

Numero	70	Pag.	
Data	- 5 FEB. 2019		1

**DETERMINA DEL DIRETTORE GENERALE  
DELLA AZIENDA OSPEDALIERA OSPEDALI RIUNITI MARCHE NORD  
N. 70 DEL - 5 FEB. 2019**

**Oggetto: [ Autoriz. a condurre lo studio interventistico di fase 3 profit "B1371019" n. EudraCT 2017-002822-19 c/o la U.O.C. Ematologia e Centro Trapianti AORMN - CERP18077 ed approvazione convenzione ]**

**IL DIRETTORE GENERALE  
DELLA AZIENDA OSPEDALIERA OSPEDALI RIUNITI MARCHE NORD**

- . . . -

**VISTO** il documento istruttorio, riportato in calce alla presente determina, dal quale si rileva la necessità di provvedere a quanto in oggetto specificato;

**RITENUTO**, per i motivi riportati nel predetto documento istruttorio e che vengono condivisi, di adottare il presente atto;

**VISTE** le attestazioni del Direttore ff della U.O.C. Direzione Medica: Qualità, Accreditamento e Formazione, del Dirigente della U.O.C. Direzione Amministrativa di Presidio, del Direttore della U.O.C. Bilancio, Patrimonio e Coordinamento Investimenti e del Direttore della U.O.C. Controllo di Gestione;

**ACQUISITI** i pareri favorevoli del Direttore Amministrativo e del Direttore Sanitario;

**- D E T E R M I N A -**

1. di autorizzare, sulla base del parere espresso dal Direttore ff della U.O.C. Direzione Medica: Qualità, Accreditamento e Formazione, l'effettuazione, presso la U.O.C. Ematologia e Centro Trapianti dell'AORMN, dello Studio interventistico di fase 3 profit "A randomized (1:1), double-blind, multi-center, placebo controlled study evaluating intensive chemotherapy with or without glasdegib (pf-04449913) or azacitidine (aza) with or without glasdegib in patients with previously untreated acute myeloid leukemia" - prot. B1371019, n. EudraCT 2017-002822-19, CERP18077;
2. di individuare come Responsabile dello Studio il Dr. Giuseppe Visani, Direttore della U.O.C. Ematologia e Centro Trapianti dell'AORMN, che si avvarrà in qualità di Aiuto Sperimentatore del Dr. Alessandro Isidori e della Dr.ssa Sara Barulli, Dirigenti Medici di detta struttura;
3. di approvare, altresì, l'allegato schema di convenzione con Syneos Health IVH UK Limited, con sede legale in Hampshire, Regno Unito, quale parte integrante e sostanziale della presente determina, che include la fornitura in comodato d'uso in favore dell'AORMN di:
  - n.1 HP ElitePad 1000 G2 Tablet (valore commerciale originale stimato: € 632,00)

Numero	70	Pag.	
Data	- 5 FEB. 2019		2

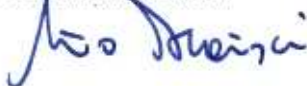
- n. 1 HP ElitePad Docking Station (valore commerciale originale stimato: € 44,87)
  - n. 1 Apple iPad A1458 (valore commerciale originale stimato: € 495,00)
  - n. 1 Apple iPad A1459 (wifi + 3G) (valore commerciale originale stimato: € 495,00);
4. di trasmettere il presente atto allo Sperimentatore Principale, Dr. Giuseppe Visani, per gli adempimenti di cui al Regolamento aziendale vigente in materia approvato con determina DG/AORMN n. 375 del 28.06.2018;
  5. di stabilire che l'attività di cui al presente atto è da considerarsi svolta in regime istituzionale ai sensi del Regolamento di cui al punto 4;
  6. di prendere atto che, ai sensi dell'art. 4 della Legge n. 412/91 e dell'art. 28 della L.R. n. 26/96 e ss.mm.ii. come sostituito dall'art.1 della L.R. n. 36/2013, la presente determina non è sottoposta a controllo e pertanto è esecutiva dal giorno della pubblicazione nell'albo aziendale;
  7. di trasmettere il presente atto al Collegio Sindacale a norma dell'art. 17 della L.R. n. 26/96 e ss.mm.ii..

**Dr.ssa Maria Capalbo**

per i pareri infrascritti

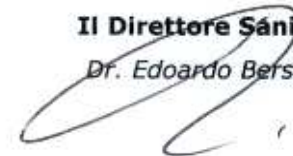
**Il Direttore Amministrativo**

Dott. Antonio Draisci



**Il Direttore Sanitario**

Dr. Edoardo Berselli



#### **U.O.C. DIREZIONE AMMINISTRATIVA DI PRESIDIO**

Si attesta che dalla presente determina deriverà un introito presunto che può variare da 115.404,48 euro a 183.016,8 euro (in base al numero di pazienti e in base al gruppo in cui verranno arruolati): il numero di pazienti previsti è 4 ed il corrispettivo a paziente se arruolato nel gruppo a chemioterapia intensiva sarà pari a 45.754,20 euro, se arruolato nel gruppo a chemioterapia non intensiva sarà pari a 28.851,12euro.

Gli introiti saranno annotati al conto n. 0406010105 "Sperimentazioni" e saranno ripartiti secondo quanto previsto dal Regolamento aziendale vigente in materia, ovvero destinato nella misura del 30% alla U.O.C. Direzione Medica: Qualità, Accreditemento e Formazione e nella misura del 70% al Dipartimento di afferenza della U.O. coinvolta nella sperimentazione stessa.

Il contratto che sarà stipulato in base al presente atto, inoltre, prevede che Pfizer Inc, Sponsor dello Studio, fornirà all'AORMN in comodato d'uso:

- n.1 HP ElitePad 1000 G2 Tablet (valore commerciale originale stimato: € 632,00)
- n. 1 HP ElitePad Docking Station (valore commerciale originale stimato: € 44,87)



Numero	70	Pag.	
Data	5 FEB, 2019		3

- n. 1 Apple iPad A1458 (valore commerciale originale stimato: € 495,00)
- n. 1 Apple iPad A1459 (wifi + 3G) (valore commerciale originale stimato: € 495,00)

**Il Dirigente**

Dott.ssa Paola D'Eugenio




### U.O.C. CONTROLLO DI GESTIONE

Si prende atto di quanto attestato dal Dirigente della U.O.C. Direzione Amministrativa di Presidio in riferimento agli introiti.

**Il Direttore**

Dott.ssa Silvia Generali



### U.O.C. BILANCIO, PATRIMONIO E COORDINAMENTO INVESTIMENTI

Si attesta la corretta imputazione dell'introito al Piano dei Conti ed agli esercizi di competenza.

Giorgia B.

**Il Direttore**

Dott.ssa Anna Gattini



Numero	70	Pag.	
Data	- 5 FEB. 2019		4

**- DOCUMENTO ISTRUTTORIO -**

**(U.O.C. DIREZIONE AMMINISTRATIVA DI PRESIDIO)**

Normativa ed atti di riferimento:

- Determina del Direttore Generale dell'A.O. Ospedali Riuniti Marche Nord n. 375 del 28.06.2018, ad oggetto: "Regolamento aziendale disciplinante lo svolgimento di sperimentazioni cliniche in ambito ospedaliero. Adozione";
- Determina del Direttore Generale dell'A.O.U. Ospedali Riuniti di Ancona n. 618 del 14.07.2017, ad oggetto: "Comitato Etico Regionale delle Marche (CER) in esecuzione della DGR n. 244 del 20.03.2017 - Approvazione Regolamento di funzionamento del Comitato Etico Regionale delle Marche (CER)";
- Determina del Direttore Generale dell'A.O.U. Ospedali Riuniti di Ancona n. 402 del 09.05.2017, ad oggetto: "Costituzione Comitato Etico Regionale (CER) in esecuzione della DGRM n.244 del 20.03.2017";
- D.Lgs. n. 101 del 10.08.2018, ad oggetto: "Disposizioni per l'adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni del regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (regolamento generale sulla protezione dei dati)".
- Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (regolamento generale sulla protezione dei dati);
- Decreto del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali del 14.07.2009, ad oggetto: "Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali";
- Decreto del Ministero della Salute del 21.12.2007, pubblicato sul Supplemento ordinario alla G.U. Serie Generale n. 53 del 03.03.2008, ad oggetto: "Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al Comitato Etico";
- D.Lgs. n. 196 del 30.06.2003, ad oggetto: "Codice in materia di protezione dei dati personali" e ss.mm.ii.;
- D.Lgs. n. 211 del 24.06.2003, ad oggetto: "Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione delle norme di buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica dei medicinali per uso clinico;



Numero	70	Pag.	
Data	- 5 FEB, 2019		5

- Decreto del Ministero della Sanità del 15.07.1997, pubblicato sul Supplemento Ordinario alla G.U. Serie Generale n.191 del 18.08.1997, ad oggetto: "Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali".

Con lettera acquisita agli atti, con prot. AORMN n. 26519 in data 13.06.2018, la inVentiv Health Italy Srl, divenuta in seguito Syneos Health ivH UK Limited (CRO) come risulta da e-mail acquisita agli atti con prot. n. 4777 del 01.02.2019, per conto di Pfizer Inc., Sponsor con sede a New York, US, e con Rappresentante Legale in EU presso Pfizer Limited con sede a Sandwich, Kent, UK, ha richiesto l'autorizzazione ad effettuare, presso la U.O.C. Ematologia e Centro Trapianti, lo Studio interventistico profit di fase 3 "A randomized (1:1), double-blind, multi-center, placebo controlled study evaluating intensive chemotherapy with or without glasdegib (pf-04449913) or azacitidine (aza) with or without glasdegib in patients with previously untreated acute myeloid leukemia" - prot. B1371019, n. EudraCT 2017-002822-19, CERP18077.

Lo Sperimentatore Principale dello Studio è individuato nel Dr. Giuseppe Visani, Direttore della citata Unità Operativa.

Con nota acquisita agli atti con prot. AORMN n. 3942 in data 28.01.2019, la Syneos Health ivH UK Limited, nella veste di cui sopra, trasmetteva a tale proposito relativo testo di convenzione in n. 2 originali sottoscritti dal proprio Procuratore, per il perfezionamento della procedura di cui trattasi.

Lo studio verrà condotto secondo i principi della Dichiarazione di Helsinki e nel rispetto della normativa vigente sulle sperimentazioni cliniche, in ottemperanza alle norme di buona pratica clinica ed in accordo con il D.Lgs. n. 211 del 24/06/2003, nonché nel pieno rispetto della privacy (Regolamento UE n. 679/2016 e D.Lgs. n. 196/2003 e ss.mm.ii.), delle vigenti regole sul consenso informato e sul trattamento dei dati sensibili dei pazienti arruolati.

Dallo svolgimento dello Studio in oggetto deriverà un introito che può variare da 115.404,48 euro a 183.016,8 euro (in base al numero di pazienti e in base al gruppo in cui verranno arruolati): il numero di pazienti previsti è 4 ed il corrispettivo a paziente se arruolato nel gruppo a chemioterapia intensiva sarà pari a 45.754,20 euro, se arruolato nel gruppo a chemioterapia non intensiva sarà pari a 28.851,12 euro.

Gli introiti saranno annotati al conto n. 0406010105 "Sperimentazioni" e saranno ripartiti secondo quanto previsto dal Regolamento aziendale vigente in materia, ovvero destinato nella misura del 30% alla U.O.C. Direzione Medica: Qualità, Accreditamento e Formazione e nella misura del 70% al Dipartimento di afferenza della U.O. coinvolta nella sperimentazione stessa.

Il contratto che sarà stipulato in base al presente atto, inoltre, prevede che Pfizer Inc fornirà all'AORMN in comodato d'uso:

- n.1 HP ElitePad 1000 G2 Tablet (valore commerciale originale stimato: € 632,00)
- n. 1 HP ElitePad Docking Station (valore commerciale originale stimato: € 44,87)
- n. 1 Apple iPad A1458 (valore commerciale originale stimato: € 495,00)
- n. 1 Apple iPad A1459 (wifi + 3G) (valore commerciale originale stimato: € 495,00).



Numero	70	Pag.	
Data	- 5 FEB. 2019		6

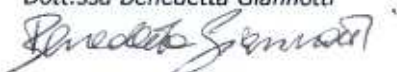
Per tutto quanto sopra esposto si propone al Direttore Generale il seguente schema di determina:

1. di autorizzare, sulla base del parere espresso dal Direttore ff della U.O.C. Direzione Medica: Qualità, Accreditamento e Formazione, l'effettuazione, presso la U.O.C. Ematologia e Centro Trapianti dell'AORMN, dello Studio interventistico di fase 3 profit "A randomized (1:1), double-blind, multi-center, placebo controlled study evaluating intensive chemotherapy with or without glasdegib (pf-04449913) or azacitidine (aza) with or without glasdegib in patients with previously untreated acute myeloid leukemia" - prot. B1371019, n. EudraCT 2017-002822-19, CERP18077;
2. di individuare come Responsabile dello Studio il Dr. Giuseppe Visani, Direttore della U.O.C. Ematologia e Centro Trapianti dell'AORMN, che si avvarrà in qualità di Aiuto Sperimentatore del Dr. Alessandro Isidori e della Dr.ssa Sara Barulli, Dirigenti Medici di detta struttura;
3. di approvare, altresì, l'allegato schema di convenzione con Syneos Health iVH UK Limited, con sede legale in Hampshire, Regno Unito, quale parte integrante e sostanziale della presente determina, che include la fornitura in comodato d'uso in favore dell'AORMN di:
  - n.1 HP ElitePad 1000 G2 Tablet (valore commerciale originale stimato: € 632,00)
  - n. 1 HP ElitePad Docking Station (valore commerciale originale stimato: € 44,87)
  - n. 1 Apple iPad A1458 (valore commerciale originale stimato: € 495,00)
  - n. 1 Apple iPad A1459 (wifi + 3G) (valore commerciale originale stimato: € 495,00);
4. di trasmettere il presente atto allo Sperimentatore Principale, Dr. Giuseppe Visani, per gli adempimenti di cui al Regolamento aziendale vigente in materia approvato con determina DG/AORMN n. 375 del 28.06.2018;
5. di stabilire che l'attività di cui al presente atto è da considerarsi svolta in regime istituzionale ai sensi del Regolamento di cui al punto 4;
6. di prendere atto che, ai sensi dell'art. 4 della Legge n. 412/91 e dell'art. 28 della L.R. n. 26/96 e ss.mm.ii. come sostituito dall'art.1 della L.R. n. 36/2013, la presente determina non è sottoposta a controllo e pertanto è esecutiva dal giorno della pubblicazione nell'albo aziendale;
7. di trasmettere il presente atto al Collegio Sindacale a norma dell'art. 17 della L.R. n. 26/96 e ss.mm.ii..

**Il Dirigente**  
Dott.ssa Paola D'Eugenio



**Il Responsabile della fase istruttoria**  
Dott.ssa Benedetta Giannotti



Numero	20	Pag.	
Data	1-5 FEB. 2019		7

### U.O.C. DIREZIONE MEDICA : QUALITA', ACCREDITAMENTO E FORMAZIONE

Esaminati tutti i documenti relativi al procedimento, inclusa la scheda di valutazione dello Studio, il parere del CERM, lo schema di convenzione ed il parere favorevole dello Sperimentatore principale, nonché le risultanze dell'istruttoria, si esprime parere favorevole all'approvazione dello Studio stesso e dell'allegato schema di convenzione.

**Il Direttore ff**  
*Dr. Giovanni Tassinari*



### - ALLEGATI -

La presente determina contiene i seguenti allegati in formato cartaceo:

**All. n.1** Domanda di autorizzazione aziendale e richiesta di parere per sperimentazione clinica di tipo commerciale - Modulistica a cura dello sperimentatore responsabile e del direttore della struttura coinvolta, composta da n. 10 pagine;

**All. n.2** Scheda di valutazione dello studio Clinico prot. B1371019 - CERP18077, composto da n.3 pagine

**All. n.3** Parere del CERM espresso nella seduta del 08.11.2018 "Modulo di comunicazione al richiedente della decisione del Comitato Etico del centro collaboratore relativa al parere unico" Protocollo CERM: 2018 285, composto da n. 5 pagine;

**All. n.4** Schema di convenzione, composto da n. 52 fogli (ogni foglio contiene 2 pagine per un totale di 104 pagine).





ALLEGATO N° 1 ALLA DETERMINA N° 70  
 DEL 5 FEB. 2019 COMPOSTO DI N° 10 PAGG.



**Modulo n. 2**

# DOMANDA DI AUTORIZZAZIONE AZIENDALE E RICHIESTA DI PARERE PER SPERIMENTAZIONE CLINICA

di tipo commerciale

MODULISTICA A CURA DELLO SPERIMENTATORE RESPONSABILE  
 E DEL DIRETTORE DELLA STRUTTURA COINVOLTA

*Per ulteriori informazioni consultare:  
 il Portale della Ricerca Clinica dell'AIFA  
 la Segreteria del Comitato Etico Regionale delle Marche*

AIFA:

<http://ricerca-clinica.agenziafarmaco>

Comitato Etico Regionale delle Marche  
[comitato.etico@ospedaliriuniti.marche.it](mailto:comitato.etico@ospedaliriuniti.marche.it)

- Sezione A: Modulo per l'analisi dei costi correlati allo studio
- Sezione B: Modulo di previsione di impiego del compenso per lo studio
- Sezione C: Modulo relativo al coinvolgimento del personale di assistenza
- Sezione D: Assunzione di responsabilità a cura dello Sperimentatore Responsabile dello studio e del Direttore della struttura



Il/la sottoscritto/i:

➤ Prof./Dott. Giuseppe Visani

**in qualità di Direttore/i**

della struttura di Ematologia e Centro Trapianti- Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord

Presidio Ospedaliero San Salvatore

Dipartimento Oncoematologico

Sede di Muraglia

tel 0721364039 fax 0721364052 e-mail giuseppe.visani@ospedalimarchenord.it

cell / (facoltativo)

➤ Prof./Dott. Giuseppe Visani

**in qualità di Medico Responsabile dello Studio**

dipendente della struttura di Ematologia e Centro Trapianti- Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord

Presidio Ospedaliero San Salvatore

Dipartimento Oncoematologico

Sede di Muraglia

tel 0721364039 fax 0721364052 e-mail giuseppe.visani@ospedalimarchenord.it

cell / (obbligatorio)

**CHIEDE/CHIEDONO**

il parere del Comitato Etico Regionale delle Marche all'esecuzione del seguente studio sperimentale clinico:

Codice Studio B1371019

Codice EUDRACT 2017-002822-19

Data dello studio 1 March 2018

Versione n. Final Protocol Amendment 3

Titolo dello Studio A RANDOMIZED (1:1), DOUBLE-BLIND, MULTI-CENTER, PLACEBO CONTROLLED STUDY EVALUATING INTENSIVE CHEMOTHERAPY WITH OR WITHOUT GLASDEGIB (PF-04449913) OR AZACITIDINE (AZA) WITH OR WITHOUT GLASDEGIB IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED ACUTE MYELOID LEUKEMIA

**Tipologia dello Studio:**

- |                           |                                     |
|---------------------------|-------------------------------------|
| FASE I                    | <input type="checkbox"/>            |
| FASE II                   | <input type="checkbox"/>            |
| FASE III                  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| FASE IV                   | <input type="checkbox"/>            |
| ACCESSO ALLARGATO         | <input type="checkbox"/>            |
| DISPOSITIVI MEDICI        | <input type="checkbox"/>            |
| ALTRO (specificare) _____ | <input type="checkbox"/>            |

**PROMOTORE**

Dott. \_\_\_\_\_  
 Ditta/Ente \_\_\_\_\_ Pfizer Inc \_\_\_\_\_  
 Referente Aziendale del Promotore a cui indirizzare tutte le comunicazioni: \_\_\_\_\_ Rita De luca \_\_\_\_\_  
 Indirizzo \_\_\_\_\_ Via Maurizio Gonzaga, 7\_20123 Milano \_\_\_\_\_  
 Tel 06 7139134 \_\_\_\_\_ Fax \_\_\_\_\_ 02 8905 3730 \_\_\_\_\_ E-mail rita.deluca@syneoshealth.com \_\_\_\_\_  
 Cell 334 682 2554 \_\_\_\_\_

**C.R.O. (Clinical Research Organization) (se presente):**

Ditta \_\_\_\_\_ inVentiv Health Clinical UK Ltd \_\_\_\_\_  
 Referente Aziendale del Promotore a cui indirizzare tutte le comunicazioni \_\_\_\_\_ Rita De luca \_\_\_\_\_  
 Indirizzo \_\_\_\_\_ Via Maurizio Gonzaga, 7\_20123 Milano \_\_\_\_\_  
 Tel 06 7139134 \_\_\_\_\_ Fax \_\_\_\_\_ 02 8905 3730 \_\_\_\_\_ E-mail rita.deluca@syneoshealth.com \_\_\_\_\_  
 Cell 334 682 2554 \_\_\_\_\_

**STUDIO MULTICENTRICO**SI  NO **Se SI CENTRO COORDINATORE**

Prof./Dr \_\_\_\_\_ Antonio Curti \_\_\_\_\_ Struttura \_\_\_\_\_ Dipt. Medicina Specialistica Diagnostica e Sperimentale  
 U.O. Ematologia \_\_\_\_\_  
 Azienda: \_\_\_\_\_ Azienda Ospedaliera Universitaria di Bologna Policlinico S.Orsola Malpighi \_\_\_\_\_  
 Tel\_ 051 2144073 \_\_\_\_\_ Fax \_\_\_\_\_ 051 6363784 \_\_\_\_\_ e-mail \_\_\_\_\_ antonio.curti2@unibo.it \_\_\_\_\_

**INDAGINE CLINICA CON DISPOSITIVI MEDICI**SI  NO 

**Se SI** la ricerca clinica è svolta con il dispositivo recante la marcatura CE, non modificato in alcuna parte e sperimentato nella stessa indicazione d'uso presa in considerazione nelle procedure di valutazione di conformità seguite ai fini dell'apposizione di tale marcatura? SI  NO

Il dispositivo medico è a carico dell'ente sede della sperimentazione? SI  NO

**➤ Se SI**

Il dispositivo medico in oggetto è utilizzato nella corrente pratica clinica? SI  NO

La struttura è già in possesso del quantitativo sufficiente? SI  NO

E' necessario procedere all'acquisto del dispositivo? SI  NO

La sperimentazione inciderà sulla quantità routinaria usata nella struttura? SI  NO

**Riportare nel dettaglio tipologia e quantità necessaria nel paragrafo "Materiali/attrezzature/servizi necessari per lo svolgimento dello studio" della Sezione A**



### Sezione A: Modulo per l'analisi dei costi correlati allo studio

Corrispettivo a paziente proposto dal Promotore	Intensive chemotherapy € 45.754,20 Non-intensive chemotherapy: €28.851,12
N° pazienti previsti nel centro	4

#### Altre strutture coinvolte nell'esecuzione dello studio

Elencare, le strutture eventualmente coinvolte e le attività svolte nell'ambito del presente studio

Es: cardiologia per l'esecuzione di 2 ECG/paziente, radiologia per l'esecuzione di 1 TAC/paziente, laboratorio centralizzato per l'esecuzione di analisi ..., 1 biostatistico afferente a ... per l'analisi statistica, etc.

Struttura coinvolta	Attività svolta
1 Cardiologia	1 Ecocardiogramma per pz. allo screening

#### Studio in regime:

- Ambulatoriale Sì  NO
- di Ricovero Sì  NO

#### Prestazioni studio specifiche

N.B.: Resta inteso che il costo di prestazioni studio-specifiche non può gravare né sul SSN né sul paziente e pertanto non può essere previsto il pagamento di alcun ticket da parte di quest'ultimo. Tale costo è da intendersi a totale carico del Promotore.

Laboratorio Analisi Sì  NO  N.A

- A) Esami previsti in termini quantitativi e temporali e concordati per il processo diagnostico e terapeutico standard della patologia in esame Sì  NO
- B) Vengono svolte prestazioni che non fanno parte di una normale gestione del paziente con la patologia in studio (o del normale follow up) ma sono eseguite, come tipologia della prestazione o come frequenza, ai fini specifici dello studio? Sì  NO

Se sì, elencarle di seguito:

Tipologia di prestazione	Quantità/paziente	Tariffa come da Nomenclatore Regionale
1 ...		
2 ...		
3 ...		
...		

Se sì al punto B:

Preso visione dell'impegno richiesto al Laboratorio Analisi per lo svolgimento della sperimentazione, si dichiara la disponibilità nell'esecuzione delle attività di cui sopra.

Data \_\_\_\_\_

Il Direttore \_\_\_\_\_

➤ **Strutture radiologiche**

Sì NO N.A 

- A) Esami previsti in termini quantitativi e temporali e concordati per il processo diagnostico e terapeutico standard della patologia in esame      Sì       NO
- B) Vengono svolte prestazioni che non fanno parte di una normale gestione del paziente con la patologia in studio (o del normale follow up) ma sono eseguite, come tipologia della prestazione o come frequenza, ai fini specifici dello studio?      Sì       NO

Se sì, elencarle di seguito:

Tipologia di prestazione	Quantità/paziente Tariffa come da Nomenclatore Regionale	
1 ...		
2 ...		
3 ...		
...		

Se sì al punto B:

Preso visione dell'impegno richiesto alla struttura radiologica per lo svolgimento della sperimentazione, si dichiara la disponibilità nell'esecuzione delle attività di cui sopra.

Data \_\_\_\_\_

Il Direttore \_\_\_\_\_

➤ **Altro:** \_\_\_\_\_

Sì NO N.A 

- A) esami previsti in termini quantitativi e temporali e concordati per il processo diagnostico e terapeutico standard della patologia in esame      Sì       NO
- B) Vengono svolte prestazioni che non fanno parte di una normale gestione del paziente con la patologia in studio (o del normale follow up) ma sono eseguite, come tipologia della prestazione o come frequenza, ai fini specifici dello studio (es. ricoveri, visite, esami strumentali)?      Sì       NO

Se sì, elencarle di seguito:

Tipologia di prestazione	Quantità/paziente	Tariffa come da Nomenclatore Regionale
1 ...		
2 ...		
3 ...		
...		

Se sì al punto B:

Preso visione dell'impegno richiesto alla struttura **sotto indicata** per lo svolgimento della sperimentazione, si dichiara la disponibilità nell'esecuzione delle attività di cui sopra:

\_\_\_\_\_ Il Direttore \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Il Direttore \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Il Direttore \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Il Direttore \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_



## Coinvolgimento della Farmacia

Lo studio prevede il coinvolgimento diretto della Farmacia? Sì  NO

Se Sì, il coinvolgimento della Farmacia è richiesto per (barrare tutte le voci pertinenti):

- la preparazione del/i farmaco/i sperimentale/i (compreso il placebo) per:
  - ricostituzione prima dell'uso
    - operazioni di confezionamento primario, secondario e di presentazione
  - operazioni di preparazione che non richiedano particolari procedimenti di fabbricazione/imballaggio, se realizzate con specialità medicinali provviste di AIC
  - controllo, gestione, distribuzione, recupero dei farmaci e dei dispositivi medici specialistici
  - la randomizzazione;

In caso di allestimento dei farmaci presso i laboratori di Farmacia, il personale della Farmacia, responsabile del procedimento, va indicato di seguito:

\_\_\_\_\_ infermiere in servizio presso UMACA \_\_\_\_\_

Si precisa che la preparazione di cui sopra dovrà essere eseguita secondo Norme di Buona Preparazione e limitata al singolo centro per il quale la Farmacia opera.

La disponibilità ad effettuare le attività suindicate è stata preventivamente concordata direttamente con la Farmacia? Sì  NO

Se sì, fornire il parere del referente della Farmacia e dare riscontro nella bozza di convenzione economica del compenso concordato per l'esecuzione delle suddette attività.

Preso visione dell'impegno richiesto alla Farmacia da parte dello Sperimentatore, si dichiara la disponibilità nell'esecuzione delle attività di cui sopra.

Il Farmacista Responsabile \_\_\_\_\_ data 27/06/2018

## Materiali/attrezzature/servizi necessari per lo svolgimento dello studio

**N.B.:** Resta inteso che gli oneri connessi alla fornitura di tali materiali/attrezzature/servizi sono da intendersi a totale carico del Promotore.

È previsto l'utilizzo di materiali e/o attrezzature necessari allo studio attualmente non disponibili presso il centro? Sì  NO

Se sì, elencarli di seguito:

Tipologia	Quantità
1 HP ElitePad 1000 G2 Tablet	1
2 HP ElitePad Docking Station	1
3 Apple iPad A1458	1
1	
4 Apple iPad A1459 (wifi + 3G)	

## Copertura assicurativa

In base a quanto previsto dal D.M. 14/7/2009 "Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali" pubblicato sulla G.U. n. 213 del 14/9/2009 è stata stipulata una polizza Assicurativa<sup>1</sup>? Sì  NO

<sup>1</sup> Art. 1 Il promotore della sperimentazione clinica deve presentare al comitato etico un certificato assicurativo, redatto in lingua italiana e sottoscritto dalla compagnia assicuratrice, in applicazione del vigente contratto assicurativo, che faccia esplicito riferimento allo studio interventistico proposto, con la descrizione degli elementi essenziali, previsti dal presente decreto. Il comitato etico, nel rilasciare il proprio parere, tiene conto del certificato assicurativo presentato dal promotore della sperimentazione clinica che viene redatto conformemente ai requisiti di cui al presente decreto

**Se la risposta è affermativa**

La copertura assicurativa è garantita da \_\_AIG Europe Limited\_\_

Polizza n. \_\_891569\_\_ valida dal \_\_31 dicembre 2017\_\_ al \_\_31 dicembre 2018\_\_ (rinnovabile annualmente prima della scadenza \_\_\_\_\_)

**Se la risposta è negativa** indicarne le ragioni : \_\_\_\_\_

In questo caso la copertura assicurativa, redatta in base alla precitata normativa, è stata richiesta alla Direzione Generale  SI  NO   
(in caso affermativo allegare documentazione specifica)

**Sezione B: Modulo di previsione di impiego del compenso per lo studio**

<b>PREVISIONE IMPIEGO CORRISPETTIVO</b>	
PREVISIONE DI RIPARTIZIONE DEL CORRISPETTIVO COMPLESSIVO	<b>183016,8 PER INTENSIVE CHEMOTHERAPY</b>
IMPORTO COMPLESSIVO (EURO)	<b>115404,48 PER NON INTENSIVE CHEMOTHERAPY</b>
	VALORE PERCENTUALE
COMPENSI AL PERSONALE MEDICO COINVOLTO NELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA (specificare il/i nominativo/i del personale interessato)	0
COMPENSI AL PERSONALE NON MEDICO COINVOLTO NELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA	0
ATTIVAZIONE DI CONTRATTI/BORSE DI STUDIO	90
ACQUISIZIONE DI BENI E SERVIZI (specificare)	0
ACQUISIZIONE DI ATTREZZATURE (specificare la tipologia, es. sanitarie, arredi, informatiche)	0
CONGRESSI, CORSI DI AGGIORNAMENTO, ALTRE INIZIATIVE DI FORMAZIONE	10
ALTRO (specificare)	
<b>TOTALE</b>	<b>100%</b>



### Sezione C: Modulo relativo al coinvolgimento del personale

#### Personale medico coinvolto presso la struttura proponente

Elencare il personale medico coinvolto (si intende personale dipendente e non), l'impegno orario e globale richiesto per l'espletamento della sperimentazione:

Cognome e Nome	Qualifica	Impegno orario mensile presunto (dedicato all'attività sperimentale)	Dipendente / non dipendente	Impegno globale presunto per anno solare (espresso in ore)
Isidori Alessandro	Dirigente Medico	1	dipendente	12
Barulli Sara	Dirigente Medico	1	dipendente	12
Clissa Cristina	Medico	1	Non dipendente (libero professionista)	12

Per l'espletamento del presente studio deve essere coinvolto personale dell'Assistenza? SÌ  NO

1. Se sì, specificare il ruolo d'appartenenza:

- infermieri   
 tecnici di laboratorio   
 tecnici di radiologia   
 fisioterapisti   
 altro .....

2. Servizi/Sezioni coinvolti .....

3. Il coinvolgimento è relativo a:

- supporto all'informazione al paziente/volontario sano   
 sorveglianza al paziente   
 somministrazione terapia   
 attività diagnostica   
 valutazione dei risultati   
 altro .....

4. Breve elenco delle AZIONI richieste e loro entità/frequenza

(es: 3 prelievi/di, 1 radiografia/settimana, 5 centrifughe di provette/di, somministrazione di farmaci sperimentali, somministrazione farmaci, rilevazione parametri)

\_\_si veda la tabella con le specifiche delle visite a pag 27-30 del protocollo Amendment 3, 1 March 2018\_\_

5. Il tipo di coinvolgimento riguarda tutta la componente assistenziale? SÌ  NO   
 Se NO quante persone saranno coinvolte? .....

6. Le attività richieste sono svolte

- Totalmente in orario di servizio   
 Totalmente fuori orario di servizio   
 Parzialmente in orario di servizio  indicare % .....  
 Parzialmente fuori orario di servizio  indicare % .....

7. Durata prevista del coinvolgimento..... pari alla durata delle visite previste dallo studio.....

Presa visione dell'impegno richiesto alla componente assistenziale da parte dello Sperimentatore, si dichiara la compatibilità con le attività assistenziali di reparto.

Il/la Coordinatore/i della/e struttura/e coinvolta/e

*G. Ucci*  
*A. Basso*

## Sezione D: Assunzione di responsabilità a cura dello Sperimentatore Responsabile dello studio e del Direttore della struttura

Il sottoscritto Sperimentatore Responsabile e il sottoscritto Direttore della struttura coinvolta nello studio dichiarano, sotto la propria responsabilità,

### dichiarano che

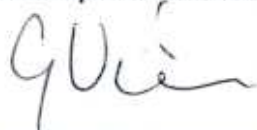
- La sperimentazione inizierà solamente dopo l'autorizzazione con determina del Direttore Generale e terminerà il \_\_Feb 2025\_\_ (Eventuali modifiche al periodo della sperimentazione verranno immediatamente comunicate).
- Non sono previsti oneri a carico del paziente arruolato nello studio.
- L'esecuzione dello studio non prevede l'utilizzo o la trasmissione di **dati personali** dei pazienti in screening e arruolati per l'esecuzione dello studio (per "dati personali" si intendono i dati di riconoscimento del paziente es. nome, cognome, diagnosi, codice fiscale, ecc).
- Nessuno dei ricercatori coinvolti a vario titolo nella ricerca ha interessi diversi da quelli di tipo scientifico con lo sponsor della ricerca.
- visti i criteri per l'arruolamento dei pazienti previsti dal presente protocollo, essi non confliggono con i criteri di arruolamento di altri protocolli attivati presso la struttura;
- il personale coinvolto (sperimentatore principale e collaboratori) è competente ed idoneo;
- la struttura presso cui si svolge la ricerca è appropriata;
- la conduzione della sperimentazione non ostacolerà la pratica assistenziale;
- lo studio verrà condotto secondo il protocollo di studio, in conformità ai principi della Buona Pratica Clinica, della Dichiarazione di Helsinki e nel rispetto delle normative vigenti;
- ai soggetti che parteciperanno allo studio, al fine di una consapevole espressione del consenso, verranno fornite tutte le informazioni necessarie, inclusi i potenziali rischi correlati alla sperimentazione;
- l'inclusione del paziente nello studio sarà registrata sulla cartella clinica o su altro documento ufficiale, unitamente alla documentazione del consenso informato;
- si assicurerà che ogni emendamento o qualsiasi altra modifica al protocollo che si dovesse verificare nel corso dello studio, rilevante per la conduzione dello stesso, verrà inoltrato al Comitato Etico da parte del Promotore;
- comunicherà ogni evento avverso serio al Promotore secondo normativa vigente o secondo quanto indicato nel protocollo di studio;
- ai fini del monitoraggio e degli adempimenti amministrativi, verrà comunicato al Comitato Etico l'inizio e la fine dello studio nonché inviato, **almeno annualmente**, il rapporto scritto sull'avanzamento dello studio e verranno forniti, se richiesto dal Comitato Etico, rapporti ad interim sullo stato di avanzamento dello studio;
- la documentazione inerente lo studio verrà conservata in conformità a quanto stabilito dalle Norme di Buona Pratica Clinica e alle normative vigenti (Decreto Legislativo n. 200 del 6/11/2007 art. 18 – 19 – 20):
  - a conservare, sotto la diretta responsabilità e per un periodo di tempo di almeno 7 anni, copia dei documenti originali utilizzati per le registrazioni dei dati e trasmessi allo sponsor; a non fornire in nessun caso allo sponsor o a qualsiasi richiedente copia delle documentazioni cliniche;



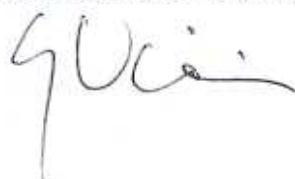
- a conservare i documenti essenziali relativi alla sperimentazione clinica per almeno 7 anni dal completamento della medesima (debbono conservarli per un periodo più lungo qualora ciò sia richiesto da altre norme applicabili o da un accordo tra il promotore e lo sperimentatore). Qualsiasi trasferimento di proprietà dei dati o dei documenti deve essere documentato. Il nuovo proprietario assume la responsabilità della conservazione e dell'archivio dei dati. Qualsiasi modifica dei dati deve essere rintracciabile.
- la ricezione del medicinale sperimentale utilizzato per lo studio avverrà attraverso la farmacia della struttura sanitaria e, successivamente, il medicinale stesso verrà conservato presso il centro sperimentale separatamente dagli altri farmaci;
- non sussistono vincoli di diffusione e pubblicazione dei risultati dello studio nel rispetto delle disposizioni vigenti in tema di riservatezza dei dati sensibili e di tutela brevettuale e, non appena disponibile, verrà inviata copia della relazione finale e/o della pubblicazione inerente;
- la convenzione economica sarà stipulata tra ...AORMN..... e ...inVentiv ..... (se applicabile);
- lo studio verrà avviato soltanto **dopo** aver ricevuto:
  - l'autorizzazione, con determina, della Direzione Generale previo, obbligatorio, parere favorevole del Comitato Etico Regionale delle Marche

Data, 27.6.2018

**Firma dello Sperimentatore Responsabile**



**Firma del Direttore della struttura**





ALLEGATO N° 2 ALLA DETERMINA N° 10  
 DEL 5 FEB. 2019 COMPOSTO DI N° 3 PAGG.  
 Segreteria Tecnico Scientifica locale AORMN  
 Comitato Etico Regione Marche

ID: 488381|11/12/2018  
 |DAMP

A: UOC Direzione Medica: Qualità, Accreditamento e Formazione

p.c. : Direzione Amministrativa di Presidio

Oggetto: Trasmissione scheda di valutazione studio CERP18077 prot. B1371019

### SCHEDA DI VALUTAZIONE DELLO STUDIO CLINICO

**n. registro STS locale CERM: CERP18077**

**Titolo:** A randomized (1:1), double-blind, multi-center, placebo controlled study evaluating intensive chemotherapy with or without glasdegib (pf-04449913) or azacitidine (aza) with or without glasdegib in patients with previously untreated acute myeloid leukemia - CERP18077

**Protocollo** B1371019

**Seduta CERM di approvazione dello studio: 08.11.18 (n.reg. 2018 285)**

**Tipologia dello studio:** Sperimentazione clinica di tipo commerciale. Studio interventistico-farmacologico.

**Promotore:** Pfizer Inc

**Comitato etico Coordinatore:** Comitato Etico Indipendente di Area Vasta Emilia Centro Comitato Etico di Milano area 2. Parere CE favorevole 13/08/18 (n.reg. 413/2018/Farm/AOUBo)  
 Trasmissione AIFA 07-06-2018. Risposta AIFA25-07-2018

**Sperimentatore principale presso AORMN:** Dr. Giuseppe Visani - UOC Ematologia e Centro Trapianti

**Razionale** Glasdegib è un inibitore selettivo della proteina a sette transmembrane di Smoothed (SMO), somministrato per via orale che dimostra una potente inibizione selettiva del segnale Hedgehog (Hh) in vitro e una significativa efficacia antitumorale in vivo.

Nel programma di sviluppo clinico fino ad oggi, Glasdegib è stato studiato in >300 pazienti in diverse patologie, compresi 2 studi in monoterapia di Fase 1 completati. Inoltre, ci sono dati emergenti provenienti da uno studio di fase 1 in monoterapia in corso in Giappone, da uno studio sulla mielofibrosi e da altri studi in corso di Fase 1b e Fase 2.

Sulla base dei dati raccolti fino ad oggi, Glasdegib ha un profilo di sicurezza che sembra coerente con altri inibitori SMO approvati e commercializzati. Nel programma di sviluppo clinico in corso, Glasdegib ha migliorato significativamente la mOS in uno studio prospettico randomizzato in combinazione con citarabina a basso dosaggio (LDAC) in pazienti con Leucemia Acuta Mieloide (LAM) non adatti per la chemioterapia intensiva.

#### Principali caratteristiche dello studio proposto

Sono proposte due sperimentazioni di registrazione separate, condotte sotto un unico numero di protocollo, per valutare in modo adeguato e indipendente l'aggiunta di Glasdegib nella popolazione sottoposta a chemioterapia intensiva e non intensiva. Ogni studio avrà un braccio di trattamento e un braccio con placebo.

Lo studio B1371019 è uno studio randomizzato (1:1), in doppio cieco, multicentrico, controllato con placebo sulla chemioterapia in combinazione con Glasdegib rispetto alla chemioterapia in combinazione con il placebo in pazienti adulti con LAM precedentemente non trattata (escluse LAP con fusione genica PML-RARA, LAM con fusione genica BCR-ABL1 e leucemia del sistema nervoso centrale [SNC] attiva) a supporto delle dichiarazioni di indicazione proposte:

- Studio intensivo: Glasdegib è in fase di studio in combinazione con Citarabina e Daunorubicina per il trattamento di pazienti adulti con LAM non trattata.
- Studio non intensivo: Glasdegib è in fase di studio in combinazione con Azacitidina per il trattamento di pazienti adulti con LAM precedentemente non trattata che non sono candidati per la chemioterapia di induzione intensiva.





Segreteria Tecnico Scientifica locale AORMN  
Comitato Etico Regione Marche

L'assegnazione allo Studio intensivo o allo Studio non intensivo sarà fatta dallo sperimentatore in base alle raccomandazioni dell'European Leukemia Net ELN(2017).

## IL FARMACO

Azacitidina (studio non intensivo) o Citarabina e Daunorubicina (studio intensivo)

**OBIETTIVO PRIMARIO DELLO STUDIO:** Dimostrare che glasdegib sia superiore al placebo in combinazione con azacitidina (studio non intensivo) o citarabina e daunorubicina (studio intensivo) nel prolungare l'OS in soggetti con LAM non trattata.

**Disegno dello studio** fase 3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo.

Il protocollo è costituito da 2 studi: uno studio di chemioterapia intensiva e uno studio di chemioterapia non intensiva. All'interno di ciascuno studio, i soggetti saranno randomizzati alla chemioterapia con glasdegib o placebo corrispondente.

### Durata dello studio e numero di soggetti:

Lo studio durerà circa 7 anni.

Studio di chemioterapia intensiva: 400 soggetti

Studio di chemioterapia non intensiva: 320 pazienti non ritenuti candidati adatti a ricevere o che rifiutano la chemioterapia intensiva.

## CRITERI DI VALUTAZIONE

**Efficacia:** verrà valutata tramite: tasso di CR (compresa CR MRD-negativa [MRD = malattia minima residua] misurata mediante citometria a flusso multiparametrica), CRi definita in base alle raccomandazioni ELN (2017), stato morfologico senza leucemia (MLFS), risposta parziale (PR) e CR con recupero ematologico parziale (CRh) soltanto per lo studio non intensivo

**End point primario:** Sopravvivenza complessiva (OS)

**Sicurezza:** valutata monitorando gli eventi avversi caratterizzati per tipo, frequenza, gravità (utilizzando i criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi [CTCAE] del National Cancer Institute [NCI], versione 4.03), tempistica, rilevanza e correlazione con la terapia dello studio;

## ASPETTI STATISTICI

### Determinazione della dimensione del campione

Le analisi ad interim e finale delle popolazioni sottoposte a chemioterapia intensiva e chemioterapia non intensiva saranno condotte separatamente e in maniera indipendente l'una dall'altra.

### Studio di chemioterapia intensiva:

Un totale di 267 eventi di decesso fornirebbe una potenza del 90% di rilevare un miglioramento nell'OS da 21 mesi a 31,5 mesi, ipotizzando una mOS composita per la popolazione come segue: LAM in pazienti giovani (età ≤60 anni) con una mOS di 23,7 mesi e LAM in età avanzata (età >60 anni) con una mOS di 15 mesi. HR = 0,67 utilizzando un test dei ranghi logaritmici unidirezionale a un livello di significatività di 0,025 e un disegno sequenziale a gruppi "3-look".

Verrebbero condotte due analisi ad interim: un'analisi precoce di sola futilità dell'OS dopo il verificarsi del 50% degli eventi di decesso e un'analisi di efficacia e futilità dell'OS dopo il verificarsi del 70% dei decessi nella popolazione sottoposta a chemioterapia intensiva o dopo il completamento dell'arruolamento di questi pazienti, in base all'evento che si verifica per primo.

### Studio di chemioterapia non intensiva:

In totale, 220 eventi di decesso fornirebbero una potenza del 90% di rilevare un miglioramento nell'OS da 10,4 mesi a 16,2 mesi con un HR = 0,64 utilizzando un test dei ranghi logaritmici unidirezionale a un livello di significatività di 0,025 e un disegno sequenziale a gruppi "2-look". Sarebbe prevista un'analisi di efficacia e futilità ad interim dopo il verificarsi del 60% degli eventi di decesso nella popolazione sottoposta a chemioterapia non intensiva o dopo il completamento dell'arruolamento di questi pazienti, a seconda dell'evento che si verifica per primo.

## Aspetti Medico/legali

La copertura assicurativa è garantita da AIG Europe Limited, polizza n. 891569 valida dal 31/12/2017 al 31/12/2018

## ASPETTI ETICI

### L'interesse del paziente a partecipare allo studio

Spetta al paziente decidere se partecipare a questo studio. Se decide di partecipare, il medico dello studio chiederà al paziente di firmare il modulo di consenso informato. Il paziente è libero di interrompere lo



Segreteria Tecnico Scientifica locale AORMN  
Comitato Etico Regione Marche

studio in qualsiasi momento senza dare motivazioni. Questo non influirà in alcun modo sul rapporto o sulle cure mediche future che riceverà il paziente dal medico dello studio.  
Il paziente non perderà alcuno dei suoi diritti legali firmando il modulo di consenso informato.

#### **L'informazione e la comunicazione**

Sono stati inoltre approvati i seguenti documenti modificati come richiesto dal CERM:

- Foglio informativo/consenso studio principale - Chemioterapia intensiva v 2.1.1 (centro 1031) del 19 ottobre 2018
- Foglio informativo/consenso studio principale - Chemioterapia non intensiva v 2.1.1 (centro 1031) del 19 ottobre 2018.

#### **Il rapporto rischio beneficio**

La partecipazione allo studio potrebbe o meno migliorare le condizioni di salute dei pazienti arruolati. Questo studio potrebbe o meno aiutare il paziente arruolato, tuttavia, i risultati di questo studio potrebbero aiutare i medici a migliorare il trattamento dei pazienti in futuro.

Come accade in tutti gli studi di ricerca, i farmaci in studio e le procedure dello studio possono comportare rischi non noti. Il paziente potrebbe manifestare effetti collaterali durante la partecipazione allo studio ma sarà attentamente monitorato dal medico dello studio per qualsiasi problema.

Viene fornito un documento separato sulla valutazione complessiva del rapporto rischio-beneficio dello studio

B1371019.

Il rapporto rischio-beneficio complessivo rimane positivo.

#### **ASPETTI AMMINISTRATIVI E I COSTI DELLO STUDIO**

E' presente la Domanda di Autorizzazione Aziendale e Richiesta di Parere per Sperimentazioni Cliniche di tipo commerciale (Modulo 2)

CONVENZIONE E' presente una proposta di contratto tra il promotore e il centro clinico dove si svolgerà la sperimentazione

#### **CONCLUSIONI**

**Tutta la documentazione esaminata è rispondente ai regolamenti e alla normativa vigente in materia.**

Pesaro, 11 dicembre 2018

La collaboratrice

Dr.ssa Tiziana Melica

Segreteria Tecnico Scientifica Locale AORMN

Comitato Etico Regionale delle Marche

Documento firmato da:  
MELICA TIZIANA  
11.12.2018 12:37:56 CET





Appendice 8 - accettazione o rifiuto Parere da parte del Centro satellite

ALLEGATO N° 3 ..... ALLA DETERMINA N° 70  
DEL 5 FEB, 2019 ..... COMPOSTO DI N° 5 PAGG.

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

Appendice 8 - accettazione o rifiuto Parere da parte del Centro satellite

**A. IDENTIFICAZIONE SPERIMENTAZIONE**

Versione CTA valutata 1.7

Note: firmata il 07-06-2018

A.1 Numero EudraCT: 2017-002822-19

A.2 Titolo completo della sperimentazione: STUDIO RANDOMIZZATO (1:1), IN DOPPIO CIECO, MULTICENTRICO, CONTROLLATO CON PLACEBO, PER VALUTARE LA CHEMIOTERAPIA INTENSIVA CON O SENZA GLASDEGIB (PF-04449913) O AZACITIDINA (AZA) CON O SENZA GLASDEGIB NEI PAZIENTI CON LEUCEMIA ACUTA MIELOIDE PRECEDENTEMENTE NON TRATTATA

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

A.3.1 Codice: B1371019

A.3.2 Versione: Amendment3

A.3.3 Data: 01/03/2018

**B. IDENTIFICAZIONE DEL COMITATO ETICO (CE):**

B.1 Denominazione del CE: COMITATO ETICO REGIONALE (C.E.R.) DELLE MARCHE

B.2 Nome del Presidente: PAOLO

B.2 Cognome del Presidente: PELAIA

B.3 Indirizzo del CE: VIA CONCA N. 71

B.4 Numero di telefono: 0715963135

B.5 Numero di fax: 0715963106

B.6 E-mail: comitato.etico@ospedaliriuniti.marche.it

**C. IDENTIFICAZIONE DELLO SPERIMENTATORE PRINCIPALE**

C.1 Nome: Giuseppe

C.2 Cognome: Visani

C.3 Centro clinico: AO Ospedali Riuniti Marche Nord

C.4 Indirizzo del centro clinico: Via Lombroso, 1, 61122 Pesaro (PU)

C.5 Reparto: U.O.C. Ematologia e Centro Trapianti - Dipartimento di Onco-Ematologia

**D. DOCUMENTAZIONE ESAMINATA**

D.1 Data di ricezione della domanda nella forma prescritta: 03/10/2018

D.2 Modulo di domanda (Appendice 5):

D.3 Documentazione riportata nella lista di controllo del modulo di domanda:

**E. DECISIONE DEL COMITATO ETICO:**



Appendice 8 - accettazione o rifiuto Parere da parte del Centro satellite

**E.1 Riferimenti del parere:**

E.1.1 Parere unico: Favorevole

E.1.2 Numero di registro: 413/2018/Farm/AOUBo

E.1.3 Data della seduta: 18/07/2018

E.2 Accettazione del parere unico

E.2.1 Data di invio osservazioni al CE coordinatore (ove applicabile):

E.2.2 In caso di richiesta di parere su una sperimentazione non commerciale il CE ha accertato la sussistenza dei requisiti del DM 17 dicembre 2004: NO

E.3 Rifiuto del parere unico:

E.3.1 Data di invio osservazioni al CE coordinatore (ove applicabile):

E.4 Revoca dell'accettazione del parere unico precedentemente espresso:

E.5 Modifiche alla formulazione del consenso informato (ove applicabile):

E.5.1 specificare: È stato richiesto ed ottenuto di inserire i metodi contraccettivi maschili e femminili efficaci ed i massimali di copertura assicurativa

**E.6 Sperimentazione da condurre presso:**

E.6.1 Stessa struttura:

E.6.2 Altra struttura: SI

E.7 Numero di pazienti previsto nel centro: 4

**F. ASPETTI PARTICOLARI DELLO STUDIO CONSIDERATI DAL CE COLLABORATORE NELL'ACCETTAZIONE DEL RILASCIO DEL PARERE UNICO (OVE APPLICABILE)**

Aspetti particolari dello studio considerati nel rilascio del parere unico favorevole (testo libero): Il C.E.R.M. ha valutato ed approvato la documentazione inviata con lettere di trasmissione di Syneos Health (CRO) datate 7 giugno 2018 (richiesta accettazione parere unico) e 14 settembre 2018 (notifica PAQL datata 6 agosto 2018).

Sono stati inoltre approvati i seguenti documenti modificati come richiesto dal CERM:

- Foglio informativo/consenso studio principale - Chemioterapia intensiva v 2.1.1 (centro 1031) del 19 ottobre 2018

- Foglio informativo/consenso studio principale - Chemioterapia non intensiva v 2.1.1 (centro 1031) del 19 ottobre 2018.

**G. MOTIVAZIONI DEL CE COLLABORATORE CHE HANNO DETERMINATO IL RIFIUTO DEL PARERE UNICO O LA REVOCA DELL'ACCETTAZIONE DEL PARERE UNICO (SI PUO' SELEZIONARE PIU' DI UN'OPZIONE)**

G.1 Protocollo:

G.2 Informazione dei soggetti e procedure per il consenso informato:

G.3 Aspetti etici:

G.4 Dati clinici:

G.5 Dati di farmacologia non clinica e tossicologia:

G.6 Polizza assicurativa:

G.7 Fattibilità locale:

G.8 Altro, specificare:

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

H.1 Descrizione delle motivazioni del CE Collaboratore che hanno determinato il rifiuto del parere unico o la revoca dell'accettazione del parere unico (testo libero):

**I. SEDUTA DEL COMITATO ETICO:**

Appendice 8 - accettazione o rifiuto Parere da parte del Centro satellite

I.1 Data della seduta: 08/11/2018  
 I.2 Numero del registro dei pareri del CE: 2018 285  
 I.3 Componenti del CE e qualifiche Salvatore , Amoroso, Farmacologo;  
 Francesco Paolo, Perri, Pediatra;  
 Rosa Rita, Silva, Clinico;  
 Vincenzo, Berdini, Medico di medicina generale territoriale;  
 Gianluca, Serafini, Direttore sanitario o suo sostituto permanente;  
 Michele, Giua, Rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti;  
 Vincenzo, Masetti, Rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti;  
 Massimiliano , Marinelli, Esperto in bioetica;  
 Adriano, Tagliabracci, Medico legale;  
 Stefano, Bianchi, Direttore sanitario o suo sostituto permanente;  
 Laura, Mazzanti, Esperto in nutrizione;  
 Giancarlo, Conti, Ingegnere clinico o altra figura professionale qualificata;  
 Costantino, Gobbi, Pediatra;  
 Paolo, Signore, Medico di medicina generale territoriale;  
 Valentina, Cola, Esperto in dispositivi medici;  
 Marino, Brunori, Clinico;  
 Andrea , Marinozzi, Farmacista del servizio sanitario regionale;  
 Nadia, Storti, Direttore sanitario o suo sostituto permanente;  
 Marcello, Tavio, Clinico;  
 Michele, Gentili, Farmacista del servizio sanitario regionale;  
 Vincenzo, Lariccia, Altro (Non previsto dal D.M. 12 Maggio 2006);  
 Piero, Galieni, Clinico;  
 Rodolfo, Mattioli, Clinico;  
 Francesco, Pellegrini, Clinico;  
 Elisabetta, Simonetti, Rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alla sperimentazione;  
 Paolo, Pelaia, Altro (Non previsto dal D.M. 12 Maggio 2006);  
 Giada, Tortora, Esperto in genetica;  
 Stefania, Maggi, Esperto clinico nel settore delle procedure tecniche, diagnostiche e terapeutiche, invasive e semi invasive;  
 Flavia, Carle, Biostatistico;  
 Giuseppe, Braico, Pediatra;  
 Domenico, Gabrielli, Clinico;  
 Emma, Espinosa, Clinico;  
 Marcello, D Errico, Altro (Non previsto dal D.M. 12 Maggio 2006)  
 I.4 Componenti del CE presenti e qualifiche: Adriano, Tagliabracci, Medico legale;  
 Massimiliano , Marinelli, Esperto in bioetica;  
 Vincenzo, Masetti, Rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti;  
 Vincenzo, Berdini, Medico di medicina generale territoriale;  
 Rosa Rita, Silva, Clinico;  
 Francesco Paolo, Perri, Pediatra;  
 Andrea , Marinozzi, Farmacista del servizio sanitario regionale;  
 Marino, Brunori, Clinico;  
 Valentina, Cola, Esperto in dispositivi medici;  
 Paolo, Signore, Medico di medicina generale territoriale;  
 Costantino, Gobbi, Pediatra;  
 Giancarlo, Conti, Ingegnere clinico o altra figura professionale qualificata;  
 Laura, Mazzanti, Esperto in nutrizione;  
 Giada, Tortora, Esperto in genetica;  
 Elisabetta, Simonetti, Rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alla sperimentazione;  
 Francesco, Pellegrini, Clinico;  
 Rodolfo, Mattioli, Clinico;  
 Piero, Galieni, Clinico;  
 Vincenzo, Lariccia, Altro (Non previsto dal D.M. 12 Maggio 2006);  
 Marcello, D Errico, Altro (Non previsto dal D.M. 12 Maggio 2006);  
 Emma, Espinosa, Clinico;  
 Domenico, Gabrielli, Clinico  
 I.4.1 Sostituti permanenti che hanno partecipato alla seduta in vece dei membri ex officio: na  
 I.5 Consulenti esterni presenti e qualifiche (ove applicabile): na  
 I.6 Componenti del CE presenti che non hanno partecipato alla votazione (ove applicabile): Giancarlo Conti - Stefania Maggi - Laura Mazzanti - Giada Tortora



## Appendice 8 - accettazione o rifiuto Parere da parte del Centro satellite

## L. FIRMA DEL PRESIDENTE DEL COMITATO ETICO

L.1 Il Comitato Etico ha espresso il parere: favorevole

L.1.1 Verificata la sussistenza del numero legale, essendo presenti membri n. \_\_\_\_ 19 su n. \_\_\_\_ 27

L.2 Nome: Marcello

L.3 Cognome: D'Errico - Presidente Vicario

L.4 Data: 14/11/2018

L.5 Firma:

  
COMITATO ETICO REGIONALE  
DELLE MARCHI (C.E.R.M.)

c/o Azienda Ospedaliero-Universitaria  
Ospedali Riuniti  
Via Conca, 71 - 60126 Torrette - ANCONA

ALLEGATO N° 4 ALLA DETERMINA N° 30...  
DEL 5 FEB. 2019 COMPOSTO DI N° 52 PAGG.

## CLINICAL STUDY AGREEMENT

between

SYNEOS HEALTH iVH  
in ~~London~~ Health-Clinical-UK Ltd.

And

Azienda Ospedaliera ospedali Riuniti Marche  
Nord (AORMN) - Presidio ospedaliero San  
Salvatore di Pesaro

Pfizer Protocol # B1371019

This Clinical Study Agreement ("Agreement")  
between

Syneos Health iVH UK Limited, in Farnborough  
Business Park, 1 Pinchurst Road, Farnborough,  
Hampshire, GU14 7BF United Kingdom, VAT n.  
GB385 7562 07 ("CRO")

and

The Azienda Ospedaliera ospedali Riuniti Marche  
Nord (AORMN) Presidio Ospedaliero San  
Salvatore di Pesaro Tax Code and VAT ID no  
02432930416 with its registered office in Piazzale  
Cinelli n°4 - 61121 Pesaro, Italy represented by  
General Manager Dr. Maria Capalbo, born in  
Longobucco (CS) on 11 December 1968  
("Institution"),

when signed by all parties, is effective as of the date  
of last signature.

Pfizer Inc. ("Pfizer") is the sponsor of a clinical study  
entitled "A RANDOMIZED (1:1), DOUBLE-  
BLIND, MULTI-CENTER, PLACEBO

1  
Non-US CSA 1 CRO and Institution (Italy)  
May 2018

## CONTRATTO PER STUDIO CLINICO

fra

SYNEOS HEALTH iVH  
in ~~London~~ Health-Clinical-UK Ltd.

e

Azienda Ospedaliera ospedali Riuniti Marche  
Nord (AORMN) - Presidio ospedaliero San  
Salvatore di Pesaro

N. Protocollo PfizerB1371019

Il presente Contratto per studio clinico ("Contratto")  
fra

Syneos Health iVH UK Limited., in Farnborough  
Business Park, 1 Pinchurst Road, Farnborough,  
Hampshire, GU14 7BF Regno Unito, n. Partita  
IVA GB385 7562 07 ("CRO")

e

L'Azienda Ospedaliera ospedali Riuniti Marche  
Nord (AORMN) Presidio Ospedaliero San  
Salvatore di Pesaro, C.F. e P. IVA 02432930416  
con sede legale Piazzale Cinelli n°4 - 61122, Pesaro,  
Italia, rappresentata dal Direttore Generale Dr.ssa,  
Dr.ssa Maria Capalbo, nata a Longobucco (CS) l'11  
dicembre 1968 ("Istituto"),

se firmato da tutte le parti, decorrerà a partire dalla  
data dell'ultima firma apposta.

Pfizer Inc. ("Pfizer") è lo sponsor di uno studio  
clinico denominato "STUDIO RANDOMIZZATO  
(1:1), IN DOPPIO CIECO,

1  
Contratto per studio clinico 1 non statunitense tra CRO e Istituto  
(Italia)  
Maggio 2018

PFIZER 16PEZ0333 B1371019 ITA CRO PI Visani - Site no 1031-Final Version\_24JAN2019

CONTROLLED STUDY EVALUATING  
INTENSIVE CHEMOTHERAPY WITH OR  
WITHOUT GLASDEGIB (PF-04449913) OR  
AZACITIDINE (AZA) WITH OR WITHOUT  
GLASDEGIB IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY  
UNTREATED ACUTE MYELOID LEUKEMIA"  
("Study") to be conducted at Institution under the  
Pfizer protocol identified above ("Protocol").

## Whereas

Pfizer has appointed CRO to undertake clinical trial  
execution services. Pfizer has delegated to CRO as  
evidenced by a delegation letter also available  
through "Osservatorio Nazionale sulla  
Sperimentazione Clinica dei Medicinali", clinical  
trial services for the Study (including but not limited to  
contracting and monitoring).

CRO is interested in conducting a clinical trial of the  
product denominated Glasdegib (PF-04449913)  
(hereinafter the "Pfizer Product"), at the  
U.O.C. Hematology and Transplantation Center -  
Department of Onco-Hematology of the Institution,  
in accordance with the provisions of this agreement  
and the attached Protocol no. B1371019, final version  
dated 15 November 2017; Eudract N.2017-002822-  
19.

The Institution is interested in conducting the Study  
as described above;

The trial can start only after the necessary  
authorizations have been granted pursuant to  
applicable provisions in Italian law (favourable  
opinion from the Ethics Committee).

2  
Non-US CSA 1 CRO and Institution (Italy)  
May 2018

MULTICENTRICO, CONTROLLATO CON  
PLACEBO, PER VALUTARE LA  
CHEMIOTERAPIA INTENSIVA CON O SENZA  
GLASDEGIB (PF-04449913) O AZACITIDINA  
(AZA) CON O SENZA GLASDEGIB NEI  
PAZIENTI CON LEUCEMIA ACUTA MIELOIDE  
PRECEDENTEMENTE NON TRATTATA"  
("Studio") che sarà condotto presso l'Istituto in  
aderenza al protocollo Pfizer sopra indicato  
("Protocollo").

## Premesso che

Pfizer ha affidato alla CRO i servizi necessari alla  
conduzione di sperimentazioni cliniche. Pfizer ha  
delegato alla CRO, come indicato nella lettera di  
delega disponibile presso l'Osservatorio Nazionale  
sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali, la  
prestazione di servizi di sperimentazione clinica dello  
Studio (compresi, a titolo esemplificativo ma non  
esclusivo, la negoziazione del contratto e il  
monitoraggio).

La CRO è interessata alla conduzione di una  
sperimentazione clinica del prodotto denominato  
Glasdegib (PF-04449913) (da qui in poi "Prodotto  
Pfizer"), presso U.O.C. Ematologia e Centro  
Trapianti - Dipartimento di Onco-Ematologia  
dell'Istituto, in conformità alle disposizioni del  
presente contratto e del Protocollo n. B1371019 qui  
allegato, con versione finale datata 15 Novembre  
2017; Numero Eudract 2017-002822-19.

L'Istituto è interessato alla conduzione dello Studio  
secondo quanto sopra descritto.

La sperimentazione potrà cominciare solo dopo che  
saranno state concesse le autorizzazioni necessarie ai  
sensi delle disposizioni della legge italiana (parere  
favorevole del Comitato etico).

2  
Contratto per studio clinico 1 non statunitense tra CRO e Istituto  
(Italia)  
Maggio 2018

PFIZER 16PEZ0333 B1371019 ITA CRO PI Visani - Site no 1031-Final Version\_24JAN2019



The parties agree as follows:

1. **Recitals and Appendices.** The recitals and the Protocol, even if not physically attached, form an integral and substantial part of this Agreement.
2. **Purpose.** The Institution, by means of its operational unit U.O.C. Hematology and Transplantation Center - Department of Onco-Hematology, undertakes to conduct the Study of the Pfizer Product in accordance with the provisions of this Agreement and the Protocol, starting from the date of last signature hereof.
3. **Responsibilities.**
  - 3.1 **Investigators and Research Staff.** The Study will be conducted by Institution's investigator Dr. Giuseppe Visani, MD ("Principal Investigator"). Institution will ensure that only individuals who are appropriately trained and qualified assist in the conduct of the Study as subinvestigators or research staff.
  - 3.2 **No Substitution.** Institution may not reassign the conduct of the Study to a different Principal Investigator without prior written consent from Pfizer.

Le parti concordano quanto segue

1. **Premesse e Appendici.** Le premesse e il protocollo, anche se non fisicamente allegati, formano parte integrante e sostanziale del presente Contratto.
2. **Scopo.** L'Istituto, attraverso la propria unità operativa U.O.C. Ematologia e Centro Trapianti - Dipartimento di Onco-Ematologia, si impegna a condurre lo Studio del Prodotto Pfizer in conformità alle disposizioni del presente Contratto e del Protocollo, a partire dalla data di ultima sottoscrizione qui apposta.
3. **Responsabilità.**
  - 3.1 **Sperimentatore e Personale di ricerca.** Lo Studio sarà condotto dallo sperimentatore dell'Istituto, il dott. Giuseppe Visani ("Sperimentatore principale"). L'Istituto garantirà che solo soggetti adeguatamente formati e qualificati partecipino alla conduzione dello Studio in qualità di co-sperimentatori o personale della ricerca.
  - 3.2 **Divieto di sostituzione.** L'Istituto non potrà riassegnare la conduzione dello Studio a uno Sperimentatore principale diverso senza il previo consenso scritto di Pfizer.

- 3.3 **Compliance Obligations.** Institution is responsible to CRO and Pfizer for compliance by all Study personnel, including Principal Investigator, with the terms of this Agreement, International Conference on Harmonization Good Clinical Practice (ICH GCP) guidelines, Legislative Decree 211/2003 and all applicable Ministerial Decree, regulations and guidance.

- 3.5 3.4 **Pfizer GCP Training.** Prior to subject enrollment at the site, Institution's Principal Investigator and any sub-investigators participating in the Study 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 Study will complete such Pfizer GCP Training every three years during the term of the Study, or more often if there are significant changes to the ICH GCP guidelines and/or course materials that require retraining.

- 3.3 **Obblighi di conformità.** L'Istituto è responsabile, nei confronti sia della CRO sia di Pfizer, della conformità da parte di tutto il personale dello Studio, compreso lo Sperimentatore principale, ai sensi del presente Contratto, delle linee guida della Conferenza internazionale per l'armonizzazione della buona pratica clinica (International Conference on Harmonization Good Clinical Practice, ICH GCP), del Decreto Legislativo 211/2003 e di tutti i Decreti Ministeriali, le normative e le guide applicabili.

- 3.4 **Formazione GCP Pfizer.** Prima di avviare l'arruolamento dei soggetti presso il centro, lo Sperimentatore principale dell'Istituto e tutti i co-sperimentatori che partecipano allo Studio dovranno completare il modulo di formazione di Buona pratica clinica, GCP per il personale del centro di sperimentazione ("Formazione GCP Pfizer"), fornito da Pfizer. Tutti gli sperimentatori che prenderanno parte allo studio in seguito all'arruolamento del primo soggetto presso il centro, dovranno completare la Formazione GCP Pfizer prima di poter eseguire qualunque mansione legata allo studio. Per gli studi di durata rilevante, lo Sperimentatore principale e tutti i co-sperimentatori che partecipano allo Studio dovranno completare la Formazione GCP Pfizer ogni tre anni durante lo Studio, o più frequentemente, nel caso in cui modifiche significative delle linee guida ICH GCP o/o del materiale del

3  
Non-US CSA 1 CRO and Institution (Italy)  
May 2018

3  
Contratto per studio clinico 1 non statunitense tra CRO e Istituto  
(Italia)  
Maggio 2018

4  
Non-US CSA 1 CRO and Institution (Italy)  
May 2018

4  
Contratto per studio clinico 1 non statunitense tra CRO e Istituto  
(Italia)  
Maggio 2018

corso richiedano una nuova formazione.

3.5 Restricted Party Lists Each party represents and warrants that (i) it is not on any Restricted Party Lists (defined below), (ii) it is not owned or controlled by any individual or entity on any Restricted Party Lists, and (iii) that it will not involve any individual or entity on any Restricted Party Lists in the activities under this Agreement. In the event that an individual or entity on a Restricted Party List is included in activities under this Agreement, the party connected with such individual or entity will immediately notify the other party and suspend the relevant affected activities, including any and all affected payments, until the parties agree to go forward.

With respect to this Agreement, Restricted Party Lists include the Consolidated Screening List ([https://www.export.gov/consolidated\\_screening\\_list](https://www.export.gov/consolidated_screening_list)), the Excluded Parties List System (<https://www.sam.gov>), and the Consolidated List of Persons, Groups, and Entities Subject to E.U. Financial Sanctions ([https://ec.europa.eu/headquarters/headquarters-homepage/8442/consolidated-list-sanctions\\_en](https://ec.europa.eu/headquarters/headquarters-homepage/8442/consolidated-list-sanctions_en)).

3.6 Ethical Transplantation Principles Pfizer supports the ethical principles articulated in the World Health Organization's Guiding Principles for

3.5 Elenco di Parti soggette a Restrizioni Ciascuna parte dichiara e garantisce di (i) non figurare su alcun Elenco di Parti soggette a Restrizioni (indicato di seguito), (ii) non essere detenuta o controllata da alcun individuo o ente che figura su Elenchi di Parti soggette a Restrizioni, e (iii) di non coinvolgere in futuro alcun individuo o ente che figura su Elenchi di Parti soggette a Restrizioni, nelle attività svolte nell'ambito del presente Contratto. Nel caso in cui un individuo, o un ente, che figura su un Elenco di Parti soggette a Restrizioni sia coinvolto in attività nell'ambito del presente Contratto, la parte connessa a tale individuo o ente avviserà immediatamente l'altra parte e sospenderà le relative attività interessate, tra cui ogni qualsivoglia pagamento, fino a che le parti non convengono di andare avanti.

In relazione a questo Contratto, gli Elenchi di Parti soggette a Restrizioni, comprendono le Liste Consolidate di Prescrizioni ([https://www.export.gov/consolidated\\_screening\\_list](https://www.export.gov/consolidated_screening_list)); il Sistema degli Elenchi delle Parti Escluse (<https://www.sam.gov>), e l'Elenco Consolidato delle Persone, dei Gruppi e delle Entità oggetto di sanzioni finanziarie dell'UE, ([https://ec.europa.eu/headquarters/headquarters-homepage/8442/consolidated-list-sanctions\\_en](https://ec.europa.eu/headquarters/headquarters-homepage/8442/consolidated-list-sanctions_en)).

3.6 Principi etici relativi ai trapianti Pfizer supporta i principi etici riportati nei Principi guida per cellule umane, tessuto e trapianto di organi

Human Cell, Tissue and Organ Transplantation, Principal Investigator and Institution agree to abide by the ethical principles set forth in this document (WHA63.22), <http://www.who.int/transplantation/en/>, with regard to the Study.

4. Funding CRO will provide funding in support of this Study to Institution as delineated in Attachment A and subject to the terms specified in that Attachment. All costs related to Patient Travel Expenses per patient visit during the Study will be delineated on the Payment terms.

Institution certifies that payments to the Institution comply with applicable law and any applicable policies and procedure of the Institution.

4.1 Investigator Meetings If Principal Investigator or other Research Staff are required to attend investigator meetings for this Study, CRO will directly cover travel expenses in connection with those meetings, but the parties agree that neither CRO nor Pfizer pays compensation for such attendance.

4.2 Disclosure by Pfizer In the interest of transparency relating to its relationships with investigators and study sites, or to ensure compliance with applicable local law, Pfizer may publicly disclose the support it provides under this Agreement. Such a

dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Lo Sperimentatore principale e l'Istituto accettano di rispettare i principi etici riportati in questo documento, (WHA63.22), <http://www.who.int/transplantation/en/>, in relazione allo Studio

4. Finanziamenti La CRO fornirà supporto finanziario per questo Studio all'Istituto secondo quanto evidenziato nell'Allegato A e nel rispetto dei termini specificati nel relativo Allegato. Tutti i costi relativi alle spese di viaggio per la visita del paziente durante lo Studio, saranno definiti nei termini di pagamento.

L'Istituto certifica che i pagamenti effettuati a suo favore sono conformi alla legge applicabile e a qualsiasi sua politica e procedura applicabile.

4.1 Riunioni degli Sperimentatori Se è richiesto che lo Sperimentatore principale o altro Personale di ricerca partecipi alle riunioni degli sperimentatori per il presente Studio, la CRO coprirà direttamente le spese di viaggio relative a tali riunioni, ma le parti concordano che né la CRO né Pfizer forniranno un compenso per questa partecipazione.

4.2 Divulgazione da parte di Pfizer Nel rispetto della trasparenza relativa ai rapporti con gli sperimentatori e i centri di studio, o per garantire il rispetto del diritto locale applicabile, Pfizer può rivelare pubblicamente il sostegno che fornisce ai sensi del

5  
Non-US CSA | CRO and Institution (Italy)  
May 2018

5  
Contratto per studio clinico 1 non statunitense tra CRO e Istituto  
(Italia)  
Maggio 2018

Pfizer 16PFZ0333 B1371019 ITA CRO PI Vixam -Site no 1031-Final Version\_24JAN2019

6  
Non-US CSA | CRO and Institution (Italy)  
May 2018

6  
Contratto per studio clinico 1 non statunitense tra CRO e Istituto  
(Italia)  
Maggio 2018

Pfizer 16PFZ0333 B1371019 ITA CRO PI Vixam -Site no 1031-Final Version\_24JAN2019



Non-US CSA 1 CRO and Institution (Italy)  
May 2018

7  
Study unless it is approved by Pfizer collected during the conduct of the Study or on biological samples of the Study Subjects during the conduct of the Study. Subjects may be conducted additional research may be conducted No Additional Research. No

5.2  
Section 6, Subject Enrollment)  
of the Study Subjects, as defined in changes necessary to protect the safety in the Protocol, for emergency  
("Amendment"), except as described  
Principle Investigator and approved  
Prizer su dato sperimentatore  
essere modificato solo tramite  
5.1  
Emendamenti. Il Protocollo potrà  
Prizer su dato sperimentatore  
emendamento scritto, firmato sia da  
Comitato di Etica (IRB/IEC), l'ente  
autonomo (Independent Ethics  
Committee, IEC) (IRB/IEC), la  
segnalazione degli eventi avversi, la  
pubblicazione dei risultati dello studio,  
secondo quanto indicato nel Protocollo e nel  
presente Contratto

5  
Protocollo. L'Istituto condurrà lo Studio e le attività correlate allo Studio in conformità al Protocollo, comprese a titolo esemplificativo  
Board/Independent Ethics Committee  
(IRB/IEC") approval, and adverse event reporting, and publications of Study Results, as set out in the Protocol and this Agreement.

disclosure may identify both the Institution and the Principal Investigator, but will clearly differentiate between payments or other transfers of value to individuals and those made to individuals

7  
Conduzione dello studio. Non potrà essere condotta sul Soggetto la conduzione dello Studio, a meno

5.2  
Esclusione di ricerca ulteriore. Non potrà essere condotta sul Soggetto alcuna ricerca ulteriore durante la conduzione dello Studio o sui campioni biologici raccolti durante la conduzione dello Studio, a meno

5.1  
Emendamenti. Il Protocollo potrà essere modificato solo tramite emendamento scritto, firmato sia da Pfizer su dato sperimentatore (Principle Investigator) e approvato dall'IRB/IEC, l'ente autonomo (Independent Ethics Committee, IEC) (IRB/IEC), la segnalazione degli eventi avversi, la pubblicazione dei risultati dello studio, secondo quanto indicato nel Protocollo e nel presente Contratto

5  
Protocollo. L'Istituto condurrà lo Studio e le attività correlate allo Studio in conformità al Protocollo, comprese a titolo esemplificativo

and documented as an Amendment to the Protocol or made subject to mutually agreeable terms otherwise documented by the parties.

7.1  
Changing Study Subjects. Institution will not charge a Study Subject or third-party payer for Investigational

7  
Study Conduct

6.1  
Multi-Center Studies. CRO, upon Pfizer's prior instructions, may end total enrollment needed for a multi-center study has been achieved before the end of the enrollment period for this Study (see Section 20; Termination)

7.1  
Pagamento da parte del Soggetti dello Studio. L'Istituto non addebiterà al Soggetto dello studio, né a una terza

7  
Conduzione dello studio

6.1  
Studi multicentrici. La CRO, a seguito di istruzioni di Pfizer, può interrompere l'arruolamento dei Soggetti dello studio in anticipo nel caso in cui venga raggiunto il numero totale di arruolamenti necessari per uno studio multicentrico prima della fine del periodo di arruolamento del presente Studio (si veda la sezione 20; Risoluzione)

6  
Arruolamento dei soggetti. L'Istituto ha accettato di arruolare i partecipanti idonei allo studio durante il periodo di arruolamento specificato da Pfizer, a meno che la CRO, a seguito di istruzioni di Pfizer, non modifichi tale periodo di arruolamento con notifica scritta. Per partecipare idoneo allo studio si intende un soggetto che soddisfa tutti i criteri di inclusione del Protocollo allo Studio ("Soggetti dello studio").

6.1  
Studi multicentrici. La CRO, a seguito di istruzioni di Pfizer, può interrompere l'arruolamento dei Soggetti dello studio in anticipo nel caso in cui venga raggiunto il numero totale di arruolamenti necessari per uno studio multicentrico prima della fine del periodo di arruolamento del presente Studio (si veda la sezione 20; Risoluzione)

and documented as an Amendment to the Protocol or made subject to mutually agreeable terms otherwise documented by the parties.

the quota non sia approvata da Pfizer e documentata come emendamento al Protocollo, o non sia stata seguita nel rispetto di termini mutuamente concordati e documentati in altro modo dalle parti.

7.1  
Pagamento da parte del Soggetti dello Studio. L'Istituto non addebiterà al Soggetto dello studio, né a una terza

7  
Conduzione dello studio

6.1  
Studi multicentrici. La CRO, a seguito di istruzioni di Pfizer, può interrompere l'arruolamento dei Soggetti dello studio in anticipo nel caso in cui venga raggiunto il numero totale di arruolamenti necessari per uno studio multicentrico prima della fine del periodo di arruolamento del presente Studio (si veda la sezione 20; Risoluzione)

Drug (see Section 10, Investigational Drug) or for any services reimbursed by CRO under this Agreement.

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

7.3 The Institution's Obligations

- a. The Institution, through the Principal Investigator, undertakes to recruit Study Subjects, in the number specified at Section 6 above, who will participate in the Study in accordance with the provisions of the Protocol.
- b. The Institution, through the Principal Investigator, also undertakes to provide sufficient information to candidates recruited for participation in the Study about the purposes, methods, benefits and potential risks of the same and any possible discomfort it may cause. The Institution guarantees that the

parte pagante il costo del Farmaco sperimentale (si veda la sezione 10, Farmaco sperimentale), né qualsiasi servizio rimborsato dalla CRO ai sensi del presente Contratto

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

7.3 Obblighi dell'Istituto

- a. Attraverso lo Sperimentatore principale, l'Istituto si impegna ad arruolare i Soggetti dello studio, nel numero specificato nella Sezione 6 di cui sopra, che parteciperanno allo Studio in conformità alle disposizioni del Protocollo.
- b. Attraverso lo Sperimentatore principale, l'Istituto si impegna inoltre a fornire informazioni sufficienti ai candidati reclutati nello Studio relativamente a scopi, metodi, benefici e potenziali rischi dello stesso e a qualsiasi eventuale disturbo che possa insorgere. L'Istituto garantisce che i Soggetti che partecipano

Study Subjects who participate in the Study have signed the informed consent form approved by the competent IRB/IEC and the personal data processing consent form.

- c. The Institution, through the Principal Investigator, undertakes to collect the data concerning the Study conducted on each Study Subject and to keep the medical records, CRFs, in accordance with the Protocol, guaranteeing their accuracy and completeness. Data will be processed electronically via a web interface. Information must be recorded within 4 days of the date of the study visit.
- d. On default (in case of repeated non-fulfillment of this requirement), CRO/Pfizer can require the contract resolution.
- e. The Principal Investigator will allow CRO/Pfizer to gain data access to the above mentioned data as described in Appendix D hereto.
- f. The Institution undertakes to use the Pfizer Product (Glasdegib/PF-04449913) exclusively for the purposes and within the limits of the

allo Studio hanno firmato il modulo di consenso informato approvato dall'IRB/IEC competente e il modulo di consenso al trattamento dei dati personali

- c. Attraverso lo Sperimentatore principale, l'Istituto si impegna a raccogliere i dati relativi allo Studio condotto su ciascun Soggetto dello studio e a conservare le cartelle cliniche e le schede di raccolta dati, in conformità al Protocollo, garantendone l'accuratezza e la completezza. I dati saranno elaborati in forma elettronica attraverso un'interfaccia web. Le informazioni devono essere registrate entro 4 giorni dalla data della visita dello studio.
- d. In caso di inosservanza (ripetuto inadempimento di questo requisito), la CRO/Pfizer può richiedere la risoluzione del contratto.
- e. Lo Sperimentatore principale consentirà alla CRO/Pfizer l'accesso ai dati sopra menzionati secondo quanto illustrato nell'Appendice D ivi acclusa.
- f. L'Istituto si impegna a utilizzare il Prodotto Pfizer (Glasdegib/PF-04449913) soltanto per gli scopi e nei limiti dello Studio e a

9  
Non-US/CSA | CRO and Institution (Italy)  
May 2018

9  
Contratto per studio clinico | non statunitense tra CRO e Istituto  
(Italia)  
Maggio 2018

PFIZER\_16PFZ0333\_B1371019\_ITA\_CRO\_PI\_Visani - Site no 1031-Final Version\_24JAN2019

10  
Non-US/CSA | CRO and Institution (Italy)  
May 2018

10  
Contratto per studio clinico | non statunitense tra CRO e Istituto  
(Italia)  
Maggio 2018

PFIZER\_16PFZ0333\_B1371019\_ITA\_CRO\_PI\_Visani - Site no 1031-Final Version\_24JAN2019



Study and to return, at the end of the trial or on termination of this Agreement (for whatever reason), unused quantities of the Pfizer Product at the care and expense of Pfizer or CRO.

restituire, al termine della Sperimentazione o alla risoluzione del presente Contratto (per qualsiasi motivo sia intervenuto), le scorte non utilizzate di Prodotto Pfizer, a cura e a spese di Pfizer o della CRO.

procedures and times defined in the Protocol, of adverse events and/or abnormal results of analyses defined in the Protocol as critical for the safety purposes,

alle procedure e ai tempi definiti nel Protocollo, di eventi avversi e/o risultati anomali delle analisi indicate nel Protocollo come critici per la sicurezza,

g. The Institution, through the Principal Investigator, undertakes to act in accordance with all applicable legislative provisions, guidance or other similar documents in force governing clinical trials and to notify any adverse events and any serious adverse reactions to Pfizer/CRO. In particular the Institution, through the Principal Investigator shall

g. Attraverso lo Sperimentatore principale, l'Istituto si impegna ad agire in conformità a qualsiasi disposizione legislativa, applicabile, guida o altri documenti simili in vigore che regolamentano le sperimentazioni cliniche e a notificare qualsiasi evento avverso e qualsiasi reazione avversa grave a Pfizer/alla CRO. Nello specifico l'Istituto, attraverso lo Sperimentatore principale, dovrà:

(iii) report the death of any Study Subject to Pfizer and the responsible IRB/IEC, providing all additional information that may be requested;

(iii) comunicare il decesso di qualsiasi Soggetto dello studio a Pfizer e all'IRB/IEC responsabile, fornendo tutte le informazioni aggiuntive che potrebbero essere richieste.

(iv) send immediate notice to CRO/Pfizer of serious adverse reactions as defined by provisions in force.

(iv) inviare notifica immediata alla CRO/a Pfizer di reazioni avverse gravi secondo quanto definito dalle disposizioni vigenti.

(i) send immediate notice to CRO/Pfizer of any serious adverse event (excepting those that may be identified in the Protocol as not subject to immediate notice), and shall subsequently send detailed written reports to Pfizer/CRO;

(i) inviare notifica immediata alla CRO/a Pfizer di qualsiasi evento avverso grave (fatta eccezione per quelli che il Protocollo identifica come non soggetti a notifica immediata), e dovrà in seguito inviare relazioni scritte dettagliate a Pfizer/alla CRO;

h. During and after conduct of the Study the Institution must archive the related documentation, which must be made available for any inspections as established by provisions in force.

h. Durante e al termine della conduzione dello Studio l'Istituto dovrà archiviare la relativa documentazione, che dovrà essere resa disponibile per qualsiasi ispezione secondo quanto stabilito dalle disposizioni vigenti.

#### 7.4 CRO/Pfizer's Obligations

#### 7.4 Obblighi della CRO/di Pfizer

a. During and after conduct of the Study, CRO/Pfizer shall provide communications to the regulatory agency, IRB/IEC,

a. Durante e al termine della conduzione dello Studio, la CRO/Pfizer dovrà fornire comunicazioni all'agenzia

11

Non-US CSA 1 CRO and Institution (Italy)  
May 2018

11

Contratto per studio clinico 1 non statutarmente tra CRO e Istituto  
(Italia) Maggio 2018

12

Non-US CSA 1 CRO and Institution (Italy)  
May 2018

12

Contratto per studio clinico 1 non statutarmente tra CRO e Istituto  
(Italia) Maggio 2018

<p>and the other competent authorities in accordance with the provisions in force (including communications about serious adverse reactions).</p> <p>b. Pfizer will provide Institution with Pfizer Product/Investigational Drug (see Section 10 below).</p> <p>c. The medicinal products in use must be managed in accordance with the Protocol and provisions in force governing GMP and GCP.</p>	<p>regolatoria, all'IRB/IEC e alle altre autorità competenti in conformità alle disposizioni vigenti (comprese le comunicazioni relative a reazioni avverse gravi).</p> <p>b. Pfizer fornirà all'Istituto il Prodotto Pfizer/Farmaco sperimentale (si veda la sezione 10 di seguito).</p> <p>c. I prodotti medicinali in uso devono essere gestiti in conformità al Protocollo e alle disposizioni vigenti che regolano le GMP e le GCP.</p>	<p>ensure that any co-investigator or sub-investigator working under Principal Investigator's direction and control agrees, to disclose to CRO and Pfizer all relevant financial and other information (including details of equity interests in Pfizer or any of its affiliates) relating to the Principal Investigator, co-investigator or sub-investigators, as the case may be, (and, where relevant, spouse and dependants of Principal Investigator, co-investigator and/or sub-investigators) as required by Pfizer in order to comply with the law.</p>	<p>sperimentatori clinici") (la "Normativa FDA"), lo Sperimentatore principale accetta, e si assicurerà che ciascuno sperimentatore di coordinamento o co-sperimentatore che lavori sotto la direzione e il controllo dello Sperimentatore principale accetti, di divulgare alla CRO e a Pfizer tutte le informazioni finanziarie e di altro tipo rilevanti (compresi i dettagli di partecipazioni azionarie in Pfizer o una delle sue consociate) relative allo Sperimentatore principale, allo sperimentatore di coordinamento o ai co-sperimentatori, a seconda dei casi, (e, ove pertinenti, al coniuge e alle persone a carico dello Sperimentatore principale, dello sperimentatore di coordinamento e/o dei co-sperimentatori) come richiesto da Pfizer in osservanza della legge</p>
<p>8. <u>Data Protection and FDA Financial Disclosure</u></p>	<p>8. <u>Protezione dei dati e dichiarazione finanziaria per la FDA</u></p>	<p>9. <u>Informed Consent and Subject Recruitment</u></p>	<p>9. <u>Consenso informato e reclutamento dei soggetti</u></p>
<p>8.1 <u>Personal Data</u>. Pfizer and Institution shall comply with the protection of personal data terms and obligations set forth in Attachment D.</p>	<p>8.1 <u>Dati personali</u>. Pfizer e l'Istituto ottempereranno ai termini e agli obblighi in materia di protezione dei dati personali enunciati nell'Allegato D.</p>	<p>Institution will obtain a written informed consent for each Study Subject and will maintain a signed original of that consent in that Study Subject's record. Institution and Principal Investigator will not make amendments to the informed consent document without IRB/IEC, CRO or Pfizer's approval. Institution will also provide CRO an opportunity to review and approve the content of any Study recruitment materials directed to potential Study Subjects before such materials are used. This requirement applies to all such materials, regardless of medium.</p>	<p>L'Istituto otterrà il consenso informato scritto di ciascun Soggetto dello studio e conserverà una copia originale firmata del consenso nella documentazione del Soggetto in studio stesso. L'Istituto e lo Sperimentatore principale non potranno effettuare emendamenti al documento di consenso informato senza l'approvazione dell'IRB/IEC, della CRO o di Pfizer. Inoltre, l'Istituto fornirà alla CRO la possibilità di rivedere e approvare il contenuto di eventuali materiali di studio relativi al reclutamento indirizzati a potenziali Soggetti dello studio prima che vengano utilizzati. Tale requisito si applica a tutti i materiali, indipendentemente dal supporto utilizzato.</p>
<p>8.2 <u>Financial Disclosure</u>. Where Pfizer has a mandatory obligation under law to disclose certain financial and other information about the Study (this includes circumstances where Pfizer deems the study to be a "covered study" for the purpose of the United States Food and Drug Administration regulation entitled "Financial Disclosure by Clinical Investigators" (the "FDA Regulation")), the Principal Investigator agrees, and will</p>	<p>8.2 <u>Dichiarazione finanziaria</u>. Laddove Pfizer sia obbligata ai sensi di legge a divulgare alcune informazioni finanziarie e di altro tipo relative allo Studio (sono incluse le circostanze in cui Pfizer 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</p>		
<p>13 Non-US CSA   CRO and Institution (Italy) May 2018</p>	<p>13 Contratto per studio clinico 1 non statunitense tra CRO e Istituto (Italia) Maggio 2018</p>	<p>14 Non-US CSA   CRO and Institution (Italy) May 2018</p>	<p>14 Contratto per studio clinico 1 non statunitense tra CRO e Istituto (Italia) Maggio 2018</p>



10. **Investigational Drug.** CRO/Pfizer will provide Institution, at no charge, with sufficient quantities of the Pfizer Product to conduct the Study pursuant to the Ministerial Decree dated 21 December 2007. Pfizer will also provide at no charge, or will cover the costs of any other product e.g., placebo, comparator drug, concomitant drug). Any other Protocol-required drug that Pfizer provides or covers the cost of is, together with the Pfizer Product, considered "Investigational Drug." For each preparation of drug included in the trial at the pharmacy will be recognized a fee of 25 euros.
10. **Farmaco sperimentale.** La CRO/Pfizer fornirà all'Istituto, senza alcun addebito, una quantità di Prodotto Pfizer sufficiente alla conduzione dello Studio ai sensi del Decreto Ministeriale datato 21 dicembre 2007. Pfizer fornirà inoltre senza alcun addebito, di qualsiasi altro prodotto previsto dal Protocollo (ad esempio, placebo, farmaco di confronto farmaco concomitante). Qualsiasi altro farmaco previsto dal Protocollo che Pfizer fornisca o di cui copre i costi è considerato, insieme al Prodotto Pfizer, "Farmaco sperimentale". Per ogni allestimento del farmaco incluso nella sperimentazione alla farmacia sarà riconosciuto un compenso di euro 25.
- 10.1 **Ownership, Use, Custody and Dispensing of Pfizer Product.** Pfizer Product is and remains the property of Pfizer. Except for, and limited to, the use specified in the Protocol, Pfizer grants Institution no express or implied intellectual property rights in the Pfizer Product or in any methods of making or using the Pfizer Product. The use, custody and dispensing of Pfizer Product is responsibility of the Institution according to Legislative Decree 211/2003 and Ministerial Decree 15.07.1997 (GCP), the improper use, custody and dispensing of Pfizer's Product will be considered material breach of the Agreement and specific reason of termination.
- 10.1 **Proprietà, utilizzo, custodia e somministrazione del Prodotto Pfizer.** Il Prodotto Pfizer è e rimane di proprietà di Pfizer. Fatta eccezione per, e con limitazione all'utilizzo specificato nel Protocollo, Pfizer non garantisce all'Istituto alcun diritto implicito o esplicito di proprietà intellettuale sul Prodotto Pfizer o su alcuna modalità di preparazione o utilizzo del Prodotto Pfizer. L'utilizzo, la custodia e la somministrazione del Prodotto Pfizer sono di responsabilità dell'Istituto ai sensi del Decreto Legislativo 211/2003 e del Decreto Ministeriale del 15.07.1997 (buona pratica clinica), e l'utilizzo, la custodia e la somministrazione impropri del Prodotto Pfizer saranno considerati come violazioni sostanziali del Contratto e causa specifica di rescissione.
11. **Equipment or Materials Provided.** Pfizer,
11. **Attrezzature o materiali forniti.** Pfizer,
- through CRO, may provide, or arrange for a vendor to provide, certain equipment ("Equipment") or proprietary materials for use by Institution during the conduct of Study. Such proprietary materials may include computer software, methodologies, rating scales, and other instruments that are owned or licensed for use by Pfizer (collectively "Materials"). Equipment or Materials to be provided for the Study and any requirements relating to them are described in Attachment B, Equipment and Materials, which is incorporated into this Agreement by reference.
12. **Confidential Information.** During the course of the Study, Institution may receive or generate information that is confidential to CRO, a CRO affiliate, Pfizer or a Pfizer affiliate.
12. **Informazioni riservate.** Nel corso dello Studio, l'Istituto potrà ricevere o generare informazioni riservate alla CRO, a una consociata della CRO, a Pfizer o a una consociata di Pfizer.
- 12.1 **Definition.** Except as specified in Section 12.2, Exclusions, below, "Confidential Information" includes
- 12.1 **Definizione.** Fatto salvo quanto specificato nella Sezione 12.2, Esclusioni, di seguito, "Informazioni riservate" comprende
- |  |   |
|--|---|
| a. the Protocol,   | a. il Protocollo;   |
| b. the Investigator Brochure,  | b. l'Investigator Brochure  |
| c. Study Data (as defined in Section 13, Study Data, Biological Samples, and Study Records, below),                      | c. i Dati dello studio (secondo la definizione data nella Sezione 13, Dati dello studio, campioni biologici e documenti dello studio, di seguito indicati), |
| d. Biological Sample Analysis Data (as defined in Section 13, Study Data, Biological Samples, and Study Records, below), | d. i Dati delle analisi dei campioni biologici (secondo la definizione data nella Sezione 13, Dati dello studio, campioni biologici e documenti dello       |
- 15  
Non-US CSA / CRO and Institution (Italy)  
May 2018
- 15  
Contratto per studio clinico 1 non statunitense tra CRO e Istituto  
(Italia)  
Maggio 2018
- 16  
Non-US CSA / CRO and Institution (Italy)  
May 2018
- 16  
Contratto per studio clinico 1 non statunitense tra CRO e Istituto  
(Italia)  
Maggio 2018

		studio, di seguito indicati).							
e.	this Agreement including its Attachments,	e.	il presente Contratto compresi gli Allegati,	b.	is already known to Institution at the time of disclosure and is free of any obligations of confidentiality,	b.	siano già conosciute dall'Istituto al momento della divulgazione e libere da qualsiasi obbligo di riservatezza.		
f.	any other information related to the Study, the Pfizer Product, CRO, a CRO affiliate, Pfizer or Pfizer affiliate technology, research, or business plans that Pfizer or a Pfizer affiliate provides to Institution 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 section 12.1, when the confidential nature of the disclosure is reasonably apparent to the other party.	f.	qualsiasi altra informazione relativa allo Studio, al Prodotto Pfizer, alla CRO, a una sua consociata, a tecnologie, a ricerche o a piani aziendali di Pfizer o di una sua consociata che sia fornita all'Istituto da Pfizer 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 della presente Sezione 12.1, se la natura confidenziale della divulgazione è ragionevolmente evidente all'altra parte.	c.	is obtained by Institution, free of any obligations of confidentiality, from a third party who has a lawful right to disclose it, or	c.	siano ottenute dall'Istituto, senza alcun obbligo di riservatezza, da una terza parte legalmente autorizzata alla loro divulgazione; oppure		
				d.	is independently developed, as documented by written records, by individuals within Institution who had no access to Confidential Information.	d.	siano state sviluppate in forma indipendente, dimostrato tramite documentazione scritta, da individui all'interno dell'Istituto che non hanno avuto accesso alle Informazioni riservate.		
12.2	<b>Exclusions.</b> Confidential Information does not include information that	12.2	<b>Esclusioni.</b> Le Informazioni riservate non comprendono informazioni che:	12.3	<b>Confidentiality of Personal Data.</b> Any Personal Data (as defined in Attachment D) that PI or Institution collects, processes, stores, transfers, or uses in connection with the conduct and reporting of the Study is also to be identified and treated as Confidential Information for the purposes of this Agreement	12.3	<b>Riservatezza dei dati personali.</b> Tutti i Dati personali Personali (come definiti nell'Allegato D) raccolti, trattati, archiviati, trasferiti o utilizzati dallo Sperimentatore principale o dall'Istituto in relazione alla conduzione e al reporting dello Studio dovranno anch'essi essere identificati e trattati come Informazioni riservate ai sensi del presente Contratto.		
a.	is in the public domain at the time of disclosure or during the term of this confidentiality obligation by means other than breach of this Agreement by	a.	siano diventate di pubblico dominio al momento della divulgazione o nel periodo di validità del presente obbligo di riservatezza per cause diverse	12.4	<b>Obligations of Confidentiality.</b> Unless Pfizer and/or CRO provides prior written consent, Institution may not use Confidential Information for any purpose other than that authorized in this Agreement, nor may Institution disclose Confidential Information to any third party except as authorized in	12.4	<b>Obblighi di riservatezza.</b> Salvo previo consenso scritto rilasciato da Pfizer e/o dalla CRO, l'Istituto non potrà utilizzare le Informazioni riservate per alcun altro scopo diverso da quello autorizzato nel presente Contratto, né potrà divulgare le Informazioni riservate ad alcuna terza parte fatta		

17  
Non-US CSA I CRO and Institution (Italy)  
May 2018

17  
Contratto per studio clinico | non statunitense tra CRO e Istituto  
(Italia)  
Maggio 2018

PFIZER\_16PEZ0233\_B1371019\_ITA\_CRO\_PI\_Visani - Site no 1031-Final Version\_24JAN2019

18  
Non-US CSA I CRO and Institution (Italy)  
May 2018

18  
Contratto per studio clinico | non statunitense tra CRO e Istituto  
(Italia)  
Maggio 2018

PFIZER\_16PEZ0233\_B1371019\_ITA\_CRO\_PI\_Visani - Site no 1031-Final Version\_24JAN2019



this Agreement or as required by law.	eccezione per quanto autorizzato dal presente Contratto o richiesto dalla legge.	the Institution while conducting the Study.	dall'Istituto durante la conduzione dello Studio.
a. Pfizer and/or CRO specifically authorizes any required disclosure of Confidential Information to the IRB/IEC or to relevant regulatory authority representatives.	a. Pfizer e/o la CRO autorizzano esplicitamente qualsiasi divulgazione necessaria di Informazioni riservate ai rappresentanti dell'IRB/IEC o dell'autorità regolatoria competente.	d. This obligation of confidentiality is intended to cover the Principal Investigator and any other party involved in the Study who is informed about confidential information and data.	d. Questo obbligo di riservatezza si intende valido per lo Sperimentatore principale e qualsiasi altra parte coinvolta nello Studio che venga informata a proposito delle informazioni e dei dati riservati.
b. Permitted uses of Study Data and Biological Sample Analysis Data are described in Sections 13 (Study Data, Biological Samples and Study Records) and 17 (Publications) of this Agreement and use of Personal Data is discussed in Section 6 (Data Protection and Financial Disclosure).	b. Gli utilizzi consentiti dei Dati dello studio e dei Dati delle analisi dei campioni biologici sono descritti nelle sezioni 13 (Dati dello studio, campioni biologici e documenti dello studio) e 17 (Pubblicazioni) del presente Contratto e l'utilizzo dei Dati personali è trattato nella Sezione 6 (Protezione dei dati e dichiarazione finanziaria).	12.4 Disclosure Required by Law. If disclosure of Confidential Information beyond that expressly authorized in this Agreement is required by law, that disclosure does not constitute a breach of this Agreement so long as Institution	12.4 <u>Divulgazione richiesta per legge</u> . Se la divulgazione di Informazioni riservate oltre a quelle espressamente autorizzate nel presente Contratto fosse richiesta per legge, tale divulgazione non costituirà una violazione del presente Contratto a patto che l'Istituto:
c. Without exception to the provisions at art. 13.1(a) "Ownership of the Study Data" below, the Institution undertakes to maintain strict confidentiality of:	c. Senza eccezione alle disposizioni dell'articolo 13.1(a) "Proprietà dei dati dello studio" di seguito riportate, l'Istituto si impegna a mantenere l'assoluta riservatezza di:	a. notifies Pfizer and/or CRO in writing as far as possible in advance of the disclosure so as to allow CRO and/or Pfizer to take legal action to protect its Confidential Information,	a. notifihi a Pfizer e/o alla CRO in forma scritta e con il massimo anticipo possibile tale divulgazione, in modo da consentire alla CRO e/o a Pfizer di intraprendere le azioni legali necessarie alla protezione delle proprie informazioni riservate;
(1) the information and data communicated by CRO and/or Pfizer for the purposes of conducting the Study;	(1) informazioni e dati comunicati dalla CRO e/o da Pfizer per gli scopi relativi alla conduzione dello Studio,	b. discloses only that Confidential Information required to comply with the legal requirement, and	b. divulghi soltanto le Informazioni riservate necessarie a soddisfare le richieste legali e
(2) the information, data and results obtained by	(2) informazioni, dati e risultati ottenuti	c. continues to maintain the confidentiality of this Confidential Information with respect to all other third	c. continui a mantenere la riservatezza di tali Informazioni riservate nei confronti di tutte le altre terze

19  
Non-US CSA 1 CRO and Institution (Italy)  
May 2018

19  
Contratto per studio clinico 1 non statunitense tra CRO e Istituto  
(Italia)  
Maggio 2018

20  
Non-US CSA 1 CRO and Institution (Italy)  
May 2018

20  
Contratto per studio clinico 1 non statunitense tra CRO e Istituto  
(Italia)  
Maggio 2018

parties.

parti.

to Institution's right to use the Study Data to publish the results of the Study in accordance with Section 17 of this Agreement (Publications) Pfizer is the exclusive owner of all Study Data.

Eccezione fatta per il diritto dell'Istituto a utilizzare i Dati dello studio per pubblicare i risultati dello Studio ai sensi della Sezione 17 del presente Contratto (Pubblicazioni), Pfizer è il proprietario esclusivo dei Dati dello studio.

12.5. Return of Confidential Information. If requested by CRO and/or Pfizer in writing, Institution will return all Confidential Information except that required to be retained at the Study site by applicable regulation. However, Institution may retain a single archival copy of the Confidential Information to determine the scope of obligations incurred under this Agreement.

12.5. Restituzione delle informazioni riservate. Su richiesta scritta della CRO e/o di Pfizer, l'Istituto restituirà tutte le Informazioni riservate a eccezione di quelle che devono essere conservate presso il centro dello Studio secondo le normative applicabili. Tuttavia, l'Istituto potrà conservare una singola copia di archivio delle Informazioni riservate per determinare la portata degli obblighi cui è sottoposto ai sensi del presente Contratto.

13. Study Data, Biological Samples, and Study Records.

13. Dati dello studio, campioni biologici e documenti dello studio.

13.1 Study Data. During the course of the Study, Institution will collect certain data as specified in the Protocol and submit it to CRO, Pfizer or Pfizer's agent ("Study Data"). Study Data may include Personal Data of Study Subjects. Institution 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 Institution by CRO or Pfizer.

13.1 Dati dello studio. Nel corso dello Studio, l'Istituto raccoglierà alcuni dati come specificato nel Protocollo e li invierà alla CRO, a Pfizer o a un rappresentante di Pfizer ("Dati dello studio"). I Dati dello studio possono comprendere i Dati Personali dei Soggetti dello Studio. L'Istituto 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 qualunque altro documento relativo ai requisiti per l'immissione dei dati fornito all'Istituto dalla CRO o da Pfizer.

a. Ownership of Study Data. Subject

ii. Proprietà dei dati dello studio.

b. Medical Records. Study Subject-related medical records that are not submitted to CRO or Pfizer may include some of the same information as is included in the Study Data, however, Pfizer makes no claim of ownership to those documents or the information they contain.

b. Cartelle cliniche. Le cartelle cliniche relative ai Soggetti dello studio che non vengono inviate alla CRO o a Pfizer possono comprendere alcune delle informazioni contenute nei Dati dello studio; tuttavia, Pfizer non rivendica alcun diritto di proprietà su tali documenti o sulle informazioni in essi contenute.

c. Data Review. CRO and/or Pfizer will review the Study Data it receives on an ongoing basis. CRO and/or Pfizer will comply with applicable local laws requiring notification of participating investigators of new safety information about the Pfizer Product (as defined in Section 10 of this Agreement). CRO and/or Pfizer further commit to promptly notify Institution of any other new information of which CRO and/or Pfizer becomes aware that could affect the safety of the Study Subjects or influence the conduct of the Study.

c. Analisi dei dati. La CRO e/o Pfizer analizzeranno i Dati dello studio ricevuti su base continua. La CRO e/o Pfizer rispetteranno tutte le leggi locali applicabili che richiedono la notifica agli sperimentatori partecipanti di nuove informazioni di sicurezza relative al Prodotto Pfizer (come definito nella Sezione 10 del presente Contratto). La CRO e/o Pfizer si impegnano inoltre a notificare tempestivamente all'Istituto qualsiasi altra nuova informazione della quale vengano a conoscenza e che possa mettere a rischio la sicurezza dei Soggetti dello

21  
Non-US CSA | CRO and Institution (Italy)  
May 2018

21  
Contratto per studio clinico | non statunitense tra CRO e Istituto  
(Italy) Maggio 2018

22  
Non-US CSA | CRO and Institution (Italy)  
May 2018

22  
Contratto per studio clinico | non statunitense tra CRO e Istituto  
(Italy) Maggio 2018



d. **Study Results.** After analysis of Study Data from all sites is complete, Pfizer or CRO will provide Principal Investigator with a summary of the overall results of the Study. For the avoidance of doubt, as Pfizer is the owner of the Study Data, Pfizer also owns the Study results. Pfizer encourages Principal Investigator to communicate the results, as appropriate, to the Study Subjects. If within two years after the Study completion Pfizer identifies results that could affect subject safety, Pfizer, in consultation with the IRB/IEC as appropriate, will cooperate with Institution to ensure that those results are appropriately communicated to the subjects by Institution.

13.2 **Biological Samples.** If so specified in the Protocol and the informed consent document, Institution may collect and provide to CRO, Pfizer or Pfizer's designee biological samples (e.g., blood, urine, tissue, saliva, etc.) obtained from Study Subjects for testing that is not directly related to subject care or safety monitoring, such as pharmacokinetic, pharmacogenomic, or biomarker testing ("Biological Samples"). Biological Samples may include

23

Non-US CSA / CRO and Institution (Italy)  
May 2018

studio oppure influenzare la conduzione dello Studio.

d. **Risultati dello studio.** Una volta completata l'analisi dei Dati dello studio, Pfizer o la CRO forniranno allo Sperimentatore principale un riassunto dei risultati complessivi dello Studio. Per evitare ogni dubbio, poiché Pfizer è proprietario dei Dati dello studio, possiede anche i Risultati dello studio. Pfizer invita lo Sperimentatore principale a comunicare i risultati, se pertinenti, ai Soggetti dello studio. Se entro due anni dal completamento dello Studio Pfizer dovesse individuare risultati che potrebbero influenzare la sicurezza dei soggetti, Pfizer, d'intesa con l'IRB/IEC, se pertinente, collaborerà con l'Istituto per garantire la loro adeguata comunicazione ai soggetti.

13.2 **Campioni biologici.** Se specificato dal Protocollo e dal documento di consenso informato, l'Istituto potrà prelevare e fornire alla CRO, a Pfizer o a un incaricato di Pfizer campioni biologici (ad esempio, sangue, urine, tessuto, saliva, ecc.) ottenuti dai Soggetti dello studio per analisi non direttamente collegate al trattamento dei soggetti o al monitoraggio della sicurezza, come analisi farmacocinetiche, farmacogenomiche o dei marcatori biologici ("Campioni

23

Contratto per studio clinico / non statutense tra CRO e Istituto  
(Italia)  
Maggio 2018

Personal Data of Study Subjects.

a. **Use.** Institution will not use Biological Samples collected under the Protocol in any manner or for any purpose other than that described in the Protocol. CRO and Pfizer will use Biological Samples only in ways permitted by the informed consent document under which they were obtained.

b. **Analysis Data.** CRO, Pfizer or Pfizer's designees will test Biological Samples as described in the Protocol. Unless otherwise specified in the Protocol, neither CRO nor Pfizer plan to provide the results of these tests ("Biological Sample Analysis Data") to the Institution or Study Subject. If Pfizer or CRO provides Biological Sample Analysis Data to the Institution, that data will be subject to the permitted use provisions of Section 13.1 (Study Data) of this Agreement and section 17 (Publications).

c. **Ownership.** Pfizer is the exclusive owner of all

24

Non-US CSA / CRO and Institution (Italy)  
May 2018

biologici"). I Campioni biologici possono comprendere i Dati Personali dei Soggetti dello Studio.

a. **Utilizzo.** L'Istituto non utilizzerà i Campioni biologici prelevati in conformità al Protocollo in alcuna maniera, né per scopo diverso da quello descritto nel Protocollo. La CRO e Pfizer utilizzeranno i Campioni biologici solo nei modi consentiti dal documento di consenso informato, in seguito al quale sono stati ottenuti.

b. **Dati dell'analisi.** La CRO, Pfizer o un incaricato di Pfizer analizzeranno i campioni biologici come descritto nel Protocollo. Se non diversamente indicato nel Protocollo, né la CRO né Pfizer prevedono di fornire i risultati di queste analisi ("Dati delle analisi dei campioni biologici") all'Istituto o ai Soggetti dello studio. Se Pfizer o la CRO forniranno i Dati delle analisi dei campioni biologici all'Istituto, tali dati saranno soggetti alle disposizioni sugli utilizzi consentiti indicati nella Sezione 13.1 (Dati dello studio) e dalla Sezione 17 (Pubblicazioni) del presente Contratto.

c. **Proprietà.** Pfizer è proprietario esclusivo di tutti i Campioni

24

Contratto per studio clinico / non statutense tra CRO e Istituto  
(Italia)  
Maggio 2018

Biological Sample Analysis Data

biologici e di tutti i Dati delle analisi dei campioni biologici.

- d. Study Records. Institution will retain each subject's Study records, which include the Institution's copies of all Study Data as well as relevant source documents (collectively, "Study Records"), under storage conditions conducive to their stability and protection, for a period of 15 years after termination of the Study in accordance with Decreto Legislativo 6 November 2007, n. 200 ART.18 and subsequent amendments. Institution agrees to contact Pfizer at [InvestigatorRecords@Pfizer.com](mailto:InvestigatorRecords@Pfizer.com) prior to destroying any records and further agrees to permit Pfizer to ensure that the records are retained for a longer period if necessary, at Pfizer's expense, under an arrangement that protects the confidentiality of the records (e.g., secure off-site storage).

- d. Documenti dello studio. L'Istituto conserverà i documenti dello Studio di ciascun soggetto, comprese le copie dei Dati dello studio di proprietà dell'Istituto, nonché i documenti sorgente pertinenti (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 al Decreto Legislativo del 6 novembre 2007, n. 200 ART.18 e successivi emendamenti. L'Istituto acconsente a contattare Pfizer all'indirizzo [InvestigatorRecords@Pfizer.com](mailto:InvestigatorRecords@Pfizer.com) prima di distruggere qualsiasi documento e permette a Pfizer di garantire la conservazione dei documenti per un periodo più lungo, se necessario, a spese di Pfizer, ai sensi di un accordo che protegga la riservatezza dei documenti (ad esempio, conservazione sicura in separata sede).

form as Pfizer sees fit) to monitor and audit the conduct of the Study. Upon reasonable notice and during regular business hours, Institution will permit CRO or Pfizer representatives access to the premises, facilities, Study Records, investigators, and research staff as required to monitor Study conduct. CRO or Pfizer will promptly notify Institution of any monitoring findings that could affect the safety of Study Subjects or influence the conduct of the Study. Institution will inform Study Subjects of such findings as appropriate.

totale discrezione (e nelle forme ritenute idonee da Pfizer) di monitorare e verificare la conduzione dello Studio. Con ragionevole preavviso e durante l'orario di lavoro, l'Istituto consentirà ai rappresentanti della CRO o di Pfizer 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 Pfizer notificheranno tempestivamente all'Istituto qualsiasi discrepanza che possa riguardare la sicurezza dei Soggetti dello studio o influenzare la conduzione dello Studio. L'Istituto informerà i Soggetti dello studio di queste discrepanze secondo necessità.

14.2 Pfizer Representative Personal Data. If in the support of a clinical trial, Pfizer representatives are required to submit to Institution any Personal Data, including but not limited to, name, address, phone number, government identifier, or birthdate ("Pfizer Representative Personal Data"), Institution will:

- protect the confidentiality of Pfizer Representative Personal Data using the same or similar standards Institution uses for its own employees,
- not sell or disclose Pfizer Representative Personal Data to any third party except as required by law,
- impose similar confidentiality

14.2 Dati Personali dei Rappresentanti Pfizer. Se a supporto di una sperimentazione clinica ai rappresentanti Pfizer è richiesto di comunicare all'Istituto qualunque Dato Personale, tra cui a mero titolo esemplificativo e non esaustivo, il nome, l'indirizzo, il numero di telefono, l'identificativo dell'ente governativo o la data di nascita ("Dati Personali dei Rappresentanti di Pfizer"), l'Istituto:

- proteggerà la riservatezza dei Dati Personali dei Rappresentanti Pfizer ricorrendo agli stessi, o ad analoghi standard che l'Istituto utilizza per i suoi dipendenti;
- non venderà o divulgherà i Dati Personali dei Rappresentanti Pfizer a terze parti, eccetto laddove richiesto per legge;
- imporrà per contratto obblighi analoghi di

14. Monitoring, Inspections and Audits.

- 14.1 Monitoring. CRO will monitor the Study. Pfizer or an external service provider acting on its behalf is entitled at its absolute discretion (and in such

14. Monitoraggio, ispezioni e verifiche

- 14.1 Monitoraggio. La CRO eseguirà il monitoraggio dello Studio. Pfizer o un fornitore di servizi esterno che agisce in sua vece avrà il diritto, a propria

25

Non-US CSA I CRO and Institution (Italy)  
May 2018

Contratto per studio clinico I non statunitense tra CRO e Istituto  
(Italia)  
Maggio 2018

25

PFIZER\_16PFZ0333\_B1371019\_ITA\_CRO PI Visani -Site no 1031-Final Version\_24JAN2019

26

Non-US CSA I CRO and Institution (Italy)  
May 2018

Contratto per studio clinico I non statunitense tra CRO e Istituto  
(Italia)  
Maggio 2018

PFIZER\_16PFZ0333\_B1371019\_ITA\_CRO PI Visani -Site no 1031-Final Version\_24JAN2019



and security obligations, by contract, on any contracted service providers with whom Institution may share Pfizer Representative Personal Data.

take appropriate measures to protect against any unauthorized use or disclosure of Pfizer Representative Personal Data and will promptly notify Pfizer of any breach of this provision

14.3 **Inspections and Audits.** Institution acknowledges that the Study is subject to inspection by regulatory agencies worldwide and that such inspections may occur after completion of the Study and may include auditing of Study Records. CRO or Pfizer may also audit Study Records during or after the Study as part of its monitoring of Study conduct.

a. **Notification.** Institution 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 Study.

b. **Right to be Present.** If not prohibited by law, CRO or Pfizer will have the right to be present during, and participate in, any such inspection, audit, investigation, or regulatory

riservatezza e sicurezza su qualunque fornitore di servizi con cui l'Istituto può condividere i Dati Personali dei Rappresentanti Pfizer;

adopterà appropriate misure per proteggere i Dati Personali dei Rappresentanti Pfizer da uso o divulgazione non autorizzati e avviserà tempestivamente Pfizer di qualunque violazione di tale disposizione

14.3 **Ispezioni e verifiche.** L'Istituto riconosce che lo Studio è soggetto a ispezioni da parte delle agenzie regolatorie 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 Pfizer potranno eseguire, durante o dopo lo Studio, verifiche sui documenti di studio che rientrano nell'ambito delle proprie mansioni di monitoraggio della conduzione dello Studio.

a. **Notifica.** L'Istituto notificherà alla CRO nei tempi ragionevolmente possibili se dovesse essere eseguita o programmata un'ispezione da parte di un'agenzia regolatoria in relazione allo Studio.

b. **Diritto a presenziare.** Se non proibito dalla legge, la CRO o Pfizer avranno il diritto di presenziare e di partecipare a qualsiasi ispezione, verifica, indagine o azione regolatoria.

action.

c. **Cooperation.** Institution will cooperate with regulatory agency, CRO or Pfizer representatives in the conduct of inspections and audits and will ensure that Study Records are maintained in a way that facilitates such activities.

c. **Cooperazione.** L'Istituto coopererà con i rappresentanti dell'agenzia regolatoria, della CRO o di Pfizer nella conduzione delle ispezioni e delle verifiche e si accetterà che i Documenti dello studio vengano conservati in maniera tale da facilitare tali attività.

27

Non-US CSA 1 CRO and Institution (Italy)  
May 2018

Contratto per studio clinico 1 non statunitense tra CRO e Istituto  
(Italia)  
Maggio 2018

PFIZER 16PFZ0333 B1371019 ITA CRO PI Visami -Site no 1031-Final Version\_24JAN2019

27

28

Non-US CSA 1 CRO and Institution (Italy)  
May 2018

Contratto per studio clinico 1 non statunitense tra CRO e Istituto  
(Italia)  
Maggio 2018

PFIZER 16PFZ0333 B1371019 ITA CRO PI Visami -Site no 1031-Final Version\_24JAN2019

d. Resolution of Discrepancies Institution will promptly resolve any discrepancies that are identified between the Study Data and the Study Subject's medical records

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

f. Study Conduct Evaluations. CRO, Pfizer or Pfizer's external service providers may document and evaluate the performance of Institution and Principal Investigator in the conduct of the Study. CRO and Pfizer will use these evaluations solely for internal purposes

d. Risoluzione delle incongruenze. L'Istituto risolverà tempestivamente qualsiasi incongruenza eventualmente rilevata fra i Dati dello studio e le cartelle cliniche dei Soggetti in studio.

d. Risultati delle ispezioni e risposte. L'Istituto inoltrerà tempestivamente alla CRO e a Pfizer le copie di tutte le osservazioni scaturite dalle ispezioni da parte delle agenzie regolatorie in relazione allo Studio. Ogniqualvolta possibile, l'Istituto fornirà inoltre alla CRO e a Pfizer l'opportunità di esaminare e commentare prospetticamente qualsiasi risposta dell'Istituto alle ispezioni delle agenzie regolatorie relativamente allo Studio o le informazioni ricevute da un'agenzia regolatoria che possano influenzare lo Studio.

e. Valutazioni sulla Conduzione dello Studio. La CRO, Pfizer o i fornitori esterni di Pfizer possono documentare e valutare le prestazioni dell'Istituto e dello Sperimentatore Principale nell'esecuzione dello Studio. La CRO e Pfizer utilizzeranno tali valutazioni esclusivamente per fini interni

15. Remedies for Breach of Certain Study Obligations. In the event Institution fails to comply with any of its obligations set out in Sections 5 (Protocol), 9 (Informed Consent and Subject Recruitment), 13 (Study Data, Biological Samples, and Study Records) and 14 (Monitoring, Inspections, and Audits) of this Agreement, or the requirements of the Protocol relating to adverse event reporting, ethical conduct of the study and Institutional Review Board/Independent Ethics Committee review, in addition to its right to terminate the Study immediately under Section 20, CRO will have recourse to either or both of the following alternative remedies:

a. Suspension of subject enrollment, if the Study is not yet fully enrolled, and

b. Suspension of payment to Institution

Any suspension of enrollment or payment will continue until Institution returns to compliance with its Study obligations, as determined by CRO. Use of either or both of the above remedies does not preclude CRO from exercising

15. Rimedi alla violazione di determinati obblighi dello studio. Nel caso in cui l'Istituto non ottemperasse a uno qualsiasi dei suoi obblighi indicati nelle sezioni 5 (Protocollo), 9 (Consenso informato e reclutamento dei soggetti), 13 (Dati dello studio, campioni biologici e documenti dello studio) e 14 (Monitoraggio, ispezioni e verifiche) del presente Contratto, o non soddisfacesse i requisiti del Protocollo relativi alla segnalazione degli eventi avversi, alla valutazione etica dello studio e alla valutazione della Commissione istituzionale di controllo/del Comitato etico indipendente, la CRO, oltre ad avere diritto di interrompere lo Studio con effetto immediato ai sensi della Sezione 20, potrà fare ricorso a una o entrambe le misure correttive alternative seguenti:

a. la sospensione dell'arruolamento dei soggetti, se non fosse ancora completato l'arruolamento nello Studio e

b. la sospensione dei pagamenti all'Istituto.

Qualsiasi sospensione dell'arruolamento o dei pagamenti proseguirà fino a quando l'Istituto non tornerà a ottemperare ai propri obblighi per lo Studio, secondo quanto determinato dalla CRO. L'utilizzo di una o di entrambe



its right to immediately terminate the Study if Institution does not become compliant.

le misure correttive sopracitate non precludono alla CRO la facoltà di esercitare il proprio diritto all'interruzione immediata dello Studio, qualora l'Istituto non torni a ottemperare ai propri obblighi

16. Inventions.

- 16.1 Notification If the conduct of Study results in any invention or discovery whether patentable or not ("Invention"), Institution will promptly inform CRO and Pfizer.
- 16.2 Assignment. Institution will assign, or ensure that inventors assign, all interest in any such Invention to Pfizer free of any obligation or consideration beyond that provided for in this Agreement.
- 16.3 Assistance. Institution will provide reasonable assistance to Pfizer in filing and prosecuting any patent applications relating to Invention, at Pfizer's expense.

17. Publication and Registration. Pfizer supports the exercise of academic freedom and has no objection to publication by Institution, including the Principal Investigator, of the results of the Study based on information collected or generated by Institution and Principal Investigator, whether or not the results are favorable to the Pfizer Product.

16. Invenzioni.

- 16.1 Notifica Se la conduzione dello Studio determinasse un'invenzione o una scoperta, brevettabile o meno ("Invenzione"), l'Istituto dovrà immediatamente informare la CRO e Pfizer.
- 16.2 Cessione. L'Istituto cederà, o garantirà che gli inventori cedano, tutti gli interessi relativi a tale invenzione a Pfizer, senza alcun obbligo o compenso oltre a quelli compresi nel presente Contratto.
- 16.3 Assistenza. L'Istituto fornirà a Pfizer l'assistenza adeguata nella presentazione e nel perseguimento di qualsiasi richiesta di brevetto relativa all'Invenzione, a spese di Pfizer.

17. Pubblicazione e registrazione. Pfizer sostiene l'esercizio della libertà accademica e non si oppone alla pubblicazione da parte dell'Istituto, compreso lo Sperimentatore principale, dei risultati dello Studio basati sulle informazioni raccolte o generate dall'Istituto e dallo Sperimentatore principale, indipendentemente dal fatto che tali risultati siano favorevoli al Prodotto Pfizer o meno.

Without prejudice to the applicability of this Art. 17 to the Investigator, he shall be anyhow guaranteed, pursuant to art. 5 paragraph 2, c) Decree 8 February 2013 (Official Gazette No. 96 of 24-4-2013), the right to disseminate and publish the results and, in compliance with the provisions in force regarding confidentiality of sensitive data and patent protection, there shall be no restrictions on dissemination and publication by the Sponsor. Since the ultimate purpose of the trial is the improvement of the knowledge on the pathology, on the active principle studied in the trial, as well as on the risk-benefit ratio for the patient, the Parties and the Sponsor agree on the need to ensure the widest distribution and dissemination of the results in a coherent and responsible way.

- 17.1 Prepublication Review. Institution and Principal Investigator will provide Pfizer an opportunity to review any proposed publication or any other type of disclosure of the results of the Study (collectively, "Publication") before it is submitted or otherwise disclosed. Pfizer will review for unprotected Inventions (see Section 16, Inventions) and may also provide comments on content. Institution and Principal Investigator will consider any such comments in good faith but is under no obligation to incorporate any Pfizer suggestions.

Ferma restando l'applicabilità del presente Art. 17 lo Sperimentatore, allo stesso, ai sensi dell'art. 5 comma 2 c) del Decreto 8 febbraio 2013 (G.U. n. 96 del 24-4-2013), deve essere comunque garantito il diritto alla diffusione e pubblicazione dei Risultati e, nel rispetto delle disposizioni vigenti in tema di riservatezza dei dati sensibili e di tutela brevettuale, non devono sussistere vincoli di diffusione e pubblicazione da parte del Promotore.

Poiché il fine ultimo della Sperimentazione è il miglioramento delle conoscenze sulla patologia, sul principio attivo sperimentale nonché sul rapporto rischio-beneficio per il paziente, le Parti e lo Sponsor concordano sulla necessità di garantire la più ampia diffusione e divulgazione dei Risultati in modo coerente e responsabile.

- 17.1 Analisi pre-pubblicazione. L'Istituto e lo Sperimentatore principale forniranno a Pfizer 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. Pfizer analizzerà la presenza di Invenzioni non protette (si veda la Sezione 16, Invenzioni) e avrà anche la facoltà di fornire commenti sul contenuto. L'Istituto e lo Sperimentatore principale prenderanno in considerazione tali commenti in buona fede, ma non avranno alcun obbligo di inserire nel testo alcun suggerimento di Pfizer.

<p>a. <u>Submission to Pfizer</u> Institution and Principal Investigator will provide any Publication to Pfizer at least 30 days before it is submitted for publication or otherwise disclosed. If any patent action is required to protect intellectual property rights, Institution and Principal Investigator agrees to delay the disclosure for a period not to exceed an additional 60 days</p>	<p>a. <u>Presentazione a Pfizer</u> L'Istituto e lo Sperimentatore principale forniranno tutte le Pubblicazioni a Pfizer almeno 30 giorni prima che queste vengano presentate per la pubblicazione o in altro modo divulgate. Se dovesse essere necessaria un'azione relativa a brevetti per proteggere i diritti di proprietà intellettuale, l'Istituto e lo Sperimentatore principale accettano di ritardare la divulgazione per un periodo non superiore a 60 giorni ulteriori</p>	<p>joint manuscript has not been submitted for publication within 12 months of completion or termination of Study at all participating sites. Institution and Principal Investigator is free to publish separately, subject to the other requirements of this Section 17.</p>	<p>Sperimentatore principale faccia riferimento a quella prima Pubblicazione. Se tuttavia non dovesse essere presentato per la pubblicazione un manoscritto congiunto a 12 mesi dal completamento o dall'interruzione dello Studio presso tutti i centri partecipanti, l'Istituto e lo Sperimentatore principale saranno liberi di effettuare una pubblicazione separata, nel rispetto degli altri requisiti della presente Sezione 17.</p>
<p>b. <u>Redaction of Confidential Information</u>. Institution and Principal Investigator will, on request, remove any previously undisclosed Confidential Information before disclosure, except for any Study- or Pfizer Product-related information necessary to the appropriate scientific presentation or understanding of the Study results</p>	<p>b. <u>Redazione delle informazioni riservate</u>. L'Istituto e lo Sperimentatore principale rimuoveranno, su richiesta, qualsiasi informazione riservata precedentemente non divulgata, prima della divulgazione stessa, fatta eccezione per tutte le informazioni relative allo Studio o al Prodotto Pfizer che siano necessarie per l'adeguata presentazione scientifica o la comprensione dei risultati dello Studio.</p>	<p>17.3 <u>Standards</u>. For all Publications relating to the Study, Principal Investigator will comply with the authorship guidelines in the <i>Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals</i> (<a href="http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf">http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf</a>) provided by the International Committee of Medical Journal Editors.</p>	<p>17.3 <u>Standard</u>. Per tutte le pubblicazioni relative allo Studio, lo Sperimentatore principale rispetterà le linee guida relative al diritto d'autore riportate nelle <i>Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals</i> (<a href="http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf">http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf</a>) stabilite dall'International Committee of Medical Journal Editors.</p>
<p>17.2 <u>Multi-Center Studies</u>. If Study is part of a multi-center trial, Institution and Principal Investigator agrees that the first Publication is to be a joint Publication covering all Study sites, and that any subsequent Publications by Institution and Principal Investigator will reference that primary Publication. However, if a</p>	<p>17.2 <u>Studi multicentrici</u>. Se lo Studio fa parte di una sperimentazione multicentrica, l'Istituto e lo Sperimentatore principale accettano che la prima Pubblicazione sia una Pubblicazione congiunta riguardante tutti i centri dello Studio e che qualsiasi pubblicazione successiva da parte dell'Istituto e dello</p>	<p>17.4 <u>Disclosure of Support</u>. Institution and Principal Investigator will disclose Pfizer sponsorship and financial support of the Study in any publication of Study results.</p>	<p>17.4 <u>Divulgazione del sostegno finanziario</u>. L'Istituto e lo Sperimentatore principale divulgheranno la sponsorizzazione e il sostegno finanziario dello Studio da parte di Pfizer in ogni pubblicazione dei Risultati dello studio.</p>
33	33	34	34
<p>Non-US CSA   CRO and Institution (Italy) May 2018</p>	<p>Contratto per studio clinico   non statunitense tra CRO e Istituto (Italia) Maggio 2018</p>	<p>Non-US CSA   CRO and Institution (Italy) May 2018</p>	<p>Contratto per studio clinico   non statunitense tra CRO e Istituto (Italia) Maggio 2018</p>
<p>PFIZER_16PFZ0333_B1371019_ITA_CRO PI Visani - Site no 1031-Final Version_24IAN2019</p>		<p>PFIZER_16PFZ0333_B1371019_ITA_CRO PI Visani - Site no 1031-Final Version_24IAN2019</p>	



sponsored Phase 1 through 4 interventional and non-interventional studies that involve the use of a Pfizer product and evaluate the safety or efficacy of that product. Pfizer will also register Pfizer-sponsored studies on other listings of ongoing studies maintained by competent regulatory authorities where there is a regulatory requirement to do so.

18. **Liabilities and Insurance.** In accordance with Ministerial Decree of 14 July 2009, Pfizer will maintain insurance coverage of the kind and with liability limits appropriate to the circumstances to protect against claims or liabilities that may arise under this Agreement, including claims from or on behalf of Study Subjects. Upon written request, Pfizer will provide Principal Investigator and/or Institution with a certificate documenting this coverage. The Institution and the Principal Investigator remain responsible in circumstances where personal injury to the Study Subject (including death) arises by the failure of the Principal Investigator, Institution or its employees or agents to conduct the Study in accordance with the Protocol.

19. **Assignment and Delegation.**

19.1 **By Institution.** Institution may not assign its rights or delegate or subcontract any duties under this Agreement without written permission from CRO. If CRO authorizes

Nazionali di Sanità statunitensi) (www.clinicaltrials.gov) tutti gli studi interventistici e non interventistici di Fase da 1 a 4 sponsorizzati da Pfizer che prevedono l'utilizzo di un prodotto Pfizer e ne valutano la sicurezza o l'efficacia. Pfizer registrerà inoltre studi sponsorizzati da Pfizer presso altri elenchi di studi in svolgimento detenuti da autorità regolatorie competenti laddove ci sia un requisito regolatorio di fornire tali informazioni.

18. **Responsabilità e assicurazione.** Ai sensi del Decreto Ministeriale del 14 luglio 2009, Pfizer stipulerà una copertura assicurativa del tipo e con i limiti di risarcimento adeguati alle circostanze per proteggersi da reclami e responsabilità che possano insorgere ai sensi del presente Contratto, inclusi reclami da parte o per conto dei Soggetti in studio. Su richiesta scritta, Pfizer fornirà allo Sperimentatore principale e/o all'Istituto un certificato che documenti tale copertura. L'Istituto e lo Sperimentatore principale 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, dell'Istituto o di suoi dipendenti o incaricati.

19. **Cessione e delega.**

19.1 **Da parte dell'Istituto.** L'Istituto non potrà cedere i propri diritti o delegare o subappaltare alcun dovere spettante ai sensi del presente Contratto senza il consenso scritto della CRO. Qualora

delegation or subcontracting, Institution remains responsible to CRO for the performance of all delegated duties.

19.2 **By CRO.** CRO may freely assign any or all of its rights or delegate any or all of its duties under this Agreement to Pfizer or any Pfizer affiliate. If CRO assigns all rights and delegates all duties to Pfizer or a Pfizer affiliate, CRO or Pfizer will notify Institution in writing and Pfizer will become responsible to Institution under this Agreement. CRO may not otherwise assign its rights or delegate its duties without written permission from Institution. However, CRO (or Pfizer/Pfizer affiliate following assignment and delegation by CRO) may freely subcontract Study-related duties to an external provider upon advance notice to Institution. If CRO subcontracts any duties to anyone other than Pfizer or a Pfizer affiliate, CRO remains responsible to Institution 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.

la CRO autorizzi la delega o il subappalto, l'Istituto resterà responsabile nei confronti della CRO per l'adempimento dei doveri delegati.

19.2 **Da parte della CRO.** La CRO sarà libera di cedere parte o la totalità dei propri diritti e delegare parte o la totalità dei propri doveri ai sensi del presente Contratto a Pfizer o a una consociata di Pfizer. Nel caso in cui la CRO ceda tutti i diritti e deleghi tutti i doveri a Pfizer o a una sua consociata, la CRO o Pfizer dovranno inviare notifica scritta all'Istituto, e Pfizer diventerà responsabile nei confronti dell'Istituto ai sensi del presente Contratto. D'altro canto, la CRO non può cedere i suoi diritti o delegare i suoi doveri senza autorizzazione scritta dell'Istituto. Tuttavia, la CRO (o Pfizer/la consociata di Pfizer 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'Istituto. Nel caso in cui la CRO subappalti qualsiasi dovere a qualunque fornitore diverso da Pfizer o da una sua consociata, la CRO viene considerata responsabile nei confronti dell'Istituto per l'adempimento di tali doveri. Nel caso in cui la CRO ceda tutti i propri diritti e doveri ai sensi del presente Contratto, in conformità alle condizioni qui indicate, 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 sottosezione sono solo quelli derivanti dal

35

Non-US CSA 1 CRO and Institution (Italy)  
May 2018

Contratto per studio clinico 1 non statunitense tra CRO e Istituto  
(Italia)  
Maggio 2018

PFIZER\_16PFZ0333\_B1371019\_ITA\_CRO\_PI\_Visita - Site no 1031 - Final Version\_24JAN2019

36

Non-US CSA 1 CRO and Institution (Italy)  
May 2018

Contratto per studio clinico 1 non statunitense tra CRO e Istituto  
(Italia)  
Maggio 2018

PFIZER\_16PFZ0333\_B1371019\_ITA\_CRO\_PI\_Visita - Site no 1031 - Final Version\_24JAN2019

presente Contratto.

20. Termination.

This Agreement will become effective between the parties at the time when the last signature of the Institution and Pfizer has been affixed.

The Institution will have the right to withdraw from this Agreement immediately upon written notice, if any one of the following events occurs in relation to Pfizer:

- a. declaration of bankruptcy or start of any other insolvency proceeding;
- b. insolvency, proposed composition with creditors, including out of court, or receiverships.

20.1 Termination Events. Termination of this Agreement will be triggered by the earlier of any of the following events.

- a. Disapproval by IRB/IEC. If the Study cannot be initiated because of IRB/IEC disapproval, this Agreement will terminate immediately.
- b. Study Completion. This Agreement will terminate when the Study is complete.

37

Non-US CSA I CRO and Institution (Italy)  
May 2018

20. Rescissione.

Il presente Contratto avrà validità fra le parti a partire dal momento in cui verrà apposta l'ultima firma dell'Istituto e di Pfizer.

L'Istituto avrà il diritto di recedere dal presente Contratto con effetto immediato mediante notifica scritta, nel caso in cui si verifichi uno dei seguenti eventi relativi a Pfizer.

- 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.

20.1 Eventi rescissivi. La rescissione del presente Contratto sarà 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, il presente Contratto sarà rescisso con effetto immediato.
- b. Completamento dello studio. Il presente Contratto terminerà al completamento dello Studio.

37

Contratto per studio clinico I non statunitense tra CRO e Istituto  
(Italia)  
Maggio 2018

which means the conclusion of all Protocol-required activities for all enrolled subjects.

c. Early Termination of Study.  
This Agreement will terminate if the Study is terminated early as described below.

- (1) Termination of Study Upon Notice. CRO or Pfizer may terminate the Study for any reason upon 30 days' written notice to Institution.

- (2) Immediate Termination of Study by CRO. CRO or Pfizer may terminate the Study immediately upon written notice to Institution for causes that include failure to enroll Study Subjects at a rate sufficient to achieve Study performance goals, material unauthorized deviations from the Protocol or reporting requirements, circumstances that in CRO's or Pfizer's opinion pose risks to the health or well-being

38

Non-US CSA I CRO and Institution (Italy)  
May 2018

vale a dire al completamento di tutte le attività richieste dal Protocollo per tutti i soggetti arruolati.

c. Conclusione anticipata dello Studio. Il presente Contratto verrà rescisso nel caso in cui lo Studio venga interrotto anticipatamente come descritto di seguito.

- (1) Interruzione dello Studio previa notifica. La CRO o Pfizer potranno interrompere lo Studio per qualsiasi motivo previa notifica scritta all'Istituto con un preavviso di 30 giorni.

- (2) Interruzione dello Studio con effetto immediato da parte della CRO. La CRO o Pfizer potranno interrompere lo Studio con effetto immediato previa notifica scritta all'Istituto per cause che comprendono il mancato arruolamento di Soggetti nello studio in numero sufficiente al raggiungimento degli obiettivi dello studio, deviazioni sostanziali non autorizzate dal Protocollo o dai requisiti di

38

Contratto per studio clinico I non statunitense tra CRO e Istituto  
(Italia)  
Maggio 2018



of Study Subjects; regulatory authority actions relating to the Study or the Investigational Drug; or any non-compliance by the Institution with local laws, ICH GCP or the terms of Section 22 (Anti-Corruption) of this Agreement.

- (3) Immediate Termination of Study by Institution  
Institution may terminate the Study immediately upon notification to CRO if requested to do so by the responsible IRB/IEC or if such termination is required to protect the health of Study Subjects.

- 20.2 Effective Date of Agreement Termination. If termination of the Agreement is triggered by any of the events described in Section 20.1, above, the termination will be effective after receipt by Pfizer of all

segnalazione; circostanze che secondo la CRO o Pfizer mettono a rischio la salute o il benessere dei Soggetti in studio; azioni da parte di autorità regolatorie relative allo Studio o al Farmaco sperimentale; qualsiasi mancata ottemperanza da parte dell'Istituto alle leggi locali, ICH GCP o ai termini della Sezione 22 (Anticorruzione) del presente Contratto.

- (3) Interruzione dello Studio con effetto immediato da parte dell'Istituto. L'Istituto potrà interrompere lo Studio con effetto immediato previa notifica scritta alla CRO nel caso in cui ne riceva richiesta dall'IRB/IEC, o nel caso in cui tale interruzione sia necessaria per proteggere la salute dei Soggetti in studio.

- 20.2 Data effettiva di rescissione del Contratto. Nel caso in cui la rescissione del Contratto sia causata da uno degli eventi descritti nella Sezione 20.1 qui sopra, la rescissione sarà effettiva dopo ricevimento da

Protocol-required Study Data and Biological Samples generated up until termination; receipt of all payments due either party, and completion by both parties of any remaining applicable Agreement obligations.

- 20.3 Payment upon Early Termination  
Except as otherwise indicated in this subsection, if the Study is terminated early, CRO will pay for work already performed, in accordance with Attachment A, less payments already made for such work. CRO will also cover any non-cancelable expenses, other than future personnel costs, so long as they were properly incurred and prospectively approved by CRO and only to the extent they cannot reasonably be mitigated. If the Study cannot be initiated because of disapproval by the IRB/IEC and through no fault of Institution, CRO will reimburse Institution for IRB/IEC fees and for any other expenses that were prospectively approved, in writing, by CRO.

- a. Non-Compliance with Anti-Corruption Provision. If CRO or Pfizer terminates the Study because of Institution's non-compliance with the terms of Section 22 (Anti-Corruption), CRO and Pfizer will not

parte di Pfizer di tutti i Dati dello studio richiesti dal Protocollo e dei Campioni biologici generati fino alla rescissione; la ricezione di tutti i pagamenti dovuti a entrambe le parti, e il completamento da entrambe le parti di qualsiasi obbligo contrattuale rimanente.

- 20.3 Pagamento in caso di interruzione anticipata. Salvo ove diversamente indicato in questa sottosezione, nel caso in cui lo studio venga interrotto anticipatamente, la CRO pagherà il lavoro già svolto, in conformità all'Allegato A, a eccezione dei pagamenti già effettuati per tale lavoro. La CRO coprirà inoltre tutte le spese non cancellabili, a 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'Istituto, la CRO rimborserà all'Istituto gli oneri relativi all'IRB/IEC e qualsiasi altra spesa prospetticamente approvata, in forma scritta, dalla CRO.

- a. Mancata conformità alle disposizioni anticorruzione. Se la CRO o Pfizer dovessero terminare lo Studio a causa della mancata ottemperanza dell'Istituto ai termini della Sezione 22 (Anticorruzione),

39  
Non-US CSA | CRO and Institution (Italy)  
May 2018

39  
Contratto per studio clinico | non statunitense tra CRO e Istituto  
(Italia) Maggio 2018

40  
Non-US CSA | CRO and Institution (Italy)  
May 2018

40  
Contratto per studio clinico | non statunitense tra CRO e Istituto  
(Italia) Maggio 2018

provide Institution with any further payment under this Agreement, regardless of any activities that Institution has undertaken or third-party agreements that Institution has entered into before termination.

la CRO e Pfizer non forniranno all'Istituto pagamenti ulteriori ai sensi del presente Contratto, indipendentemente da eventuali attività che l'Istituto abbia svolto o da contratti con terze parti che l'Istituto possa aver sottoscritto prima dell'interruzione.

survive for as long as Institution retains this information, subject to the permitted uses and disclosures described in Attachment D and Section 17 of this Agreement.

riservatezza di Dati personali, Dati dello studio e Dati delle analisi dei campioni biologici persisteranno per tutto il tempo in cui l'Istituto conserverà tali informazioni, nel rispetto degli usi e delle divulgazioni consentiti secondo quanto descritto nell'Allegato D e alla Sezione 17 del presente Contratto.

20.4 **Return of Materials.** Unless CRO instructs otherwise in writing, upon termination of the Agreement, Institution will promptly return, in accordance with CRO's instructions, all materials supplied by CRO or Pfizer for Study conduct, including unused Investigational Drug, unused Case Report Forms, and any CRO or Pfizer-supplied Equipment and Materials.

20.4 **Restituzione dei materiali.** A meno che la CRO non fornisca istruzioni diverse in forma scritta, alla rescissione del Contratto l'Istituto 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 da Pfizer.

20.5 **Survival of Obligations.** Obligations other than Personal Data (as defined in Attachment D) relating to Funding, Confidential Information, Study Records, Biological Samples, Inventions, Publications, Indemnification, Suitability and Anti-Corruption 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, Study Data and Biological Sample Analysis Data

20.5 **Persistenza degli obblighi.** Gli obblighi diversi da quelli che riguardano i Dati Personali (come stabilito nell'Allegato D), relativi a Finanziamenti, Informazioni riservate, Documenti dello studio, Campioni biologici, Invenzioni, Pubblicazioni, Riscattamenti, Idoneità e Anticorruzione persisteranno dopo la conclusione del presente Contratto, così come qualsiasi altra disposizione del presente Contratto o dei suoi Allegati che per natura e intenti rimane valida anche dopo il termine del presente Contratto. Nello specifico, gli obblighi relativi alla

## 21. Other Terms

### 21.1 Suitability

Institution certifies that both it and Principal Investigator are licensed, registered, or otherwise qualified and suitable under local law, regulations, policies or administrative requirements to conduct the Study and required Study-related activities. Institution also certifies that there are no applicable regulations or other obligations that prohibit it from conducting the Study and entering into this Agreement, that neither it nor Principal Investigator is nor Principal Investigator have 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). Institution 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

## 21. Altre condizioni

### 21.1 Idoneità

L'Istituto certifica che sia l'Istituto sia lo Sperimentatore principale sono autorizzati, registrati o altrimenti qualificati ai sensi delle leggi, normative, politiche o dei requisiti amministrativi locali a condurre lo Studio e le relative attività necessarie. L'Istituto certifica inoltre l'assenza di normative o altri obblighi applicabili che gli impediscano di condurre lo Studio e di sottoscrivere il presente Contratto, che né all'Istituto né allo Sperimentatore principale è (e allo Sperimentatore principale non è stato) interdetto o precluso lo svolgimento di ricerche cliniche e la conduzione di sperimentazioni 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'Istituto 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 del presente Contratto. Per tutta la

41  
Non-US CSA | CRO and Institution (Italy)  
May 2018

41  
Contratto per studio clinico | non statunitense tra CRO e Istituto  
(Italia)  
Maggio 2018

42  
Non-US CSA | CRO and Institution (Italy)  
May 2018

42  
Contratto per studio clinico | non statunitense tra CRO e Istituto  
(Italia)  
Maggio 2018

termination, Institution will notify Pfizer promptly if any of these certifications need to be amended in light of new information

21.2 Investigations, Inquiries, Warnings or Enforcement Actions Related to Conduct of Research. Institution certifies that neither it nor Principal Investigator is the subject of any past or pending governmental or regulatory investigation, inquiry, warning or enforcement action (collectively, "Agency Action") related to its conduct of research or the practice of medicine that has not been disclosed to Pfizer. Institution will notify Pfizer 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 or the practice of medicine, if the Agency Action relates to events or activities that occurred prior to or during the period in which the Study was conducted.

21.3 Use of Name. CRO and Pfizer reserve the right to identify the Principal Investigator and Institution in association with a listing of the Protocol in the National Institutes of Health (NIH) Clinical Trials Data Bank, other publicly available listings of ongoing clinical trials, or other

durata del presente Contratto e nei tre anni successivi alla sua conclusione. L'Istituto notificherà tempestivamente a Pfizer l'eventuale necessità di modificare tali certificazioni alla luce di nuove informazioni.

21.2 Indagini, inchieste, avvertimenti o azioni legali relative alla conduzione della ricerca. L'Istituto certifica che né l'Istituto stesso né lo Sperimentatore principale sono oggetto di alcuna indagine, inchiesta, avvertimento o azione legale governativa o regolatoria (congiuntamente "Azione di agenzia") passata o presente, legata alla conduzione di ricerche o alla pratica della medicina che non sia stata comunicata a Pfizer. Nel caso in cui l'Istituto o lo Sperimentatore principale ricevano una notifica o siano soggetti a qualsiasi Azione di agenzia relativamente al rispetto degli standard etici, scientifici o regolatori per la conduzione della ricerca o della pratica della medicina, l'Istituto comunicherà tempestivamente tale notizia a Pfizer, 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.

21.3 Uso del Nome. La CRO e Pfizer si riservano il diritto di identificare lo Sperimentatore principale e l'Istituto in concomitanza all'inserimento del Protocollo nella banca dati sugli studi clinici degli Istituti nazionali della salute (National Institutes of Health, NIH), in altri elenchi pubblici di studi

subject recruitment services or mechanisms. Neither party will otherwise use the name of the other party, Pfizer, or any of its employees, for promotional or advertising purposes without written permission from the party to be named.

21.4 SUSARs. Pursuant to a sponsor's safety reporting obligations under 21 CFR 312.32(c)(1), Pfizer will report to the Principal Investigator all Serious Unexpected Suspected Adverse Reactions ("SUSARs"). Principal Investigator will receive and review SUSAR reports and report SUSARs to the responsible IRB/IEC according to Institution's guidelines. Institution will retain SUSAR reports consistent with Section 11.3 of this Agreement.

21.5 Relationship of the Parties. The relationship of Institution to CRO and Pfizer is one of independent contractor and not one of partnership, agent and principal, employee and employer, joint venture, or otherwise.

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

21.7 Modification. Any modification to this Agreement must be in writing, signed by the parties and identified as an

clinici in corso o in altri servizi o meccanismi di reclutamento dei soggetti. Nessuna delle parti potrà comunque usare il nome dell'altra parte, di Pfizer o di qualsiasi suo dipendente per scopi promozionali o pubblicitari senza il permesso scritto della parte da nominare.

21.4 SUSAR. In forza degli obblighi di uno sponsor di comunicazioni in materia di sicurezza ai sensi del 21 CFR 312.32(c)(1), Pfizer segnalerà allo Sperimentatore Principale tutte le sospette reazioni avverse serie inattese ("SUSARs"). Lo Sperimentatore Principale riceverà e riasaminerà le segnalazioni e segnalerà le SUSARs al Responsabile IRB/IEC, in conformità alle linee guida dell'Istituto. L'Istituto conserverà le segnalazioni SUSAR in linea con la Sezione 11.3 del presente Contratto.

21.5 Rapporto tra le parti. Il rapporto dell'Istituto con la CRO e Pfizer è quello di collaborazione autonoma e non di partnership, né un rapporto tra agente e committente, dipendente e datore di lavoro, di joint venture o di altro tipo.

21.6 Stato dello Sponsor. Le parti riconoscono e concordano che Pfizer è un terzo beneficiario del presente Contratto e avrà diritto a far valere direttamente tutti i propri diritti previsti dallo stesso.

21.7 Modifiche. Qualsiasi eventuale modifica al presente Contratto deve essere redatta per iscritto, firmata

43  
Non-US CSA | CRO and Institution (Italy)  
May 2018

43  
Contratto per studio clinico | non stanatarrese tra CRO e Istituto  
(Italia) Maggio 2018

44  
Non-US CSA | CRO and Institution (Italy)  
May 2018

44  
Contratto per studio clinico | non stanatarrese tra CRO e Istituto  
(Italia) Maggio 2018



Amendment, except for certain mutually agreeable Study budget changes as described in Attachment A.	dalle parti e identificata come Emendamento, fatta eccezione per alcuni cambiamenti reciprocamente convenuti al budget dello Studio, come descritto nell'Allegato A.	Pfizer Drug and Pfizer transfers sponsorship of the Study to the third party Pfizer may freely transfer any or all of its rights and obligations under this Agreement to the new sponsor	spettante nell'ambito del medesimo. Se una terza parte acquisisce diritti sul Farmaco Pfizer e Pfizer trasferisce la sponsorizzazione dello Studio a tale terza parte, Pfizer potrà trasferire liberamente al nuovo sponsor alcuni, o tutti, i diritti e gli obblighi nell'ambito del presente Contratto
21.8 <b>No Waiver.</b> Failure to exert a right under this Agreement does not constitute a waiver of that right in the future. No waiver of any right is effective unless in writing and signed by the party who waives the right	21.8 <b>Esclusione di rinuncia.</b> Il mancato esercizio di un diritto previsto dal presente Contratto non costituisce una rinuncia a esercitare tale diritto in futuro. Una rinuncia a un diritto è valida solo ed esclusivamente se in forma scritta e firmata dalla parte che rinuncia a quel diritto.	21.13 <b>Disclaimer of Warranties by CRO.</b> THE PARTIES ACKNOWLEDGE THAT PFIZER HAS ENGAGED CRO TO PROVIDE SERVICES IN REGARD TO THIS PFIZER-SPONSORED CLINICAL STUDY. CRO HAS NOT PERFORMED ANY INDEPENDENT RESEARCH OR ANALYSIS REGARDING THE SAFETY OR EFFICACY OF ANY INVESTIGATIONAL DRUG OR OTHER MATERIALS OR TREATMENT PROCEDURES TO BE USED IN THIS STUDY AND THEREFORE CRO MAKES NO WARRANTIES, EXPRESSED OR IMPLIED, CONCERNING THOSE DRUGS, MATERIALS, OR TREATMENT PROCEDURES, THE RESULTS TO BE OBTAINED BY ADMINISTERING THEM PURSUANT TO THE PROTOCOL, OR TO THEIR FITNESS FOR ANY PARTICULAR PURPOSE, OR TO ANY OTHER PFIZER OBLIGATION UNDER THE PROTOCOL OR THIS AGREEMENT.	21.13 <b>Esclusione di garanzie da parte della CRO.</b> LE PARTI RICONOSCONO CHE PFIZER HA INCARICATO LA CRO DELLA PRESTAZIONE DEI SERVIZI RELATIVI A QUESTO STUDIO CLINICO SPONSORIZZATO DA PFIZER. LA CRO NON HA EFFETTUATO ALCUNA RICERCA O ANALISI INDIPENDENTE PER QUANTO RIGUARDA LA SICUREZZA O L'EFFICACIA DI QUALSIASI FARMACO SPERIMENTALE O DI ALTRI MATERIALI O PROCEDURE DI TRATTAMENTO DA UTILIZZARE IN QUESTO STUDIO E, PERTANTO, LA CRO NON CONCEDE ALCUNA GARANZIA, ESPRESSA O IMPLICITA, IN MERITO A TALI FARMACI, MATERIALI O PROCEDURE DI TRATTAMENTO, AI RISULTATI DA OTTENERE CON LA LORO SOMMINISTRAZIONE AI SENSI DEL PROTOCOLLO O ALLA LORO IDONEITÀ PER UNO SCOPO PARTICOLARE, O A QUALSIASI ALTRO OBBLIGO DI PFIZER AI SENSI DEL PROTOCOLLO O DEL PRESENTE CONTRATTO.
21.9 <b>Conflict with Attachments.</b> If there is any conflict between this Agreement and any Attachments to it, the terms of this Agreement control. If there is any conflict between this Agreement and the Protocol, the Protocol will control as to any issue regarding treatment of Study Subjects, and the Agreement will control as to all other issues.	21.9 <b>Conflitti con gli allegati.</b> In caso di conflitti tra il presente Contratto e uno dei suoi Allegati, prevalgono le condizioni del Contratto. In caso di conflitti tra il presente Contratto e il Protocollo, prevarrà il Protocollo in merito a ogni questione riguardante il trattamento dei Soggetti dello studio, mentre il Contratto prevarrà in merito a tutte le altre questioni		
21.10 <b>Affiliates.</b> As used in this Agreement, the term "affiliate" means any entity that directly or indirectly controls, is controlled by, or is under common control with the named party.	21.10 <b>Affiliati.</b> Come usato nel presente Contratto, il termine "affiliato/a" indica qualsiasi società che controlli in modo diretto o indiretto la parte indicata, o sia da essa controllata, o sia sotto controllo comune con essa.		
21.11 <b>Successors and Assigns.</b> This Agreement will bind and inure to the benefit of the successors and permitted assigns of each party.	21.11 <b>Successori e aventi causa.</b> Il presente Contratto sarà vincolante per e a beneficio di successori e aventi causa autorizzati di ciascuna delle parti.		
21.12 <b>Third Party Beneficiary.</b> Pfizer is an intended third-party beneficiary to this Agreement and is entitled to enforce directly any and all of its rights under it. If a third party acquires rights in the	21.12 <b>Beneficiari Terzi.</b> Pfizer è una terza parte beneficiaria prevista del presente Contratto ed è autorizzata a far rispettare qualsivoglia diritto ad essa		

21.14. Entire Agreement. This Agreement and any Attachments represent the entire understanding between the parties relating to this subject matter. This Agreement supersedes all previous agreements between the parties (oral and written) relating to this Study, except for any obligations that, by their terms, survive independent of this Agreement.

21.15. Notices. The parties will deliver notices and other communications relating to this Agreement by hand, by courier, or by a postage-paid traceable method of mail delivery to the address below, or such other address that a party may later designate by notice to the other party in accordance with this Section.

CRO  
Syneos Health US, Inc. 1030 Sync  
Street, Morrisville, North Carolina  
27560 USA  
Istituzione

Azienda Ospedaliera ospedali Riuniti  
Piazzale Cinelli n.4 -61122,  
Pesaro , Italy

Attention:  
Benedetta Giannotti

Telephone: + 39. 0721. 366471

21.14. Intero Contratto. Il presente Contratto e ogni suo Allegato costituiscono l'intera intesa tra le Parti in merito all'oggetto dello stesso. Il presente Contratto sostituisce precedenti contratti (orali o scritti) tra le parti in merito al presente Studio, fatta eccezione per eventuali obblighi che, in base ai loro termini, persistono in modo indipendente dal presente Contratto.

21.15. Notifiche. Le parti invieranno notifiche e altre comunicazioni relative al presente Contratto a mano, tramite corriere o per posta prepagata e tracciabile all'indirizzo di seguito indicato, o ad altri indirizzi che una delle parti potrà in seguito indicare comunicandolo all'altra parte ai sensi della presente Sezione.

CRO  
Syneos Health US, Inc. 1030 Sync  
Street, Morrisville, North Carolina  
27560 USA  
Istituto

Azienda Ospedaliera ospedali Riuniti  
Piazzale Cinelli n.4 -61122,  
Pesaro , Italia

Alla cortese  
attenzione di: Benedetta Giannotti

Telefono: + 39. 0721. 366471

Pfizer:

For Submission of Publications Only:  
Christine DiRienzo  
Clinician  
Pfizer Inc.  
500 Arcola Rd.  
Collegeville, PA 19426

Telephone: 781-429-5548

Email: Christine.G.DiRienzo@pfizer.com

Pfizer:

Esclusivamente per l'invio di  
pubblicazioni:  
Christine DiRienzo  
Clinician  
Pfizer Inc.  
500 Arcola Rd.  
Collegeville, PA 19426

Telefono: 781-429-5548

E-mail: Christine.G.DiRienzo@pfizer.com

21.16. Counterparts and Signature. This Agreement may be executed in two or more counterparts, each of which will be deemed to be an original, and all of which will together constitute one and the same agreement. The Agreement will be deemed to be fully executed when signed by each of the parties through written signature, Portable Document Format (PDF), validated digital signature, or other reliable electronic means, and delivered to the other party.

21.16. Duplicati e Firma. Il presente Contratto potrà essere stipulato in due o più copie, ciascuna delle quali sarà ritenuta un originale, e tutte assieme costituiranno un unico e medesimo contratto. Il presente Contratto sarà ritenuto pienamente attuato una volta firmato da ciascuna delle parti attraverso firme autografe, file PDF (Portable Document Format, PDF), firma digitale convalidata, o altri mezzi elettronici affidabili, e consegnato all'altra parte.

22. Anti-Corruption

22.1 Definitions

a. "Government. As used in this Agreement, "Government"

22. Anticorruzione

22.1 Definizioni

a. "Governo". Così come utilizzato nel presente

47  
Non-US CSA 1 CRO and Institution (Italy)  
May 2018

47  
Contratto per studio clinico 1 non statunitense tra CRO e Istituto  
(Italia)  
Maggio 2018

48  
Non-US CSA 1 CRO and Institution (Italy)  
May 2018

48  
Contratto per studio clinico 1 non statunitense tra CRO e Istituto  
(Italia)  
Maggio 2018

includes all levels and subdivisions of governments (i.e., local, regional, and national, administrative, legislative, and executive)

- b. **Government Official.** As used in this Agreement, "Government Official" includes (1) any elected or appointed non-US Government official (eg, a legislator or a member of a non-US Government ministry), (2) any employee or individual acting for or on behalf of a non-US Government official, non-US Government agency, or enterprise performing a function of, or owned or controlled by, a non-US Government (eg, a healthcare professional employed by a non-US Government hospital or researcher employed by a non-US Government university), (3) any non-US political party officer, candidate for non-US public office, or employee or individual acting for or on behalf of a non-US political party or candidate for public office, (4) any employee or individual acting for or on behalf of a public international organization, and (5) any member of a royal family or member of a non-US military

Contratto, il termine "Governo" include tutti i livelli e le suddivisioni dei governi (ossia, locale, regionale e nazionale; amministrativo, legislativo ed esecutivo).

- b. **Funzionario governativo.** Così come utilizzato nel presente Contratto, il termine "Funzionario governativo" include: (1) qualsiasi funzionario governativo non statunitense eletto o nominato (ad es. un legislatore o un membro di un ministero governativo non statunitense), (2) qualsiasi dipendente o persona che agisce per conto di un funzionario governativo non statunitense, di un'agenzia di governo non statunitense o di un'impresa che svolge una funzione o è di proprietà di o è controllata da un governo non statunitense (ad es., un professionista sanitario impiegato da un ospedale governativo non statunitense o un ricercatore impiegato da un'Università Statale non statunitense), (3) qualsiasi funzionario di partito politico non statunitense, candidato a cariche politiche non statunitensi, dipendente o persona che agisce per conto di un partito politico non statunitense o di un candidato a cariche politiche, (4) un dipendente o una persona che agisce per conto di

un'organizzazione internazionale pubblica e (5) qualsiasi membro di una famiglia reale o di un corpo militare non statunitense.

- 22.2 **Anti-Bribery and Anti-Corruption Principles.** Institution has received a copy of Pfizer's International Anti-Bribery and Anti-Corruption Principles as an Attachment to this Agreement. Institution will ensure that it and any of its agents or subcontractors conducting Pfizer work will comply with the Anti-Bribery and Anti-Corruption Principles.

- 22.3 **Warranties.** Institution warrants to CRO and Pfizer the following:

- a. Any information that Institution provided to CRO or Pfizer as part of CRO's or Pfizer's anti-corruption due-diligence process is complete and accurate.
- b. If any response that Institution provided on the CRO or Pfizer due-diligence questionnaire in regard to Institution, any individuals identified in the questionnaire, or the Family Relatives (as defined in the questionnaire) of those individuals changes during the term of this Agreement, Institution will notify CRO.
- c. The funding provided by CRO or Pfizer under this Agreement

- 22.2 **Principi antitangenti e anticorruzione.** L'Istituto ha ricevuto una copia dei Principi antitangenti e anticorruzione internazionali di Pfizer come Allegato al presente Contratto. L'Istituto si assicurerà che esso stesso e tutti i suoi agenti o subappaltatori che svolgono lavoro per Pfizer rispettino i Principi antitangenti e anticorruzione.

- 22.3 **Garanzie.** L'Istituto dichiara e garantisce a Pfizer e alla CRO quanto segue:

- a. Qualsiasi informazione fornita dall'Istituto alla CRO o a Pfizer nell'ambito del processo di due diligence anticorruzione della CRO o di Pfizer è completa e accurata.
- b. In caso di risposte fornite dall'Istituto al questionario di due diligence della CRO o di Pfizer in relazione all'Istituto, faddove i soggetti identificati nel questionario o loro Familiari (come definito nel questionario) dovessero cambiare nel corso della durata di questo Contratto, l'Istituto informerà la CRO.
- c. Il finanziamento fornito dalla CRO o da Pfizer ai sensi del



will not cause Institution to do anything that would result in CRO or Pfizer improperly obtaining or retaining business or gaining any improper business advantage.

d. Institution has not and will not accept any payment or anything of value that would result in CRO or Pfizer improperly obtaining or retaining business or gaining any improper business advantage.

e. Institution has not and will not in the future directly or indirectly offer or pay, or authorize the offer or payment of, any money or anything of value in an effort to influence any Government Official or any other person.

22.4 **Funding Requirements.** CRO will make no payment in addition to the funding set out in Attachment A (Study Budget and Payment Terms) in connection with this Agreement unless CRO has prospectively approved that expenditure in writing. All invoices and any supplemental documents that Institution submits to CRO or Pfizer under this Agreement must be truthful and show in reasonable detail what the requested payment is for. Institution will

51

Non-US CSA 1 CRO and Institution (Italy)  
May 2018

presente Contratto non comporterà alcuna azione da parte dell'Istituto tale da determinare l'ottenimento o la conservazione di business o l'ottenimento di vantaggi aziendali impropri da parte della CRO o di Pfizer.

d. L'Istituto non ha in passato e non accetterà in futuro alcun pagamento o alcunché di valore che determinerebbe l'ottenimento o la conservazione di business o l'ottenimento di vantaggi aziendali impropri da parte della CRO o di Pfizer.

e. L'Istituto non ha in passato e non offrirà né pagherà, direttamente o indirettamente, né autorizzerà in futuro l'offerta o il pagamento di qualsiasi somma di denaro o alcunché di valore allo scopo di influenzare un Funzionario governativo o altri soggetti.

22.4 **Requisiti di finanziamento.** Nessun pagamento oltre ai finanziamenti definiti nell'Allegato A (Budget dello studio e Termini di pagamento) sarà versato dalla CRO all'Istituto in relazione al presente Contratto, eccetto su approvazione scritta da parte della CRO. Tutte le fatture e ogni documentazione aggiuntiva inviata dall'Istituto alla CRO o a Pfizer ai sensi del presente Contratto devono essere veritieri e riportare con ragionevole dettaglio l'oggetto del

51

Contratto per studio clinico 1 non statunitense tra CRO e Istituto  
(Italia)  
Maggio 2018

maintain true, accurate, and complete records (eg, invoices, reports, statements, and books) relating to the funding and expenditures for this Study.

22.5 **Right to Audit.** Pfizer has the right to take all reasonable steps and actions to ensure that each payment made by CRO on behalf of Pfizer is properly and legitimately used. To this end, Institution will permit, during the term of the Agreement and for three years after the final payment has been made under the Agreement, Pfizer's internal and external auditors access to any relevant books, documents, papers, and records of the Institution involving transactions related to the Agreement. Because this Agreement relates to a clinical study, there will be acceptable safeguards employed in such an audit to ensure confidentiality and protect the privacy of the Study Subjects.

22.6 **Failure to Comply.** If CRO or Pfizer terminates the Study or this Agreement because of Institution's breach of any of the provisions in this Anti-Corruption section, Institution will be liable to Pfizer for damages or remedies as provided by law. Further, Institution will indemnify CRO and Pfizer against any third-party claim, fine, or penalty against CRO or Pfizer that results from such a breach by Institution.

52

Non-US CSA 1 CRO and Institution (Italy)  
May 2018

pagamento richiesto. L'Istituto conserverà documenti veritieri, accurati e completi (ad es., fatture, report, estratti conto e registri) relativi al finanziamento e alle spese sostenute per questo Studio.

22.5 **Diritto di revisione contabile.** Pfizer ha il diritto di adottare tutte le ragionevoli misure e azioni per garantire che ogni pagamento versato dalla CRO per conto di Pfizer sia utilizzato in modo appropriato e legittimo. A tal fine, l'Istituto consentirà, nel periodo di durata del Contratto e per tre anni dopo il pagamento finale in base al presente Contratto, ai revisori interni ed esterni di Pfizer di avere accesso a tutti i registri, documenti, carte e archivi pertinenti dell'Istituto riguardanti transazioni relative al presente Contratto. Poiché questo Contratto riguarda uno studio clinico, verranno adottate tutele accettabili per garantire la riservatezza e proteggere la privacy dei Soggetti in studio.

22.6 **Inadempienza.** Se la CRO o Pfizer dovessero terminare anticipatamente lo Studio o il Contratto a causa della violazione da parte dell'Istituzione di una delle disposizioni della presente sezione anticorruzione, l'Istituto sarà responsabile nei confronti di Pfizer per danni o rimedi come previsto dalla legge. Inoltre, l'Istituto manleva la CRO e Pfizer da eventuali rivendicazioni, sanzioni o penali di terzi a carico della CRO o di Pfizer derivanti da tale violazione dell'Istituto.

52

Contratto per studio clinico 1 non statunitense tra CRO e Istituto  
(Italia)  
Maggio 2018

23. **Language.** This Agreement will be set forth in both Italian and English, with both versions having the same effect. In the event of any ambiguity or conflicts in interpretation of terms between the two versions, the English version will prevail.

23. **Lingua.** Il presente Contratto sarà redatto sia in italiano sia in inglese ed entrambe le versioni sono da considerare valide a tutti gli effetti. In caso di eventuali ambiguità o conflitti nell'interpretazione dei termini tra le due versioni, prevarrà quella in inglese.

Agreed to and Accepted by: / Stipulato e accettato da:

**Syneos Health IVH UK Limited**

**Azienda Ospedaliera ospedali Riuniti Marche Nord (AORMN) - Presidio Ospedaliero San Salvatore di Pesaro**

**Dr. Elena Vigorelli**  
Printed Name / Nome in stampatello

**Dr.ssa Maria Capalbo**  
Printed Name / Nome in stampatello

Date: / Data: \_\_\_\_\_

Date: / Data: \_\_\_\_\_

I have read and understand this Agreement and accept the terms as they relate to my activities as Principal Investigator.

Ho letto e compreso il presente Contratto e ne accetto le condizioni per quanto riguarda le mie attività come Sperimentatore principale.

Date: / Data: \_\_\_\_\_

Dr. Dr. Giuseppe Visani

Principal Investigator / Sperimentatore principale

**Attachment A**

Study Budget and Payment Terms  
Protocol Number B1371019

**Allegato A**

Budget dello studio e Termini di pagamento  
Numero di protocollo B1371019

**Payee Name and Address** Payment of the sums due **Nome e indirizzo del Beneficiario** I pagamenti delle somme di cui al presente Accordo saranno effettuati a favore di:

PI Name/ Nome dello Sperimentatore principale (SP):	Giuseppe Visani
Site Number/ Numero del centro:	1031
Payee/ Beneficiario:	A.O. Ospedali Riuniti Marche Nord (AORMN)
Payee's Address/ Indirizzo del Beneficiario:	Piazzale Cinelli n.4 – 61121 Pesaro
Tax/VAT ID Number/ Numero P. IVA/Codice fiscale:	02432930416
Payee Contact Name/ Nominativo di contatto del Beneficiario:	Benedetta Giannotti
Payee's Phone Number/ Numero di telefono del Beneficiario:	+39.0721.366471
Payee's AP/Payment Contact Email address/	benedetta.giannotti@ospedalimarchenord.it

55

PFIZER\_16PFZ0333 B1371019 ITA CRO PI Visani -Site no 1031-Final Version\_24JAN2019

Conto fornitori del Beneficiario (Accounts Payable, AP)/Indirizzo e-mail di contatto per i pagamenti:	
Payee email contact for payment remittance/	benedetta.giannotti@ospedalimarchenord.it
Indirizzo e-mail di contatto del Beneficiario per le distinte di pagamento:	
	<input type="checkbox"/> ACH (as detailed below) Sianza di compensazione automatizzata (Automated Clearing House, ACH) (come di seguito dettagliato)
Bank Name/ Nome della banca:	UBI Banca S.p.A
Bank Address/ Indirizzo della banca:	Corso XI Settembre – 61121 Pesaro
IBAN:	IT 34 C 03111 13310 00000028325
BIC/SWIFT:	BLOPIT22
Beneficiary Name/ Nome del Beneficiario:	A.O. Ospedali Riuniti Marche Nord (AORMN)

CRO will provide payment to the Institution solely with funds received by Pfizer, in an amount as outlined in the attached Exhibit I. No payments will be made to the Institution until the following are completed: (1) execution of the Agreement, (2) submission of all regulatory documents to Pfizer and 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. If Institution fails to do so, CRO or Pfizer, in its sole discretion, may apply such unearned sums to payments otherwise due in connection with Institution's participation in another Pfizer study or may pursue other available remedies.	La CRO corrisponderà i pagamenti all'Istituto utilizzando esclusivamente i fondi ricevuti da Pfizer, in base agli importi definiti nell'Allegato I, escluso. Nessun pagamento sarà effettuato a favore dell'Istituto fintantoché non sarà portato a termine quanto segue: (1) esecuzione del presente Accordo, (2) inoltro di tutta la documentazione regolatoria a Pfizer e alla CRO, (3) approvazione da parte del CEI e (4) approvazione del centro da parte del Personale dello studio della CRO. Se l'Accordo viene risolto prima di aver ottenuto tutti i pagamenti, gli importi restanti devono essere immediatamente restituiti alla CRO. Se l'Istituto non ottempera a questo obbligo, la CRO o Pfizer, a propria esclusiva discrezione, potranno detrarre tali importi non ottenuti da pagamenti altrimenti dovuti in relazione alla partecipazione dell'Istituto a un altro studio Pfizer, o
---	---

56

PFIZER\_16PFZ0333 B1371019 ITA CRO PI Visani -Site no 1031-Final Version\_24JAN2019



	potranno ricorrere ad altri rimedi disponibili.
The Payee must provide full payment instructions and bank details in area above, in writing to CRO, before any payment can be made. The Payee is obliged to inform CRO, in writing, of any changes or required updates of payment instructions and/or bank details.	Prima che venga effettuato qualsiasi pagamento, il Beneficiario deve fornire per iscritto alla CRO istruzioni di pagamento ed estremi bancari completi nello spazio che precede. Il Beneficiario è tenuto a informare la CRO per iscritto di eventuali variazioni o aggiornamenti richiesti delle istruzioni di pagamento e/o degli estremi bancari.
<b>Per Subject Cost:</b> 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 made on a quarterly basis within 45 days of receipt of invoice for completed visits as confirmed by Study Data received by Pfizer and CRO and as approved by the CRO Study team as long as the site is in compliance with the Protocol and the terms of this Agreement.	<b>Costo per soggetto:</b> Il costo per soggetto si basa sul completamento di tutte le visite e procedure in conformità alle Specifiche dello studio definite nel Protocollo. I pagamenti saranno corrisposti su base trimestrale entro 45 giorni dal ricevimento della fattura per le visite completate, come confermato dai Dati dello studio ricevuti da Pfizer e dalla CRO e approvati dal Personale dello studio della CRO, a condizione che il centro riadatti conforme al Protocollo e ai termini del presente Accordo.
<b>Other Study-Level Costs and Additional Treatment-Related Costs:</b> In addition to the per-subject costs, CRO will pay Institution for the other Study-level costs and additional treatment-related costs that are pre-approved by CRO, as set forth in Exhibit I. To request payment of these costs, Institution will remit itemized invoices to CRO, on Institution letterhead, and including submission of any back-up documentation or receipts for pass-through expenses. Any non-procedural pass-through expenses will be invoiced to CRO only in the amount actually incurred, up to the maximum amounts shown in Exhibit I, with no mark-up in cost. Any costs designated as invoiceable in Exhibit I should be invoiced to CRO at the visits or time points specified therein and not submitted to third party payors.	<b>Ulteriori costi correlati allo studio e costi aggiuntivi correlati al trattamento:</b> In aggiunta ai costi per soggetto, la CRO rimborserà all'Istituto ulteriori costi correlati allo studio e costi aggiuntivi correlati al trattamento che siano stati approvati preventivamente dalla CRO, come definito nell'Allegato I. Per richiedere il rimborso di tali costi, l'Istituto invierà alla CRO fatture dettagliate, su carta intestata dell'Istituto, includendo l'inoltro di qualsiasi eventuale documentazione di supporto, o ricevuta attestante spese aggiuntive. Tutte le spese aggiuntive non procedurali saranno fatturate alla CRO soltanto per gli importi effettivamente sostenuti, non oltre gli importi massimi riportati nell'Allegato I, senza alcuna maggiorazione dei costi. Qualunque costo indicato come fatturabile nell'Allegato I deve essere fatturato alla CRO al momento delle visite, o nei punti temporali ivi specificati, e non deve essere inoltrato a pagatori terzi.

57

PFIZER\_16PFZ0333\_B1371019\_ITA\_CRO PI Visum -Site no 1031-Final Version\_24JAN2019

<b>Final Payment:</b> Twenty percent (20%) of each payment will be withheld at the time of payment. This 20% 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 for enrolled subjects by Pfizer and/or 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) Pfizer and/or CRO's verification that all Study Data has been collected, recorded and submitted, and (iv) resolution of all outstanding queries, and the return of any Pfizer, CRO, or vendor-provided Equipment requested by Pfizer and/or CRO. <u>Final reconciliation of amounts owed will be completed within sixty (60) days of Study Site closure, unless an extension of time is mandated by applicable law or regulation.</u>	<b>Pagamento finale:</b> Il venti per cento (20%) di ciascun pagamento sarà trattenuto al momento del pagamento. Tale trattenuta del 20% sarà poi versata come parte dell'importo stabilito per il pagamento finale. Il pagamento finale sarà corrisposto in seguito alla revisione finale e all'accettazione da parte di Pfizer e/o della CRO di tutti i Dati dello studio per i soggetti arruolati, al completamento da parte dello Sperimentatore principale di tutte le questioni amministrative richieste, incluse, a titolo esemplificativo e non esaustivo, (i) il completamento di tutte le visite dei Soggetti dello studio, (ii) lo svolgimento da parte dello Sperimentatore principale e del Personale dello studio di tutte le procedure richieste dal Protocollo, (iii) la verifica da parte di Pfizer e/o della CRO per confermare che tutti i dati dello Studio sono stati raccolti, registrati e inviati, e (iv) la risoluzione di tutte le questioni aperte e la restituzione di tutte le attrezzature fornite da Pfizer, dalla CRO o altro fornitore, come richiesto da Pfizer e/o dalla CRO. <u>La riconciliazione finale degli importi dovuti deve essere completata entro sessanta (60) giorni dalla chiusura del Centro dello studio, a meno che non sia stata accordata una proroga ai sensi della legge o delle normative applicabili.</u>
<b>No Payment:</b> CRO will not pay Institution 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.	<b>Pagamenti non dovuti:</b> La CRO non corrisponderà all'Istituto pagamenti per Soggetti dello studio il cui arruolamento nello Studio non rispetti i criteri di idoneità stabiliti dal Protocollo, o per i quali non è possibile analizzare i Dati dello studio a causa di deviazioni dal Protocollo, mancanza di documentazione appropriata o schede di raccolta dati (Case Report Form, CRF) incomplete, inesatte o non verificabili.
<b>Investigational Drug:</b> Per this Agreement, Pfizer or CRO will provide the Pfizer Drug. The following additional Protocol-required drugs will be provided at no charge or Pfizer will cover the costs of as indicated below:	<b>Farmaco sperimentale:</b> Ai sensi del presente Accordo, Pfizer, oppure la CRO fornirà il Farmaco Pfizer. I seguenti farmaci aggiuntivi previsti dal Protocollo saranno forniti gratuitamente oppure Pfizer ne coprirà i costi, come indicato di seguito:

58

PFIZER\_16PFZ0333\_B1371019\_ITA\_CRO PI Visum -Site no 1031-Final Version\_24JAN2019

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glasdegib/Placebo – provided to site by Pfizer</li> <li>• Vidaza – provided to sites</li> <li>• Cytarabine (liquid) and Daunorubicin (powder) – provided to sites</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glasdegib/Placebo – fornito da Pfizer al centro</li> <li>• Vidaza – fornito ai centri</li> <li>• Citarabina (liquido) e daunorubicina (in polvere) – forniti ai centri</li> </ul>
<p><b>Standard of Care:</b> Compensation for all Protocol-required activities to be performed by Institution as included in the budget, except for any services indicated as constituting Standard of Care ("SOC") in Exhibit 1. "Standard of Care" is defined to include any medically necessary treatments, procedures or tests, administered in a way consistent with good medical practice that would be expected to be performed even if the subject were not participating in the Study. Study subjects or their health care insurers are responsible for the costs of SOC services. In its sole discretion, Pfizer will consider covering the costs of such SOC services, via CRO, for (i) participants who are both uninsured and indigent, or (ii) in extraordinary circumstances.</p>	<p><b>Standard di cura:</b> Le indennità per le attività richieste dal Protocollo da eseguirsi a cura dell'Istituto sono incluse nel budget, fatta eccezione per quei servizi che sono indicati come parte integrante degli Standard di cura (Standard of Care, "SOC"), nell'Allegato 1. Nella definizione di "Standard di cura" si includono tutti i trattamenti medici necessari, le procedure o gli esami, somministrati conformemente alla buona pratica medica, che ci si aspetterebbe fossero praticati anche se il soggetto non partecipasse allo Studio. I Soggetti dello studio o i loro assicuratori sanitari sono responsabili per i costi dei servizi SOC. A propria esclusiva discrezione, Pfizer prenderà in considerazione la copertura dei costi di tali servizi SOC, attraverso la CRO, per (i) quei partecipanti che siano al contempo non assicurati e indigenti, oppure (ii) che si trovino in circostanze straordinarie.</p>
<p><b>Screen Failures:</b> A "Screen Failure" is a consented subject who fails to meet the screening visit criteria and is thus not eligible for enrollment into the Study. Screen Failures will be reimbursed as outlined in Exhibit 1 and must be invoiced for payment.</p>	<p><b>Mancati superamenti dello screening:</b> Viene definito un "Mancato superamento dello screening" un soggetto che non soddisfa i criteri della visita di screening e che pertanto non risulta idoneo all'arruolamento nello Studio. I Mancati superamenti dello screening saranno rimborsati come illustrato nell'Allegato 1 e devono essere fatturati per il pagamento.</p>
<p><b>Archiving Fee:</b> Upon study close-out, CRO will pay an Archiving fee to reimburse the Site for storage of documentation connected with clinical trial for the period agreed in this agreement.</p>	<p><b>Oneri di archiviazione:</b> Alla chiusura dello Studio, la CRO corrisponderà un onere di archiviazione per rimborsare il Centro per la conservazione della documentazione correlata alla sperimentazione clinica per</p>

59

	il periodo concordato nel presente Accordo.
<p><b>Patient Travel Expenses:</b> For the Subjects involved in the Trial who fulfill the conditions stipulated in attachment 2, chapter 6.1.2.8. "financial agreements" of the D.M. (Decreto Ministeriale [Ministerial Decree]) of 21/12/2007, the CRO on behalf of Pfizer will provide the financial coverage of the expense items listed herein and incurred by the same (hereinafter, "Reimbursement"). The Reimbursement will be issued directly by Institution to the Trial subjects. Institution/Investigator will maintain appropriate records to document all payments made to subjects for Reimbursement. The Reimbursement will be performed according to the terms indicated below.</p>	<p><b>Spese di viaggio del paziente:</b> Per i pazienti coinvolti nella Sperimentazione per i quali ricorrono le condizioni di cui all'allegato 2, capitolo 6.1.2.8 "accordi finanziari" del D.M. 21/12/2007, la CRO per conto di Pfizer provvederà alla copertura economica delle voci di spesa qui dettagliate e dagli stessi sostenute (di seguito, "Rimborso"). Il Rimborso sarà pagato direttamente dall'Azienda ai Soggetti in Studio. L'Azienda/lo Sperimentatore manterrà appropriata documentazione a suffragio dei pagamenti di tale Rimborso effettuati ai soggetti. Il Rimborso avverrà secondo le modalità di seguito indicate.</p>
<p>The Reimbursement applies to each Subject enrolled into the Study and to one (1) possible caregiver.</p>	<p>Il Rimborso è applicabile per ciascun Soggetto arruolato nello Studio inoltre per un (1) eventuale accompagnatore.</p>
<p>Such Reimbursement shall only be recognized upon provision of adequate supporting documentation related to the expenses effectively incurred (e.g. simple receipts, full receipts for tax purposes or invoices) and directly linked to Subjects' entering the Site.</p>	<p>Tale Rimborso potrà essere riconosciuto solo a fronte di presentazione di adeguati giustificativi delle spese effettivamente sostenute (ad es. scontrini, ricevute fiscali o fatture) e direttamente correlate agli accessi effettuati presso il Centro.</p>
<p>The Principal Investigator, together with the Institution's relevant Office, shall verify that the collected supporting documentation comply with this procedure.</p>	<p>Lo Sperimentatore Responsabile, insieme all'Ufficio competente dell'Azienda, controllerà la congruità dei giustificativi raccolti con la presente procedura.</p>
<p>CRO/Pfizer will not reimburse any request outside of the ones indicated in this Section, unless previously approved by CRO/Pfizer in writing.</p>	<p>Non verranno liquidate richieste di Rimborso al di fuori di quelle indicate nella presente Sezione, a meno di approvazione preventiva da parte della CRO/Pfizer per iscritto.</p>
<p>Invoices will need to include details of the</p>	

60

Reimbursement (e.g. which mean of transportation has been used, whether the Subject travelled alone or accompanied by a caregiver, etc.), without any indication of Subject personal data.			Nelle fatture dovranno essere indicati i dettagli del Rimborso (ad es. quale mezzo di trasporto è stato utilizzato, se il Soggetto viaggiava da solo od accompagnato, etc.), senza indicazione alcuna dei dati personali del Soggetto.		
Item	Amount (maximum)	Occurrence	Elemento	Importo (massimo)	Frequenza
Train transportation (< 500km)	€ 150,00	Per persona/one route	Trasporto su rotata (< 500km)	€ 150,00	Per persona/per tratta
Train (> 500km)	€ 230,00	Per persona/one route	Trasporto su rotata (> 500km)	€ 230,00	Per persona/per tratta
Flight transportation	€ 300,00	Per persona/one route	Trasporto aereo	€ 300,00	Per persona/per tratta
Resident	€ 25,00	Per person	Colazione	€ 25,00	Per persona
Lunch	€ 30,00	Per person	Pranzo	€ 30,00	Per persona
Dinner	€ 40,00	Per person	Cena	€ 40,00	Per persona
Kilometer rate	€ 0,40	Per kilometer	Importo a chilometro (per trasporti in automobile)	€ 0,40	Per chilometro percorso
Hotel overnight accommodation	€ 230,00	Per Vista (if applicable) It includes accommodation for both the Subject and one or both caregivers (as applicable)	Pernottamento in Hotel	€ 230,00 (se applicabile)	Per Vista (Se applicabile) Include pernottamento sia per il Soggetto che per uno o entrambi gli accompagnatori (se applicabile)
Car journeys: Mileage allowance for the use of one's own car shall be paid as indicated in the above included costs grid			Viaggi in auto: Il Rimborso chilometrico con utilizzo di auto propria avverrà come previsto nella tabella costi di cui sopra.		
Any cost related to items not specified in this Section will					

61

PFIZER 16PFZ0333 B1371019 ITA CRO PI Visam -Site no 1031-Final Version\_24JAN2019

not be reimbursed.	Tutti i costi relativi alle voci sopra non specificate nella presente Sezione non verranno rimborsati.
Any request for Reimbursement higher than the amounts mentioned above must be previously authorized by the CRO/Pfizer. The Subject will make every effort to book flights and train tickets, hotels etc. at the lowest rate possible.	Qualsiasi richiesta di Rimborso superiore agli importi di cui sopra dovrà essere preventivamente autorizzata dalla CRO/Pfizer. Il Soggetto farà il possibile per prenotare i biglietti aerei e di treno, gli alberghi, etc. più economici possibile.
<b>IRB/IEC Fees:</b> Local IRB/IEC fees for initial review, as well as subsequent, pre-approved local IRB fees should be invoiced to the address below in accordance with the "Other Study-Level Costs and Additional Treatment-Related Costs" section above. Central IRB/IEC fees will be paid directly by Pfizer unless otherwise specified herein.	<b>Oneri per il CEI:</b> Gli oneri per il CEI locale per la revisione iniziale, così come gli oneri pre-approvati successivi per il CEI locale devono essere fatturati all'indirizzo riportato di seguito conformemente alla sezione di cui sopra "Ulteriori costi correlati allo studio e costi aggiuntivi correlati al trattamento". Gli oneri per il CEI centrale saranno sostenuti direttamente da Pfizer, salvo se diversamente specificato nel presente documento.
<b>Invoices &amp; Payments:</b> Send invoices to:	<b>Fatture e pagamenti:</b> Inviare le fatture a:
PfizergrantsandPayments@syneoshealth.com	PfizergrantsandPayments@syneoshealth.com
Please indicate following on the Subject line:	Si prega di riportare quanto segue nell'Oggetto:
Sponsor name: Study Protocol B1371019, Project code #16PFZ0333 and PI name	Nome dello Sponsor, Protocollo dello studio (B1371019, N. codice del progetto 16PFZ0333 e nome dello SP
Correspondence should be addressed to the mailbox below:	La corrispondenza dovrà essere indirizzata alla casella postale di seguito:
Email:	E-mail:

62

PFIZER 16PFZ0333 B1371019 ITA CRO PI Visam -Site no 1031-Final Version\_24JAN2019



PfizergrantsandPayments@syneoshealth.com	PfizergrantsandPayments@syneoshealth.com
Please indicate following on the Subject line	Si prega di riportare quanto segue nell'Oggetto:
Sponsor name, Study Protocol B1371019, Project code #16PFZ0333 and PI name	Nome dello Sponsor, Protocollo dello studio B1371019, N. codice del progetto 16PFZ0333 e nome dello Sperimentatore
Invoices should not be submitted until approval has been received from CRO and/or Pfizer 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.	Le fatture non dovranno essere inoltrate fino a che non sia stata ricevuta approvazione da parte della CRO e/o di Pfizer dell'avvio all'arruolamento. Le fatture non saranno pagate fino a quel momento. Se verranno ricevute fatture prima dell'approvazione dell'avvio all'arruolamento, queste non saranno elaborate e il pagamento sarà ritardato.
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.	Per qualunque costo non contemplato nell'Allegato 1, si prega di non inoltrare fatture finché non siano stati ricevuti una lettera di modifica del budget o un emendamento del contratto. Per velocizzare il pagamento, tali fatture potranno essere accompagnate da una copia di tale emendamento.
The following information must be included on all invoices for payments to be processed:	Affinché i pagamenti vengano elaborati, tutte le fatture dovranno contenere le seguenti informazioni:
• Invoice number	• Numero di fattura
• Invoice date	• Data della fattura
• Dollar amount of invoice	• Importo in dollari della fattura
• Principal Investigator Name	• Nome dello Sperimentatore principale
• Institution Name	• Nome dell'Istituto
• Protocol Number	• Numero di Protocollo
• Subproject Number	• Numero di sotto-progetto

63

PFIZER 16PFZ0333 B1371019 ITA CRO PI Visum - Site no 1031-Final Version\_24JAN2019

• Subject identification number	• Numero di identificazione del soggetto
• A visit identifier (i.e. Cycle 1, Day 1) for when the procedure occurred (if applicable)	• Un identificativo della visita (ad es. Ciclo 1, Giorno 1) che indichi quando è stata eseguita la procedura (se pertinente)
• Date of event (visit or procedure as applicable)	• Data dell'evento (visita o procedura, se pertinente)
• The cost per Exhibit 1	• Il costo secondo l'Allegato 1
All sums stated in Exhibit 1 shall be exclusive of Value Added or an equivalent sales tax ("VAT").	Tutti gli importi dichiarati nell'Allegato 1 saranno al netto dell'imposta sul valore aggiunto o di altra imposta equivalente sulle vendite ("IVA").
Only in the following limited circumstances shall VAT be added to any sums stated in Exhibit 1:	Soltanto nelle limitate circostanze di seguito l'IVA sarà aggiunta a tutti gli importi elencati nell'Allegato 1.
1. Where the Institution is registered for VAT in the local country and is legally obliged to charge CRO local VAT in respect of the services provide to CRO.	1. Laddove l'Istituto sia soggetto a IVA nel Paese locale e sia obbligato per legge ad addebitare alla CRO l'IVA locale in merito ai servizi forniti alla CRO;
2. Where the Institution has listed its VAT number below; and	2. Laddove l'Istituto abbia riportato il proprio numero di Partita IVA di seguito; e
3. Upon receipt of a valid VAT invoice	3. In caso di ricezione di valida fattura con IVA.
4. Where the Institution has the option to apply the "reverse charge mechanism" and fails to do so they shall not be regarded as legally obliged to charge local VAT for the purposes of point 1 above in this section.	4. Se l'Istituto ha la facoltà di applicare il meccanismo di inversione contabile e omette di farlo, non sarà considerato obbligato per legge a imporre l'IVA locale per le finalità specificate al punto 1 precedente di questa sezione.
Institution VAT Number: 02432930416	Numero di Partita IVA dell'Istituto: 02432930416
<b>Taxes:</b> Any consideration payable under this Agreement will be exclusive of local VAT since these services fall under Art. 44 of the Council Directive EC 2006/112/EC. In the case, where this territorial rule would not be applicable, the normal standard VAT rules or any similar	<b>Imposte:</b> Qualsiasi corrispettivo da pagarsi ai sensi del presente Accordo non includerà l'IVA locale, in quanto tali servizi ricadono nell'ambito di applicazione dell'art. 44 della direttiva del Consiglio europeo 2006/112/CE. Nel caso in cui questa norma territoriale non sia applicabile,

64

PFIZER 16PFZ0333 B1371019 ITA CRO PI Visum - Site no 1031-Final Version\_24JAN2019

sales tax rule will be applied. In case any other services or goods are subject to VAT, a valid VAT invoice must be issued by the supplier to the recipient in respect of the transaction covered by the consideration. If VAT is charged in error, it will be refunded upon receipt of a refund from the relevant tax authorities either by way of an actual refund or by way of adjustment of the relevant VAT return. If VAT is not charged but subsequently it is found that it should have been charged or VAT is assessed by the relevant tax authorities as being due on the consideration, the VAT due upon said consideration will be paid upon presentation of a valid VAT invoice.	saranno applicate le consuete norme standard per l'IVA o qualsiasi norma analoga riguardante le imposte sulle vendite. Nel caso in cui altri servizi o beni siano soggetti all'IVA, il fornitore deve emettere regolare fattura con IVA al ricevente per la transazione oggetto del corrispettivo. Qualora l'IVA fosse stata addebitata per errore, sarà rimborsata al ricevimento di un rimborso da parte delle relative autorità fiscali, a mezzo di un effettivo rimborso o di rettifica della relativa dichiarazione IVA. Qualora l'IVA non fosse stata addebitata, ma successivamente fosse riconosciuto che avrebbe dovuto essere addebitata o le relative autorità fiscali ritenessero che l'IVA avrebbe dovuto essere pagata sul corrispettivo, allora l'IVA dovuta su detto corrispettivo sarà pagata su presentazione di una regolare fattura con IVA.
Failure to include this required information on all invoices will result in delayed payment.	La mancata inclusione di tali informazioni richieste su tutte le fatture determinerà un ritardo nel pagamento.
<b>Refunds:</b>	<b>Rimborsi:</b>
Send refunds to:	Inviare i rimborsi a:
Attn: Grants Syneos Health IVH UK Limited	Attn: Grants Syneos Health IVH UK Limited
Farnborough Business Park, 1 Pinehurst Road, Farnborough, Hampshire, GU14 7BF Regno Unito	Farnborough Business Park, 1 Pinehurst Road, Farnborough, Hampshire, GU14 7BF Regno Unito
Farnborough, Hampshire, GU14 7BF UK (16PF-20533)	Farnborough, Hampshire, GU14 7BF Regno Unito (16PF-20533)
<b>Additional Testing, Treatment or Procedures</b> Institution 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, unless such additional testing, treatment or procedures	<b>Esami, trattamenti o procedure aggiuntivi</b> L'Istituto non riceverà alcun rimborso per esami, trattamenti o procedure aggiuntivi non richiesti dal Protocollo o non specificati nell'Accordo, o nel presente Allegato A, a meno che tali esami, trattamenti o procedure aggiuntivi

65

PFIZER\_16PFZ0333\_B1371019\_ITA\_CRO\_Pi\_Visura - Site no 1031-Final Version\_24JAN2019

are pre-approved by CRO and/or Pfizer.	siano pre-approvati dalla CRO e/o da Pfizer.
<b>Amendments</b> The following Study budget changes must be documented by a modification letter signed by Pfizer and/or 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.	<b>Emendamenti</b> Le seguenti modifiche al budget dello studio devono essere documentate in una lettera di modifica firmata da Pfizer e/o dalla CRO: (1) aumenti del budget totale dello Studio, con o senza modifica del programma dei pagamenti, oppure (2) modifica del budget totale dello studio.

66

PFIZER\_16PFZ0333\_B1371019\_ITA\_CRO\_Pi\_Visura - Site no 1031-Final Version\_24JAN2019















Other Study Level Costs	Additional Procedures Not included in the Per Subject Cost (Procedures not tied to a specific visit)		
	Procedure	Comments	Cost
	Central IRB Fees	To be paid directly	
	Local IRB/EC Fees - Initial Review		
	Local IRB/EC Fees - Amendment		
	Local IRB/EC Fees - Annual Review		
	Pharmacy start-up fee		830.00
	Admin start-up fee		1 520.00
	Advertising		2 135.00
	Preparation of drug	For each preparation of drug	25.00
	Record Archiving per year		278.00
	Screen Fails	1. Cost reflects V1 with 25% reduction, no overhead paid. <b>Max 10</b>	471.00
	Second Induction-Option 1		6 305.91
	Second Induction-Option 2		7 364.85
	Following Consolidation- Additional Cycles		414.03
	Additional Post Treatment Follow-Up Visits		199.80
	Additional Long -Term Follow-Up Activity Log Telephone Calls		85.47
	Follow-Up Visits	Applicable to patients experiencing toxicity following	65.49

77

PFIZER\_16PFZ0333 B1371019 ITA CRO PI Visani -Site no 1031-Final Version\_24JAN2019

Urinalysis	To be invoiced as clinically indicated.	4,44
Coagulation	To be invoiced as clinically indicated.	8,88
	To be invoiced for patients of childbearing potential as per request of IRB/EC or if required by local regulations, if one menstrual cycle is missed or when potential pregnancy is suspected during active treatment or as clinically indicated.	
Serum Pregnancy Test		23,31
	To be invoiced for patients of childbearing potential as per request of IRB/EC or if required by local regulations, if one menstrual cycle is missed or when potential pregnancy is suspected during active treatment or as clinically indicated.	
Urine Pregnancy Test		15,54
	To be performed prior to to Induction Cycle 2 as applicable, if signs of cardiac activity and as clinically indicated thereafter.	
Echocardiogram		374,07
	To be performed prior to to Induction Cycle 2 as applicable, if signs of cardiac activity and as clinically indicated thereafter.	
MUGA		473,97
Bone Marrow Aspirate	To be invoiced as clinically indicated.	164,28
Bone Marrow Biopsy	To be invoiced as clinically indicated.	254,19
Bone Marrow Sample- Local Analysis	To be invoiced as clinically indicated.	108,78
Bone Marrow Sample-Processing and Shipping of Specimen to Central Lab	To be invoiced as clinically indicated.	14,43

78

PFIZER\_16PFZ0333 B1371019 ITA CRO PI Visani -Site no 1031-Final Version\_24JAN2019

AST	To be performed if potential Hy's Law cases are suspected.	13.32
ALT	To be performed if potential Hy's Law cases are suspected.	13.32
Albumin	To be performed if potential Hy's Law cases are suspected.	7.77
Creatinine Kinase	To be performed if potential Hy's Law cases are suspected.	9.99
Total Bilirubin	To be performed if potential Hy's Law cases are suspected.	7.77
Direct and Indirect Bilirubin	To be performed if potential Hy's Law cases are suspected.	6.66
GGT	To be performed if potential Hy's Law cases are suspected.	9.99
PT/INR	To be performed if potential Hy's Law cases are suspected.	8.88
Alkaline Phosphatase	To be performed if potential Hy's Law cases are suspected.	8.88
Patient Reported Outcomes	To be invoiced on First Day of Conditioning, Transplant Day and every month until subject resumes glasdegib.	19.98
Study Coordinator Fee	Applicable during transplant period for AE/SAE collection. Cost reflects hourly rate.	31.00
FLT3	To be performed if clinically indicated. To see if the patient is FLT3+ or not and hence eligible or not for the glasdegib study will avoid potentially w/d patients from the glasdegib study around day 7.	339.00

**Non-Intensive  
Chemotherapy**

COMPOUND :	PF-3449913	AMENDMENT :	3
STUDY NUMBER :	81371919	ARM/COHORT :	Non-Intensive Chemotherapy
TITLE :	A RANDOMIZED (1:1), DOUBLE-BLIND, MULTI-CENTER, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING INTENSIVE CHEMOTHERAPY WITH OR WITHOUT GLASDEGIB (PF-3449913) OR ADJUNCTIVE ADU WITH OR WITHOUT GLASDEGIB IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED ACUTE MYELOID LEUKEMIA		
COUNTRY/Currency :	Italy - EUR		
OVERHEAD :	11.0%		

DESCRIPTION OF COST	Comments	Frequency of Procedure		
		COST	Total Number of times a procedure occurs based on PSC structure	Total PSC
<b>Per Subject Cost</b>				
Intensive Chem/Medic 14Days		88.00	1.0	88
Plasma (base)Blood		52.00	1.0	52
Plasma LeukocyteEDCG		62.00	7.0	434
Transfusing		21.00	6.0	126
Blood Chemistry		46.00	7.0	322
Concave		4.00	1.0	4
Coagulation		8.00	1.0	8
Ureaeze 12 Level EDG		86.00	15.0	1290
Patient Reported Outcomes	Includes MCG, AQLQ/MS, EO-SD, SL, PDR, PSC, PRR-GT/NE	18.00	9.0	162
PK Sampling for Glasdegib		20.00	9.0	180
Central Lab (Lab, Process, Shipment)	Includes blood for soluble factors, urine sample for genetic copynumber, barcoded biopsies, urine blood for SNP assessment and molecular profiling	32.00	3.0	96
Study Coordinator Fee	Includes patient registration, drug compliance, adverse event monitoring, adverse pharmacovigilance notifications, monitoring of red blood cell and platelet transfusions, disease progression post treatment, new anti cancer therapies since discontinuation of study treatment, survival follow up telephone contact	31.00	125.0	3875
Admin Data Entry		38.00	11.0	418
Overnight patient Stay		802.00	30.0	24060
			PSC Subtotal	25,962.00
			PSC Subtotal with Overhead	28,851.02





Additional Procedures that may not apply to all Patients		COST		Total Number of times a procedure may occur	Total Potential PBC
<b>Additional Treatment Related Costs</b>	Physical Exam(SOG)	To be obtained at EOT if not completed in the last week	82.00	1.0	82
	Central Lab (Cobalt, Process, Shipment)	To be obtained at EOT if not completed in the last week	32.00	1.0	32
	Patient Reported Outcomes	To be obtained at EOT if not completed in the last week	16.00	1.0	16
	Hematology	To be performed on CD19 if screening measurement was not performed within 2 days prior and/or at EOT if not completed in the last week	21.00	2.0	42
	Blood Chemistry	To be performed on CD19 if screening measurement was not performed within 2 days prior and/or at EOT if not completed in the last week	40.00	2.0	80
	Sexual Pregnancy Test	Applicable to patients of childbearing potential	21.00	7.0	147
	Urine Pregnancy Test	Applicable to patients of childbearing potential	14.00	7.0	98
	Thyroid 12-Lead ECG	To be obtained at EOT if not completed in the last week	85.00	1.0	85
	Azathioprine IV infusion	AZI to be administered by either IV infusion or subcutaneous injection. AZI to be administered by either IV infusion or subcutaneous injection	200.00	35.0	7000
	Azathioprine Subcutaneous Injection		57.00	35.0	2000
	Bone Marrow Biopsy	Bone Marrow Biopsy Performed: To be performed at Screening if not performed within the previous 28 days	229.00	1.0	229
	Bone Marrow Aspiration	Bone Marrow Aspiration Resumed: To be performed at Screening if not performed within the previous 28 days	148.00	1.0	148
	Bone Marrow Sample - Local Analysis	To be performed at Screening if not performed within the previous 28 days	90.00	1.0	90
	Bone Marrow Sample - Processing and Shipping to Central Lab	To be performed at Screening if not performed within the previous 28 days includes samples for genetics, MRD and transcriptase testing	13.00	1.0	13
<b>Summary Costs</b>					
Per Subject Cost Subtotal				25,952.00	
Additional Cost Subtotal				10,534.00	
Subtotal				36,486.00	
Overhead				4,217.82	
<b>INVESTIGATOR COST PER SUBJECT with Overhead</b>				<b>40,703.82</b>	

F	Researching	F	C101	F	C102	F	C103	F	C104	F	C105	F	C106	F	C107	F	C108	F	C109	F	C110	F	C111	F	C112							
1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
1.00	21.00	1.00	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
1.00	32.00	1.00	14.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
1.00	16.00	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
1.00	40.00	1.00	200.00	1.00	300.00	1.00	200.00	1.00	200.00	1.00	200.00	1.00	200.00	1.00	200.00	1.00	200.00	1.00	200.00	1.00	200.00	1.00	200.00	1.00	200.00	1.00	200.00	1.00	200.00	1.00	200.00	1.00
1.00	21.00	7.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
1.00	14.00	7.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
1.00	85.00	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
1.00	200.00	35.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
1.00	57.00	35.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
1.00	229.00	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
1.00	148.00	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
1.00	90.00	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
1.00	13.00	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
1.00	25,952.00		10,534.00		36,486.00		4,217.82		40,703.82																							







Coagulation	To be invoiced as clinically indicated.	8,88
Serum Pregnancy Test	To be invoiced for patients of childbearing potential as per request of IRB/EC or if required by local regulations, if one menstrual cycle is missed or when potential pregnancy is suspected during active treatment or as clinically indicated.	23,31
Urine Pregnancy Test	To be invoiced for patients of childbearing potential as per request of IRB/EC or if required by local regulations, if one menstrual cycle is missed or when potential pregnancy is suspected during active treatment or as clinically indicated.	15,54
Bone Marrow Biopsy	To be invoiced as clinically indicated.	254,19
Bone Marrow Aspirate	To be invoiced as clinically indicated.	164,26
Bone Marrow Sample-Local Analysis	To be invoiced as clinically indicated.	108,78
Bone Marrow Sample-Processing and Shipping of Specimen to Central Lab	To be invoiced as clinically indicated.	14,43
AST	To be performed if potential Hy's Law cases are suspected.	13,32
ALT	To be performed if potential Hy's Law cases are suspected.	13,32
Albumin	To be performed if potential Hy's Law cases are suspected.	7,77
Creatinine Kinase	To be performed if potential Hy's Law cases are suspected.	9,99
Total Bilirubin	To be performed if potential Hy's Law cases are suspected.	7,77
Direct and Indirect Bilirubin	To be performed if potential Hy's Law cases are suspected.	8,66
GGT	To be performed if potential Hy's Law cases are suspected.	9,99
PT/INR	To be performed if potential Hy's Law cases are suspected.	8,88
Alkaline Phosphatase	To be performed if potential Hy's Law cases are suspected.	8,88

89

Attachment B

## EQUIPMENT AND MATERIALS

Pfizer-Provided Equipment and MaterialsPfizer-Provided Equipment

CRO or Pfizer will provide the equipment identified below ("Pfizer Equipment") for use by Institution in the conduct or reporting of the Study. *NONE*

Pfizer-Provided Materials

CRO or Pfizer will provide the Pfizer-owned or licensed proprietary materials identified below ("Pfizer Materials") for use by Institution in the conduct or reporting of the Study.

Pfizer Materials Supplied: *NONE*

Vendor-Provided Equipment or Materials

CRO or Pfizer will arrange for a vendor to provide the following equipment or proprietary materials ("Vendor Property") for use in this Study:

* N°	Equipment	Estimated Original Value	Estimated Depreciated Value at Study Completion
1	HP ElitePad	632,00	0,00

Allegato B

## ATTREZZATURE E MATERIALI

Attrezzature e materiali forniti da Pfizer

Attrezzature fornite da Pfizer

La CRO o Pfizer forniranno le attrezzature di seguito identificate ("Attrezzature Pfizer") per l'utilizzo da parte dell'Istituto nelle attività di conduzione o di stesura dei report dello Studio: *NESSUNO*

Materiali forniti da Pfizer

La CRO o Pfizer forniranno all'Istituto i materiali di proprietà di Pfizer o concessi in licenza di seguito identificati ("Materiali Pfizer") per l'utilizzo nella conduzione dello Studio o nella stesura dei report dello Studio.

Materiali forniti da Pfizer: *NESSUNO*

Attrezzature o Materiali forniti da rivenditori

La CRO o Pfizer faranno in modo che un rivenditore fornisca le seguenti attrezzature o materiali proprietari ("Proprietà del rivenditore") per l'utilizzo in questo Studio:

N°	Attrezzatura	Valore originale Stimato	Valore stimato a Completamento dello studio
1	HP ElitePad 1000 G2 Tablet	632,00	0,00

90

	1000 G2 Tablet		
1	HP ElitePad Docking Station	44,87	0,00
1	Apple iPad A1458	495,00	81,58 (after 2 years)
1	Apple iPad A1459 (wifi + 3G)	495,00	81,58 (after 2 years)

1	HP ElitePad Docking Station	44,87	0,00
1	Apple iPad A1458	495,00	81,58 (after 2 years)
1	Apple iPad A1459 (wifi + 3G)	495,00	81,58 (after 2 years)

#### Permitted Uses of Vendor Property

Institution will use Vendor Property only for purposes of this Study. *[Alternatively, specify permitted uses.]*

#### Disposition of Vendor Property

The vendor will determine the disposition of Vendor Property after completion of Study conduct.

#### Ownership, Responsibilities, and Liability

**Ownership.** Pfizer Equipment and Pfizer Materials and Vendor Property are and remain the property of Pfizer, the vendor or the licensor, as the case may be.

**Responsibilities.** The party receiving and using them will bear the risk of loss or damage to Pfizer Equipment, Pfizer Materials and Vendor Property. If any Pfizer Equipment, Pfizer Materials, or Vendor Property must be replaced by Pfizer or vendor during Study conduct as the result of loss or damage by a party to this Agreement, Pfizer reserves the right to deduct, from future Study funding payments, the cost to CRO or Pfizer of the replacements.

#### Usi consentiti della Proprietà del rivenditore

L'Istituto userà la Proprietà del rivenditore solo per gli scopi di questo Studio. *[In alternativa, specificare usi consentiti].*

#### Eliminazione della Proprietà del rivenditore

Il rivenditore determinerà l'eliminazione della Proprietà del rivenditore dopo il completamento dello Studio.

#### Proprietà, competenze e responsabilità

**Proprietà.** Le Attrezzature e i Materiali Pfizer e di Proprietà del rivenditore sono e rimangono proprietà di Pfizer, del rivenditore o del licenziatario, a seconda dei casi.

**Competenze.** La parte che li riceve e utilizza si assume il rischio di perdita o danneggiamento di Attrezzature Pfizer, Materiali Pfizer e di proprietà del rivenditore. Se eventuali Attrezzature Pfizer, Materiali Pfizer o di proprietà del rivenditore dovessero essere sostituiti da Pfizer o dal rivenditore durante la conduzione dello Studio a seguito di perdita o danni provocati da una parte di questo Contratto, Pfizer si riserva il diritto di dedurre, da futuri pagamenti nel fondo dello studio, il

costo delle parti sostituite alla CRO o a Pfizer.

**Liability.** CRO and Pfizer has no liability for damages of any sort, including personal injury or property damage, resulting from the use of Pfizer Equipment or Pfizer Materials except to the extent that (1) such damages were caused by the negligence or willful misconduct of Pfizer, CRO or the vendor or (2) a personal injury constitutes a Research Injury to a Study Subject. In this context, "Research Injury" means any illness or injury (including death) arising out of or relating to any clinical intervention or procedure provided for or required by the Protocol to which the Study Subjects would not have been exposed but for their participation in the Study.

**Responsabilità.** La CRO e Pfizer non hanno alcuna responsabilità per danni di qualsiasi tipo, comprese le lesioni personali o danni alla proprietà, derivanti dall'uso di Attrezzature Pfizer o Materiali Pfizer, eccetto nella misura in cui (1) tali danni sono stati causati da negligenza o dolo di Pfizer, CRO o del rivenditore o (2) una lesione personale costituisca una Lesione correlata alla ricerca a un Soggetto in studio. In questo contesto, "Lesione correlata alla ricerca" indica qualsiasi malattia o lesione (compresa la morte) derivante da o in relazione a qualsiasi intervento o procedura clinica previsti o richiesti dal Protocollo ai quali i Soggetti in studio non sarebbero stati esposti se non avessero partecipato allo Studio.

91

92



## Attachment C

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

Pfizer has a longstanding policy forbidding bribery and corruption in the conduct of our business in the United States or abroad. Pfizer is committed to performing with integrity, and acting ethically and legally in accordance with all applicable laws and regulations. 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 (e.g., subcontractors), 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.

"Government Official" is broadly interpreted and means:

- (i) any elected or appointed Government Official (e.g., a legislator or a member of a Government ministry);
- (ii) any employee or individual acting for or on behalf of a Government Official, agency, or enterprise performing a governmental function or owned or controlled by, a Government (e.g., a healthcare professional employed by a Government hospital or researcher).

## Allegato C

**Principi internazionali antitangenti e anticorruzione di Pfizer**

Pfizer ha da tempo una politica aziendale che proibisce tangenti e corruzione nella conduzione delle nostre attività negli Stati Uniti e all'estero. Pfizer si impegna a lavorare con integrità e ad agire in modo etico e legale nel rispetto di tutte le leggi e normative applicabili. 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 (es., subappaltatori), 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 valore (direttamente o indirettamente) a un funzionario governativo quando il pagamento è inteso a influenzare un atto o una decisione di un funzionario per instaurare o mantenere rapporti d'affari.

Il termine "Funzionario governativo" è interpretato in senso lato e significa:

- (i) qualsiasi Funzionario governativo eletto o designato (ad es., un legislatore o un membro di un ministero governativo);
- (ii) qualsiasi dipendente o soggetto che agisca per conto di un Funzionario governativo, di un'agenzia di governo o di un'impresa che svolge una funzione governativa o è di proprietà o controllata da un governo (ad es., un professionista sanitario).

employed by a Government university);

- (iii) any political party officer, candidate for public office, officer, employee, or individual acting for or on behalf of a political party or candidate for public office;
- (iv) an employee or individual acting for or on behalf of a public international organization;
- (v) Any member of a royal family or member of the military; and
- (vi) Any individual otherwise categorized as a Government Official under law.

"Government" means 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".

The U.S. Foreign Corrupt Practices Act (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

impiegato da un ospedale governativo o un ricercatore impiegato da un'Università Statale);

- (iii) qualsiasi funzionario di partito politico, candidato a cariche politiche, funzionario, dipendente o soggetto che agisca per conto di un partito politico o di un candidato a cariche politiche;
- (iv) un dipendente o soggetto che agisca per conto di una organizzazione internazionale pubblica;
- (v) Qualsiasi membro di una famiglia reale o di un corpo militare; e
- (vi) Qualsiasi soggetto altrimenti categorizzato come Funzionario governativo ai sensi di legge.

Il termine "Governo" comprende 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".

Il Foreign Corrupt Practices Act ("FCPA") statunitense, vale a dire la legge sulla corruzione all'estero, proibisce di fare, promettere o autorizzare il pagamento o la donazione 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.

93

94

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:

- 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 make a 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 or offer any item or benefit to a Government Official, 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 to otherwise benefit Pfizer's business activities improperly.

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**

I Partner devono comunicare e rispettare i seguenti principi riguardo le loro interazioni con governi e funzionari governativi:

- 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 nulla 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.

In conducting their Pfizer-related activities, Business Associates, and those acting on their behalf in connection with work for Pfizer, must understand and comply with any local laws, regulations, or operating procedures (including requirements of Government entities such as Government-owned hospitals or research institutions) that impose limits, restrictions, or disclosure obligations on compensation, financial support, donations, or gifts that may be provided to Government Officials. 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 engaging in such interactions:

- Business Associates, and those acting on their behalf in connection with work for Pfizer, are not permitted to offer facilitation payments. A "facilitation payment" is a nominal 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.

nella conduzione delle attività correlate a Pfizer, i Partner, e chiunque agisca per loro conto in relazione al lavoro per Pfizer, devono comprendere e rispettare tutte 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) che impongono limiti, restrizioni o obblighi di divulgazione dietro compenso, sostegno finanziario, donazione od omaggio che venga eventualmente procurato a Funzionari governativi. 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 tali interazioni.

Ai 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 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.

### 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, providing expensive gifts, lavish hospitality, kickbacks, or investment opportunities in order 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.

### 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 a corrupt payment or provide anything of value to any person to influence 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 incentive in connection

### Corruzione commerciale

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 costosi o ospitalità sontuosa, tangenti o opportunità di investimento al fine di 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.

### 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 influenzarla nel garantire un vantaggio commerciale illegale 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

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 gift-giving 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](mailto:corporate.compliance@pfizer.com) or by phone at 1-212-733-3026.

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 allo scambio di doni.

### 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](mailto:corporate.compliance@pfizer.com) o per telefono al numero 1-212-733-3026.



**Attachment D  
PROTECTION OF PERSONAL DATA**

1. **Definitions:** Capitalized terms used in this Attachment D will have the meaning assigned to them in this Section 1 of Attachment D. All capitalized terms not otherwise defined in Attachment D will have the meaning assigned to them in the Agreement.

(a) "**Applicable Law**" means any applicable law, regulation, or other legal requirement applicable to the services provided under the Agreement.

(b) "**Controller**" will mean the entity that alone or jointly with others determines the purposes and means of the Processing of Personal Data.

(c) "**Data Security Breach**" means a breach of security leading to the accidental or unlawful destruction, loss, alteration, unauthorized disclosure of, or access to, Personal Data that has been transmitted, stored, or otherwise processed.

(d) "**Security Incident**" will mean (i) Data Security Breach; (ii) a security vulnerability that carries a material risk of compromising the confidentiality, integrity, or security of Personal Data; (iii) a violation of Applicable Law relating to the Processing of Personal Data under this Agreement; or (iv) any unauthorized acquisition, access or use of Personal Data that triggers a breach notification obligation under Applicable Law. A Security Incident will exclude the following:

- (i) any unintentional acquisition, access, or use of Personal Data by an employee or agent of Institution or Principal

**Allegato D  
PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI**

1. **Definizione:** I termini con la maiuscola usati nel presente Allegato D, recheranno il significato a loro attribuito alla Sezione 1 dell'Allegato D. Tutti i termini con la maiuscola non altrimenti specificati nell'Allegato D riceveranno il significato a loro attribuito nel Contratto.

(a) "**Normativa Vigente**" indica qualunque normativa vigente, regolamento, o altro requisito giuridico applicabile ai servizi erogati nell'ambito del presente Contratto.

(b) "**Titolare**" indicherà l'entità che da sola o congiuntamente con altri stabilisce gli scopi e i mezzi per il Trattamento dei Dati Personali.

(c) "**Violazione della Sicurezza dei Dati**" indica una violazione della sicurezza che conduce a distruzione, perdita alterazione, di natura accidentale o illecita, dei Dati Personali, o all'accesso ad essi e alla loro divulgazione non autorizzati, che sono stati trasmessi, conservati o in altro modo trattati.

(d) "**Incidente di sicurezza**" indicherà (i) la Violazione della Sicurezza dei Dati; (ii) la vulnerabilità di un sistema di sicurezza che comporta rischi concreti di compromissione della riservatezza, dell'integrità, o della sicurezza dei Dati Personali; (iii) una violazione della Normativa Vigente in materia di Trattamento dei Dati Personali nell'ambito del presente Contratto; o (iv) qualunque acquisizione, accesso, o uso non autorizzati dei Dati Personali, che innescano un obbligo di notifica di violazione ai sensi della Normativa Vigente. Un Incidente di Sicurezza non annovererà quanto segue:

- (i) qualunque acquisizione o uso di Dati Personali, o accesso ad essi, di natura non intenzionale da parte di un

Investigator if such acquisition, access, or use was made in good faith and does not result in further unauthorized or inappropriate Processing of Personal Data;

- (ii) any inadvertent disclosure by a person who is authorized to access Personal Data on behalf of Institution or Principal Investigator to another person who is authorized to access Personal Data on behalf of Institution or Principal Investigator, provided the information received as a result of such disclosure is not further used or disclosed in an unauthorized or inappropriate manner, or

- (iii) any loss or unauthorized acquisition of or access to encrypted Personal Data, provided the confidential process or key that is capable of compromising the security, confidentiality, or integrity of the encrypted Personal Data is not also subject to loss or unauthorized acquisition or access.

- (e) "**Personal Data**" has the meaning given by Applicable Law and includes, without limitation, any information (regardless of the medium and whether alone or in combination with other available information) that identifies or relates to an identified or identifiable natural person. Key-coded data are considered Personal Data even if the holder of those data does not have access to the key that links the data to the identity of an individual. Personal Data collected in association with the Study will include Pfizer Representative Personal Data as well as Personal Data relating to the Principal Investigator, sub-investigators, research staff, third parties, and Study Subjects.

impiegato o di un agente dell'Istituto o dello Sperimentatore Principale, se tale acquisizione, accesso o uso sono avvenuti in buona fede e non determinano un Trattamento ulteriore non autorizzato o inappropriato dei Dati Personali;

- (ii) qualunque divulgazione involontaria da parte di una persona che è autorizzata ad accedere ai Dati Personali per conto dell'Istituto o dello Sperimentatore Principale a un'altra persona che è autorizzata ad accedere ai Dati Personali per conto dell'Istituto o dello Sperimentatore Principale, purché l'informazione ricevuta in conseguenza a tale divulgazione non sia ulteriormente usata o divulgata in maniera non autorizzata o inappropriata; oppure

- (iii) qualunque perdita o acquisizione non autorizzata dei Dati Personali criptati, o l'accesso non autorizzato ad essi, purché il trattamento riservato, o la chiave, che sono in grado di compromettere la sicurezza, la riservatezza o l'integrità dei Dati Personali criptati, non siano essi stessi soggetti a perdita o ad acquisizione o accesso non autorizzati

- (e) "**Dati Personali**" recano il significato attribuito loro dalla Normativa Vigente e comprendono, in via esemplificativa e non esaustiva, qualunque informazione (a prescindere dai media o dal fatto che siano da sole o in combinazione con altre informazioni disponibili), che identificano, o si riferiscono, a una persona fisica identificata o identificabile. I dati codificati con chiave sono considerati Dati Personali anche se il detentore di quei dati non ha accesso alla chiave che collega i dati all'identità di un individuo. I Dati Personali raccolti in associazione con lo Studio comprenderanno i Dati Personali dei Rappresentanti Pfizer nonché i Dati Personali relativi allo Sperimentatore Principale, ai co-sperimentatori, al personale di ricerca, a terze

99

100

- parti e ai Soggetti dello Studio
- (f) "Process" or "Processing" will mean any operation or set of operations, which is performed upon Personal Data, whether or not by automatic means, such as collection, recording, organization, storage, adaptation or alteration, retrieval, consultation, use, disclosure by transmission, dissemination or otherwise making available, alignment or combination, blocking, erasure or destruction.
- (g) "Transfer", "Transferred" or "Transferring" means, whether by physical or electronic means, across national borders, both (a) the moving of Personal Data from one location or person to another, and (b) the granting of access to Personal Data by one location or person to another.
2. Personal Data of Study Subjects. Pfizer will be an independent Controller with respect to its Processing of Personal Data contained in the Study Data and Biological Samples that are reported by Institution or Principal Investigator to Pfizer or otherwise created by Pfizer. Institution or Principal Investigator is the Controller of Personal Data Processed by Institution with respect to the medical treatment of the Study Subject.
3. Personal Data of Study Staff. Institution acknowledges that it has received the Pfizer Privacy Notice for Investigators and Study Personnel – European Union, European Economic Area, and Switzerland.
4. Compliance. The parties and Pfizer agree to comply with Applicable Law with respect to its Processing of Personal Data throughout the term of the Agreement. It is the responsibility of each party to effect and maintain all inventories and registrations for the Processing of Personal Data as required under Applicable Law. The parties and Pfizer will cooperate and assist each other with respect to any data protection impact assessments and/or prior consultations with government authorities that may be required in respect to Processing that is carried out under
- (f) "Trattamento" o "Trattare" indicherà qualunque operazione, o insieme di operazioni, eseguite sui Dati Personali, sia attraverso mezzi automatici che non, quali la raccolta, la registrazione, l'organizzazione, la conservazione, l'adattamento o l'alterazione, il recupero, la consultazione, l'uso, la divulgazione per trasmissione o in altro modo il rendere disponibile, l'adeguamento o la combinazione, il blocco, la cancellazione o la distruzione.
- (g) "Trasferimento", "Trasferito" o "Trasferire" indica, sia tramite mezzi fisici che elettronici, tanto (a) lo spostamento oltre i confini nazionali di Dati Personali da una sede o persona ad un'altra, che (b) la concessione dell'accesso ai Dati Personali da parte di una sede o persona, ad un'altra.
2. Dati Personali dei Soggetti dello Studio. Pfizer sarà il Titolare indipendente per quanto concerne il trattamento dei Dati Personali contenuti nello Studio, dei Dati biologici e dei Campioni biologici che sono comunicati dall'Istituto o dallo Sperimentatore Principale a Pfizer, o in altro modo creati da Pfizer. L'Istituto o lo Sperimentatore Principale sono i Titolari dei Dati Personali Trattati dall'Istituto per quanto concerne il trattamento medico dei Soggetti dello Studio.
3. Dati Personali del Personale dello Studio. L'Istituto riconosce di avere ricevuto l'Informativa sulla Privacy di Pfizer per gli Sperimentatori e per il Personale di Studio – Unione Europea, Spazio Economico Europeo e Svizzera.
4. Conformità. Le Parti e Pfizer convengono di ottemperare alla Normativa Vigente per quanto concerne il loro trattamento dei Dati Personali per tutta la durata dei termini del Contratto. È responsabilità di ciascuna parte di attuare e mantenere tutti gli inventari e le registrazioni del Trattamento dei Dati Personali, secondo quanto richiesto dalla Normativa Vigente. Le parti e Pfizer collaboreranno per aiutarsi a vicenda per quanto concerne qualunque valutazione d'impatto della protezione dei dati e/o a previa consultazioni con le

101

PFIZER\_16PFZ0333\_B1371019\_ITA\_CRO\_PI\_Visum - Site no 1031-Final Version\_24JAN2019

the Agreement. Institution will also immediately notify Pfizer of any notices received from a data protection authority that relate to the Study.

5. Privacy and Security Programs. During the term of this Agreement, the Institution and Pfizer will each maintain a comprehensive privacy and security program designed to ensure that Personal Data will only be Processed in accordance with the Agreement, including the appointment of a data protection officer as required by Applicable Law. The Parties will implement appropriate administrative, technical, and physical security measures to protect Personal Data.

6. Personnel. Institution and Pfizer will ensure that their personnel engaged in the Processing of Personal Data are informed of the confidential nature of the Personal Data, have received appropriate training on their responsibilities, and have executed written confidentiality agreements or are otherwise subject to professional obligations of confidentiality. The Parties will ensure that access to Personal Data is limited to those personnel who perform services in accordance with the Agreement.

#### 7. Security Incident

- (a) Institution will notify Pfizer in the manner specified in the Agreement, within twenty-four (24) hours of discovery of a Security Incident related to Personal Data maintained by Institution under the Agreement.
- (b) In the course of notification, Institution will provide, as feasible, sufficient information for Pfizer to assess the Security Incident and provide feedback, solely as an interested party and not as legal or regulatory advice, to Institution on whether notification to any government is required by Applicable Law.
- (c) Institution will determine on the basis of all available information and Applicable Law, if the Security Incident will be considered a Data Security Breach and arrange for notification to

autorità governative che possono essere richieste in relazione al Trattamento che è effettuato nell'ambito del presente Contratto. L'Istituto inoltre avviserà Pfizer immediatamente di qualunque avviso relativo allo Studio, ricevuto da una autorità di protezione dei dati.

5. Programmi sulla Privacy e sulla Sicurezza. Per la durata dei termini del presente Contratto, ciascuno, l'Istituto e Pfizer manterranno un programma globale sulla privacy e sulla sicurezza volto a garantire che i Dati Personali siano Trattati in conformità al Contratto, ivi includendo la nomina di un funzionario incaricato della protezione dei dati, secondo quanto richiesto dalla Normativa Vigente. Le Parti metteranno in atto appropriate misure di sicurezza amministrative, tecniche e fisiche per proteggere i Dati Personali.

6. Personale. L'Istituto e Pfizer garantiranno che i membri del loro personale coinvolto nel trattamento dei Dati Personali siano informati della natura riservata dei Dati Personali, abbiano ricevuto una formazione adeguata in merito alle loro responsabilità e abbiano stipulato accordi scritti sulla riservatezza, o che siano in altro modo soggetti agli obblighi di riservatezza. Le Parti garantiranno che l'accesso ai Dati Personali sia limitato a quel personale che svolge servizi in conformità al Contratto.

#### 7. Incidenti di Sicurezza

- (a) L'Istituto avviserà Pfizer, nella maniera specificata nel Contratto, entro ventiquattro (24) ore dalla scoperta di un Incidente di Sicurezza relativo ai Dati Personali conservati dall'Istituto nell'ambito del Contratto.
- (b) Nel corso della notifica, l'Istituto fornirà a Pfizer, se possibile, informazioni sufficienti per valutare l'Incidente di Sicurezza e fornire riscontri all'Istituto, esclusivamente in qualità di parte interessata e non come consulenza di carattere giuridico o regolamentare, per stabilire se è richiesta o meno, dalla Normativa Vigente, una notifica a qualche governo.
- (c) L'Istituto stabilirà in base a tutte le informazioni disponibili e alla Normativa Vigente, se l'Incidente di Sicurezza sarà considerato una Violazione della Sicurezza dei Dati e se

102

PFIZER\_16PFZ0333\_B1371019\_ITA\_CRO\_PI\_Visum - Site no 1031-Final Version\_24JAN2019

<p>data subjects and/or government authorities if required by law, and will be responsible for providing such notification.</p>	<p>predispone un avviso ai soggetti dei dati e/o alle autorità governative, se richiesto per legge, e sarà responsabile di fornire tali avvisi.</p>
<p>(d) Solely with respect to any Data Security Breach notifications involving Pfizer Representative Personal Data (as defined in Section 12), Pfizer will have the opportunity to review and approve such notices before they are sent to the Pfizer representatives.</p>	<p>(d) Esclusivamente per quanto concerne avvisi di Violazioni della Sicurezza dei Dati che coinvolgono i Dati Personali dei Rappresentanti Pfizer (come indicato nella Sezione 12), Pfizer avrà l'opportunità di riesaminare e approvare tali avvisi prima che siano spediti ai rappresentanti Pfizer.</p>
<p>(e) Institution will be responsible for all costs, expenses, as well as any resulting penalties, associated with the provision of such notifications. Institution will also perform all necessary actions to rectify and mitigate the Security Incident at its sole expense.</p>	<p>(e) L'Istituto sarà responsabile dei costi e delle spese, nonché di tutte le conseguenti ammende associate alla comunicazione di tali avvisi. L'Istituto inoltre metterà in atto tutti i provvedimenti necessari per risolvere e attenuare l'Incidente di Sicurezza esclusivamente a suo carico.</p>
<p><b>8. Rights of Data Subjects Participating in the Study.</b> Institution and Pfizer agree that, as between them, Institution is best able to manage requests from Study Subjects for access, amendment, Transfer, restriction, or deletion of Personal Data. In the event that Pfizer and/or CRO receive a request from a Study Subject for such access, amendment, Transfer, restriction, or deletion, Pfizer or CRO will forward the request to Institution. Institution will respond to Study Subjects' requests for access, amendment, Transfer, restriction, or deletion of Personal Data in accordance with Applicable Law, the Agreement, and any other instructions provided by Pfizer. Institution acknowledges that in order to maintain the integrity of Study results, the ability to amend, restrict, or delete Personal Data may be limited, in accordance with Applicable Law. Pfizer acknowledges that Study Subjects may withdraw their informed consent to Study participation and their consent to Processing of Personal Data at any time.</p>	<p><b>8. Diritti dei Soggetti partecipanti allo Studio sui propri Dati Personali.</b> L'Istituto e Pfizer convengono tra loro che l'Istituto è maggiormente in grado di gestire le richieste da parte dei Soggetti dello Studio di accesso, modifica, Trasferimento, limitazione o cancellazione dei Dati Personali. Nel caso in cui Pfizer o la CRO ricevano una richiesta da parte di un Soggetto dello Studio per tale accesso, modifica Trasferimento, limitazione o cancellazione, Pfizer o la CRO inoltreranno la richiesta all'Istituto. L'Istituto risponderà alle richieste dei Soggetti dello Studio di accesso, modifica, Trasferimento, limitazione o cancellazione dei Dati Personali, in conformità alla Normativa Vigente, al Contratto e a ogni altra istruzione fornita da Pfizer. L'Istituto riconosce che al fine di mantenere l'integrità dei risultati dello Studio, sia limitata la capacità di modificare, limitare o cancellare i Dati Personali, in conformità alla Normativa Vigente.</p>
<p><b>9. Rights of Data Subjects Participating in the Study post Study Closure.</b> Institution will promptly notify Pfizer of any such withdrawal of consent that may affect the use of the Personal Data under the Agreement and any other instructions provided by Pfizer. Such requests may be directed to Pfizer at <a href="mailto:Research_dataprivacy@pfizer.com">Research_dataprivacy@pfizer.com</a></p>	<p><b>9. Diritti dei Soggetti che partecipano allo Studio sui propri Dati Personali in fase post chiusura dello Studio.</b> L'Istituto avviserà tempestivamente Pfizer di eventuali revoche al consenso che possano ripercuotersi sull'uso dei Dati Personali nell'ambito del presente Contratto e di ogni altra istruzione fornita da Pfizer. Tali richieste possono essere indirizzate a Pfizer all'indirizzo <a href="mailto:Research_dataprivacy@pfizer.com">Research_dataprivacy@pfizer.com</a>.</p>

103

**10. Cross-Border Data Transfers.** Institution will only Transfer Personal Data outside the European Union, European Economic Area or Switzerland in accordance with Study related instructional documents provided by Pfizer. If requested by either Institution or Pfizer (or by CRO on behalf of Pfizer), Institution and Pfizer will enter into an agreement governing such Transfer, including, but not limited to the EU Standard Contractual Clauses, unless another adequate mechanism for the Transfer exists.

**11. Records.** Institution and Pfizer will each maintain a written record of all Processing activities that are carried out under the Agreement. Such record will contain, at a minimum, (i) the name and contact details of any processors; (ii) the name and contact details of the processors' data protection officers; (iii) the categories of Processing that are carried out; (iv) Transfers to third countries or international organizations and documentation of the suitable safeguards that are employed; and (v) a general description of the administrative, technical, and physical security measures that have been taken to safeguard the Personal Data.

**12. Use of Processors.** Pfizer and Institution agree that all processing agreements will be in writing and that processors will be required to comply with the terms of the Agreement. For purposes of this Agreement, CRO is a processor of Pfizer. Institution and Pfizer will be responsible for any noncompliance by a processor which it has engaged, which noncompliance will constitute a breach as if committed directly by that Party.

**10. Trasferimenti dei Dati oltre confine.** L'Istituto Trasferirà solamente i Dati Personali al di fuori dell'Unione Europea, dello Spazio Economico Europeo o della Svizzera in conformità alla documentazione contenente le istruzioni riguardo allo Studio fornita da Pfizer. Se richiesto o dall'Istituto o da Pfizer (o dalla CRO per conto di Pfizer), l'Istituto e Pfizer stipuleranno un Contratto che disciplini tale Trasferimento, tra cui, a mero titolo esemplificativo, le Clausole Contrattuali Standard, a meno che non esista un adeguato meccanismo per il Trasferimento.

**11. Registri.** L'Istituto e Pfizer ciascuno manterrà un registro scritto di tutte le attività di Trattamento che sono eseguite nell'ambito del Contratto. Tale registro conterrà, almeno, (i) il nome e gli estremi di contatto dei responsabili del trattamento; (ii) il nome e gli estremi di contatto dei funzionari per la protezione dei dati dei responsabili del trattamento; (iii) le categorie dei Trattamenti che vengono eseguiti; (iv) i Trasferimenti a Paesi terzi o a organizzazioni internazionali e la documentazione delle adeguate tutele che sono impiegate; e (v) una generale descrizione delle misure di sicurezza amministrative, tecniche e fisiche che sono state adottate per tutelare i Dati Personali.

**12. Uso dei Responsabili del Trattamento.** Pfizer e l'Istituto convengono che tutti gli accordi in merito al trattamento saranno per iscritto e che ai responsabili del trattamento sarà richiesto di ottemperare ai termini del Contratto. Ai fini del presente Contratto, la CRO è il responsabile del trattamento di Pfizer. L'Istituto e Pfizer saranno responsabili della non conformità da parte di un responsabile del trattamento che ha assunto, la cui non conformità costituirà una violazione come se fosse stata commessa da quella Parte.

104





REGIONE MARCHE

Numero 70/AORMNDGEN

Data 05/02/2019

## DETERMINA N. 70/AORMNDGEN DEL 05/02/2019

[ Autoriz. a condurre lo studio interventistico di fase 3 profit "B1371019" n. EudraCT 2017-002822-19 c/o la U.O.C. Ematologia e Centro Trapianti AORMN – CERP18077 ed approvazione convenzione ]

## PUBBLICAZIONE:

dal 05/02/2019 al 19/02/2019

## ESECUTIVITA':

- La Determina è stata dichiarata immediatamente esecutiva il 05/02/2019
- La Determina è esecutiva il \_\_\_\_\_ (dopo il 10° giorno della pubblicazione)

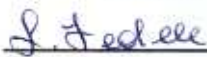
Determina pubblicata sulla Extranet SI  NO 

## Certificato di pubblicazione

Si attesta che del presente atto è stata disposta la pubblicazione all'Albo Pretorio in data odierna, per quindici giorni consecutivi.

IL FUNZIONARIO INCARICATO

05/02/2019

 Livia Fedele

Collegio Sindacale: inviata con nota del \_\_\_\_\_

Atto soggetto al controllo della Regione: SI  NO 

Inviato con nota n. \_\_\_\_\_ del \_\_\_\_\_