi responsabili del risarcimento di pazienti non autorizzati in esubero rispetto al numero specificato sopra. PRA terrà i centri informati sull'avanzamento dell'arruolamento e li avviserà quando l'arruolamento è completo.</p>		<p>1. Patient Enrolment. PRA anticipates that the Hospital will enrol approximately 20 patients, but makes no guarantees regarding this number. Hospital shall not enrol additional patients without the prior written approval of PRA or Sponsor, and neither PRA nor Sponsor will be liable for compensation for unauthorized patients in excess of the number specified above. PRA will advise on enrolment progress and notify sites when enrolment is complete.</p>	
<p>2. Metodo di pagamento. PRA effettuerà i pagamenti tramite bonifico bancario elettronico in EURO come da Allegato B. Il budget allegato come Allegato B comprende tutti i compensi dovuti. PRA non effettuerà ulteriori pagamenti a Beneficiari ai sensi del presente Contratto senza la previa approvazione scritta di PRA o dello Sponsor e tali eventuali richieste di pagamento dovranno essere conformi ai termini del presente. Né PRA né lo Sponsor pagheranno alcuna procedura o attività in violazione del Protocollo o di leggi o di regolamenti vigenti tranne che non siano approvate per iscritto da PRA o dallo Sponsor.</p>		<p>2. Payment Method. PRA will make payments by electronic bank transfer in EURO as per Exhibit B. The Budget attached as Exhibit B includes all fees payable. PRA will not make any additional payments to Payee pursuant to this Agreement without the prior written approval of PRA or Sponsor, and any such requests for payment must be in accordance with the terms noted herein. Neither PRA nor Sponsor will pay for any procedures or activities in violation of the Protocol, or applicable laws or regulations unless approved in writing by PRA or Sponsor.</p>	
<p>3. Tempistica dei pagamenti. PRA effettuerà i pagamenti conformemente all'Allegato B, Budget, semestralmente, ogni 6 (sei) mesi (giugno e dicembre). Il pagamento finale verrà effettuato dopo la chiusura della banca dati nell'anno 2022. Tali pagamenti verranno effettuati entro 45 giorni dall'accettazione dei criteri definiti di seguito:</p>		<p>4. Payment Timing. PRA will make payments in accordance with Exhibit B, Budget semiannually, every 6 (six) months (June and December). Final Payment will be made after the Database Lock in the year of 2022. These payments will be made within 45 days of the acceptance of criteria outlined below:</p>	
<p>(a) Inserimento dati per le visite ai pazienti: PRA eseguirà i pagamenti in base alle visite effettuate ai pazienti (secondo lo Standard di cura) che sono state inserite nel sistema elettronico di raccolta dati (EDC) da parte del Ente in conformità all'Allegato B - Budget. Ricezione da parte di PRA di eCRF compilate in</p>		<p>(a) Patient Visit Data Entry: PRA will make payments based on patient visits (as per Standard of Care) that have been entered in the Electronic Data Capture system (EDC) by the Hospital in accordance with Exhibit B - Budget. Receipt by PRA of correctly completed eCRFs for all patient visits (as per Standard of Care) by the</p>	

<p>modo corretto per tutte le visite effettuate ai pazienti (come per Standard di cura) alla data limite semestrale (30 giugno e 31 dicembre).</p>	<p>semiannual cut-off date (30 June and 31 December).</p>												
<p>(b) Risoluzione di tutti i quesiti di PRA al Ente riguardanti dati o documentazione dello Studio per le visite di cui al punto a) riportato qui sopra. In ogni caso nessuna fattura verrà pagata oltre sei (6) mesi dopo il completamento dello Studio. Nel rispetto del resto delle clausole del presente Accordo, PRA pagherà l'importo definito nelle fatture entro trenta (30) giorni dalla ricezione delle stesse.</p>	<p>(b) Resolution of all queries made by PRA to Hospital concerning Study data or records for the visits in point a.) above. In any event no invoice will be paid more than six (6) months after completion of the Study. Subject to the remainder of the provisions of this Agreement, PRA shall pay the amount set out in the invoices within thirty (30) days of the receipt of such invoices.</p>												
<p>4. Altri pagamenti. Tutti gli altri pagamenti verranno effettuati entro quarantacinque (45) giorni dalla ricezione da parte di PRA di fattura valida, negli importi specificati nel Budget e secondo i criteri seguenti.</p>	<p>4. Other Payments. All other payments will be made within forty-five (45) days of receipt by PRA of a valid invoice, in the amounts specified in the Budget, and according to the following criteria.</p>												
<p>(a) Compenso al Comitato etico o ad altri enti regolatori — PRA; pagherà direttamente l'Ente regolatorio o il Comitato etico di competenza in base a fattura emessa a PRA dall'Ente regolatorio o dal Comitato etico.</p>	<p>(a) Independent Ethics Committee Fees or Other Regulatory Bodies—PRA will; directly pay the competent Regulatory Body or Ethics Committee in accordance with an invoice issued to PRA by the Regulatory Body or Ethics Committee.</p>												
<p>5. Fatturazione. Tutte le fatture dovranno contenere il titolo e il numero del Protocollo, un riepilogo dettagliato del pagamento da effettuare, gli eventuali documenti giustificativi e dovranno essere indirizzate a:</p>	<p>5. 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 addressed to the following:</p>												
<table border="1"> <tr> <td>Nome dell'ufficio PRA:</td> <td>Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l.</td> </tr> <tr> <td>Indirizzo postale PRA:</td> <td>Via Borgogna, 8 20122 Milano</td> </tr> <tr> <td>Alla C.A.:</td> <td>Accounts Payable/Investigator Payments Group Protocollo: HX575-507</td> </tr> </table>	Nome dell'ufficio PRA:	Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l.	Indirizzo postale PRA:	Via Borgogna, 8 20122 Milano	Alla C.A.:	Accounts Payable/Investigator Payments Group Protocollo: HX575-507	<table border="1"> <tr> <td>PRA Office Name:</td> <td>Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l.</td> </tr> <tr> <td>PRA Mailing Address:</td> <td>Via Borgogna, 8 20122 Milano</td> </tr> <tr> <td>Attn:</td> <td>Accounts Payable / Investigator Payments Group Protocol: HX575-507</td> </tr> </table>	PRA Office Name:	Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l.	PRA Mailing Address:	Via Borgogna, 8 20122 Milano	Attn:	Accounts Payable / Investigator Payments Group Protocol: HX575-507
Nome dell'ufficio PRA:	Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l.												
Indirizzo postale PRA:	Via Borgogna, 8 20122 Milano												
Alla C.A.:	Accounts Payable/Investigator Payments Group Protocollo: HX575-507												
PRA Office Name:	Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l.												
PRA Mailing Address:	Via Borgogna, 8 20122 Milano												
Attn:	Accounts Payable / Investigator Payments Group Protocol: HX575-507												
<p>* L'assenza nelle fatture di una delle informazioni di cui sopra può comportare un ritardo del pagamento.</p>	<p>* Invoices missing any of the above information may result in delayed payment.</p>												
<p>Il pagamento finale verrà effettuato in ogni caso solamente dopo la consegna al Promotore di tutte le schede raccolta dati compilate (CRF) e della risoluzione di eventuali <i>queries</i>. La fattura di saldo dovranno essere ricevute da PRA entro novanta (90) giorni dalla chiusura dello studio e della consegna al Promotore di tutte le schede raccolta dati compilate (CRF) e della risoluzione di eventuali <i>queries</i>. L'Ente prende atto che, dopo</p>	<p>the final payment will be made in any case only after the delivery to the Sponsor of all completed data collection forms (CRF) and the resolution of any <i>queries</i>. The balance invoice should be received by PRA within (90) days from the study closure and the delivery to the Sponsor of all Case Report Forms (CRF) and the resolution of any <i>queries</i>.</p>												

<p>avere riconciliato e chiuso lo studio internamente, PRA si riserva il diritto di non accettare ulteriori fatture.</p>	<p>Hospital understands once PRA has reconciled and closed Study internally that PRA reserves the right to no longer accept invoices.</p>
<p>6. Pagamento finale. PRA eseguirà una riconciliazione dei pagamenti al Ente prima di emettere un pagamento finale al Beneficiario considerando tutti i precedenti pagamenti per lo Studio e i pagamenti dovuti restanti. La riconciliazione comporterà un pagamento finale dovuto al Beneficiario ("Pagamento finale") o una richiesta di rimborso dovuto a PRA ("Rimborso").</p>	<p>6. Final Payment. PRA will perform a reconciliation of the Hospital's payments before issuing a final payment to the Payee to account for all previous Study payments and remaining payments due. The reconciliation will result in either a final payment due to the Payee ("Final Payment") or a request for reimbursement due to PRA ("Reimbursement").</p>
<p>7. Tasse. Tutti i pagamenti riportati nel budget dell'Allegato B non sono comprensivi di IVA. L'IVA se applicabile, sarà aggiunta agli importi fatturati. Il Beneficiario riconoscono e accettano che il Beneficiario sarà l'unico responsabile del pagamento dell'importo adeguato di tutte le tasse, statali e locali applicabili in relazione a tutti i pagamenti effettuati ai sensi del presente Contratto e PRA non avrà responsabilità di alcun tipo per la trattenuta o per il versamento di tali tasse a nome del del Beneficiario.</p>	<p>7. Taxes. All payments shown in the Exhibit B, Budget do not include VAT. VAT if applicable, will be added to the invoiced amounts. The Payee acknowledges and agrees that Payee shall be solely responsible for paying the appropriate amount of any applicable , state, and local taxes with respect to all payments made pursuant to this Agreement, and PRA shall have no responsibility whatsoever for withholding or paying any such taxes on behalf of the Payee.</p>
<p>8. Contestazione del pagamento. L' Ente disporrà di sessanta (60) giorni di tempo dalla ricezione del pagamento finale per presentare eventuali contestazioni relative a discrepanze in merito ai pagamenti.</p>	<p>8. Payment Dispute. The Hospital will have sixty (60) days from the receipt of final payment to dispute any payment discrepancies.</p>

ALLEGATO B - BUDGET

Hexal AG
HX575-507
SDO57550-575507

Investigator/Sperimentatore: PANI Antonello
Study Center/Centro Sperimentale: A.O. Giuseppe 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. 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 della sperimentazione e in accordo con il Protocollo.

Section 2. 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. To be paid upon receipt of invoice / Sezione 3 Costi diretti: costi sostenuti a fronte dello svolgimento di attività sui pazienti e in accordo con il Protocollo ma non compresi nei Costi per Visita o pagati da una terza parte

1. Costs Per Visit / Costo per visita

	Unit Cost/Costo Unitario	Unit Type/ Tipologia	Overhead / Spese Generali	SubTotal/ Sub totale	Total Cost/ Totale	Total Cost
Visit 1 / Visita 1 - Baseline	202	each	0	202	1	202
Visit 2 / Visita 2	174	each	0	174	1	174
Visit 3 / Visita 3	174	each	0	174	1	174
Visit 4 / Visita 4	174	each	0	174	1	174
Visit 5 / Visita 5	174	each	0	174	1	174
Visit 6 / Visita 6	174	each	0	174	1	174
EOS / Visita fine studio	174	each	0	174	1	174
						1,246

2. Direct Costs / Costi Diretti

	Unit Cost/Costo Unitario	Unit Type/ Tipologia	Overhead / Spese Generali	SubTotal/ Sub totale	Total Cost/ Totale	Total Cost
Unscheduled visit / Visite non programmate	141	each	0	141	each	141