



**Azienda Ospedaliera
Istituto Ortopedico
GAETANO PINI**

| | | |
|----------------------|------------------|-----------------|
| Deliberazione n. 455 | Del 25 NOV. 2013 | Atti 183/72/193 |
|----------------------|------------------|-----------------|

Oggetto: autorizzazione ad effettuare la **Sperimentazione clinica** Protocollo n. A3921103, dal titolo: "Studio in aperto, a dosi multiple, per valutare la farmacocinetica, la sicurezza e la tollerabilità di CP-690,550 in pazienti pediatrici con artrite idiopatica giovanile (AIG) di età compresa tra 2 anni e meno di 18 anni di età".

IL DIRETTORE GENERALE

Premesso:

- che la Pfizer Inc., con sede in 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, United States, intende promuovere, in qualità di Sponsor, la sperimentazione clinica in oggetto;
- che lo Sponsor intende, altresì, effettuare tale sperimentazione clinica presso la Struttura Semplice Dipartimentale di Reumatologia dell'Età Evolutiva, afferente al Dipartimento di Reumatologia dell'Istituto, sotto la responsabilità della Dott.ssa Valeria Gerloni, Dirigente Medico responsabile della Struttura stessa, in qualità di Sperimentatore principale;
- che, a tal fine, lo Sponsor ha conferito alla Società ICON Clinical Research Limited, in qualità di Clinical Research Organization (CRO), con sede in South County Business Park, Leopardstown, Dublin 18, Ireland, l'incarico di gestire, in nome e per conto dello Sponsor stesso, l'intero iter autorizzativo, contrattuale ed organizzativo, relativo alla sperimentazione clinica in oggetto;
- che, pertanto, la predetta Società ha proposto al Direttore Generale di questa Azienda Ospedaliera di stipulare un'apposita convenzione, secondo il testo allegato al presente provvedimento, di cui costituisce parte integrante e sostanziale;

vista la nota del 23 aprile 2012, acquisita al protocollo generale aziendale n. 4828 in data 27 aprile 2012, con la quale lo Sponsor ha richiesto al Direttore Generale di questa Azienda Ospedaliera di autorizzare la Dott.ssa Valeria Gerloni ad effettuare la sperimentazione clinica in oggetto presso la Struttura Semplice Dipartimentale di Reumatologia dell'Età Evolutiva, afferente al Dipartimento di Reumatologia dell'Istituto, in qualità di Sperimentatore principale, previa approvazione della sperimentazione stessa da parte del competente Comitato Etico locale;

preso atto:

- che la Dott.ssa Valeria Gerloni, Dirigente Medico responsabile di suddetta Struttura, ha accettato l'incarico di condurre la sperimentazione clinica in oggetto, in qualità di Sperimentatore principale, mediante sottoscrizione del medesimo testo di convenzione citato in premessa;



Azienda Ospedaliera
Istituto Ortopedico
GAETANO PINI

| | | |
|----------------------|-----------------|-----------------|
| Deliberazione n. 455 | Del 5 NOV. 2013 | Atti 183/72/193 |
|----------------------|-----------------|-----------------|

- che la Dott.ssa Valeria Gerloni, in quanto medico responsabile di tale sperimentazione ha provveduto - in conformità al vigente "Regolamento economico aziendale per la destinazione dei proventi derivanti dalla ricerca clinica" - alla stesura e sottoscrizione del relativo "Piano economico-finanziario e di attuazione del progetto di ricerca", che viene allegato al presente provvedimento come parte integrante e sostanziale dello stesso;
- che il competente Comitato Etico locale, nella seduta del 29 maggio 2012, ha espresso conforme parere favorevole all'esecuzione della sperimentazione clinica in oggetto, così come acquisito agli atti n. 183/72/193 presso l'Ufficio di Segreteria del Comitato stesso;

precisato che la sperimentazione clinica in oggetto verrà condotta dalla Dott.ssa Valeria Gerloni:

- secondo le procedure previste dal relativo Protocollo n. A3921103 e alle determinate condizioni indicate nel testo di convenzione allegato al presente provvedimento;
- in conformità alla normativa vigente in materia di sperimentazione clinica dei medicinali e in materia di trattamento e protezione dei dati personali;
- senza oneri economici a carico di questa Azienda Ospedaliera e del Servizio Sanitario Nazionale;

visti i pareri favorevoli espressi, per quanto di rispettiva competenza, dal Direttore Amministrativo e dal Direttore Sanitario, ai sensi degli artt. 3 e 3 bis del d.lgs. 502/92 s.m.i.;

DELIBERA

per i motivi di cui in premessa che qui si intendono integralmente trascritti:

- 1) di autorizzare - su conforme parere favorevole, espresso dal competente Comitato Etico locale nella seduta del 29 maggio 2012 - la Dott.ssa Valeria Gerloni ad effettuare la sperimentazione clinica in oggetto presso la Struttura Semplice Dipartimentale di Reumatologia dell'Età Evolutiva, afferente al Dipartimento di Reumatologia dell'Istituto, in qualità di Sperimentatore principale;
- 2) di approvare, pertanto, il testo di convenzione allegato al presente provvedimento, di cui costituisce parte integrante e sostanziale;
- 3) di prendere atto:
 - che la Dott.ssa Valeria Gerloni, Dirigente Medico responsabile di suddetta Struttura, ha accettato l'incarico di condurre la sperimentazione clinica in oggetto, in qualità di Sperimentatore



**Azienda Ospedaliera
Istituto Ortopedico
GAETANO PINI**

| | | | |
|------------------|-----|------------------|-----------------|
| Deliberazione n. | 455 | Del 25 NOV. 2013 | Atti 183/72/193 |
|------------------|-----|------------------|-----------------|

principale, mediante sottoscrizione del medesimo testo di convenzione citato in premessa;

- che la Dott.ssa Valeria Gerloni, in quanto medico responsabile di tale sperimentazione clinica ha provveduto - in conformità al vigente "Regolamento economico aziendale per la destinazione dei proventi derivanti dalla ricerca clinica" - alla stesura e sottoscrizione del relativo "Piano economico-finanziario e di attuazione del progetto di ricerca", che viene allegato al presente provvedimento come parte integrante e sostanziale dello stesso;
- che il competente Comitato Etico locale, nella seduta del 29 maggio 2012, ha espresso conforme parere favorevole all'esecuzione della sperimentazione clinica in oggetto, così come acquisito agli atti n. 183/72/193 presso l'Ufficio di Segreteria del Comitato stesso;

4) di precisare che la sperimentazione clinica in oggetto verrà condotta dalla Dott.ssa Valeria Gerloni:

- secondo le procedure previste dal relativo Protocollo n. A3921103 e alle determinate condizioni indicate nel testo di convenzione allegato al presente provvedimento;
- in conformità alla normativa vigente in materia di sperimentazione clinica dei medicinali e in materia di trattamento e protezione dei dati personali;
- senza oneri economici a carico di questa Azienda Ospedaliera e del Servizio Sanitario Nazionale;

5) di prevedere che gli introiti derivanti dal presente provvedimento saranno contabilizzati nel bilancio preventivo economico, per gli esercizi di competenza, di questa Azienda Ospedaliera;

6) di specificare che le somme introitate verranno successivamente ripartite - in conformità al vigente "Regolamento economico aziendale per la destinazione dei proventi derivanti dalla ricerca clinica" - secondo le indicazioni contenute nel "Piano economico-finanziario e di attuazione del progetto di ricerca", allegato al presente provvedimento come parte integrante e sostanziale dello stesso;

7) di dare atto che il presente provvedimento non comporta oneri a carico di questa Azienda Ospedaliera;

8) di dichiarare il presente provvedimento non soggetto a controllo preventivo ai sensi dell'art. 18 comma 7 della L.R. n. 33/2009;

9) di disporre la pubblicazione della presente deliberazione, dando atto che



Azienda Ospedaliera
Istituto Ortopedico
GAETANO PINI

| | | | |
|------------------|-----|-----------------|-----------------|
| Deliberazione n. | 435 | Del 5 NOV. 2013 | Atti 183/72/193 |
|------------------|-----|-----------------|-----------------|

la stessa è immediatamente esecutiva ai sensi dell'art. 18 comma 9 della
L.R. n. 33/2009.

IL DIRETTORE GENERALE
(dott. Amedeo Tropicano)

CON I PARERI FAVOREVOLI DI COMPETENZA DEL
DIRETTORE AMMINISTRATIVO
(dott. Renato Malaguti)

DIRETTORE SANITARIO
(dott. Nunzio A. Buccino)

S.S.I. Direzione Medica di Presidio

Si attesta la regolarità amministrativa e tecnica del presente provvedimento.

Responsabile del Procedimento: dott. Gianluigi Alemani

Pratica trattata da: dott. Gianluigi Alemani

Alemani Gianluigi



**Azienda Ospedaliera
Istituto Ortopedico
GAETANO PINI**

| | | | |
|------------------|-----|------------------|-----------------|
| Deliberazione n. | 455 | Del 25 NOV. 2013 | Atti 183/72/193 |
|------------------|-----|------------------|-----------------|

RELAZIONE DI PUBBLICAZIONE

Si certifica che la presente deliberazione é pubblicata all'Albo Pretorio online di questa Azienda Ospedaliera, per rimanervi affissa per quindici giorni consecutivi.

Milano, li 25 NOV. 2013

S.C. AFFARI GENERALI E LEGALI
L'ASSISTENTE AMMINISTRATIVO
(Maria Cianchella)

L'atto si compone di n. 62 (sessantadue) pagine, di cui n. 57 (cinquantasette) pagine di allegati parte integrante.

**CONVENZIONE TRA
AZIENDA OSPEDALIERA ISTITUTO
ORTOPEDICO GAETANO PINI
E
ICON CLINICAL RESEARCH LIMITED**

CONCERNENTE CONDIZIONI E MODALITA' PER L'ESECUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA "STUDIO IN APERTO, A DOSI MULTIPLE, PER VALUTARE LA FARMACOCINETICA, LA SICUREZZA E LA TOLLERABILITÀ DI CP-690,550 IN PAZIENTI PEDIATRICI CON ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE (AIG) DI ETÀ COMPRESA TRA 2 ANNI E MENO DI 18 ANNI DI ETÀ", PRESSO LA STRUTTURA SEMPLICE DIPARTIMENTALE DI REUMATOLOGIA DELL'ETA' EVOLUTIVA DELL'AZIENDA OSPEDALIERA ISTITUTO ORTOPEDICO GAETANO PINI DI MILANO

**AGREEMENT BETWEEN
AZIENDA OSPEDALIERA ISTITUTO
ORTOPEDICO GAETANO PINI
AND
ICON CLINICAL RESEARCH LIMITED**

CONCERNING THE CONDITIONS AND MODALITIES OF FOR THE CONDUCTION OF THE CLINICAL TRIAL "AN OPEN-LABEL MULTIPLE DOSE STUDY TO EVALUATE THE PHARMACOKINETICS, SAFETY AND TOLERABILITY OF CP-690,550 IN PEDIATRIC PATIENTS FROM 2 TO LESS THAN 18 YEARS OF AGE WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS (JIA)", AT THE FACILITY DEPARTMENTAL SIMPLE STRUCTURE OF RHEUMATOLOGY EVOLUTION AGE OF THE AZIENDA OSPEDALIERA ISTITUTO ORTOPEDICO GAETANO PINI OF MILAN

Premesso:

- che la Società ICON Clinical Research Limited, con sede legale in South County Business Park, Leopardstown, Dublin 18, Ireland, ha richiesto al Direttore Generale dell'Azienda Ospedaliera Istituto Ortopedico Gaetano Pini di Milano la pertinente autorizzazione ad effettuare, presso la Struttura Semplice Dipartimentale di Reumatologia dell'Eta Evolutiva dell'Azienda stessa, la Sperimentazione clinica, dal titolo: "Studio in aperto, a dosi multiple, per valutare la farmacocinetica, la sicurezza e la tollerabilità di CP-690,550 in pazienti pediatrici con artrite idiopatica giovanile (AIG) di età compresa tra 2 anni e meno di 18 anni di età" - Codice Protocollo n. A3921103 e Numero EudraCT 2011-004914-40 (di seguito, per brevità, la "Sperimentazione" e/o "Studio");
- che Pfizer Inc., con sede in 235 East 42nd Street, New York, NY 10017,

Whereas:

- that the company ICON Clinical Research Limited with registered office in South County Business Park, Leopardstown, Dublin 18, Ireland, requested for the relevant authorization to perform the clinical trial entitled: "An open-label multiple dose study to evaluate the pharmacokinetics, safety and tolerability of cp-690,550 in pediatric patients from 2 to less than 18 years of age with juvenile idiopathic arthritis (JIA)" to the General Manager of the Azienda Ospedaliera Istituto Ortopedico Gaetano Pini of Milan at the Simple Departmental Structure of the Evolution Age rheumatology of the of the Azienda Ospedaliera Istituto Ortopedico Gaetano Pini of Milan - Protocol Code n. A3921103 and EudraCT n. 2011-004914-40 (henceforth "Trial" and/or "Study");
- that Pfizer Inc., located in 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, United States (henceforth "Pfizer" or "Sponsor") is the sponsor of the trial

- United States (di seguito, per brevità, “Pfizer” o “Promotore”) è lo Sponsor dello studio condotto presso l’Ente per il protocollo Pfizer indicato;
- che il Promotore ha dato l’incarico di gestire, in qualità di Clinical Research Organisation (C.R.O.) tutti i servizi finalizzati alla conduzione della Sperimentazione, incluso la stipulazione della presente convenzione;
 - che il Protocollo n. A3921103 della Sperimentazione (di seguito, per brevità, il “Protocollo”) costituisce parte integrante della presente convenzione e che ne costituiscono parte integrante anche tutti i documenti inviati al Comitato Etico e approvati dal medesimo, anche se non allegati alla convenzione stessa;
 - che la Sperimentazione potrà iniziare solo dopo l’emanazione del parere favorevole del Comitato Etico e l’approvazione dell’Autorità Competente, in conformità alla vigente normativa;
 - che la Sperimentazione clinica sui pazienti nell’ambito di tutte le strutture (per la cura della salute) dell’Azienda Ospedaliera Istituto Ortopedico Gaetano Pini potrà essere operata solo nel pieno rispetto della dignità dell’uomo e dei suoi diritti fondamentali, così come dettato dalla “Dichiarazione di Helsinki”, dalle norme di “Good Clinical Practice” (GCP) emanate dalla Comunità Europea (così come recepite dal Governo Italiano ed in accordo con le Linee Guida emanate dagli stessi organismi) e dalla Convenzione del Consiglio d’Europa per la protezione dei diritti dell’uomo e della dignità dell’essere umano nell’applicazione della biologia e della medicina (approvata ad Oviedo il 4/4/1997) ed, infine, secondo i contenuti dei
- to be conducted at the Entity under the Pfizer protocol identified;
- that the Sponsor of the Trial has appointed as Clinical Research Organisation (C.R.O.) the Company ICON Clinical Research Limited, to undertake clinical trial execution services, included the finalization of the present contract agreement;
 - that the Trial Protocol n. A3921103 (henceforth “Protocol”) is an integral part of this agreement among with all of the documents sent to the Ethics Committee and approved by it, even if not attached to this agreement.
 - that the Trial can only start after issue of the approval of the Ethics Committee and the approval of the Competent Authority, in compliance with the applicable laws;
 - that the Trial on patients in all of the facilities of (health facility) the Azienda Ospedaliera Istituto Ortopedico Gaetano Pini can only be performed in full respect of human dignity and of the fundamental rights as set by the “Declaration of Helsinki”, by “Good Clinical Practice” (GCP) issued by the European Community (as received by the Italian Government and in accordance with the Guidelines issued by the same organisations) and, by the Convention of the Council of Europe for the protection of human rights and the dignity of human beings with regard to the application of biology and medicine (approved in Oviedo on 4 /4/1997) and, lastly, in accordance with medical deontology Italian Regulation of the health professions and applicable regulations to this effect, as well as in full respect of the applicable anti-corruption laws.

Codici italiani di deontologia medica delle professioni sanitarie e dei Regolamenti vigenti in materia, nonché nel rispetto delle leggi vigenti in materia di prevenzione della corruzione.

TRA

BETWEEN

l'Azienda Ospedaliera Istituto Ortopedico Gaetano Pini (di seguito, per brevità, "**Ente**"), con sede legale in Milano, Piazza Cardinal Ferrari, n. 1, Codice Fiscale n. 80064670153 e Partita I.V.A. n. 00903310159, legalmente rappresentata dal Direttore Generale, Dott. Amedeo Salvatore Tropiano, domiciliato per la carica presso la sede legale dell'Ente

The Azienda Ospedaliera Istituto Ortopedico Gaetano Pini (hereinafter for brevity referred to as the "**Entity**") with registered office in Milan, Piazza Cardinal Ferrari, n. 1, Fiscal code n. 80064670153 and VAT n. 00903310159, legally represented by the General Director, Dr. Amedeo Salvatore Tropiano, domiciled for the office in the registered office of the Entity

E

AND

la ICON Clinical Research Limited (di seguito, per brevità, "**CRO**"), con sede in South County Business Park, Leopardstown, Dublin 18, Ireland, P.I. n. IE8201978R, in persona del Procuratore Delegato Dr.ssa Carla Rossi.

ICON Clinical Research Limited (hereinafter "**CRO**") with offices in South County Business Park, Leopardstown, Dublin 18, Ireland VAT code No. IE8201978R as represented by the Proxy Dr. Carla Rossi.

**SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO
SEGUE**

ART. 1 - PREMESSA

Le premesse e gli eventuali allegati costituiscono parte integrante della presente convenzione.

**ART. 2 - REFERENTI DELLA
SPERIMENTAZIONE**

L'Ente nomina quale Responsabile della Sperimentazione, a seguito di formale accettazione, la Dott.ssa Valeria Gerloni, in servizio presso la Struttura Semplice Dipartimentale di Reumatologia dell'Età Evolutiva dell'Ente, in qualità di Sperimentatore Principale.

Il referente tecnico scientifico della Sperimentazione per conto della CRO sarà Igor Kryklyvyi, il quale 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 richiamata in premessa.

L'Ente consentirà l'effettuazione delle visite di monitoraggio e di auditing che verranno eseguite presso la Struttura Semplice Dipartimentale di Reumatologia dell'Età Evolutiva dell'Ente da parte del personale della CRO o del Promotore o di società terza incaricata dal Promotore o dalla CRO, al fine di verificare il corretto andamento della Sperimentazione.

**ART. 3 - INIZIO SPERIMENTAZIONE E
NUMERO PAZIENTI**

La Sperimentazione avrà inizio dopo l'ottenimento delle necessarie autorizzazioni ai sensi della normativa vigente e dei regolamenti interni.

Presso il centro sperimentale dell'Ente saranno arruolati almeno 2 pazienti entro il 31 ottobre 2013 (data stimata).

**THE FOLLOWING IS AGREED AND
STIPULATED**

ART. 1 - WHEREAS

The recitals and any attachments are deemed as an integral part of this document

ART. 2 - TRIAL CONTACT PEOPLE

The Entity nominates as Head of the Trial Dr Valeria Gerloni working at the Simple Departmental Structure of the Evolution Age Rheumatology acting as Principal Investigator, following formal agreement.

The technical-scientific contact on behalf of the CRO will be Igor Kryklyvyi who can nominate a project manager and have contacts with health workers in charge of planning and of conducting the Trial in accordance with the applicable law as stated above.

The Entity will allow the monitoring and auditing visits that will be conducted at the simple departmental structure of the evolution age rheumatology of by the Sponsor's or CRO's staff or a third party company commissioned by the Sponsor or CRO, to verify the proper conduct of the Trial.

**ART. 3 - TRIAL COMMENCEMENT AND
NUMBER OF PATIENTS**

The Trial will start after obtaining the necessary authorisations according to the applicable law and the internal regulations.

At least 2 patients will be enrolled at the Entity 31 October 2013 (estimated

Il reclutamento continuerà in ogni caso fino al raggiungimento del numero globale di pazienti previsti da Protocollo, salvo diversa comunicazione in corso di studio. Il numero complessivo massimo di pazienti previsti dal Protocollo, tra tutti i centri partecipanti, sarà di 4 pazienti arruolati in Italia e/o di 24 pazienti nel mondo.

Essendo una Sperimentazione multicentrica ad arruolamento competitivo, il numero di pazienti per centro potrà variare, in più o in meno, in funzione della capacità d'arruolamento di ciascun centro.

Le Parti (di seguito, per brevità, le "Parti") prendono atto che un eventuale aumento del numero di pazienti da arruolare presso il centro sperimentale dell'Ente dovrà essere preventivamente concordato per iscritto tra le Parti, sentito il parere dello Sperimentatore e successivamente notificato al Comitato Etico.

La CRO comunicherà tempestivamente per iscritto allo Sperimentatore la data di chiusura degli arruolamenti, o per raggiungimento del numero di pazienti complessivamente richiesto a livello internazionale, o per scadenza dei tempi previsti e lo Sperimentatore sarà quindi tenuto a svolgere la Sperimentazione solo su quei pazienti già arruolati alla data di detta comunicazione.

Il Promotore o la CRO non avranno alcuna responsabilità e non riconosceranno alcun compenso per i pazienti arruolati dallo Sperimentatore, su sua iniziativa, oltre il numero massimo concordato o in data successiva a quella della comunicazione di interruzione dell'arruolamento.

date).

Recruitment will continue in any case until reaching the global number of patients established in the Protocol, unless communicated differently during the Trial. The overall maximum number of patients provided by protocol, in all participating sites, will be of 4 enrolled patients in Italy and/or 240 patients worldwide.

This being a multicentre Trial with competitive enrolment, the number of patients per facility may vary, more or fewer, based on the enrolment capacity of each facility.

The Parties, (hereinafter referred to as the "Parties") acknowledge that any increase in number of patients to enrol at the Trial facility of the Entity must be agreed in advance in writing by the Parties, the Principal Investigator's opinion must be previously heard, and the Ethics Committee shall be subsequently notified.

The CRO must promptly notify the Principal Investigator in writing about the closure of enrolment, either because the total number of patients has been reached internationally or because the agreed terms have expired, and the Principal Investigator will therefore be required to conduct the Trial on the patients already enrolled up to the point of said notification.

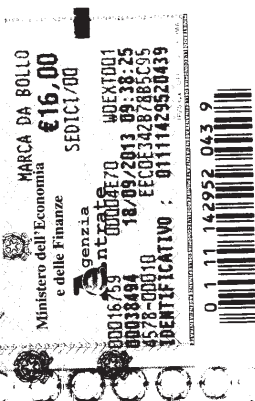
The Sponsor or CRO will not be liable for or pay out any compensation for patients enrolled by the Principal Investigator on his own initiative beyond the maximum number agreed or after the communication date of the enrolment interruption.

ART. 4 - OBBLIGAZIONI DELLE PARTI

L'Ente condurrà lo Studio e le attività

ART. 4 - OBLIGATIONS OF THE PARTIES

Entity will conduct the Trial and Trial-



ad esso collegate in conformità a quanto indicato nel Protocollo e nella presente Convenzione, compreso, a titolo esemplificativo e non esaustivo, l'ottenimento dell'approvazione del Protocollo da parte della Commissione istituzionale di controllo (Institutional Review Board, IRB) e del Comitato Etico indipendente (Independent Ethics Committee, IEC) ("IRB/IEC"), la segnalazione degli eventi avversi e la pubblicazione dei risultati dello Studio.

Il Promotore e/o la CRO si impegnano:

a) ad osservare tutte le istruzioni, le direttive e le raccomandazioni precisate nel parere del Comitato Etico,

b) a fornire all'Ente, a propria cura e spese, tramite la Farmacia dell'Ente, il Prodotto farmaceutico oggetto di studio (CP-690,550), secondo le modalità previste dalla normativa vigente, nelle quantità necessarie all'esecuzione della Sperimentazione, confezionati ed etichettati secondo quanto descritto dal Protocollo e dalla normativa applicabile. I prodotti farmaceutici debbono essere accompagnati da regolare documento di trasporto indirizzato alla Farmacia riportante descrizione dei prodotti, quantità, lotto di preparazione, data di scadenza, eventuali particolari condizione di conservazione, il riferimento del Protocollo sperimentale, il reparto a cui sono destinati, il nome del responsabile della sperimentazione. La Farmacia dell'Ente assicura l'idonea conservazione dei prodotti da sperimentare adottando tutte le misure necessarie, fino alla distribuzione allo Sperimentatore responsabile, che dalla presa in carico ne risulterà consegnatario. Il consegnatario o persona da lui delegata curerà la tenuta di un apposito registro di carico e scarico costantemente aggiornato. Per quello

related activities as indicated in the Protocol and in this Agreement, including and not limited to obtaining by Institutional Review Board/Independent Ethics Committee ("IRB/IEC") the protocol approval, adverse event reporting, and publications of Trial Results.

The Sponsor and/or CRO undertakes to:

a) adhere to all of the instructions, directives and recommendations stated in the Ethics Committee opinion.

b) provide the Entity, at their own responsibility and expense, the drugs under study (CP-690,550) through the pharmacy of the Entity and according to the modalities set by the applicable law, and in the amounts necessary for the conduct of the Trial, packaged and labelled as described in the Protocol and by applicable law. The drugs must be accompanied by a standard delivery note addressed to the Pharmacy with a description of the products, quantities, preparation batch, expiry date, any particular storage conditions, the Trial Protocol reference, the department they are intended for, the name of the person in charge of the Trial. The Pharmacy of the Entity ensures suitable storage for the products under study, adopting all of the measures necessary, until delivery to the Principal Investigator, that will be considered the consignee once the products are accepted. The consignee or delegate will keep a dedicated loading/unloading register constantly up to date.

In relation to any residual or expired products, the Entity will use the products under study provided by the Sponsor or CRO only and exclusively for the purposes of the Trial, undertaking to return any residual volumes at the end of the Trial to the Sponsor or CRO and at the Sponsor's expense. The Pharmacy of the Entity ensures suitable storage of the products under study, implementing all of the measures necessary, as indicated preventively by the Sponsor

che riguarda i prodotti residuali o scaduti, l'Ente utilizzerà i prodotti sperimentali forniti dal Promotore o dalla CRO solo ed esclusivamente ai fini della Sperimentazione, impegnandosi a restituire allo stesso i volumi residuali al termine della stessa, con spesa a carico del Promotore o della CRO. La Farmacia dell'Ente assicura l'idonea conservazione dei prodotti da sperimentare adottando tutte le misure necessarie, così come indicato preventivamente dal Promotore e/o CRO e nel Protocollo o in apposito documento allegato. Qualora il prodotto residuo risultasse scaduto, l'Ente provvederà autonomamente alla sua distruzione, a spese del Promotore, impegnandosi a fornire al Promotore e/o alla CRO debita attestazione comprovante l'avvenuto smaltimento: il tutto in conformità a quanto previsto dalla normativa vigente.

c) a fornire inoltre, gratuitamente, per l'esecuzione della Sperimentazione, tutti i supporti necessari per la registrazione e la raccolta dati ed altro materiale eventualmente previsto dal Protocollo o comunque necessario allo svolgimento della stessa.

d) a corrispondere all'Ente, a copertura dei costi derivanti e/o generati dalla Sperimentazione gli importi come riportati nell'allegato A1 (appendice 1) soggetti ai termini specificati nella presente convenzione.

L'Ente e lo Sperimentatore s'impegnano ad osservare tutte le istruzioni, le direttive e le raccomandazioni precisate nel parere del Comitato Etico.

L'Ente e lo Sperimentatore si obbligano a tenere informati costantemente il Promotore, la CRO e il Comitato Etico sull'andamento della sperimentazione,

and/or CRO and in the Protocol or in a specific attachment, if the residual product is expired, the Entity must autonomously provide its disposal – at the Sponsor's expense – undertaking to provide the Sponsor and/or CRO the documentation of the occurred disposal: all in compliance with the applicable law).

c) To provide, in order to conduct the Trial, all the necessary supports, free of charge, for the registration and collection of data and any other material provided by the protocol or in any case necessary to perform it.

d) To compensate the Entity, in order to cover the costs derived from and/or generated by the Trial, as delineated in Attachment A (appendix 1) and subject to the terms specified in this agreement.

The Entity and the Principal Investigator undertake to comply with all of the instructions, directives and recommendations issued in the Ethics Committee's opinion.

The Entity and the Principal Investigator undertake to constantly keep the Sponsor, CRO and the Ethics Committee updated on the progress of the trial, in

in particolare per quanto concerne l'eventuale verificarsi di eventi avversi gravi direttamente o non direttamente correlati alla somministrazione del farmaco sperimentale.

La documentazione inerente alla Sperimentazione che rimarrà in possesso dell'Ente dovrà essere conservata per tutto il periodo previsto dalla normativa vigente in materia. Il Promotore o la CRO hanno l'obbligo di comunicare all'Ente il termine dell'obbligo della conservazione.

particular in the event that any serious adverse event arises directly or indirectly in relation to the administration of the investigational drug.

Documentation related to the Trial that will remain in the Entity's possession must be saved for the entire period required by the applicable law. The Sponsor or CRO shall notify the Entity the end retention period.

ART.5 - TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI

Ai sensi e a tutti gli effetti della normativa vigente in materia di tutela delle persone e di altri soggetti rispetto al trattamento dei dati personali (D.Lgs. 30 giugno 2003, n. 196 "Codice in materia di protezione dei dati personali"), l'Ente e il Promotore sono ciascuno per gli ambiti di propria competenza, titolari autonomi o a seconda dei casi, contitolari del trattamento dei dati dei pazienti correlati all'effettuazione della Sperimentazione oggetto della presente convenzione. Il Responsabile del trattamento dei dati, dei quali l'Ente è Titolare, è il Responsabile della Sperimentazione e/o Sperimentatore di cui al precedente art. 2, il quale, prima di iniziare la Sperimentazione deve acquisire dal paziente il prescritto documento di consenso al trattamento dei dati personali. L'Ente sarà responsabile della conservazione di tale documento. L'informativa e il consenso dei pazienti al trattamento dei dati personali sarà conforme a quanto approvato e condiviso dal Comitato Etico e alle indicazioni previste dal Provvedimento del Garante per Privacy n. 52 del 24 luglio

ART. 5 PROCESSING OF PERSONAL DATA

Pursuant to and by effect of the applicable law on the protection of persons and other subjects regarding the processing of personal data (Legislative Decree no. 30th June 2003 n. 196 "Code concerning the protection of personal data"), the Entity and Sponsor each for their own area of competence, are autonomous owners, and depending on the case, co-owners of the processing of patient data in connection with the conduction of the Trial of this agreement. The person responsible for processing the data of which the Entity is the Owner is the Principal Investigator or Investigator as per previous Art. 2, who must obtain the required authorization for processing personal data from the patient before starting the Trial. The Entity will be responsible for preserve said document. The informative and patient consent to the treatment of personal data will comply with what approved and agreed by the Ethics Committee and to the information required by the order of the Italian Data Protection Agency per Privacy n. 52 dated 24July2008 "Guideline per personal data treatment in clinical trials" The CRO has been nominated

2008 "Linee guida per il trattamento di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali". La CRO è stata nominata dal Promotore quale Responsabile del trattamento dei dati personali e sensibili relativi allo svolgimento dello Studio.

Il Promotore e la CRO potranno inoltre comunicare tali dati ad altre società dei rispettivi gruppi ed a società che collaborano con loro a livello internazionale, nel pieno rispetto della normativa vigente, per l'esecuzione di specifiche attività relative alla Sperimentazione. I dati potranno essere trasmessi anche in territori situati al di fuori dell'Unione Europea. Il Promotore, il Responsabile ed i destinatari di comunicazioni adotteranno le adeguate misure per la tutela dei dati rispettivamente trasferiti.

La CRO dovrà eseguire solo le operazioni di trattamento necessarie allo svolgimento della Sperimentazione, attenendosi alle istruzioni scritte impartite dal Promotore e sotto la vigilanza del medesimo e inoltre dovrà designare come Incaricati del trattamento le persone fisiche coinvolte nello Studio che trattano dati personali e sensibili. Gli obblighi e le disposizioni del presente articolo continueranno ad essere pienamente validi ed efficaci anche a seguito della risoluzione o cessazione per qualsiasi causa della presente convenzione.

ART. 6 - DATI PERSONALI DEI CONTRAENTI

Con la sottoscrizione della presente convenzione, ciascuna Parte dichiara di essere informata e acconsente all'utilizzo dei propri dati personali funzionali alla stipula ed alla esecuzione del rapporto contrattuale in essere tra le medesime Parti. Tali

responsible for processing the Trial personal and sensitive data by the Sponsor.

The Sponsor and the CRO can also transmit, in full compliance with the applicable law the data to other companies of their respective groups and to companies collaborating with them internationally to perform specific trial-related activities. The data can also be transmitted to countries located outside of the European Union. The Sponsor, the Principal Investigator and the recipients of notifications will adopt adequate measures to protect the data transmitted.

The CRO will only perform the processing operations necessary for the conduct of the Trial, complying with the written instructions issued by the Sponsor and under its vigilance, and must designate those in charge of processing the personal and sensitive data relating to the trial. The obligations and resolutions of this article will be fully valid and effective after the termination or suspension of this agreement for any reason.



ART. 6 - PERSONAL DATA OF THE PARTIES

By signing this Agreement, each Party states to be fully informed and to agree the use of their personal data necessary to enter into and perform the existing contractual relationship between the parties. This data can also be transmitted to other members of

dati potranno altresì essere comunicati ad altri membri del gruppo di aziende del Promotore o della CRO, a rappresentanti e appaltatori che lavorano per conto del gruppo del Promotore e del gruppo della CRO e alle autorità istituzionalmente preposte in tutto il mondo ai sensi della legislazione Europea ed Italiana. Dichiarazione di approdo sicuro: qualora i dipendenti summenzionati, appaltatori e individui si trovino nell'Unione europea o in Svizzera, spetta all'Ente e/o allo Sperimentatore informare loro e qualsiasi altra terza parte interessata a proposito della partecipazione di Pfizer al programma di Approdo sicuro fra Europa e Stati Uniti (EU-US Safe Harbor) e fornire una forma di notifica (che dovrà essere messa a disposizione dal Promotore) indicante l'utilizzo che il Promotore intende fare dei dati personali e di altre informazioni pertinenti.

Dichiarazione finanziaria: laddove il Promotore sia obbligato, ai sensi di legge, a divulgare alcune informazioni finanziarie e di altro tipo relative allo Studio [sono incluse le circostanze in cui il Promotore consideri lo studio come uno "studio coperto" ai sensi della normativa della Food and Drug Administration statunitense chiamata "Financial Disclosure by Clinical Investigators" ("Dichiarazione finanziaria da parte degli sperimentatori clinici") (la "Normativa FDA")], lo Sperimentatore Principale accetta e si assicurerà che ciascun sperimentatore di coordinamento o co-sperimentatore che lavori sotto la sua direzione e il suo controllo accetti di divulgare alla CRO e al Promotore tutte le informazioni finanziarie e di altro tipo rilevanti (compresi i dettagli di partecipazioni azionarie nel Promotore o una delle sue consociate) relative allo Sperimentatore Principale e agli sperimentatori, così a seconda dei casi, (e, ove pertinente, al coniuge

Sponsor and CRO group of companies, to representatives and contractors working on behalf of the Sponsor group and the CRO group and to regulatory authorities across the world according to European and Italian legislation.

safe harbor notice. Where the aforementioned employees, contractors and individuals are located in the European Union or Switzerland, Entity and/or Investigator shall inform them and any other appropriate third party of Sponsor's enrolment in the EU-US Safe Harbor program, as well as furnish a form of notice, to be made available by Sponsor, setting out Sponsor's intended use of the Personal Data and other pertinent information.

Financial Disclosure: where Sponsor has a mandatory obligation under law to disclose certain financial and other information about the Study (this includes circumstances where Sponsor deems the study to be a "covered study" for the purpose of the United States Food and Drug Administration regulation entitled "Financial Disclosure by Clinical Investigators" (the "FDA Regulation")), the Principal Investigator agrees, and will ensure that any Investigator working under Principal Investigator's direction and control agrees, to disclose to CRO and Sponsor all relevant financial and other information (including details of equity interests in Sponsor or any of its affiliates) relating to the Principal Investigator or Investigators, as the case may be, (and, where relevant, spouse and dependants of Principal Investigator and/or Investigators) as required by Sponsor in order to comply with the law.

The Parties declare that the Trial will be performed under this agreement and will be conducted in compliance with provisions in force regarding the processing of personal data and, in particular, with Legislative Decree dated 30 June 2003 no. 196 "Code regarding the protection of personal data" and the

e alle persone a carico dello Sperimentatore principale e/o degli sperimentatori) come richiesto dal Promotore allo scopo di osservanza della legge.

Le Parti dichiarano che lo Studio sarà eseguito ai sensi della presente convenzione e sarà condotto in conformità alla normativa vigente in materia di trattamento e protezione dei dati personali e, nello specifico, al D.Lgs. 30 giugno 2003, n. 196 "Codice in materia di protezione dei dati personali" e alle "Linee guida per il trattamento di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali" approvate dal Garante per Privacy con Provvedimento n. 52 del 24 luglio 2008.

Le previsioni di cui al presente articolo assolvono i requisiti d'informativa e consenso di cui alla vigente normativa in materia di trattamento e protezione dei dati personali.

L'Ente garantisce che il proprio personale coinvolto nello Studio, eseguito ai sensi della presente convenzione, ha ricevuto un'adeguata formazione rispetto agli aspetti significativi della protezione dei dati personali ed è in grado di illustrare correttamente e pienamente gli elementi essenziali del trattamento dei dati personali alle persone interessate. L'Ente garantisce inoltre che si occuperà della conservazione dell'intera documentazione relativa al trattamento dei dati personali, nel rispetto dei termini e delle modalità stabiliti dalle disposizioni vigenti in materia e si impegna a inoltrare tempestivamente al Promotore/CRO qualsiasi richiesta ricevuta ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. n. 196/2003.

Guidelines issued on this subject by the Authority for the protection of personal data with Decision no. 52 dated 24 July 2008.

The provisions of this article fulfil the requirements for information and consent pursuant to the applicable law regarding the processing and protection of personal data.

The Entity guarantees that its personnel involved in the Study, performed under this agreement have been suitably trained as regards the significant aspects of protecting personal data and are able to accurately and fully explain the essential elements about personal data processing to the persons concerned; the Entity also guarantees that it will provide for archiving of the entire documentation regarding personal data processing, in accordance with the terms and methods established by provisions in force and undertakes to forward any requests it may receive pursuant to art. 7 of Legislative Decree no. 196/2003 to Sponsor/CRO in a timely way to the addresses set out in this agreement.

**ART. 7 – DATI SCIENTIFICI:
SEGRETEZZA, PROPRIETÀ, RISULTATI,
INVENZIONI E POLITICA DI
PUBBLICAZIONE**

**ART. 7 – SCIENTIFIC DATA:
CONFIDENTIALITY, PROPERTY, RESULTS,
INVENTIONS AND PUBLICATION POLICY**

Salvo quanto disposto dal presente articolo, l'Ente manterrà le informazioni correlate alla Sperimentazione nel più stretto riserbo e non divulgherà tali informazioni riservate a terzi senza il consenso scritto del Promotore o della CRO. L'Ente garantisce che l'obbligo alla riservatezza sarà esteso allo Sperimentatore e ai suoi collaboratori e a qualunque altra persona, estranea all'Ente, che, per qualsiasi motivo, dovesse venire a conoscenza di dati riservati. I presenti obblighi di riservatezza e confidenzialità rimarranno in vigore finché le informazioni non saranno rese di dominio pubblico da parte del Promotore o della CRO.

"Le Informazioni Riservate" comprendono il Protocollo, il Dossier per gli Sperimentatori, i Dati personali, i Dati dello Studio, i Dati delle analisi dei campioni biologici, la presente convenzione compresi gli allegati e qualsiasi altra informazione relativa allo Studio, al Prodotto del Promotore, alla CRO, a una sua consociata, a tecnologie, a ricerche o a piani aziendali del Promotore o di una sua consociata, che sia fornita all'Ente dal Promotore o da una sua consociata in forma scritta o in altra forma tangibile o divulgata in forma orale e quindi riassunta e confermata in forma scritta come Informazioni riservate entro 30 giorni dalla data di divulgazione orale. A prescindere da quanto sopra descritto, la mancata conferma in forma scritta di una divulgazione orale non significherà che tale informazione non è coperta dalla definizione di Informazione riservata ai sensi del presente articolo se la natura confidenziale della divulgazione è ragionevolmente evidente all'altra parte.

Proprietà dei dati, dei risultati e del Prodotto farmaceutico dello Studio. Il Promotore è proprietario esclusivo di

Except for the provisions stated in this article herein, the Entity will keep the Trial-related information strictly confidential and will not disclose said reserved information to third parties without the CRO or Sponsor's written consent. The Entity guarantees that the requirement for confidentiality will be extended to the Investigator and his team and to any other person, not related to the Entity, who should acknowledge the reserved data for any reason. These requirements for privacy and confidentiality will remain in effect until the information is publicly disclosed by the Sponsor or CRO.

"Confidential Information" includes the Protocol, the Investigator brochure, Personal Data, Study Data, analysis data from any biological sample, this agreement including its attachments, any other information related to the Study, the Sponsor Product, CRO, a CRO affiliate, Sponsor or Sponsor affiliate technology, research, or business plans that Sponsor or a Sponsor affiliate provides to Entity in writing or other tangible form or discloses orally and then summarizes and confirms in writing as Confidential Information within 30 days after the date of oral disclosure.

Notwithstanding the foregoing, a failure to confirm in writing an oral disclosure shall not mean that information would not be covered under the definition of Confidential Information in accordance with this Article 7, when the confidential nature of the disclosure is reasonably apparent to the other party.

Ownership of the Study Data, Study Results and of Sponsor Product. Sponsor is the exclusive owner of all

tutti i dati dello Studio. La proprietà di tutti i diritti sui risultati dello Studio, oltre che le informazioni ottenute e le conoscenze sviluppate durante la conduzione dello stesso, appartengono esclusivamente al Promotore. Per quanto riguarda i risultati dello studio, che possono essere considerati invenzioni, si applicano le disposizioni del presente articolo.

Il Prodotto farmaceutico Pfizer, di cui al precedente art. 4 lettera b), è e rimane di proprietà del Promotore. Fatta eccezione per, e con limitazione all'utilizzo specificato nel Protocollo, il Promotore non garantisce all'Ente alcun diritto implicito o esplicito di proprietà intellettuale sul Prodotto farmaceutico Pfizer o su alcuna modalità di preparazione o utilizzo del Prodotto stesso. L'utilizzo, la custodia e la somministrazione del Prodotto farmaceutico Pfizer sono di responsabilità dell'Ente, ai sensi del D.Lgs. n. 211/2003 e del D.M. del 15.07.1997 (buona pratica clinica) e l'utilizzo, la custodia e la somministrazione impropri del Prodotto stesso saranno considerati come violazioni sostanziali delle disposizioni della presente convenzione e causa specifica di rescissione della stessa.

La divulgazione dei dati dovrà avvenire secondo quanto previsto dalla vigente normativa in materia.

Il Promotore si assume inoltre la responsabilità della preparazione del rapporto clinico finale sulla Sperimentazione, dell'inserimento del rapporto stesso nell'apposita sezione dell'OSSC e del suo invio tempestivo allo Sperimentatore.

Il Promotore sostiene l'esercizio della libertà accademica e non si oppone alla pubblicazione da parte dell'Ente, ivi compreso lo Sperimentatore Principale, dei risultati dello Studio basati sulle informazioni raccolte o generate dall'Ente o dallo

Study Data.

Ownership of all the rights to the results of the Trial as well as the information obtained and knowledge developed during conduct of the same belong exclusively to Sponsor, which shall be free to use those results in the way it judges most appropriate. In relation to Trial Results that may be deemed inventions, the provisions of this article apply.

Pfizer Product, referred to the previous article 4.b, is and remains the property of Sponsor. Except for, and limited to, the use specified in the Protocol, Sponsor grants the Entity no express or implied intellectual property rights in the Pfizer Product or in any methods of making or using the Pfizer Product. The use, custody and dispensing of Pfizer Product is responsibility of the Entity according to Legislative Decree 211/2003 and Ministerial Decree 15.07.1997 (GCP), the improper use, custody and dispensing of Pfizer's Product will be considered material breach of the agreement and specific reason of termination.

Disclosure of the data must occur in compliance with applicable law .

The Sponsor also assumes the responsibility for preparing the final Clinical Report, for entering it into the appropriate section of the OsSC (National Monitoring Centre on Clinical Research with Medicines] and for promptly sending it to the Investigator. Sponsor supports the exercise of academic freedom and has no objection to publication by Entity, including the Principal Investigator, of the results of the Trial based on information collected or generated by Entity and Principal Investigator, whether or not the results



CR

Sperimentatore stesso, indipendentemente dal fatto che tali risultati siano favorevoli al Prodotto farmaceutico Pfizer o meno.

Affinché sia garantita la corretta raccolta e rielaborazione dei dati risultanti dalla Sperimentazione, lo Sperimentatore Principale dovrà inviare il relativo manoscritto al Promotore almeno 30 giorni prima della sua sottomissione per la pubblicazione.

L'Ente e lo Sperimentatore principale forniranno al Promotore l'occasione di esaminare qualsiasi pubblicazione proposta o qualsiasi altro tipo di divulgazione dei risultati dello Studio (congiuntamente "Pubblicazione") prima che essa venga presentata o in altro modo divulgata. Il Promotore analizzerà la presenza di Invenzioni non protette e avrà anche la facoltà di fornire commenti sul contenuto. L'Ente e lo Sperimentatore principale prenderanno in considerazione tali commenti in buona fede, ma non avranno alcun obbligo di inserire nel testo alcun suggerimento del Promotore.

Laddove la Sperimentazione sia multicentrica, resta inteso che ogni eventuale pubblicazione da parte dello Sperimentatore potrà avvenire solo dopo la pubblicazione multicentrica effettuata dal Promotore, o da terzo da questi designato. Laddove entro dodici mesi dalla fine della sperimentazione multicentrica non sia stata avviata una pubblicazione ad opera del Promotore, o del terzo da questi designato, lo Sperimentatore potrà pubblicare i risultati ottenuti presso l'Ente, nel rispetto di quanto contenuto nel presente articolo.

Tutti i dati privi di elementi identificativi e quanto prodotto in relazione alla Sperimentazione, incluse tutte le schede raccolta dati, la documentazione, le informazioni, i materiali ed i risultati in qualsiasi

are favorable to the Pfizer Product. The Investigator must send the manuscript to the Sponsor at least 30 days before its submission for publication so that the collection and processing of Trial-related data is properly performed.

Entity and Principal Investigator will provide Sponsor an opportunity to review any proposed publication or any other type of disclosure of the results of the Trial (collectively, "Publication") before it is submitted or otherwise disclosed. Sponsor will review for unprotected inventions and may also provide comments on content. Entity and Principal Investigator will consider any such comments in good faith but is under no obligation to incorporate any Sponsor suggestions. In the case of multicentre trials, it is understood that any publication by the Investigator can only occur after the multicentre publication by the Sponsor, by third parties designated by the latter.

If a publication by the Sponsor, or by the designated third party, has not been made within twelve months from the closure of the multicentre trial, the Investigator may publish the results obtained from the Entity, or by the designated third party, in compliance with the provisions of this article.

All data (without elements identifying it) and whatever resulted from the Trial, including case report files, documentation, information, materials and results in any form generated during the conduct of the trial, are the Sponsor's property, to whom they are transferred pursuant to this Agreement. The Sponsor's property will therefore regard scientific data and not personal data. During the course of the Trial, Entity will collect certain data as specified in the Protocol and submit it

forma generati nel corso dell'esecuzione della Sperimentazione, sono di proprietà del Promotore, al quale vengono trasferiti in virtù della presente convenzione. La proprietà del promotore riguarderà pertanto tutti i dati scientifici e non i dati personali. Nel corso dello Studio, l'Ente raccoglierà alcuni dati come specificato nel Protocollo e li invierà alla CRO, al Promotore o a un rappresentante del Promotore ("Dati dello studio"). L'Ente garantirà l'accurata e tempestiva raccolta (4 giorni), la registrazione e l'invio dei Dati dello studio, compreso il rispetto delle tempistiche per l'immissione dei dati indicati nel documento "Requisiti per la compilazione delle Schede di raccolta dati" o altri documenti di requisiti per l'immissione dei dati forniti all'Ente dalla CRO o dal Promotore.

L'Ente conserverà i documenti dello Studio e di ciascun soggetto, comprese le copie dei dati dello studio di proprietà dell'Ente (congiuntamente "Documenti dello studio"), in condizioni di conservazione che ne consentano l'integrità e la protezione, per un periodo di 15 anni dopo la conclusione dello studio, in conformità all'art. 18 del D.Lgs. n. 200 del 6 novembre 2007 e successivi emendamenti, a meno che Pfizer non ne autorizzi per iscritto la distruzione anticipata. L'Ente si impegna a contattare il Promotore prima di distruggere qualsiasi documento e permette al Promotore di garantire la conservazione dei documenti per un periodo più lungo, se necessario, a spese del Promotore, ai sensi di un accordo che protegga la riservatezza dei documenti (ad esempio, conservazione sicura in separata sede). Se specificato dal Protocollo e dal documento di consenso informato firmato dal paziente, l'Ente potrà fornire alla CRO, al Promotore, o a un incaricato del Promotore, dei campioni

to CRO, Sponsor or Sponsor's agent ("Study Data").

Entity will ensure accurate and timely collection (4 days), recording, and submission of Study Data, including adhering to timelines for data entry set out in the CRF Completion Requirements document or other data entry requirements document provided to Entity by CRO or Sponsor.

Entity will retain each subject's Study records, which include the Entity's copies of all Study Data as well as relevant source documents (collectively, "Study Records"), under storage conditions conducive to their stability and protection, for a period of 15 years after termination of the Study in accordance with Decreto Legislativo 6 November 2007, n. 200 ART.18 and subsequent amendments, unless Sponsor authorizes in writing, earlier destruction. Entity is committed to contact Sponsor prior to destroying any records and further agrees to permit Sponsor to ensure that the records are retained for a longer period if necessary, at Sponsor's expense, under an arrangement that protects the confidentiality of the records (e.g., secure off-site storage). If so specified in the Protocol and the informed consent document signed by patient, Entity may provide to CRO, Sponsor or Sponsor's designee biological samples (e.g., blood, urine, tissue, saliva, etc.) obtained from Trial subjects for testing that is not directly related to subject care or safety

biologici prelevati dal paziente stesso (ad esempio, sangue, urine, tessuto, saliva, ecc.) per analisi non direttamente collegate alla cura dei soggetti o al monitoraggio della sicurezza del Prodotto farmaceutico sperimentale, come analisi farmacocinetiche, farmacogenomiche o dei marcatori biologici ("Campioni biologici").

Lo Sperimentatore principale, il Promotore e la CRO utilizzeranno i Campioni biologici prelevati in conformità al Protocollo solo nei modi consentiti dal documento di consenso informato rilasciato dal paziente e non per scopi diversi da quelli descritti nel Protocollo.

La CRO, il Promotore o un incaricato del Promotore analizzeranno i Campioni biologici come descritto nel Protocollo. Fatto salvo quanto diversamente indicato nel Protocollo, il Promotore non fornirà i risultati di queste analisi ("Dati delle analisi dei campioni biologici") all'Ente o ai Soggetti dello studio. Se il Promotore o la CRO forniranno i Dati delle analisi dei campioni biologici all'Ente, tali dati saranno soggetti alle disposizioni sugli utilizzi consentiti dal presente articolo (Dati dello studio e Pubblicazioni).

Pfizer è l'esclusivo proprietario dei dati delle analisi dei campioni biologici. Eventuali risultati suscettibili di brevetto, derivanti direttamente dalla Sperimentazione, saranno in ogni caso di proprietà del Promotore nel rispetto delle normative vigenti in materia. E' consentita anche in questo caso la pubblicazione dei risultati della Sperimentazione agli sperimentatori che vi abbiano preso parte fermo restando le procedure di verifica di cui al punto 7.2 precedente.

Lo Sperimentatore principale conserva il diritto di pubblicare il risultato della Sperimentazione nel rispetto delle disposizioni vigenti, previo consenso del Promotore, fatti salvi i diritti di

monitoring, such as pharmacokinetic, pharmacogenomic, or biomarker testing ("Biological Samples").

The Investigator, the CRO and Sponsor will use Biological Samples collected under the protocol only in ways permitted by the informed consent document provided by patient for any purpose other than that described in the Protocol.

CRO, Sponsor or Sponsor's designees will test Biological Samples as described in the Protocol. Unless otherwise specified in the Protocol, Sponsor will not provide the results of these tests ("Biological Sample Analysis Data") to the Entity or Trial Subject. If Sponsor or CRO provides Biological Sample Analysis Data to the Entity, that data will be subject to the permitted use provisions of Article 7 (Trial Data) of this Agreement and (Publication).

Pfizer is the exclusive owner of Biological Sample Analysis Data. Any results that could be subject to patent, derived directly from the Trial, will in any case be the property of the Sponsor in full compliance with current law. Publication of the Trial results by the investigators is also allowed as long as the provisions of point 7.2 are adhered to.

The investigator reserves the right to publish the trial result in full compliance with current law, with the Sponsor's consent, except for intellectual property rights. The obligations and resolutions of

Gli obblighi e le disposizioni del presente articolo continueranno ad essere pienamente validi ed efficaci anche a seguito della risoluzione o cessazione per qualsiasi causa della presente convenzione.

Inventions.

Assignment: Entity will assign, or ensure that inventors assign, all interest in any such Invention to Sponsor free of any obligation or consideration beyond that provided for in this agreement.

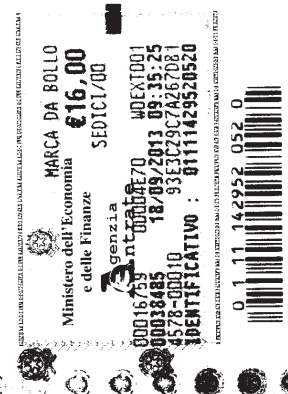
Assistance. Entity will provide reasonable assistance to Sponsor in filing and prosecuting any patent applications relating to Invention, at Sponsor's expense.

Notifica: se la conduzione dello Studio determinasse un'invenzione o una scoperta, brevettabile o meno ("Invenzione"), l'Ente dovrà immediatamente informare la CRO e il Promotore.

Assistenza: l'Ente fornirà al Promotore l'assistenza adeguata nella presentazione e nel perseguimento di qualsiasi richiesta di brevetto relativa all'Invenzione, a spese del Promotore. ☒

ART. 8. – PFIZER GCP TRAINING

Prior to subject enrollment at the site, Entity's Principal Investigator and any sub-investigators participating in the Trial will complete the Pfizer-provided Good Clinical Practice training module, GCP for Investigational Site Staff ("Pfizer GCP Training"). Any investigators joining the study after first subject enrollment at the site will complete Pfizer GCP Training before performing study related duties. For studies of applicable duration, Principal Investigator and any sub-investigators participating in the Trial will complete such Pfizer GCP Training every three years during the term of the Trial, or more often if there are significant changes to the ICH GCP guidelines and/or course materials that require retraining.



modifiche significative delle linee guida ICH GCP e/o del materiale del corso richiedano una nuova formazione.

ART. 9. – RIUNIONI DEGLI SPERIMENTATORI

Se è richiesto che lo Sperimentatore principale partecipi alle riunioni degli sperimentatori per lo Studio, la CRO coprirà direttamente le spese di viaggio relative a tali riunioni, ma le Parti concordano che, né la CRO, né il Promotore, forniranno un compenso per tale partecipazione.

ART. 10. - COPERTURA ASSICURATIVA

Ai sensi del Decreto Ministeriale del 14 luglio 2009, Pfizer ha stipulato una polizza assicurativa del tipo e con i limiti di risarcimento adeguati alle circostanze, al fine di garantirsi da eventuali esposti e responsabilità che possano sorgere ai sensi della presente convenzione, incluse le richieste risarcitorie da parte o a nome di soggetti dello studio. Su richiesta scritta, il Promotore si impegna a fornire allo Sperimentatore principale e/o all'Ente un certificato che documenti tale copertura assicurativa. L'Ente e lo Sperimentatore principale saranno ritenuti responsabili nel caso in cui i soggetti dello studio riportino lesioni fisiche (compreso il decesso) derivanti dalla mancata osservanza del Protocollo nella conduzione dello Studio da parte dello Sperimentatore principale, o di suoi collaboratori, o da parte di dipendenti o incaricati dell'Ente.

L'Ente riconosce che il Promotore ha dato mandato alla CRO di gestire l'iter organizzativo ed operativo dello Studio. La CRO non ha eseguito alcuna ricerca indipendente relativa alla sicurezza o all'efficacia del Farmaco sperimentale, dei Materiali o delle procedure di trattamento che

ART. 9. – INVESTIGATOR MEETINGS

If Principal Investigator is required to attend investigator meetings for this Trial, CRO will directly cover travel expenses in connection with those meetings, but the parties agree that neither CRO nor Sponsor pays compensation for such attendance.

ART. 10. - INSURANCE COVERAGE

In accordance with Ministerial Decree of 14 July 2009, Sponsor has maintained insurance coverage of the kind and with liability limits appropriate to the circumstances to protect against claims and liabilities that may arise under this agreement, including claims for compensation from or on behalf of Trial Subjects. Upon written request, Sponsor is committed to provide Principal Investigator and /or Entity with a certificate documenting this coverage. The Entity and the Principal Investigator remain responsible in circumstances where personal injury to the Trial Subject (including death) arises by the failure of the Principal Investigator or his staff, Entity or its employees or agents to conduct the Trial in accordance with the Protocol.

The Entity acknowledges that Sponsor has engaged CRO to manage the Trial. CRO has performed no independent research or analysis regarding the safety or efficacy of the trial drug, Materials or treatment procedures that are to be administered pursuant to the Trial and therefore CRO itself makes no warranties, expressed or implied concerning the trial drug, Materials, treatment procedures, results to be obtained in administering the trial drug,

verranno somministrate durante lo Studio e, pertanto, la CRO stessa non fornisce alcuna garanzia esplicita o implicita relativa al Farmaco sperimentale, ai Materiali, alle procedure di trattamento, ai risultati che saranno ottenuti con la somministrazione del Farmaco sperimentale, o all'idoneità del Farmaco stesso a qualsiasi scopo specifico.

L'Ente riconosce che la CRO e il Promotore non saranno ritenuti responsabili e, nei limiti consentiti dalla legge, accetta di manlevare e tenere indenne gli stessi, in caso di qualsiasi perdita, pretesa o richiesta risarcitoria derivante da lesione o danno dovuto a Responsabilità Professionale, mancata adesione al Protocollo, mancato ottenimento del consenso informato o garanzie non autorizzate, violazione della presente convenzione e temerarietà, imperizia o comportamento doloso ("Responsabilità civile") da parte dell'Ente o dello Sperimentatore Principale.

L'Ente è coperto da assicurazione per perdita e richiesta risarcitoria derivanti da tale Responsabilità Civile, in particolare euro 4.000.000,00 di assicurazione per Responsabilità Civile professionale.

or the drug's fitness for any particular purpose.

The Entity acknowledges that neither CRO nor Sponsor will be responsible for, and the Entity agrees, to the extent allowed by law, it agrees to indemnify and hold the CRO and Sponsor harmless of any loss, claim or demand arising from any injuries or damages resulting from Professional Liability, failure to adhere to the Protocol, failure to obtain the patients' informed consent, unauthorized warranties, breach of this Agreement and recklessness, inexperience or wilful misconduct ("Liabilities") from the Institution or Principal Investigator's.

The Institution has insurance which covers losses and claims arising from such Liabilities, in particular EURO €4,000,000.00 (4 million) in professional liability insurance.

ART. 11. - DECORRENZA DEL CONTRATTO

Le Parti convengono che la presente scrittura avrà validità a decorrere dalla data di ultima sottoscrizione della stessa e rimarrà in vigore fino alla data di chiusura formale del centro sperimentale presso l'Ente.

La data di termine della Sperimentazione è prevista indicativamente entro maggio 2015.

ART. 12. - RECESSO - INTERRUZIONE ANTICIPATA

L'Ente si riserva il diritto di recedere, con effetto immediato, mediante preavviso, dalla presente convenzione, nel caso in cui si verifichi uno dei seguenti eventi relativi al Promotore:

- a. dichiarazione di bancarotta o avviamento di qualsiasi altra procedura d'insolvenza;
- b. insolvenza, ammissione in concordato con i creditori, anche in sede extragiudiziale, o amministrazione controllata.

Eventi rescissivi. La rescissione della presente convenzione potrà essere causata da uno dei seguenti eventi, quale di essi si verifichi per primo:

- a. mancata approvazione da parte dell'IRB/IEC. Nel caso in cui lo Studio non possa essere avviato a causa della mancata approvazione da parte dell'IRB/IEC, la presente convenzione sarà rescissa con effetto immediato;
- b. completamento dello studio. La presente convenzione terminerà al completamento dello Studio, che significa il completamento di tutte le attività richieste dal Protocollo per tutti i soggetti arruolati;
- c. conclusione anticipata dello Studio. La presente convenzione verrà rescissa nel caso in cui lo Studio venga interrotto anticipatamente

ART. 11. - EFFECTIVE DATE OF THE AGREEMENT

The Parties agree that this agreement will be valid from the date of its last signature, and will remain effective until the Entity trial centre is formally closed. The expected end date for the Trial is indicatively on May 2015.

ART. 12. - WITHDRAWAL - EARLY SUSPENSION

The Entity reserves the right to withdraw from this agreement immediately upon giving notice if any one of the following events occurs in relation to Sponsor: declaration of bankruptcy or start of any other insolvency proceeding; insolvency, proposed composition with creditors, including out of court, or receiverships. Termination Events. Termination of this Agreement could be triggered by the earlier of any of the following events:

- a. Disapproval by IRB/IEC. If the Trial cannot be initiated because of IRB/IEC disapproval, this Agreement will terminate immediately;
- b. Trial Completion. This Agreement will terminate when the Trial is complete, which means the conclusion of all Protocol-required activities for all enrolled subjects;
- c. Early Termination of Trial. This Agreement will terminate if the Trial is terminated early as described below:
 1. Termination of Trial Upon Notice. CRO or Sponsor may terminate the Trial for any reason upon 30 days' written notice to Entity;
 2. Immediate Termination of Trial by CRO. CRO or Sponsor may terminate the Trial immediately upon written notice to Entity for causes that include failure to enroll subjects at a rate sufficient to achieve Trial

come descritto di seguito:

1. interruzione dello Studio previa notifica. La CRO o il Promotore potranno interrompere lo Studio per qualsiasi motivo previa notifica scritta all'Ente con un preavviso di 30 giorni;
2. interruzione dello Studio con effetto immediato da parte della CRO. La CRO o il Promotore potranno interrompere lo Studio con effetto immediato previa notifica scritta all'Ente per cause che comprendono il mancato arruolamento di soggetti a un ritmo sufficiente al raggiungimento degli obiettivi di prestazione dello studio; deviazioni sostanziali non autorizzate dal Protocollo o dai requisiti di segnalazione; circostanze che secondo la CRO o il Promotore mettono a rischio la salute o il benessere dei soggetti dello studio; azioni da parte di agenzie normative relative allo Studio o al Farmaco sperimentale; qualsiasi mancata ottemperanza da parte dell'Ente ai termini previsti delle leggi vigenti o dalla presente convenzione [Dichiarazioni e garanzie (incluse norme antitangenti e anticorruzione)], comprese le circostanze nelle quali il Promotore o la CRO vengano a conoscenza del fatto che (a) stanno per essere o sono stati effettuati pagamenti illeciti a Funzionari governativi o a qualsiasi altra persona da parte dell'Ente o da persone che agiscono a nome dell'Ente relativamente a servizi forniti a nome del Promotore o della CRO, o (b) che l'Ente o le persone che agiscono a nome dell'Ente relativamente a servizi forniti a nome del Promotore o della CRO hanno accettato qualsiasi pagamento, oggetto o beneficio, indipendentemente dal valore, come incentivo illecito per assegnare, ottenere o mantenere

performance goals; material unauthorized deviations from the Protocol or reporting requirements; circumstances that in CRO's or Sponsor's opinion pose risks to the health or well-being of Trial Subjects; or regulatory agency actions relating to the Trial or the Investigational Drug; or any non-compliance by the Entity with the terms of local laws or by non-compliance with the terms of Section 13 of this Agreement (Representations and Warranties (including Anti-Bribery and Anti-Corruption)) including in circumstances where Sponsor or CRO becomes aware (a) that improper payments are being or have been made to Government Officials (as defined in Section 13) or any other person by the Entity or those acting on behalf of the Entity with respect to services performed on behalf of Sponsor or CRO, or (b) that the Entity or those acting on behalf of the Entity with respect to services performed on behalf of Sponsor or CRO has accepted any payment, item, or benefit, regardless of value, as an improper inducement to award, obtain or retain business or otherwise gain or grant an improper business advantage from or to any other person or entity.



CA

rapporti commerciali o in altro modo ottenere o concedere vantaggi commerciali illeciti da o a qualsiasi altra persona fisica o giuridica.

Data effettiva di rescissione della presente convenzione. Nel caso in cui la rescissione della convenzione sia causata da uno degli eventi qui sopra descritti, la rescissione stessa sarà effettiva a seguito: a) della ricezione da parte del Promotore di tutti i Dati dello studio richiesti dal Protocollo e dei Campioni biologici generati fino alla rescissione; b) della ricezione di tutti i pagamenti dovuti da entrambe le parti; c) dell'assolvimento da parte di entrambe le parti di qualsiasi obbligo contrattuale rimanente.

Pagamento in caso di interruzione anticipata. Nel caso in cui lo studio venga interrotto anticipatamente, la CRO pagherà i corrispettivi relativi per il lavoro già svolto, ad eccezione dei pagamenti già effettuati per lo svolgimento di tale lavoro. La CRO coprirà inoltre tutte le spese non cancellabili, ad eccezione del costo futuro del personale, a patto che siano state sostenute correttamente e approvate prospetticamente dalla CRO e solo nella misura in cui non possano essere ragionevolmente ridotte. Nel caso in cui lo Studio non possa essere avviato a causa della mancata approvazione da parte dell'IRB/IEC e senza alcuna colpa dell'Ente, la CRO rimborserà all'Ente le spese relative all'IRB/IEC e qualsiasi altra spesa prospetticamente approvata, in forma scritta dalla CRO. Fatto salvo quanto precedentemente convenuto, l'Ente sarà considerato responsabile per eventuali danni e non avrà diritto ad alcun pagamento ulteriore nel caso in cui la presente convenzione venga rescissa per mancato rispetto dei termini previsti dalla convenzione

Effective Date of this Agreement Termination. If termination of the Agreement is triggered by any of the events described above, the termination will be effective after: a) receipt by Sponsor of all Protocol required Trial Data and Biological Samples generated up until termination; b) receipt of all payments due either party; c) completion by both parties of any remaining applicable Agreement obligations.

Payment upon Early Termination If the Trial is halted early, the CRO shall pay the relative expenses for the work already done effectively unless payments already made for such work. CRO will also cover any non-cancelable expenses, other than future personnel costs, so long as they were properly incurred and prospectively approved by CRO and only to the extent they cannot reasonably be mitigated. If the Trial cannot be initiated because of disapproval by the IRB/IEC and through no fault of Entity, CRO will reimburse Entity for IRB/IEC fees and for any other expenses that were prospectively approved, in writing, by CRO. Notwithstanding the above, the Entity shall be liable for any damages or remedies as provided by law and will not be entitled to any further payment if the Agreement is terminated early for non-compliance with the terms of of this Agreement, regardless of any activities undertaken by the Entity or agreements with third parties entered into prior to termination which concerns the Trial and the Entity will be considered as responsible for any obligations under

stessa, indipendentemente da qualsiasi attività intrapresa dall'Ente o accordo stipulato prima della rescissione con qualsiasi terza parte che riguardi lo Studio e l'Ente sarà considerato responsabile per qualsiasi obbligo ai sensi di tali accordi stipulati con terze parti.

A meno che la CRO non fornisca istruzioni diverse in forma scritta, alla rescissione della convenzione l'Ente dovrà restituire tempestivamente, secondo le istruzioni della CRO, tutti i materiali forniti dalla CRO o da Pfizer per la conduzione dello Studio, compreso il Farmaco sperimentale non utilizzato, le Schede di raccolta dati non utilizzate e qualsiasi attrezzatura e materiale fornito dalla CRO o dal Promotore.

Sopravvivenza degli obblighi. Gli obblighi relativi a Finanziamenti, Informazioni riservate, Documenti dello studio, Campioni biologici, Invenzioni, Pubblicazioni, Risarcimenti e Preclusione sopravviveranno alla conclusione della presente convenzione, così come anche qualsiasi altra disposizione della convenzione stessa o dei suoi allegati che per natura e intenti rimanga valida anche al termine della presente convenzione. Nello specifico, gli obblighi relativi alla riservatezza di Dati personali, Dati dello studio e Dati delle analisi dei campioni biologici sopravviveranno per tutto il tempo in cui l'Ente conserverà tali informazioni, nel rispetto degli usi e delle divulgazioni consentiti secondo quanto descritto all'art. 7 della presente convenzione.

ART. 13. – PRINCIPI ANTITANGENTI E ANTICORRUZIONE

Nella presente convenzione, il termine "Funzionario governativo" include: (i) qualsiasi funzionario governativo

such agreements with third parties

Unless CRO instructs otherwise in writing, upon termination of the Agreement, Entity will promptly return, in accordance with CRO's instructions, all materials supplied by CRO or Sponsor for Trial conduct, including unused Investigational Drug, unused Case Report Forms, and any CRO or Sponsor supplied Equipment and Materials.

Survival of Obligations. Obligations relating to Funding, Confidential Information, Trial Records, Biological Samples, Inventions, Publications, Indemnification, and Debarment survive termination of this Agreement, as does any other provision in this Agreement or its Attachments that by its nature and intent remains valid after the term of the Agreement. In particular, obligations regarding confidentiality for Personal Data, Trial Data and Biological Sample Analysis Data survive for as long as Entity retains this information, subject to the permitted uses and disclosures described in article 7 of this Agreement.

ART. 13. – ANTI-BRIBERY AND ANTI-CORRUPTION PRINCIPLES

In this agreement, the term "Government Official" includes: (i) any elected or appointed government official

eletto o nominato (ad es. un membro del ministero della salute); (ii) qualsiasi dipendente o persona che agisce per conto di un funzionario governativo, di un'agenzia di governo o di un'impresa che svolge una funzione governativa; (iii) qualsiasi partito politico, candidato a cariche politiche, funzionario, dipendente o persona che agisce per conto di un partito politico o di un candidato a cariche politiche; oppure (iv) un dipendente o una persona che agisce per conto di una organizzazione internazionale pubblica (ad es. le Nazioni Unite). Il termine "governo" si intende inclusivo di tutti i livelli e le suddivisioni di governo (ossia, locale, regionale o nazionale e amministrativo, legislativo o esecutivo).

Per tutta la durata della presente convenzione, l'Ente aderirà ai Principi antitangenti e anticorruzione del Promotore, che sono forniti come Allegato A alla presente convenzione. Nell'eventualità che la durata della presente convenzione sia superiore a un anno, il Promotore esigerà periodicamente, per tutta la durata della convenzione stessa, che l'Ente certifichi di nuovo l'adesione a queste politiche.

L'Ente dichiara e garantisce (comprendendo, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, le attività dello Sperimentatore Principale) al Promotore e alla CRO quanto segue:

(a) di avere pieno potere, diritto e autorità di stipulare e adempiere la presente convenzione e di impegnarsi a rispettare tutte le leggi, regolamenti, codici procedurali, procedure operative e linee guida pertinenti, nonché di ottenere e mantenere tutti gli accordi, licenze, approvazioni e permessi necessari per ottemperare ai propri obblighi ai sensi della presente convenzione

(e.g., a member of a ministry of health); (ii) any employee or person acting for or on behalf of a government official, agency, or enterprise performing a governmental function; (iii) any political party, candidate for public office, officer, employee, or person acting for or on behalf of a political party or candidate for public office; or (iv) an employee or person acting for or on behalf of a public international organization (e.g., the United Nations). "Government" is meant to include all levels and subdivisions of governments (i.e., local, regional, or national and administrative, legislative, or executive).

Throughout the term of this agreement Entity will adhere to the Pfizer International Anti-Bribery and Anti-Corruption Principles, which are provided as Attachment A to this agreement.

In the event that the term of this Agreement exceeds one year, Sponsor will periodically throughout the term of this Agreement request the Entity to re-certify adherence to these policies.

The Entity represents, warrants and undertakes (including, without limitation, the activities of the Investigator) to Sponsor and CRO that:

(a) it has the full power, right and authority to enter and perform this Agreement and that it will comply with all relevant laws, regulations, codes of practice, operating procedures and guidelines and will obtain and maintain all covenants, licenses, approvals and permissions necessary to fulfil its obligations under this agreement and that its performance of obligations under this agreement is not inconsistent with

e che l'adempimento degli obblighi previsti dalla convenzione medesima non è in conflitto con altri obblighi dell'Ente;

- b) di avere evitato e di impegnarsi a evitare in futuro di offrire, pagare, ricevere o autorizzare (direttamente o indirettamente) l'offerta, il pagamento o la ricezione di denaro, o la donazione o ricezione di articoli di valore, o di compiere qualsiasi azione per tentare di influenzare in modo improprio o corrotto un funzionario governativo o altra persona al fine di ottenere un vantaggio commerciale improprio e di non avere accettato e di impegnarsi a non accettare in futuro un tale tipo di pagamento;

- (c) di garantire che qualsiasi informazione fornita dall'Ente al Promotore o alla CRO in risposta a una procedura di due diligence condotta da Pfizer o dalla CRO ai sensi dell'FCPA è completa, veritiera e accurata.

L'Ente si impegna ad aggiornare queste dichiarazioni, garanzie e impegni se, nel corso dell'adempimento della presente convenzione, passa sotto il controllo di un funzionario governativo o viene a conoscenza del fatto che un individuo con significative responsabilità di adempimento degli obblighi dell'Ente previsti dalla convenzione stessa (o un parente di tale individuo) è diventato funzionario governativo. Per "parente" si intende un genitore, coniuge, figlio o fratello e sorella (inclusi parenti acquisiti tramite matrimonio).

La CRO ha il diritto di esigere tutte le ragionevoli misure e azioni per garantire che ogni pagamento versato dalla CRO stessa sia utilizzato in modo appropriato e legittimo, tra cui:

- fornire regolarmente fatture indicanti, in dettaglio, il lavoro

any other obligations of the Entity;

- (b) it has not and will not (directly or indirectly) offer, pay, receive or authorise the offer, payment or receipt of any money or the giving or receipt of anything of value or do any other thing in order to improperly or corruptly seek to influence any Government Official or any other person in order to gain an improper business advantage, and, has not accepted, and will not accept in the future, such a payment;

- (c) to guarantee that any information the Entity has provided to Sponsor or CRO in response to a Sponsor or CRO FCPA due diligence process is complete, truthful and accurate

The Entity undertakes to update these representations, warranties and undertakings if, during the performance of this agreement, it comes under the control of a Government Official or it becomes aware that any individual with significant responsibility for performing the Entity's obligations hereunder (or a familial relative of such an individual), has become a Government Official. "Familial relative" means parent, spouse, child or sibling (including by marriage).

CRO has the right to take all reasonable steps and actions to ensure that each payment made by CRO is properly and legitimately used, including:

- Providing periodic invoices stating, in detail, the work performed;

CR

svolto;

- fornire documentazione di tutte le spese per ottenere rimborsi e fornire alla CRO anticipata comunicazione scritta di qualsiasi spesa straordinaria. Prima di incorrere in spese straordinarie, queste devono essere autorizzate per iscritto dalla CRO;
- consentire (nel periodo di durata della presente convenzione e per tre anni dopo il pagamento finale in base alla convenzione stessa) ai revisori interni ed esterni della CRO e/o del Promotore di avere accesso a tutti i libri, documenti, carte e archivi pertinenti dell'Ente riguardanti transazioni relative alla presente convenzione. Ove la convenzione riguardi studi clinici, essa includerà anche tutele accettabili per garantire la riservatezza.
- Providing documentation of all expenses to obtain reimbursement and providing CRO with written notification in advance of any extraordinary expenditure. CRO must authorize any extraordinary expenditure in writing before it may be incurred; and
- Permitting, during the term of the agreement and for three years after final payment has been made under the agreement, CRO and/or Sponsor's internal and external auditors access to any relevant books, documents, papers, and records of the Entity involving transactions related to the agreement. Where the agreement involves clinical studies, the agreement shall include too acceptable safeguards to ensure confidentiality.

ART. 14. – ALTRI TERMINI

Preclusione. L'Ente certifica che lo Sperimentatore principale è qualificato ad agire come tale nella conduzione di ricerche cliniche ai sensi della legge italiana e che all'Ente e allo Sperimentatore stesso non è stato interdetto o precluso lo svolgimento di ricerche cliniche e la conduzione di sperimentazioni cliniche relative a prodotti medicinali sperimentali ai sensi delle leggi di qualsiasi giurisdizione (comprese, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, le sotto-sezioni 306(a) o (b) dello US Food, Drug, and Cosmetic Act). L'Ente garantisce inoltre che non utilizzerà per alcun motivo i servizi di alcuna persona cui siano preclusi, ai sensi di tali leggi, i servizi che verranno eseguiti ai sensi della presente convenzione. Per tutta la durata della presente convenzione e nei tre anni successivi

ART. 14. – OTHER TERMS

Debarment. The Entity certifies that the Principal Investigator is qualified to act as a principal investigator to conduct clinical research under local laws of Italy and the Entity and Principal Investigator himself have not been forbidden to or debarred from carrying out clinical research and the conduct of trials concerning investigational medicinal products under the law of any jurisdiction (including without limitation subsections 306(a) or (b) of the US Food, Drug, and Cosmetic Act). Entity also warrants that it will not use in any capacity the services of any person debarred under such law with respect to services to be performed under this agreement. During the term of this agreement and for three years after its termination, Principal Investigator and Entity will notify the Sponsor promptly if any circumstances arise which lead to

alla sua conclusione, lo Sperimentatore principale e l'Ente notificheranno tempestivamente al Promotore tutte le circostanze che portino a proibizioni o preclusioni.

Indagini, inchieste, avvertimenti o azioni legali relative alla conduzione della ricerca. L'Ente certifica che né l'Ente stesso né lo Sperimentatore principale sono oggetto di alcuna indagine, inchiesta, avvertimento o azione legale governativa o normativa (congiuntamente "Azione di agenzia") passata o presente, legata alla conduzione di ricerche cliniche che non sia stata comunicata al Promotore. Nel caso in cui l'Ente o lo Sperimentatore principale ricevano una notifica o siano soggetti a qualsiasi Azione di agenzia relativamente al rispetto degli standard etici, scientifici o normativi per la conduzione della ricerca, l'Ente comunicherà tempestivamente tale notizia al Promotore, nel caso in cui tale Azione di agenzia si riferisca a eventi o attività che si sono verificati prima o durante il periodo nel quale è stato condotto lo studio.

Stato del Promotore. Le Parti riconoscono e concordano che il Promotore è un terzo beneficiario della presente convenzione e avrà diritto a far valere direttamente tutti i propri diritti derivanti dalla convenzione stessa.

ART. 15. - CESSIONE E DELEGA

Da parte dell'Ente. L'Ente non potrà cedere i propri diritti o delegare o subappaltare alcun dovere spettante ai sensi della presente convenzione senza il consenso scritto della CRO. Qualora la CRO autorizzi la delega o il subappalto, l'Ente resterà responsabile nei confronti della CRO per l'adempimento dei doveri delegati.

Da parte della CRO. La CRO sarà libera di cedere parte o la totalità dei propri

any prohibition or debarment.

Investigations, Inquiries, Warnings or Enforcement Actions Related to Conduct of Research. The Entity certifies that neither it nor Principal Investigator is the subject of any past or pending governmental or regulatory investigation, inquiry, warning or enforcement action (collectively, "Agency Action") related to its conduct of research that has not been disclosed to the Sponsor. The Entity will notify Sponsor promptly if it or Principal Investigator receives notice of or becomes the subject of any Agency Action regarding its compliance with ethical, scientific or regulatory standards for the conduct of research, if the Agency Action relates to events or activities that occurred prior to or during the period in which the Trial was conducted.

Status of Sponsor. The Parties acknowledge and agree that Sponsor is an intended third-party beneficiary under this agreement and shall be entitled to enforce directly any and all of its rights hereunder.

ART 15. ASSIGNMENT AND DELEGATION

By Entity. The Entity may not assign its rights or delegate or subcontract any duties under this agreement without written permission from CRO. If CRO authorizes delegation or subcontracting, the Entity remains responsible to CRO for the performance of all delegated duties.

By CRO. CRO may freely assign any or all of its rights and delegate any or all of its duties under this agreement to Sponsor

CR

doveri ai sensi della presente convenzione al Promotore o a una consociata del Promotore. Nel caso in cui la CRO ceda tutti i diritti e deleghi tutti i doveri al Promotore o a una sua consociata, la CRO o il Promotore dovranno inviare notifica scritta all'Ente e il Promotore diventerà responsabile nei confronti dell'Ente ai sensi della presente convenzione. Tuttavia, la CRO (o il Promotore o la consociata del Promotore a seguito di cessione e delega da parte della CRO) sarà libera di subappaltare i doveri associati allo Studio a un fornitore esterno previa notifica anticipata all'Ente. Nel caso in cui la CRO subappalti qualsiasi dovere a qualunque fornitore diverso dal Promotore o da una sua consociata, la CRO viene considerata responsabile nei confronti dell'Ente per l'adempimento di tali doveri. Nel caso in cui la CRO ceda tutti i propri diritti e doveri ai sensi della presente convenzione, in conformità ai termini qui indicati, a un altro fornitore di servizi, tale fornitore di servizi diventerà responsabile dell'adempimento di tutti i doveri. Al fine di evitare equivoci, i diritti e doveri discussi nella presente sotto-sezione sono solo quelli derivanti dalla presente convenzione.

Misure di sicurezza e Violazioni gravi. L'Ente informerà immediatamente la CRO di: (a) qualsiasi misura di sicurezza urgente adottata dallo Sperimentatore principale per proteggere i soggetti dello studio da rischi immediati; (b) qualsiasi violazione grave del Protocollo o delle linee guida ICH GCP di cui l'Ente stesso venga a conoscenza.

ART. 16. - MONITORAGGIO, ISPEZIONI E VERIFICHE

Monitoraggio. La CRO eseguirà il monitoraggio dello Studio. Il

or any Sponsor affiliate. If CRO assigns all rights and delegates all duties to Sponsor or a Sponsor affiliate, CRO or Sponsor will notify Entity in writing and Sponsor will become responsible to Entity under this agreement. CRO may not otherwise assign its rights or delegate its duties without written permission from the Entity. However, CRO (or Sponsor / Sponsor affiliate following assignment and delegation by CRO) may freely subcontract Trial-related duties to an external provider upon advance notice to the Entity. If CRO subcontracts any duties to anyone other than Sponsor or a Sponsor affiliate, CRO remains responsible to the Entity for the performance of those duties. If CRO assigns all of CRO's rights and duties under this agreement, in accordance with the terms herein, to another service provider, that service provider will become responsible for performance of all duties. For the avoidance of doubt, the rights and duties discussed in this subsection are only those arising out of this agreement.

Safety Measures and Serious Breaches. Entity will inform CRO immediately of (a) any urgent safety measures taken by Principal Investigator to protect Trial Subjects against immediate hazard; (b) any serious breaches of the Protocol or of ICH GCP guidelines of which Entity becomes aware.

ART. 16 MONITORING, INSPECTIONS AND AUDITS.

Monitoring. CRO will monitor the Trial. Sponsor or an external service provider

Promotore o un fornitore di servizi esterno che agisce in sua vece avrà il diritto, a propria totale discrezione (e nelle forme ritenute idonee dal Promotore) di monitorare e verificare la conduzione dello Studio. Con ragionevole preavviso e durante l'orario di lavoro, l'Ente consentirà ai rappresentanti della CRO o del Promotore di accedere ai locali, alle strutture, ai Documenti dello studio, agli sperimentatori e al personale di ricerca in base alle necessità di monitoraggio della conduzione dello Studio. La CRO o il Promotore notificheranno tempestivamente all'Ente qualsiasi informazione che possa riguardare la sicurezza dei soggetti o influenzare la conduzione dello Studio. L'Ente informerà i soggetti dello studio di queste informazioni secondo necessità.

Ispezioni e verifiche. L'Ente riconosce che lo Studio è soggetto a ispezioni da parte delle agenzie normative di tutto il mondo e che tali ispezioni potranno verificarsi dopo il termine dello Studio e potrebbero comprendere una verifica dei Documenti dello studio. Anche la CRO o il Promotore potranno eseguire, durante o dopo lo Studio, verifiche che rientrano nell'ambito delle proprie operazioni di monitoraggio dello Studio.

Notifica. L'Ente notificherà alla CRO, nei tempi ragionevolmente possibili, se dovesse essere eseguita o programmata un'ispezione da parte di un'agenzia normativa in relazione allo Studio.

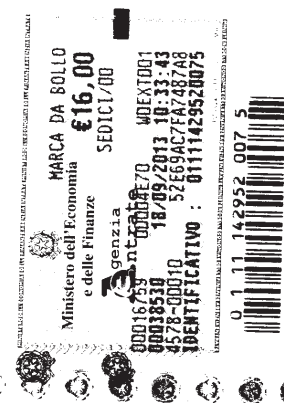
Diritto a presenziare. Se non proibito dalla legge, la CRO o il Promotore avranno il diritto di presenziare e di partecipare a qualsiasi ispezione, verifica, indagine o azione normativa di questo tipo.

Cooperazione. L'Ente coopererà con i rappresentanti di agenzie normative, con la CRO o il Promotore nella conduzione delle ispezioni e delle

acting on its behalf is entitled at its absolute discretion (and in such form as Sponsor sees fit) to monitor and audit the conduct of the Trial. Upon reasonable notice and during regular business hours, Entity will permit CRO or Sponsor representatives access to the premises, facilities, Trial Records, investigators, and research staff as required to monitor Trial conduct. CRO or Sponsor will promptly notify Entity of any monitoring findings that could affect the safety of subjects or influence the conduct of the Trial. The Entity will inform Trial Subjects of such information as appropriate.

Inspections and Audits. Entity acknowledges that the Trial is subject to inspection by regulatory agencies worldwide and that such inspections may occur after completion of the Trial and may include auditing of Trial Records. CRO or Sponsor may also audit Trial Records during or after the Trial as part of its monitoring of Trial conduct. Notification. Entity will notify CRO as soon as reasonably possible if the site is inspected or scheduled to be inspected by a regulatory agency in relation to the Trial.

Right to be Present. If not prohibited by law, CRO or Sponsor will have the right to be present during, and participate in, any such inspection, audit, investigation, or regulatory action. Cooperation. Entity will cooperate with regulatory agency, CRO or Sponsor representatives in the conduct of inspections and audits and will ensure that Trial Records are maintained in a way that facilitates such



verifiche e si accerterà che i Documenti dello studio vengano conservati in maniera tale da facilitare tali attività.

Risoluzione delle incongruenze. L'Ente risolverà tempestivamente qualsiasi incongruenza eventualmente rilevata tra i Dati dello studio e le cartelle cliniche dei soggetti

Risultati delle ispezioni e risposte. L'Ente inoltrerà tempestivamente alla CRO e a Pfizer le copie dei risultati di tutte le ispezioni che riceva da agenzie normative in relazione allo Studio. Ogniqualevolta possibile, l'Ente fornirà inoltre alla CRO e a Pfizer l'opportunità di esaminare e commentare prospetticamente qualsiasi risposta dell'Ente alle ispezioni delle agenzie normative relativamente allo Studio o le informazioni ricevute da un'agenzia normativa che possano influenzare lo Studio.

ART. 17. – RIMEDI ALLA VIOLAZIONE DI DETERMINATI OBBLIGHI DELLO STUDIO

Nel caso in cui l'Ente non ottemperasse a uno qualsiasi dei suoi obblighi indicati nelle sezioni 4 (Protocollo), 6 (Consenso informato e reclutamento dei soggetti), 7 (Dati dello studio, campioni biologici e documenti dello studio) e 16 (Monitoraggio, ispezione e verifiche) della presente convenzione, o non soddisfacesse i requisiti del Protocollo relativi alla segnalazione degli eventi avversi, alla conduzione etica dello studio e alla valutazione della Commissione Istituzionale di controllo o del Comitato etico indipendente, la CRO, oltre ad avere diritto di interrompere lo Studio con effetto immediato ai sensi del precedente art.

12, potrà fare ricorso a una o ad entrambe delle seguenti misure correttive alternative:

- a. sospensione dell'arruolamento dei soggetti, se non fosse ancora

activities.

Resolution of Discrepancies. Entity will promptly resolve any discrepancies that are identified between the Trial Data and the subject's medical records.

Inspection Findings and Responses. Entity will promptly forward to CRO and Sponsor copies of any inspection findings that Entity receives from a regulatory agency in relation to the Trial. Whenever feasible, Entity will also provide CRO and Sponsor with an opportunity to prospectively review and comment on any Entity responses to regulatory agency inspections in regard to the Trial or information from a regulatory agency that could have an impact on the Trial.

ART. 17 – REMEDIES FOR BREACH OF CERTAIN TRIAL OBLIGATIONS.

In the event Entity fails to comply with any of its obligations set out in Sections 4 (Protocol), 6 (Responsibilities Regarding Personal Patient Data and Informed Consent), 7 (Trial Data, Biological Samples and Trial Records) and 16 (Monitoring, Inspections and Audits.) of this Agreement, or the requirements of the Protocol relating to adverse event reporting, ethical conduct of the Trial and Institutional Review Board/Independent Ethics Committee review, in addition to its right to terminate the Trial immediately under Article 12, CRO will have recourse to either or both of the following alternative remedies:

- a. Suspension of subject enrollment, if the Trial is not yet fully enrolled;

completato l'arruolamento nello Studio;

- b. sospensione dei pagamenti all'Ente.

Qualsiasi sospensione dell'arruolamento o dei pagamenti proseguirà fino a quando l'Ente non tornerà a ottemperare ai propri obblighi per lo Studio, secondo quanto determinato dalla CRO. L'utilizzo di una o di entrambe le misure correttive sopra citate non preclude alla CRO la facoltà di esercitare il proprio diritto all'interruzione immediata dello Studio, qualora l'Ente non torni a ottemperare ai propri obblighi.

- b. Suspension of payment to the Entity.

Any suspension of enrollment or payment will continue until Entity returns to compliance with its Trial obligations, as determined by CRO. Use of either or both of the above remedies does not preclude CRO from exercising its right to immediately terminate the Trial if Entity does not become compliant.

ART. 18. - REGISTRAZIONE E BOLLI.

Il presente atto è soggetto a registrazione solo in caso di uso. Le spese di bollo sono a carico del Promotore, tramite la CRO.

ART. 18. - REGISTRATION AND STAMPING.

This agreement is only subject to registration in the case it is registered. The Sponsor through CRO will bear the stamp fees.

ART. 19. - FORO COMPETENTE E NORMATIVA APPLICABILE.

La normativa applicabile alla presente convenzione è quella dello Stato Italiano.

Per ogni eventuale controversia relativa all'interpretazione e/o all'esecuzione della presente convenzione, non risolvibile in via amichevole, è competente, in via esclusiva, il Foro di Milano, con espressa esclusione di qualsiasi altro Foro, generale e facoltativo.

ART. 19. - JURISDICTION AND APPLICABLE LAW.

The applicable law for this agreement is the Italian Law.

For any dispute - not amicably resolved - related to the interpretation of and/or execution of this agreement, the exclusive jurisdiction belongs to the Court of Milan, with express exclusion of any other Court, general and optional.

ART. 20 - MODIFICHE ED INTEGRAZIONI

Eventuali modifiche alla presente convenzione potranno essere effettuate mediante apposito accordo scritto tra le Parti (approvato dall'IRB/IEC competente),

ART. 20 - AMENDMENTS AND INTEGRATIONS

Changes to this agreement may only be made upon written agreement between the Parties, (approved by the responsible IRB/IEC),

Letto, approvato e sottoscritto.

Read, approved and signed.

p. l'Ente : A.O. Istituto Ortopedico
Gaetano Pini
il *Direttore Generale*
Dott. Amedeo Salvatore Tropiano

For the Entity: A.O. Istituto Ortopedico
Gaetano Pini
The *General Manager*
Dr. Amedeo Salvatore Tropiano

Data : 25 NOV. 2013

Date: 25 NOV. 2013

Firma : _____

Signature: _____

p. la CRO: ICON Clinical Research
Limited
il Procuratore delegato, Dott.ssa Carla
Rossi

For CRO: ICON Clinical Research Limited
The Proxy, Dr. Carla Rossi

Data: 07/10/2013

Date: 07/10/2013

Firma : Carla Rossi

Signature: Carla Rossi

Per presa visione e accettazione

For acknowledgment and acceptance

la Responsabile della Sperimentazione,
Dott.ssa Valeria Gerloni

The Principal Investigator,
Dr. Valeria Gerloni

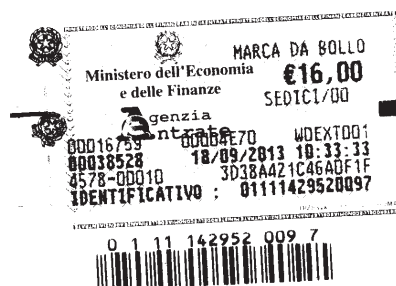
Data : 24-10-2013

Date: 24-10-2013

Firma : Valeria Gerloni

Signature: Valeria Gerloni

| Allegato [A/1] | Attachment [A/1] |
|--|--|
| Bilancio dello studio e termini di pagamento | Study Budget and Payment Terms |
| Numero di protocollo: A3921103 | Protocol Number: A3921103 |
| Numero dello studio della CRO: 9002/0130 | CRO Study Number: 9002/0130 |
| Informazioni del beneficiario: il pagamento delle somme dovute sotto questo Contratto sarà eseguito come pagabile al/i beneficiario/i come mostrato sul <u>Modulo dettagli del beneficiario/creditore</u> (di qui in poi "beneficiario") che è allegato al presente come Allegato 2. I pagamenti saranno effettuati tramite trasferimento elettronico al conto bancario indicato nel Documento 2. Pagamenti con assegni saranno effettuati solo quando il conto bancario non è compatibile. | Payee Information: Payment of the sums due under this Agreement will be made payable to the payee(s) as shown on the <u>Payee/ Beneficiary Details Form</u> (hereinafter "Payee") which is attached hereto as Exhibit 2. Payments will be made by electronic wire to the bank account stated in the Exhibit 2. Cheque/Check payments will be made only when bank account is not compatible. |
| La CRO pagherà al beneficiario la somma delineata nel Documento 1 allegato. Non saranno fatti pagamenti al beneficiario fino a che i seguenti punti non siano completati: (1) esecuzione Contratto, (2) sottomissione di tutti i documenti regolatori alla CRO, (3) approvazione dell'IRB e (4) approvazione del centro da parte del team dello studio della CRO. Se il Contratto viene interrotto prima che siano guadagnati tutti i pagamenti, il rimanente deve essere reinviato alla CRO immediatamente. | CRO will pay the Payee an amount as outlined in the attached Exhibit 1. No payments will be made to the Payee until the following are completed: (1) execution of the Agreement, (2) submission of all regulatory documents to CRO, (3) IRB approval, and (4) endorsement of the site by the CRO Study team. If the Agreement is terminated before all payments are earned, the remainder must be returned to CRO immediately. |



49

| | |
|--|--|
| <p><u>Costo per soggetto:</u> il costo per soggetto è basato sul completamento di tutte le visite e le procedure in accordo alle specifiche dello studio precisate nel protocollo. I pagamenti saranno effettuati su base annua (dicembre), entro 45 giorni dal ricevimento fattura per le visite completate come confermato dai dati dello studio ricevuti dalla CRO e approvati dal team dello studio a patto che i dati siano accurati, come verificato dal monitoraggio dei dati dello studio, e che il centro rispetti il protocollo e i termini di questo Contratto.</p> <p>Il pagamento verrà effettuato entro 60 giorni data fattura.</p> | <p><u>Per Subject Cost:</u> The per-subject cost is based upon completion of all visits and procedures in accordance with the Study specifications set forth in the Protocol. Payments will be paid annually (December) within 45 days of receipt of invoice, for completed visits as confirmed by Study Data received by CRO and approved by the Study Team as long as the data is accurate, as verified by monitoring of Study Data, and the site is in compliance with the Protocol and the terms of this Agreement. Payment will be paid within 60 days of date of invoice.</p> |
| <p><u>Altri costi a livello di studio e costi aggiuntivi relativi al trattamento:</u> oltre ai costi per soggetto, la CRO pagherà al beneficiario altri costi a livello dello studio e costi aggiuntivi correlati al trattamento che siano pre-approvati dalla CRO, come delineato nel Documento 1. Per richiedere il pagamento di questi costi, l'Ente dovrà inviare fatture con specifica delle voci alla CRO, su carta intestata dell'Ente, e includere la sottomissione di ogni documentazione di back-up o ricevute per le spese aggiuntive.</p> | <p><u>Other Study-Level Costs and Additional Treatment-Related Costs:</u> In addition to the per-subject costs, CRO will pay Payee for the other Study-level costs and additional treatment-related costs that are pre-approved by CRO, as set forth in Exhibit 1. To request payment of these costs, Entity will remit itemized invoices to CRO, on Entity letterhead, and including submission of any back-up documentation or receipts for pass-through expenses.</p> |
| <p>Ogni spesa aggiuntiva non procedurale sarà fatturata alla CRO solo per la somma realmente spesa, fino alle somme massime mostrate nel Documento 1, senza aumentare il costo.</p> <p>Ogni costo descritto come fatturabile nel Documento 1 deve essere fatturato alla CRO alle visite o al timepoint specificati in questa sede e non inviato a pagatori terzi.</p> | <p>Any non-procedural pass-through expenses will be invoiced to CRO only in the amount actually incurred, up to the maximum amounts shown in Exhibit 1, with no mark-up in cost.</p> <p>Any costs designated as invoiceable in Exhibit 1 should be invoiced to CRO at the visits or timepoints specified therein and not submitted to third party payors.</p> |

| <u>Pagamento finale:</u> | <u>Final Payment:</u> |
|---|---|
| <p>Per i pagamenti fatti secondo la sezione precedente sui "Costi per soggetto", il cinque per cento (5%) di ogni pagamento sarà trattenuto al momento del pagamento. Questa trattenuta del 5% sarà riconciliata come parte della determinazione del pagamento finale. Il pagamento finale sarà effettuato dopo la revisione finale e l'accettazione di tutti i dati dello studio provenienti dall'Ente per i pazienti arruolati da parte della CRO, il completamento di tutte le faccende amministrative richieste da parte dello sperimentatore principale, inclusi, ma senza limitazione, (i) il completamento di tutte le visite dei soggetti dello studio, (ii) l'effettuazione da parte dello sperimentatore principale e del personale dello studio di tutte le procedure richieste dal protocollo, (iii) la verifica da parte della CRO del fatto che tutti i dati siano stati raccolti, registrati, inviati e monitorati e (iv) la risoluzione di tutte le istanze rilevanti, e reinvio di qualsiasi equipaggiamento fornito dalla CRO o da venditori richiesto dalla CRO.</p> | <p>For payments made according to the section above on "Per Subject Costs," five percent (5%) of each payment will be withheld at the time of payment. This 5% withholding will be reconciled as part of the final payment determination. The final payment will be paid upon final review and acceptance of all Study Data from the Entity for enrolled patients by CRO, completion of all required administrative matters by the Principal Investigator, including, but not limited to (i) completion of all Study subjects' visits, (ii) Principal Investigator and Study personnel's performance of all procedures required by the Protocol, (iii) CRO's verification that all Study Data has been collected, recorded, submitted and monitored, and (iv) resolution of all outstanding queries, and the return of any CRO or Vendor-provided Equipment requested by CRO.</p> |
| <p>La CRO non ha obblighi di pagamento per fatture ricevute più di 120 giorni dopo il termine dello studio. L'Ente avrà 60 giorni dal ricevimento del pagamento finale sotto questo Contratto per identificare discrepanze e risolvere ogni disputa di pagamento con la CRO.</p> | <p>CRO has no obligation to pay invoices received more than 120 days after Study termination. Entity shall have 60 days from the receipt of the final payment under this Agreement to identify discrepancies and resolve any payment disputes with CRO.</p> |

| | |
|--|--|
| <p><u>Nessun pagamento.</u> La CRO non pagherà il beneficiario o l'Ente per qualsiasi soggetto dello studio il cui arruolamento nello studio si allontani dai criteri di idoneità del protocollo o del quale non sia possibile analizzare i dati dello studio a causa di allontanamento dal protocollo, mancanza di registri adeguati o CRF non verificabili, non corrette o incomplete.</p> | <p><u>No Payment.</u> CRO will not pay Payee or Entity for any Study subject whose enrollment in the Study deviates from the Protocol's eligibility criteria or from whom Study Data cannot be analyzed because of Protocol deviations, lack of proper records or incomplete, uncorrected or unverifiable CRFs.</p> |
| <p><u>Farmaco sperimentale:</u> secondo la relativa sezione di questo Contratto, Pfizer fornirà il farmaco di Pfizer. I seguenti farmaci aggiuntivi richiesti dal protocollo saranno forniti senza spese o la CRO coprirà i costi degli stessi come indicato di seguito: <i>nessuno</i></p> | <p><u>Investigational Drug:</u> Per specific Section of this Agreement, Pfizer will provide the Pfizer Drug. The following additional Protocol-required drugs will be provided at no charge or CRO will cover the costs of as indicated below: <i>none</i></p> |
| <p><u>Mancati superamenti dello screening:</u> Un "mancato superamento dello screening" è un soggetto con consenso che non risponde ai criteri della visita di screening ed è pertanto non idoneo per l'arruolamento nello studio. I mancanti superamenti dello screening saranno rimborsati come delineato nel Documento 1 e deve essere emessa fattura per il pagamento.</p> | <p><u>Screen Failures:</u> A "Screen Failure" is a consented subject who fails to meet the screening visit criteria and is thus not eligible for enrollment into the Study. Screen Failures will be reimbursed as outlined in Exhibit 1 and must be invoiced for payment.</p> |
| <p><u>Tariffe del CE:</u> Le tariffe del CE locale per la revisione iniziale, come anche le tariffe successive del CE locale pre-approvate devono essere fatturate all'indirizzo riportato più avanti in accordo con la sezione precedente "Altri costi a livello dello studio e costi aggiuntivi correlati al trattamento". Le tariffe del CE centrale saranno pagate direttamente dalla CRO a meno che sia diversamente specificato in questa sede.</p> | <p><u>EC Fees:</u> Local EC fees for initial review, as well as subsequent, pre-approved local EC fees should be invoiced to the address below in accordance with the "Other Study-Level Costs and Additional Treatment-Related Costs" section above. Central EC fees will be paid directly by CRO unless otherwise specified herein.</p> |
| <p><u>Fatture e pagamenti:</u> inviare le fatture a:</p> | <p><u>Invoices & Payments:</u> Send invoices to:</p> |
| <p><i>ICON Clinical Research Limited Investigator Payments Group – PSBU South County Business Park Dublin 18 Ireland</i></p> | <p><i>ICON Clinical Research Limited Investigator Payments Group – PSBU South County Business Park Dublin 18 Ireland</i></p> |

| | |
|--|---|
| Le fatture non devono essere inviate fino a che non sia stata ricevuta l'approvazione a iniziare l'arruolamento. Le fatture non saranno pagate fino a quel momento. Se verranno ricevute fatture precedenti all'approvazione a iniziare l'arruolamento, queste non saranno trattate e il pagamento sarà ritardato. | Invoices should not be submitted until approval has been received to begin enrollment. Invoices will not be paid until such time. If invoices are received prior to approval to begin enrollment, they will not be processed and payment will be delayed. |
| Per qualsiasi costo non riportato nel Documento 1, non inviare fatture fino a che non sia stata ricevuta una lettera di modifica del budget o un emendamento del contratto. Per velocizzare il pagamento, tali fatture possono essere accompagnate da una copia dell'emendamento. | For any costs not in Exhibit 1, do not submit invoices until a budget modification letter or contract amendment has been received. To expedite payment, such invoices can be accompanied by a copy of the amendment. |
| Le seguenti informazioni devono essere incluse in tutte le fatture: | The following information must be included on all invoices: |
| • Numero della fattura | • Invoice number |
| • Data della fattura | • Invoice date |
| • Somma totale della fattura | • Total amount of invoice |
| • Nome dello Sperimentatore principale | • Principal Investigator Name |
| • Nome dell' Ente | • Entity Name |
| • Numero di protocollo | • Protocol Number |
| • Numero di ordine di acquisto | • Purchase Order Number |
| • Data e descrizione dei servizi forniti | • Date & Description of Services Provided |
| • Numero dello studio della CRO (come mostrato sopra) | • CRO Study Number (as shown above) |
| Fatture per costi aggiuntivi correlati al trattamento, altri costi a livello di studio che sono pre-approvati dalla CRO, come delineato nel Documento 1, e le visite del soggetto possono includere: | Invoices for additional treatment-related costs, other study level costs that are pre-approved by CRO, as set forth in Exhibit 1, and subject visits must also include: |
| • Numero identificativo del soggetto | • Subject identification number |
| • Un identificatore della visita (cioè Giorno 1) per quando la procedura si è verificata | • A visit identifier (i.e. Day 1) for when the procedure occurred |
| • Il costo secondo il Documento 1 | • The cost per Exhibit 1 |
| Se il beneficiario ha una partita IVA devono anche essere fornite le seguenti informazioni: | Where the payee is VAT/GST registered then the following information should also be provided: |



| | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> il numero di partita IVA del fornitore (beneficiario), con il prefisso del codice del Paese (se pertinente); | <ul style="list-style-type: none"> VAT / GST registration number of the supplier (Payee), prefixed with their country code (if applicable); and |
| <ul style="list-style-type: none"> il numero di partita IVA del cliente (CRO), con il prefisso del codice del Paese (se pertinente); | <ul style="list-style-type: none"> VAT / GST registration number of the customer (CRO), prefixed with their country code (if applicable); and |
| <ul style="list-style-type: none"> la percentuale di IVA e la somma di IVA pagabile; e | <ul style="list-style-type: none"> The rate of VAT / GST and amount of VAT / GST payable; and |
| <ul style="list-style-type: none"> la somma IVA esclusa (somma netta); e | <ul style="list-style-type: none"> The amount exclusive of VAT / GST (net amount); and |
| <ul style="list-style-type: none"> la somma totale pagabile (somma lorda). | <ul style="list-style-type: none"> Total amount payable (gross amount). |
| <ul style="list-style-type: none"> Qualsiasi altra informazione che è necessario mostrare su una fattura valida con IVA secondo i regolamenti locali. | <ul style="list-style-type: none"> Any other information required to be shown on a valid VAT/ GST invoice under local regulations |
| <u>La mancanza nell'includere queste informazioni richieste su tutte le fatture causerà un ritardo nel pagamento.</u> | <u>Failure to include this required information on all invoices will result in delayed payment.</u> |
| <u>Rimborsi:</u> inviare i rimborsi a: | <u>Refunds:</u> Send refunds to: |
| Attn: ICON Clinical Research Limited Investigator Payments Group – PSBU South County Business Park Dublin 18 Ireland | ICON Clinical Research Limited Investigator Payments Group – PSBU South County Business Park Dublin 18 Ireland |
| Le richieste sullo stato del pagamento possono essere fatte contattando il Gruppo pagamenti sperimentatore - PSBU all'indirizzo IPG-PSBU.payments@iconplc.com . Includere il numero dello studio della CRO in tutta la corrispondenza. | Inquiries on payment status can be made by contacting the Investigator Payments Group – PSBU at IPG-PSBU.payments@iconplc.com . Include the CRO Study Number on all correspondences. |
| <u>Ritenute alla fonte:</u> può essere richiesto alla CRO dalla legge e/o dall'autorità rilevante per le tasse di dedurre determinate tasse alla fonte dai pagamenti fatti all'Ente (" Ritenute alla fonte "). Se e per quanto la CRO applica le ritenute alla fonte ai pagamenti all'Ente e rimette correttamente la somma di tali ritenute alla fonte all'autorità delle tasse pertinente, si riterrà che la CRO per gli scopi di determinare la somma dovuta dalla CRO all'Ente abbia scaricato la propria responsabilità all'Ente in una somma uguale alla somma di tali ritenute alla fonte correttamente dedotte e rimesse. Quando sia richiesto secondo la legislazione applicabile, la CRO deve fornire all'Ente una certificazione della somma di tali ritenute alla fonte rimesse in una forma accettabile secondo la legislazione applicabile. | <u>Withholding Taxes:</u> CRO may be required by law and/or the relevant tax authority to deduct certain withholding taxes from payments made to Entity (" Withholding Taxes "). If and to the extent CRO apply Withholding Taxes to payments to the Entity and correctly remit the amount of any such Withholding Taxes to the relevant tax authority, CRO will be regarded for the purposes of determining the amount owed by CRO to Entity as having discharged their liability to the Entity in an amount equal to the amount of any such Withholding Taxes correctly deducted and remitted. Where required to do so under applicable legislation CRO shall provide Entity with certification of the amount of such Withholding Taxes remitted in a form acceptable under relevant legislation. |

| | |
|---|--|
| <p><u>Esami, trattamento o procedure aggiuntivi:</u> l'Ente non sarà rimborsato per esami, trattamento o procedure aggiuntivi non richiesti dal protocollo o specificati nel Contratto o in questo Allegato [A/1], a meno che tali esami, trattamento o procedure aggiuntive non siano pre-approvate dalla CRO.</p> | <p><u>Additional Testing, Treatment or Procedures:</u> Entity will not be reimbursed for any additional testing, treatment, or procedures not required by the Protocol or specified in the Agreement or this Attachment [A/1], unless such additional testing, treatment or procedures are pre-approved by CRO.</p> |
| <p><u>Emendamenti:</u> le seguenti variazioni al bilancio dello studio saranno documentate da una lettera di modifica firmata dalla CRO: (1) aumenti del bilancio totale dello studio, con o senza modifiche del programma di pagamento, o (2) modifiche del programma di pagamento senza variazioni del bilancio totale dello studio.</p> | <p><u>Amendments:</u> The following Study budget changes will be documented by a modification letter signed by CRO: (1) increases in the total Study budget, with or without modification of the payment schedule, or (2) modification of the payment schedule with no change in total Study budget.</p> |

v.2 1EX_US (6 June 2012)

cl

| | |
|------------------------------------|-----------------------------------|
| Appendice 1 all'Allegato A1 | Exhibit 1 to Attachment A1 |
| | |
| BUDGET DELLO STUDIO | STUDY BUDGET |

www.AlboPretronline.it 25/1/13

CR

Pfizer, tramite la CRO, si impegna a corrispondere all'Ente per ogni paziente eleggibile e valutabile, incluso e trattato secondo il Protocollo e per il quale sarà consegnata/trasmessa la relativa CRF ("Case Report Form") completata e ritenuta valida dal Promotore/CRO, gli importi sotto indicati, in base alle attività svolte (importi in Euro, IVA inclusa).

Il corrispettivo totale da corrispondere all'Ente per ciascun paziente, completato e valutabile in base al Protocollo, sarà di € **4.100,00** (IVA inclusa), come da tabella sotto riportata:

| Visita | Importo (euro + IVA) |
|--|-------------------------|
| Screening: Visita 1 | 1.400,00 |
| Baseline: Visita 2 | 1.100,00 |
| Fine trattamento (giorno 5): visita 3 | 1.600,00 |
| TOTALE | 4.100,00 |

Il Promotore, tramite la CRO, s'impegna a rimborsare all'Ente il costo degli esami diagnostici di seguito indicati, non già inclusi nel corrispettivo di cui alla precedente tabella:

| Esami | Corrispettivo (Euro + IVA) |
|---|-------------------------------|
| test per uveite se necessario | 95,00 |
| PK sample se necessario day 6 | 63,00 |
| test urinario di gravidanza se necessario | 16,00 |

Tutti gli esami strumentali aggiuntivi rispetto alla comune pratica clinica richiesti dal Protocollo, così come approvato dal Comitato Etico, saranno finanziati a parte dallo Sponsor e non graveranno in alcun modo sull'Ente.

Pfizer, through the CRO, agrees to pay to the Entity with the fees indicated below, based on the activities performed (amount in Euro, including VAT) for every eligible and evaluable patient included and treated in accordance with the Protocol and for whom the relative completed CRF ("Case Report Form") will be delivered/transmitted and deemed valid by the Sponsor/CRO.

The total amount to be payable to the Entity per completed and evaluable patient based on the Protocol will be € **4.100,00** (VAT included) as per table below:

| Visit | Amount (euro +VAT) |
|--------------------------------------|-----------------------|
| Screening : Visit 1 | € 1,400.00 |
| Baseline Visit 2 | € 1,100.00 |
| End of treatment (day 5): Visit 3 | € 1,600.00 |
| TOTAL | € 4,100.00 |

The Sponsor, through the CRO, shall reimburse the cost of diagnostic tests listed below, not already included in the payment reported in the table above mentioned:

| TEST | Amount (Euro + VAT) |
|---------------------------------------|------------------------|
| Uveite test if necessary | 95.00 |
| PK sample day 6 if necessary | 63.00 |
| urine test for pregnancy if necessary | 16.00 |

All additional diagnostic tests in addition to the standard clinical practice that are required by the Protocol, as approved by the Ethics Committee, will be conducted centrally or will be financed separately and will not in any way be borne by the Entity.

| | |
|---|--|
| <p>Il Promotore, tramite la CRO, provvederà, inoltre, a rimborsare all'Ente tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche e/o diagnostiche non previste dal Protocollo o da successivi emendamenti allo stesso e non già coperti dai compensi sopra elencati, qualora tali attività si rendano indispensabili a seguito di un'alterazione dello stato clinico del paziente causata dalla Sperimentazione.</p> | <p>The Sponsor through CRO will also reimburse the Entity for all additional costs arising from medical activities/diagnostics not provided in the Protocol or subsequent amendments thereto, and not already covered by the above compensations, if those activities are indispensable because of a change in a patient's clinical condition caused</p> |
|---|--|

www.Albopretorionline.it 25/11/2013

Allegato B

Principi internazionali antitangenti e anticorruzione di Pfizer

Pfizer ha da tempo una politica aziendale che proibisce ai colleghi o a chiunque agisca per nostro conto di fornire pagamenti o benefici a persone fisiche o giuridiche al fine di influenzare in modo improprio un funzionario governativo o di ottenere un vantaggio commerciale improprio. Pfizer si impegna a lavorare secondo probità e ad agire in modo etico e legale nel rispetto di tutte le leggi e normative applicabili, incluse, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, le leggi antitangenti e anticorruzione. Esigiamo lo stesso impegno dai consulenti, agenti, rappresentanti o da altre aziende e persone fisiche che agiscono per nostro conto ("Partner"), oltre a quelli che agiscono per conto dei Partner, in relazione al lavoro per Pfizer.

Corruzione di funzionari governativi

La maggior parte dei Paesi ha leggi che proibiscono di fare, offrire o promettere pagamenti o donazioni di oggetti di valore (direttamente o indirettamente) a un funzionario governativo quando il pagamento è inteso a influenzare un atto o una decisione ufficiale per instaurare o mantenere rapporti d'affari. In base alle politiche di Pfizer, il termine "funzionario governativo" è interpretato in senso lato e include: (i) qualsiasi funzionario governativo eletto o designato (ad es., un membro del ministero della salute); (ii) qualsiasi dipendente o persona che agisca per conto di un funzionario governativo, di un'agenzia di governo o di un'impresa che svolge una funzione governativa; (iii) qualsiasi partito politico, candidato a cariche politiche, funzionario, dipendente o persona che agisca per

Attachment B

Pfizer's International Anti-Bribery and Anti-Corruption Principles

Pfizer has a longstanding corporate policy that prohibits colleagues or anyone acting on our behalf from providing any payment or benefit to any person or entity in order to improperly influence a government official or to gain an unfair business advantage. Pfizer is committed to performing with integrity, and acting ethically and legally in accordance with all applicable laws and regulations, including, but not limited to, anti-bribery and anti-corruption laws. We expect the same commitment from the consultants, agents, representatives or other companies and individuals acting on our behalf ("Business Associates"), as well as those acting on behalf of Business Associates, in connection with work for Pfizer.

Bribery of Government Officials

Most countries have laws that forbid making, offering or promising any payment or anything of value (directly or indirectly) to a government official when the payment is intended to influence an official act or decision to award or retain business. Under Pfizer's policies, "government official" is broadly interpreted and includes: (i) any elected or appointed government official (e.g., a member of a ministry of health); (ii) any employee or person acting for or on behalf of a government official, agency, or enterprise performing a governmental function; (iii) any political party, candidate for public office, officer, employee, or person acting for or on behalf of a political party or candidate for public office; or (iv) an employee or person acting for or on behalf of a public international organization (e.g., the United Nations). "Government" is meant

conto di un partito politico o di un candidato a cariche politiche; oppure (iv) un dipendente o persona che agisca per conto di una organizzazione internazionale pubblica (ad es., le Nazioni Unite). Il termine "governo" si intende comprensivo di tutti i livelli e le suddivisioni di governo (ossia, locale, regionale o nazionale e amministrativo, legislativo o esecutivo). Poiché tale definizione di "funzionario governativo" è così estesa, è probabile che i Partner interagiscano con un funzionario governativo nel corso del normale svolgimento del proprio lavoro per conto di Pfizer. Per esempio, i medici impiegati di ospedali statali verrebbero considerati "funzionari governativi" in base alle politiche Pfizer.

Il Foreign Corrupt Practices Act ("FCPA") degli Stati Uniti, vale a dire la legge del 1977 sulla corruzione all'estero, proibisce di fare, promettere o autorizzare il pagamento o la donazione di oggetti di valore a un funzionario governativo non statunitense per indurlo in modo improprio o disonesto a compiere un'azione o prendere una decisione governativa finalizzata ad assistere un'azienda nell'ottenere o mantenere affari, o comunque a ottenere vantaggi impropri. L'FCPA proibisce inoltre a un'azienda o a una persona fisica di usare un'altra azienda o un'altra persona fisica per compiere le azioni sopra citate. In quanto azienda statunitense, Pfizer deve rispettare l'FCPA e potrebbe essere ritenuta responsabile in conseguenza di atti commessi ovunque nel mondo da un suo Partner.

I principi antitangenti e anticorruzione che regolano l'interazione con governi e funzionari governativi

Partner devono comunicare e rispettare i seguenti principi di interazione con governi e funzionari governativi:

to include all levels and subdivisions of governments (i.e., local, regional, or national and administrative, legislative, or executive). Because this definition of "government official" is so broad, it is likely that Business Associates will interact with a government official in the ordinary course of their business on behalf of Pfizer. For example, doctors employed by government-owned hospitals would be considered "government officials" under Pfizer's policies.

The U.S. Foreign Corrupt Practices Act of 1977 (the "FCPA") prohibits making, promising, or authorizing the making of a payment or providing anything of value to a non-U.S. government official to improperly or corruptly induce that official to make any governmental act or decision to assist a company in obtaining or retaining business, or to otherwise obtain an improper advantage. The FCPA also prohibits a company or person from using another company or individual to engage in any of the foregoing activities. As a U.S. company, Pfizer must comply with the FCPA and could be held liable as a result of acts committed anywhere in the world by a Business Associate.

Anti-Bribery and Anti-Corruption Principles Governing Interactions with Governments and Government Officials

Business Associates must communicate and abide by the following principles with regard to their interactions with governments and government officials:

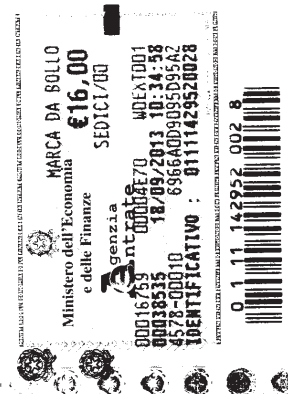
i Partner, e chiunque agisca per loro conto in relazione al lavoro per Pfizer, non possono fare, promettere o autorizzare, direttamente o indirettamente, un pagamento allo scopo di corrompere, né fornire alcun oggetto di valore a un funzionario governativo per indurlo a compiere azioni o a prendere decisioni governative finalizzate ad aiutare Pfizer a instaurare o a mantenere rapporti d'affari. I Partner, e chiunque agisca per loro conto in relazione al lavoro per Pfizer, non devono mai fare pagamenti a funzionari governativi, né offrire loro oggetti o benefici, di qualsiasi valore, come incentivo improprio per indurre tali funzionari ad approvare, rimborsare, prescrivere o acquistare un prodotto Pfizer, a influenzare l'esito di una sperimentazione clinica, o comunque ad avvantaggiare in modo improprio le attività commerciali di Pfizer.

i Partner, e chiunque agisca per loro conto in relazione al lavoro per Pfizer, devono comprendere se le leggi e le normative locali o le procedure operative (inclusi i requisiti imposti da enti di governo quali ospedali statali o istituti di ricerca) impongono limiti, restrizioni o requisiti di divulgazione per qualsiasi compenso, sostegno finanziario, donazione od omaggio che venga eventualmente procurato a funzionari governativi. I Partner, e chiunque agisca per loro conto in relazione al lavoro per Pfizer, devono prendere in considerazione e rispettare tutte le restrizioni applicabili durante la conduzione delle attività relative a Pfizer. Se un Partner non è sicuro del significato o dell'applicabilità di un limite, di una restrizione o di un requisito di divulgazione individuato per l'interazione con i funzionari governativi, tale Partner dovrà rivolgersi al suo contatto principale presso Pfizer prima di intraprendere le proprie attività.

Business Associates, and those acting on their behalf in connection with work for Pfizer, may not directly or indirectly make, promise, or authorize the making of a corrupt payment or provide anything of value to any government official to induce that government official to make any governmental act or decision to help Pfizer obtain or retain business. Business Associates, and those acting on their behalf in connection with work for Pfizer, may never make a payment to or offer a government official any item or benefit, regardless of value, as an improper inducement for such government official to approve, reimburse, prescribe, or purchase a Pfizer product, to influence the outcome of a clinical trial, or otherwise improperly to benefit Pfizer's business activities.

Business Associates, and those acting on their behalf in connection with work for Pfizer, need to understand whether local laws, regulations, or operating procedures (including requirements imposed by government entities such as government-owned hospitals or research institutions) impose any limits, restrictions, or disclosure requirements on compensation, financial support, donations, or gifts that may be provided to government officials. Business Associates, and those acting on their behalf in connection with work for Pfizer, must take into account and comply with any applicable restrictions in conducting their Pfizer-related activities. If a Business Associate is uncertain as to the meaning or applicability of any identified limits, restrictions, or disclosure requirements with respect to interactions with government officials, that Business Associate should consult with his or her primary Pfizer contact before undertaking their activities.

Business Associates, and those acting on their behalf in connection with work for Pfizer, are not permitted to offer



CR

i Partner, e a chiunque agisca per loro conto in relazione al lavoro per Pfizer, non è consentito offrire pagamenti agevolativi. Un "pagamento agevolativo" è un pagamento nominale e non ufficiale a un funzionario governativo allo scopo di assicurare o accelerare l'esecuzione di un'azione governativa non discrezionale di routine. Esempi di pagamenti agevolativi includono pagamenti per velocizzare l'emissione di licenze, permessi o visti per cui sia stata fornita tutta la documentazione burocratica corretta. Nell'eventualità che un Partner, o qualcuno che agisce per conto del Partner in relazione al lavoro per Pfizer, riceva o venga a conoscenza di una richiesta o pretesa di un pagamento agevolativo o di una tangente in relazione al lavoro per Pfizer, il Partner deve segnalare prontamente tale richiesta o pretesa al proprio contatto principale presso Pfizer prima di intraprendere ulteriori azioni.

Corruzione commercial

Tangenti e corruzione possono aver luogo anche in rapporti non governativi, tra un'azienda e l'altra. La maggior parte dei Paesi ha leggi che proibiscono di offrire, promettere, dare, richiedere, ricevere, accettare o acconsentire di accettare denaro o qualsiasi cosa di valore in cambio di un vantaggio commerciale improprio. Esempi di condotta proibita possono comprendere, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, la fornitura di doni od ospitalità di tipo improprio, tangenti od opportunità di investimento offerte per indurre in modo improprio all'acquisto di beni o servizi. Ai colleghi di Pfizer non è consentito offrire, dare, sollecitare o accettare tangenti, ed esigiamo che i nostri Partner, e chiunque agisca per loro conto in relazione al lavoro per Pfizer, rispettino gli stessi principi.

facilitation payments. A "facilitation payment" is a nominal, unofficial payment to a government official for the purpose of securing or expediting the performance of a routine, non-discretionary governmental action. Examples of facilitation payments include payments to expedite the processing of licenses, permits or visas for which all paperwork is in order. In the event that a Business Associate, or someone acting on their behalf in connection with work for Pfizer, receives or becomes aware of a request or demand for a facilitation payment or bribe in connection with work for Pfizer, the Business Associate shall report such request or demand promptly to his or her primary Pfizer contact before taking any further action.

Commercial Bribery

Bribery and corruption can also occur in non-government, business to business relationships. Most countries have laws which prohibit offering, promising, giving, requesting, receiving, accepting, or agreeing to accept money or anything of value in exchange for an improper business advantage. Examples of prohibited conduct could include, but are not limited to, the provision of inappropriate gifts or hospitality, kickbacks, or investment opportunities offered to improperly induce the purchase of goods or services. Pfizer colleagues are not permitted to offer, give, solicit or accept bribes, and we expect our Business Associates, and those acting on their behalf in connection with work for Pfizer, to abide by the same principles.

I principi antitangenti e anticorruzione che governano l'interazione con privati e colleghi di Pfizer

I Partner devono comunicare e rispettare i seguenti principi di interazione con privati e colleghi di Pfizer:

i Partner, e chiunque agisca per loro conto in relazione al lavoro per Pfizer, non devono fare, promettere o autorizzare, direttamente o indirettamente, un pagamento avente lo scopo di corrompere, né fornire qualsiasi cosa di valore a una persona per indurla a garantire un vantaggio commerciale improprio a Pfizer.

i Partner, e chiunque agisca per loro conto in relazione al lavoro per Pfizer, non possono sollecitare, acconsentire ad accettare o ricevere, direttamente o indirettamente, un pagamento o qualsiasi cosa di valore come incentivo improprio in relazione alle proprie attività commerciali svolte per Pfizer.

ai colleghi di Pfizer non è consentito ricevere doni, servizi, gratifiche, intrattenimento o altri oggetti di valore più che simbolico o nominale dai Partner, e da chiunque agisca per conto dei Partner in relazione al lavoro per Pfizer. Inoltre, i doni di valore nominale sono consentiti solo se ricevuti raramente e solo in occasioni adatte.

Segnalare violazioni sospette o accertate

I Partner, e chiunque agisca per loro conto in relazione al lavoro per Pfizer, sono tenuti a segnalare qualsiasi caso di potenziale violazione di questi Principi o delle leggi internazionali antitangenti e anticorruzione. Tali segnalazioni possono essere fatte al principale contatto del Partner presso Pfizer, oppure, se il Partner preferisce, al Compliance Group di Pfizer tramite email a corporate.compliance@pfizer.com o per telefono al numero 1-212-733-3026.

Anti-Bribery and Anti-Corruption Principles Governing Interactions with Private Parties and Pfizer Colleagues

Business Associates must communicate and abide by the following principles with regard to their interactions with private parties and Pfizer colleagues:

Business Associates, and those acting on their behalf in connection with work for Pfizer, may not directly or indirectly make, promise, or authorize the making of a corrupt payment or provide anything of value to any person to induce that person to provide an unlawful business advantage for Pfizer.

Business Associates, and those acting on their behalf in connection with work for Pfizer, may not directly or indirectly, solicit, agree to accept, or receive a payment or anything of value as an improper inducement in connection with their business activities performed for Pfizer.

Pfizer colleagues are not permitted to receive gifts, services, perks, entertainment, or other items of more than token or nominal monetary value from Business Associates, and those acting on their behalf in connection with work for Pfizer. Moreover, gifts of nominal value are only permitted if they are received on an infrequent basis and only at appropriate occasions.

Reporting Suspected or Actual Violations

Business Associates, and those acting on their behalf in connection with work for Pfizer, are expected to raise concerns related to potential violations of these International Anti-Bribery and Anti-Corruption Principles or the law. Such reports can be made to a Business Associate's primary point of contact at Pfizer, or if an Associate prefers, to Pfizer's Compliance Group by e-mail at corporate.compliance@pfizer.com or by phone at 1-212-733-3026.

Payee/ Beneficiary Details Form
EU (Exhibit 1)

| | | | | | |
|--|---|--|---|--|-----------------------|
| Protocol Number | A3921103 | Site No. | 1035 | ICON Study No. | 9002-0130 |
| Payee Contact Information | | | | | |
| Payee Name | Azienda Ospedaliera Istituto Ortopedico Gaetano Pini | | | Date | 2 September 2013 |
| Payee Description (tick) | <input checked="" type="checkbox"/> Institution | <input type="checkbox"/> Principal Inv | <input type="checkbox"/> Sub-Inv | Other: | |
| VAT/ GST Registration No. | 00903310159 | | | Tax Rate (%) | |
| Have you received prior payments from ICON? | | <input type="checkbox"/> No | <input checked="" type="checkbox"/> Yes | | |
| Address and Contact Details | | | | | |
| Street | P.za A. Ferrari n.1 | | | | |
| City | Milan | | | Post Code | 20122 |
| Country (Tax Country) | Italy | | | State/ Province | Italy |
| Email address* | roberta.bonacina@gpini.it | | | Phone # (code) | +39 02.58.296.51 1/12 |
| * Note: Payment notification & information relating to payments will be electronically sent to the email address above | | | | | |
| Principal Investigator Name | Dr. Valeria Gerloni | | | Degree | Medicine and Surgery |
| Primary Specialty | Hematology | | | Therapeutic | |
| Beneficiary Account Details | | | | | |
| Bank Account Holder (Name) | Azienda Ospedaliera Istituto Ortopedico Gaetano Pini presso Tesoreria | | | | |
| Bank Account Number | | | | Mandatory for countries outside EU. | |
| IBAN Number (mandatory) | IT36E0306909454009134230351 | | | | |
| SWIFT / BIC Code (mandatory) | BCITIT33XXX | | | Swift code should have 8 or 11 digits. First 2 IBAN digits must match 5th and 6th SWIFT/BIC digits | |
| Reference (if applicable) | | | | | |
| Bank Code | 009134230351 | | | Currency of Payment: | EURO |
| Bank Name/ Address | Banca Intesa Sanpaolo S.p.A., | | | | |
| Street | c/o P.za A. Ferrari n.1 | | | | |
| City | Milan | | | Post Code | 20122 |
| Country | Italy | | | State/ Province | Italy |
| Correspondent Bank Details (if applicable)* | | | | | |
| * fill out only if payment has to be routed through an intermediary bank | | | | | |
| Correspondant Bank Name | | | Street | | |
| Correspondant Account Number | | | City | | |
| Correspondant ABA Number | | | State/ Province | | |
| Correspondant SWIFT / BIC Code | | | Post Code | | |
| Correspondant Bank Code | | | Country | | |

**ICON's standard payment method is 'electronic/ wire' unless bank account is not compatible.
Payee must be the owner of the bank account listed below. Above information is required for payments.
Incomplete information may delay payments.**

I, the undersigned beneficiary, hereby declare that the information provided in this Beneficiary Details Form is both true and correct. I acknowledge that the information I have provided herein: (i) may constitute personal data; and (ii) serves to enable ICON to make payment/s to me in accordance with the Clinical Study Agreement for the Study in which I am participating in as a Clinical Investigator or member of the study team.

Furthermore, I consent to the processing of my personal data by the Sponsor, ICON and/or its affiliates for the above mentioned purposes and grant my consent for the transfer of my personal data to ICON and/or its affiliates, Sponsor(s), regulatory authorities, auditors and study related personnel. I understand and agree that my personal information may be moved outside the jurisdiction to which I am in to another jurisdiction or to a jurisdiction outside the United States and which may not provide the same level of personal data protection or have any data protection legislation in place. ICON will take all reasonable security precautions to protect your personal data against all unlawful forms of processing.

Payee Signature _____

Date _____

Payee Name Amedeo Salvatore Tropiano
(Print)

| | | |
|------------------------|--|--|
| Oracle Supplier Number | | Set-up required Invoice Required ICON Contract Party Currency Conversion Tax Docs Rcvd/ Describe: _____ _____ |
| ICON Site Code | | |
| Comp ID Code | | |
| Tax Code | | |
| SOW Template | | |
| Billing Frequency | | |
| Verified by | | |
| Payment terms | <input type="checkbox"/> Net 30 <input type="checkbox"/> Net 60 <input type="checkbox"/> Net 90 <input type="checkbox"/> Other | Date _____ (DD/MMM/YYYY) |

PIANO ECONOMICO-FINANZIARIO E DI ATTUAZIONE DEL PROGETTO DI RICERCA CLINICA

- ☒ sperimentazione clinica di medicinale
☐ sperimentazione clinica di dispositivo medico
☐ studio osservazionale (non interventistico)
☐ studio di ricerca genetica
- ☒ sponsorizzata
☐ spontanea/o (no-profit)

INFORMAZIONI GENERALI

Codice: A3921103

Titolo: "Studio in aperto, a dosi multiple, per valutare la farmacocinetica, la sicurezza e la tollerabilità di CP-690,550 in pazienti pediatrici con artrite idiopatica giovanile (AIG) di età compresa tra 2 anni e meno di 18 anni di età"

Promotore (Sponsor): Pfizer Inc. di New York

Contract Research Organisation (CRO): ICON Clinical Research Limited di Dublino

Farmaco: CP-690,550 (Tofacitinib)

Indicazione terapeutica: Artrite idiopatica giovanile (AIG)

Responsabile della ricerca: Dott.ssa Valeria Gerloni

Unità Operativa: S.S.D. di Reumatologia dell'Età Evolutiva - Dipartimento di Reumatologia

Fase dello studio: I

Numero di pazienti da arruolare: 2 pazienti

Durata dello studio: 16 mesi (circa)

BUDGET

(al netto della trattenuta fissa pari al 15 % per spese generali e oneri vari aziendali come da Regolamento economico aziendale - prg. 4.2, lett. C)

Stanziamiento economico per paziente: € 4.100,00 +IVA

Stanziamiento economico complessivo presunto: € 8.200,00 +IVA -15% = € 6.970,00 +IVA

PERSONALE COINVOLTO

(Impiego in termini di ore di coloro che vengono coinvolti attivamente nel progetto di ricerca clinica)

Quadro A - PERSONALE STRUTTURATO

| NOME E COGNOME | QUALIFICA | UNITA' OPERATIVA | N° ORE MENSILI | N° ORE ANNUE | TOTALE ORE |
|--------------------------|-----------------------------------|--|----------------|--------------|------------|
| Dott.ssa Valeria Gerloni | Dirigente Medico Responsabile SSD | SSD di Reumatologia dell'Età evolutiva | 2 | 24 | 32 |
| Dott.ssa Irene Pontikaki | Dirigente Medico | SSD di Reumatologia dell'Età evolutiva | 2 | 24 | 32 |
| Dott. Maurizio Gattinara | Dirigente Medico | SSD di Reumatologia dell'Età evolutiva | 1 | 12 | 16 |
| Dott. Gianluigi Alemani | Collaboratore amministrativo | Ufficio di Segreteria del Comitato Etico | 30' | 6 | 8 |
| Sig.ra Roberta Bonacina | Collaboratore amministrativo | Ufficio di Segreteria del Comitato Etico | 30' | 6 | 8 |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| TOTALE | | | | | 96 |

Quadro B - PERSONALE NON STRUTTURATO

| NOME E COGNOME | QUALIFICA | UNITA' OPERATIVA | N° ORE MENSILI | N° ORE ANNUE | TOTALE ORE |
|----------------|-----------|------------------|----------------|--------------|------------|
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| TOTALE | | | | | |
| TOTALE ORE | | | | | 96 |

| PRESTAZIONI SANITARIE | |
|-----------------------|-----|
| 1 | 1 |
| 2 | 2 |
| 3 | 3 |
| 4 | 4 |
| 5 | 5 |
| 6 | 6 |
| 7 | 7 |
| 8 | 8 |
| 9 | 9 |
| 10 | 10 |
| 11 | 11 |
| 12 | 12 |
| 13 | 13 |
| 14 | 14 |
| 15 | 15 |
| 16 | 16 |
| 17 | 17 |
| 18 | 18 |
| 19 | 19 |
| 20 | 20 |
| 21 | 21 |
| 22 | 22 |
| 23 | 23 |
| 24 | 24 |
| 25 | 25 |
| 26 | 26 |
| 27 | 27 |
| 28 | 28 |
| 29 | 29 |
| 30 | 30 |
| 31 | 31 |
| 32 | 32 |
| 33 | 33 |
| 34 | 34 |
| 35 | 35 |
| 36 | 36 |
| 37 | 37 |
| 38 | 38 |
| 39 | 39 |
| 40 | 40 |
| 41 | 41 |
| 42 | 42 |
| 43 | 43 |
| 44 | 44 |
| 45 | 45 |
| 46 | 46 |
| 47 | 47 |
| 48 | 48 |
| 49 | 49 |
| 50 | 50 |
| 51 | 51 |
| 52 | 52 |
| 53 | 53 |
| 54 | 54 |
| 55 | 55 |
| 56 | 56 |
| 57 | 57 |
| 58 | 58 |
| 59 | 59 |
| 60 | 60 |
| 61 | 61 |
| 62 | 62 |
| 63 | 63 |
| 64 | 64 |
| 65 | 65 |
| 66 | 66 |
| 67 | 67 |
| 68 | 68 |
| 69 | 69 |
| 70 | 70 |
| 71 | 71 |
| 72 | 72 |
| 73 | 73 |
| 74 | 74 |
| 75 | 75 |
| 76 | 76 |
| 77 | 77 |
| 78 | 78 |
| 79 | 79 |
| 80 | 80 |
| 81 | 81 |
| 82 | 82 |
| 83 | 83 |
| 84 | 84 |
| 85 | 85 |
| 86 | 86 |
| 87 | 87 |
| 88 | 88 |
| 89 | 89 |
| 90 | 90 |
| 91 | 91 |
| 92 | 92 |
| 93 | 93 |
| 94 | 94 |
| 95 | 95 |
| 96 | 96 |
| 97 | 97 |
| 98 | 98 |
| 99 | 99 |
| 100 | 100 |

(in termini di costi previsti per prestazioni sanitarie da effettuare nell'ambito del progetto di ricerca clinica)

Quadro C - CARDIOLOGIA

| COD. PRESTAZIONE | DESCRIZIONE PRESTAZIONE | QUANTITA' | COSTO |
|------------------|-------------------------|-----------|-------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | TOTALE | |

Quadro D - RADIOLOGIA - DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

| COD. PRESTAZIONE | DESCRIZIONE PRESTAZIONE | QUANTITA' | COSTO |
|------------------|-------------------------|-----------|-------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | TOTALE | |

Quadro E - LABORATORIO ANALISI

| COD. PRESTAZIONE | DESCRIZIONE PRESTAZIONE | QUANTITA' | COSTO |
|------------------|--|-----------|----------|
| | test per uveite (da eseguire se necessario) | 1 | € 95,00 |
| | PK sample (da eseguire se necessario) | 1 | € 63,00 |
| | test urinario di gravidanza (da eseguire se necessario) | 1 | € 16,00 |
| | (tali esami saranno finanziati e rimborsati a parte dallo Sponsor) | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | TOTALE | € 174,00 |

| PRESTAZIONI SANITARIE | |
|-----------------------|--|
|-----------------------|--|

(in termini di costi previsti per prestazioni sanitarie da effettuare nell'ambito del progetto di ricerca clinica)

Quadro F - ANATOMIA PATOLOGICA

| COD. PRESTAZIONE | DESCRIZIONE PRESTAZIONE | QUANTITA' | COSTO |
|------------------|-------------------------|-----------|-------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | TOTALE | |

Quadro G - FARMACIA

| COD. PRESTAZIONE | DESCRIZIONE PRESTAZIONE | QUANTITA' | COSTO |
|------------------|-----------------------------------|-----------|----------|
| | gestione del farmaco sperimentale | | € 100,00 |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | TOTALE | € 100,00 |

Quadro H - ALTRE PRESTAZIONI SANITARIE

| COD. PRESTAZIONE | DESCRIZIONE PRESTAZIONE | QUANTITA' | COSTO |
|------------------------------------|-------------------------|-----------|----------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | TOTALE | |
| COSTO TOTALE PRESTAZIONI SANITARIE | | | € 100,00 |

MATERIALE / ATTREZZATURE / APPARECCHIATURE / FARMACI / DISPOSITIVI

(n termini di costi per la loro acquisizione e utilizzazione nell'ambito del progetto di ricerca clinica)

Quadro I - MATERIALE DI CONSUMO

| CODICE | DESCRIZIONE | QUANTITA' | COSTO |
|--------|--|-----------|--------|
| | Tutto il materiale (schede raccolta dati, moduli di consenso informato, questionari, ecc.) verrà fornito a titolo gratuito dallo Sponsor | | € 0,00 |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | TOTALE | € 0,00 |

Quadro L - ALTRO MATERIALE / ATTREZZATURE / APPARECCHIATURE

| CODICE | DESCRIZIONE | QUANTITA' | COSTO |
|--------|-------------|-----------|-------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | TOTALE | |

Quadro M - FARMACI / DISPOSITIVI MEDICO-CHIRURGICI

| CODICE | DESCRIZIONE | QUANTITA' | COSTO |
|--------|---|-----------|--------|
| | Il farmaco sperimentale CP-690,550 (Tofacitinib) verrà fornito a titolo gratuito dallo sponsor (Pfizer Inc.) per tutto il periodo necessario allo svolgimento della sperimentazione e nella quantità adeguata alla casistica trattata | | € 0,00 |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | TOTALE | € 0,00 |
| | | TOTALE | € 0,00 |

| FINANZIAMENTI | | | | | |
|----------------------|--|--|--|--|--|
|----------------------|--|--|--|--|--|

(in termini di quota-parte dei proventi derivanti dal progetto di ricerca clinica da ripartire, destinare o accantonare)

Quadro Q - BORSE DI STUDIO

| | |
|---------------------------|--|
| PERSONALE NON STRUTTURATO | |
|---------------------------|--|

| QUALIFICA | | IMPORTO |
|-----------|--|---------|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| TOTALE | | |

Quadro R - PARTECIPAZIONE A CORSI DI AGGIORNAMENTO / CONGRESSI / INCONTRI SCIENTIFICI

| |
|-----------------------|
| PERSONALE STRUTTURATO |
|-----------------------|

| NOME E COGNOME | QUALIFICA | TIPOLOGIA | IMPORTO |
|----------------|-----------|-----------|---------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| TOTALE | | | |

Quadro S - COSTITUZIONE FONDO DI RICERCA AD HOC

| DESCRIZIONE | UNITA' OPERATIVA | IMPORTO |
|--|--------------------------------|------------|
| accantonamento importo su fondo ad hoc | SSD Reumatologia Età evolutiva | € 1.374,00 |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | TOTALE | € 1.374,00 |
| | TOTALE FINANZIAMENTI | € 6.870,00 |

DICHIARAZIONE DI ASSUNZIONE DI RESPONSABILITA'

(da parte del medico responsabile del progetto di ricerca clinica)

La sottoscritta, Dott.ssa Valeria Gerloni
Responsabile della SSD di Reumatologia dell'Età Evolutiva,
in qualità di medico responsabile del progetto di ricerca clinica in oggetto, dichiara,
sotto la propria responsabilità, che l'Azienda Ospedaliera non sosterrà alcun costo
aggiuntivo per l'attuazione del progetto stesso e che il medesimo verrà svolto senza
oneri a carico del Servizio Sanitario Nazionale e/o del paziente.

Firma Valeria Gerloni

Milano, 18-11-2013

La Responsabile del progetto di ricerca, Dott.ssa Valeria Gerloni

Firma Valeria Gerloni

Milano, 18-11-2013

APPROVAZIONE

(Comitato Etico)

Il Referente aziendale, Dott. Gianluigi Alemanni:

firma: Alemanni Gianluigi

Milano, 19.11.2013

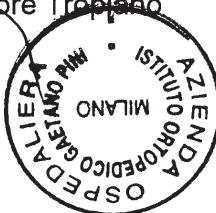
AUTORIZZAZIONE

(Direttore Generale)

Il Direttore Generale, Dott. Amedeo Salvatore Tropiano

Firma Amedeo Salvatore Tropiano

Milano, 25 NOV. 2013



www.AlboPretorionline.it 25/11/13