



Azienda Ospedaliera
Istituto Ortopedico
GAETANO PINI

Deliberazione n. **472** Del **29 OTT. 2015** Atti 183/72/218

Oggetto: autorizzazione all'effettuazione della sperimentazione clinica protocollo n. IFN-K-002, dal titolo: "Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, di fase IIb per valutare la neutralizzazione della firma genetica dell'interferone e l'efficacia clinica di IFN α -Kinoide in soggetti adulti affetti da lupus eritematoso sistemico".

IL DIRETTORE GENERALE

Premesso:

- che la Società Neovacs SA, con sede legale in 3-5 Impasse Reille, 75014 Paris, Francia, intende effettuare, in qualità di Promotore, la sperimentazione clinica in oggetto presso la Struttura Complessa di Reumatologia di questa Azienda Ospedaliera, sotto la responsabilità del Prof. Pier Luigi Meroni, Direttore della Struttura stessa, in qualità di Sperimentatore principale;
- che, a tal fine, il suddetto Promotore ha affidato alla Società Worldwide Clinical Trials Limited - in qualità di Contract Research Organisation (C.R.O.), con sede legale in 2nd Floor, 172 Tottenham Court Road, London W1T 7NS, UK - l'incarico di gestire, in nome proprio e per conto del Promotore stesso, l'intero iter autorizzativo, contrattuale ed organizzativo relativo alla sperimentazione clinica in oggetto, nonché di provvedere all'erogazione dei compensi da corrispondere a questa Azienda Ospedaliera per la conduzione di tale Sperimentazione;
- che, pertanto, la predetta C.R.O. ha proposto al Direttore Generale di questa Azienda Ospedaliera di stipulare un'apposita convenzione, secondo il testo allegato al presente provvedimento, di cui costituisce parte integrante e sostanziale;

vista la nota del 27 agosto 2015, acquisita al protocollo generale aziendale n. 11433, in data 4 settembre 2015, con la quale la sopraccitata Società Worldwide Clinical Trials Limited ha richiesto al Direttore Generale di questa Azienda Ospedaliera di autorizzare il Prof. Pier Luigi Meroni ad effettuare la sperimentazione clinica in oggetto presso la Struttura Complessa di Reumatologia dell'Azienda medesima, in qualità di Sperimentatore principale, previa approvazione della sperimentazione stessa da parte del competente Comitato Etico Milano Area B della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano;

preso atto:

- che il Prof. Pier Luigi Meroni ha accettato l'incarico di condurre la sperimentazione clinica in oggetto, in qualità di Sperimentatore



Azienda Ospedaliera
Istituto Ortopedico
GAETANO PINI

Deliberazione n. 472 Del 29 OTT. 2015 Atti 183/72/218

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

- che il Prof. Pier Luigi Meroni, in quanto medico responsabile di tale sperimentazione, ha provveduto - in conformità al vigente "Regolamento economico aziendale per la destinazione dei proventi derivanti dalla ricerca clinica" - alla stesura e sottoscrizione del relativo "Piano economico-finanziario e di attuazione del progetto di ricerca", che viene allegato al presente provvedimento come parte integrante e sostanziale dello stesso;
- che il competente Comitato Etico Milano Area B della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano ha espresso, nella seduta del 15 settembre 2015, conforme parere favorevole all'esecuzione della predetta sperimentazione clinica, così come acquisito al protocollo generale aziendale n. 12247, in data 24 settembre 2015;

precisato che la sperimentazione clinica in oggetto verrà condotta dal Prof. Pier Luigi Meroni:

- secondo le procedure e le modalità previste dal relativo protocollo sperimentale n. IFN-K-002 e alle determinate condizioni indicate nel testo di convenzione allegato al presente provvedimento;
- in conformità alla normativa vigente in materia di sperimentazione clinica dei medicinali e in materia di trattamento e protezione dei dati personali;
- senza oneri economici a carico dell'Azienda Ospedaliera, del Servizio Sanitario Nazionale e dei pazienti;

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

DELIBERA

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

- 1) **di autorizzare** - su conforme parere favorevole, espresso dal competente Comitato Etico Milano Area B della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, nella seduta del 15 settembre 2015 - il Prof. Pier Luigi Meroni ad effettuare la sperimentazione clinica in oggetto presso la Struttura Complessa di Reumatologia di questa Azienda Ospedaliera, in qualità di Sperimentatore principale, nonché di medico responsabile della conduzione della sperimentazione medesima;



Azienda Ospedaliera
Istituto Ortopedico
GAETANO PINI

Deliberazione n. 472 Del 29 OTT. 2015 Atti 183/72/218

- 2) **di approvare**, pertanto, il testo di convenzione allegato al presente provvedimento, di cui costituisce parte integrante e sostanziale;
- 3) **di prendere atto**:
- che il Prof. Pier Luigi Meroni, Direttore della Struttura Complessa di Reumatologia di questa Azienda Ospedaliera, ha accettato l'incarico di condurre la sperimentazione clinica in oggetto, in qualità di Sperimentatore principale, mediante sottoscrizione del medesimo testo di convenzione citato in premessa;
 - che il Prof. Pier Luigi Meroni, in quanto medico responsabile di tale sperimentazione clinica, ha provveduto - in conformità al vigente "Regolamento economico aziendale per la destinazione dei proventi derivanti dalla ricerca clinica" - alla stesura e sottoscrizione del relativo "Piano economico-finanziario e di attuazione del progetto di ricerca", che viene allegato al presente provvedimento come parte integrante e sostanziale dello stesso;
 - che il competente Comitato Etico Milano Area B della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano ha espresso, nella seduta del 15 settembre 2015, conforme parere favorevole all'esecuzione della predetta sperimentazione clinica, così come acquisito al protocollo generale aziendale n. 12247, in data 24 settembre 2015;
- 4) **di precisare** che la sperimentazione clinica in oggetto verrà condotta dal Prof. Pier Luigi Meroni:
- secondo le procedure e le modalità previste dal relativo protocollo sperimentale n. IFN-K-002 e alle determinate condizioni indicate nel testo di convenzione allegato al presente provvedimento;
 - in conformità alla normativa vigente in materia di sperimentazione clinica dei medicinali e in materia di trattamento e protezione dei dati personali;
 - senza oneri economici a carico dell'Azienda Ospedaliera, del Servizio Sanitario Nazionale e dei pazienti;
- 5) **di prevedere** che gli introiti derivanti dal presente provvedimento saranno contabilizzati tra i ricavi dei bilanci preventivi economici degli esercizi di competenza, sul conto n. 430.010.00001 "Sperimentazioni Cliniche";
- 6) **di specificare** che le somme introitate verranno successivamente ripartite - in conformità al vigente "Regolamento economico aziendale per la destinazione dei proventi derivanti dalla ricerca clinica" - secondo le indicazioni contenute nel "Piano economico-finanziario e di attuazione



Azienda Ospedaliera
Istituto Ortopedico
GAETANO PINI

Deliberazione n. 472 Del 29 OTT. 2015. Atti 183/72/218

del progetto di ricerca”, allegato al presente provvedimento;

- 7) **di dare atto** che il presente provvedimento non comporta oneri a carico dell’Azienda Ospedaliera;
- 8) **di dichiarare** il presente provvedimento non soggetto a controllo preventivo, ai sensi dell’art. 17, comma 4, della L.R. (n. 33/2009 (come modificato dalla L.R. n. 23/2015));
- 9) **di disporre** la pubblicazione della presente determinazione, dando atto che la stessa è immediatamente esecutiva, ai sensi dell’art. 17, comma 6, della L.R. n. 33/2009 (come modificato dalla L.R. n. 23/2015).

IL DIRETTORE GENERALE
(dott. Amedeo Tropicano)

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

DIRETTORE SANITARIO
(dott. Nunzio A. Buccino)

S.S.I. Direzione Medica di Presidio
Si attesta la regolarità amministrativa e tecnica del presente provvedimento.
Responsabile del procedimento e pratica trattata da: dott. Gianluigi Alemani

Alemani



Azienda Ospedaliera
Istituto Ortopedico

GAETANO PINI

Deliberazione n.	472	Del 29 OTT. 2015	Atti 183/72/218
------------------	-----	------------------	-----------------

RELAZIONE DI PUBBLICAZIONE

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

Milano, li 29 OTT. 2015.

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

www.AlboPretorioonline.it 29/10/15

L'atto si compone di n. 39 (trentanove) pagine, di cui n. 34 (trentaquattro) pagine di allegati parte integrante.

AGREEMENT BETWEEN THE COMPANY NEOVACS SA 3-5 IMPASSE REILLE, 75014 PARIS, FRANCE (as the first part); AND

WORLDWIDE CLINICAL TRIALS LIMITED, 2ND FLOOR, 172 TOTTENHAM COURT ROAD, LONDON W1T 7NS, UK (as the second part)

AND AZIENDA OSPEDALIERA ISTITUTO ORTOPEDICO "GAETANO PINI", PIAZZA CARDINAL FERRARI 1, 20122 MILANO, (as the third part)

REGARDING THE CONDITIONS AND REQUIREMENTS FOR CONDUCTING THE CLINICAL

STUDY PROTOCOL NR: IFN-K-002, PROTOCOL TITLE: "A Phase IIb, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Neutralization of the Interferon Gene Signature and the Clinical Efficacy of IFN α -Kinoid in Adult Subjects with Systemic Lupus Erythematosus"

AT THE FACILITY Struttura Complessa di Reumatologia of the AZIENDA OSPEDALIERA

Whereas:

- By application of 27 August 2015 the company Worldwide Clinical Trials Limited, based in 2ND FLOOR, 172 TOTTENHAM COURT ROAD, LONDON W1T 7NS, UK, in its quality as Contract Research Organisation (C.R.O.), appointed by the Company Neovacs SA, based in 3-5 Impasse Reille, 75014 Paris, France, Sponsor of the clinical trial which is the subject of this agreement requested from the General Manager of the Azienda Ospedaliera Istituto Ortopedico Gaetano Pini, at the facility Struttura Complessa di Reumatologia of the AZIENDA the relevant authorisation to conduct a clinical study having the title "A Phase IIb, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Neutralization of the Interferon Gene Signature and the Clinical Efficacy of IFN α -Kinoid in

CONVENZIONE TRA LA SOCIETA' NEOVACS SA, 3-5 IMPASSE REILLE, 75014 PARIGI, FRANCIA (come prima parte),

E LA SOCIETA' WORLDWIDE CLINICAL TRIALS LIMITED, 2ND FLOOR, 172 TOTTENHAM COURT ROAD, LONDON W1T 7NS, UK (come seconda parte),

E L'AZIENDA OSPEDALIERA ISTITUTO ORTOPEDICO "GAETANO PINI", PIAZZA CARDINAL FERRARI 1, 20122 MILANO (come terza parte),

CONCERNENTE CONDIZIONI E MODALITA' PER L'ESECUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA PROTOCOLLO N. IFN-K-002, DAL TITOLO:

"Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, di fase IIb per valutare la neutralizzazione della firma genetica dell'interferone e l'efficacia clinica di IFN α -Kinoide in soggetti adulti affetti da lupus eritematoso sistemico"

PRESSO LA STRUTTURA COMPLESSA DI REUMATOLOGIA DELL'AZIENDA OSPEDALIERA

Premesso:

- che, con istanza in data 27 Agosto 2015, la Società Worldwide Clinical Trials Limited, con sede legale in 2nd Floor, 172 Tottenham Court Road, London W1T 7NS, UK - in qualità di Contract Research Organisation (C.R.O.), incaricata dalla Società Neovacs SA, con sede legale in 3-5 Impasse Reille, 75014 Paris, Francia, Promotore e Sponsor della sperimentazione clinica oggetto della presente convenzione - ha richiesto al Direttore Generale dell'Azienda Ospedaliera Istituto Ortopedico Gaetano Pini la pertinente autorizzazione ad effettuare, presso la Struttura Complessa di Reumatologia dell'Azienda stessa, la Sperimentazione clinica, dal titolo: "Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, di fase IIb per valutare la neutralizzazione della firma genetica



<p>Adult Subjects with Systemic Lupus Erythematosus" - protocol code IFN-K-002, EudraCT number 2015-001341-86 (hereinafter referred to as the "Study"):</p> <ul style="list-style-type: none"> - The protocol code IFN-K-002 (the "Protocol") is an integral part of this agreement, as are all of the documents sent to the Ethics Committee and approved by the same, including those not appended hereto. - The Company NEOVACS SA of Paris has delegated to Worldwide Clinical Trials Limited of London in its quality as Contract Research Organisation (hereinafter "CRO") responsibility for management of this Trial, including contracting and Trial monitoring, and has authorized CRO to sign this Agreement and to pay all amounts to the Facility for the conducting of the Study: - The Study may only begin when the Ethics Committee Milano Area B has expressed a favourable opinion and approval has been given by the Competent Authority, in accordance with current regulations in this field: - The clinical study involving patients in all the facilities of the Azienda Ospedaliera may only be conducted with complete respect for a person's dignity and basic rights, as set forth in the "Declaration of Helsinki" and in the "Good Clinical Practice" (GCP) guidelines issued by the European Community (as implemented by the Italian Government and in accordance with the Guidelines issued by these bodies), in addition implementing the requirements set forth in the Council of Europe's Treaty for the protection of human rights and the dignity of human beings in the application of biology and medicine signed in Oviedo on 4/4/1997 and, lastly, in accordance with the Italian medical and healthcare professions code of ethics and current applicable regulations, and in compliance with current regulations relating to the prevention of corruption. 	<p>dell'interferone e l'efficacia clinica di IFNα-Kinoide in soggetti adulti affetti da lupus eritematoso sistemico" - Codice Protocollo n. IFN-K-002 - Numero EudraCT: 2015-001341-86 (di seguito, la "Sperimentazione"):</p> <ul style="list-style-type: none"> - che il Protocollo Codice n. IFN-K-002 della Sperimentazione (di seguito, il "Protocollo") costituisce parte integrante della presente convenzione e che costituiscono parte integrante anche tutti i documenti inviati al Comitato Etico e approvati dal medesimo, anche non allegati alla convenzione stessa; - che la Società Neovacs SA di Parigi ha affidato alla Società Worldwide Clinical Trials Limited di Londra in qualità di Contract Research Organisation (C.R.O.) - l'incarico di allestire, gestire e monitorare la Sperimentazione, di firmare la presente convenzione e di provvedere all'erogazione dei compensi da corrispondere all'Azienda Ospedaliera per la conduzione della Sperimentazione; - che la Sperimentazione potrà iniziare solo dopo l'emanazione del parere favorevole del Comitato Etico Milano Area B e l'approvazione dell'Autorità Competente, in conformità alla vigente normativa in materia: <p>che la sperimentazione clinica sui pazienti nell'ambito di tutte le strutture dell'Azienda Ospedaliera potrà essere operata solamente nel pieno rispetto della dignità dell'uomo e dei suoi diritti fondamentali, così come dettato dalla "Dichiarazione di Helsinki" e dalle norme di "Good Clinical Practice" (GCP), emanate dalla Comunità Europea (così come recepite dal Governo Italiano ed in accordo con le Linee Guida emanate dagli stessi organismi), in attuazione di quanto prevede inoltre la Convenzione del Consiglio d'Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano nell'applicazione della biologia e della medicina, stipulata ad Oviedo il 4/4/1997 e, infine, secondo le direttive contenute nei codici italiani di deontologia medica delle professioni sanitarie e nei Regolamenti vigenti in materia, nonché nel rispetto delle leggi vigenti in materia di prevenzione della corruzione.</p>
<p>BETWEEN</p>	<p>TRA</p>

<p>The company NEOVACS SA, in its quality as Sponsor of the Trial (hereinafter referred to as the "Sponsor" or "Promoter") having its registered office in 3-5 impasse Reille 75014 Paris, France, registered with the Trade and Companies Registry of Paris under number 391 014 537, in the person of its Chief Executive Officer, dr. Miguel Sieler;</p> <p style="text-align: center;">AND</p> <p>The company Worldwide Clinical Trials Limited (hereinafter referred to as the "CRO" or "W.C.T.") having its registered office in 2nd Floor, 172 Tottenham Court Road, London W1T 7NS, UK, VAT Registration and Tax Code GB 945 7590 79, in the person of its Special Attorney, with signatory powers, Dott.ssa Alessandra Mancuso,</p> <p style="text-align: center;">AND</p> <p>L'Azienda Ospedaliera Istituto Ortopedico "Gaetano Pini" (hereinafter referred to as the "Facility") based in Piazza Cardinal A. Ferrari n. 1, 20122 Milano, Tax Code 80064670153 and VAT Registration 00903310159, in the person of the General Manager Dott. Amedeo Salvatore Tropiano, domiciled for the purposes of his office at the Facility.</p> <p style="text-align: center;">(hereinafter referred to as the "Party" and/or collectively, the "Parties")</p>	<p>la Società NEOVACS SA, in qualità di Promotore e Sponsor della Sperimentazione (di seguito, il "Promotore" o "Sponsor"), con sede legale in 3-5 impasse Reille 75014 Paris, Francia, registrata presso il Registro del Commercio e delle Imprese di Parigi (Trade and Companies Registry of Paris) con il numero 391 014 537, in persona dell'Amministratore Delegato, Dott. Miguel Sieler;</p> <p style="text-align: center;">E</p> <p>la Società Worldwide Clinical Trials Limited, in qualità di Contract Research Organisation (di seguito, la "C.R.O." o "W.C.T."), con sede legale in 2nd Floor, 172 Tottenham Court Road, London W1T 7NS, UK, Partita I.V.A. e Codice Fiscale n. GB 945 7590 79, in persona del Procuratore Speciale con poteri di firma, Dott.ssa Alessandra Mancuso,</p> <p style="text-align: center;">E</p> <p>L'Azienda Ospedaliera Istituto Ortopedico "Gaetano Pini" (di seguito, l'"Ente"), con sede legale in Piazza Cardinal A. Ferrari n. 1, 20122 Milano, Codice Fiscale n. 80064670153 e Partita I.V.A. n. 00903310159, nella persona del Direttore Generale, Dott. Amedeo Salvatore Tropiano, domiciliato per la carica presso la sede legale dell'Ente.</p> <p style="text-align: center;">(di seguito, per brevità, singolarmente la "Parte" e/o collettivamente, le "Parti")</p>
<p style="text-align: center;">THE PARTIES HERETO AGREE AND STIPULATE THE FOLLOWING</p>	<p style="text-align: center;">SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE</p>
<p style="text-align: center;">ART. 1 - <u>RECITALS</u></p> <p>The recitals and any annexes are an integral part of this agreement.</p>	<p style="text-align: center;">ART. 1 - <u>PREMESSA</u></p> <p>Le premesse e gli eventuali allegati costituiscono parte integrante della presente convenzione.</p>
<p style="text-align: center;">ART. 2 - <u>PARTIES OF REFERENCE FOR THE STUDY</u></p> <p>The Facility appoints as Director of the above Study, following his/her formal acceptance, Prof. Pier Luigi Meroni, Director of the Struttura Complessa of Reumatologia of the Facility as Principal Investigator (hereinafter referred to as the "Investigator").</p>	<p style="text-align: center;">ART. 2 - <u>REFERENTI DELLA SPERIMENTAZIONE</u></p> <p>L'Ente nomina quale Responsabile della Sperimentazione, a seguito di formale accettazione, il Prof. Pier Luigi Meroni, Direttore della Struttura Complessa di Reumatologia dell'Ente, in qualità di Sperimentatore Principale (di seguito, lo "Sperimentatore").</p>

<p>The following Operating Units of the Facility will be also involved in the performance of the Study:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Struttura Complessa di Radiodiagnostica; - Struttura Semplice Dipartimentale di Cardiologia. <p>The scientific and technical contact for the Study on behalf of the Sponsor will be the CRA (Clinical Research Associate) appointed by the CRO or by the Sponsor, who may appoint a project manager and have contact with the medical personnel who have been appointed to plan and conduct the Study in compliance with the aforementioned regulations.</p> <p>The Trust accepts the monitoring and auditing visits that will be carried out at the S.C. Reumatologia by the Sponsor's personnel or by a third party appointed by the Sponsor, in order to verify that the Study is being conducted appropriately.</p>	<p>Saranno altresì coinvolte nell'esecuzione della Sperimentazione le seguenti strutture dell'Ente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Struttura Complessa di Radiodiagnostica; - Struttura Semplice Dipartimentale di Cardiologia. <p>Il referente tecnico-scientifico della Sperimentazione, per conto del Promotore, sarà il CRA (Clinical Research Associate) incaricato dalla CRO o dal Promotore, il quale potrà nominare un responsabile di progetto ed avere contatti con i sanitari incaricati di programmare e di eseguire la Sperimentazione nel rispetto di quanto previsto dalla normativa richiamata in premessa.</p> <p>L'Ente autorizza le visite di monitoraggio e di auditing che verranno eseguite presso la S.C. di Reumatologia dell'Ente da parte del personale del Promotore o di società terza incaricata dal Promotore, al fine di verificare il corretto andamento della Sperimentazione.</p>
<p style="text-align: center;"><u>ART. 3 - START OF STUDY AND NUMBER OF PATIENTS</u></p> <p>The Clinical Study shall commence only after the required authorisations have been obtained, in compliance with applicable laws and internal regulations.</p> <p>At the Facility's study site, approximately 2 patients will be enrolled by 31st May 2016 (estimated date).</p> <p>However, recruitment will continue until the required global number of patients envisaged by the protocol has been achieved, unless otherwise notified by the Sponsor during the Study.</p> <p>The total maximum number at all participating sites in Italy will be 8 patients.</p> <p>As this is a multi-centre Clinical Study with competitive enrolment, the number of patients per site may vary according to the enrolment capacity of each site.</p> <p>The parties acknowledge that any increase in the number of patients to be enrolled at the Facility's study site shall be agreed in advance between the parties in writing, after having consulted the Investigator and subsequently notifying the Ethics Committee.</p> <p>The Sponsor shall inform the Principal Investigator promptly in writing of the closing date for enrolment, or when the total number of required patients has been reached internationally, or of the</p>	<p style="text-align: center;"><u>ART. 3 - INIZIO SPERIMENTAZIONE E NUMERO PAZIENTI</u></p> <p>La Sperimentazione avrà inizio dopo l'ottenimento delle necessarie autorizzazioni ai sensi della normativa vigente e dei regolamenti interni.</p> <p>Presso il centro sperimentale dell'Ente saranno arruolati circa n. 2 pazienti entro il 31 Maggio 2016 (data stimata).</p> <p>Il reclutamento continuerà in ogni caso fino al raggiungimento del numero globale di pazienti previsti dal Protocollo, salvo diversa comunicazione del Promotore in corso di Sperimentazione.</p> <p>Il numero complessivo massimo di soggetti da arruolare, tra tutti i centri partecipanti, in Italia, alla Sperimentazione, sarà di n. 8 pazienti.</p> <p>Essendo una Sperimentazione multicentrica ad arruolamento competitivo, il numero di pazienti per centro può variare, in più o in meno, in funzione della capacità d'arruolamento di ciascun centro.</p> <p>Le Parti prendono atto che un eventuale aumento del numero di pazienti da arruolare presso il centro sperimentale dell'Ente dovrà essere preventivamente concordato per iscritto tra le Parti, sentito il parere dello Sperimentatore e successivamente notificato al Comitato Etico.</p> <p>Il Promotore comunicherà tempestivamente per iscritto allo Sperimentatore la data di chiusura degli arruolamenti, o per raggiungimento del numero di pazienti complessivamente richiesto a livello</p>

<p>expiry of deadlines, and the Principal Investigator shall conduct the Clinical Study only with the patients who have already been enrolled at the date of such communication.</p> <p>The Sponsor shall not be liable for and shall not acknowledge any compensation for any patients enrolled by the Principal Investigator on his/her own initiative, beyond the maximum number agreed upon or subsequently to the date on which closure of enrolment has been notified.</p>	<p>internazionale o per scadenza dei tempi previsti e lo Sperimentatore sarà quindi tenuto a svolgere la Sperimentazione solo su quei pazienti già arruolati alla data di detta comunicazione.</p> <p>Il Promotore non avrà alcuna responsabilità e non riconoscerà alcun compenso per i pazienti arruolati dallo Sperimentatore, su sua iniziativa, oltre il numero massimo concordato o in data successiva a quella della comunicazione di interruzione dell'arruolamento.</p>
<p>ART. 4 – OBLIGATIONS OF THE PARTIES</p> <p>For the proper performance of the Trial, the Sponsor undertakes the following:</p> <p>a) To observe all the instructions, guidelines and recommendations set forth in the opinion issued by the Ethics Committee.</p> <p>b) To provide the Facility, through the Pharmacy, with the products required for the Study /IFNα-Kinoide/. (hereinafter referred to as "Study Product") at its own care and expense and in accordance with the requirements of current regulations, in the amounts and as required to conduct the Study, packaged and labelled as described in the Protocol and in accordance with applicable regulations. The medications must be provided with a standard packing note addressed to the Pharmacy with a description of the products, quantities, batch number, expiry date, any special storage conditions, the Study Protocol reference, the department for which they are intended and the Principal Investigator's name. The Facility's Internal Pharmacy shall adopt all necessary measures to ensure appropriate storage of the experimental products until they are consigned to the Principal Investigator. The Principal Investigator or the person appointed by him/her shall record the experimental product that is received and dispensed in a register that will be updated on a continuous basis.</p> <p>As regards residual or expired products the Facility shall use the experimental products provided by the Sponsor solely and exclusively for the purposes of the Study and undertakes to return to the Sponsor all residual products at the end of the Study, the cost of which shall be borne by the Sponsor. The Facility's</p>	<p>ART. 4 - OBBLIGAZIONI DELLE PARTI</p> <p>Per la corretta esecuzione della Sperimentazione, il Promotore si impegna:</p> <p>a) ad osservare tutte le istruzioni, le direttive e le raccomandazioni precisate nel parere del Comitato Etico:</p> <p>b) a fornire all'Ente, a proprie cure e spese, tramite la Farmacia interna, i farmaci oggetto della Sperimentazione (IFNα-Kinoide) (qui di seguito definito anche come "Farmaco in Studio") con le modalità previste dalla normativa vigente in materia, nelle quantità necessarie all'esecuzione della Sperimentazione, confezionati ed etichettati secondo quanto descritto dal Protocollo e dalla normativa applicabile. I farmaci da sperimentare devono essere accompagnati da regolare documento di trasporto, indirizzato alla Farmacia e riportante la descrizione dei prodotti, quantità, lotto di preparazione, data di scadenza, eventuali particolari condizione di conservazione, il riferimento al Protocollo, il reparto a cui sono destinati, il nome del responsabile della Sperimentazione. La Farmacia interna dell'Ente assicura l'idonea conservazione dei farmaci da sperimentare adottando tutte le misure necessarie, fino alla distribuzione allo Sperimentatore che, dalla presa in carico, ne risulterà consegnatario. Il consegnatario, o persona da lui delegata, curerà la tenuta di un apposito registro di carico e scarico dei farmaci stessi, che dovrà essere costantemente aggiornato.</p> <p>Per quello che riguarda i prodotti residuali o scaduti, l'Ente utilizzerà i farmaci sperimentali forniti dal Promotore solamente ed esclusivamente ai fini della Sperimentazione, impegnandosi inoltre a restituire allo stesso i volumi residuali al termine della Sperimentazione, con spese a carico del Promotore.</p>



Internal Pharmacy shall adopt all necessary measures to ensure appropriate storage of the products, as indicated in advance by the Sponsor in the Protocol or in an annexed document, which is an integral part of this agreement.

c) Furthermore, in order to conduct the Study, the Sponsor undertakes to provide free of charge all materials required to record and collect information, as well as any other materials required by the Protocol or that may be necessary to conduct the Study (namely: informed consent, badges, questionnaires and diaries for patients, data collection cards, packs of dipstick for performing the urine pregnancy test, etc).

d) Based on the activities carried out, the amounts specified here below (in Euros, net of VAT) shall be paid to the Facility to cover costs resulting and/or arising from the Study for each eligible and assessable patient included and treated in accordance with the Protocol and for whom a completed Case Report Form (CRF) that is deemed valid by the Sponsor/CRO has been delivered/sent. The total amount payable for each completed and assessable patient shall be € 9.966.00 (+ VAT if applicable), as better set forth in the Appendix A "Financial Arrangements", attached to this Agreement. The total cost per patient completed and evaluated, also includes the costs of additional procedures provided by the Protocol compared to the standard of care of these patients.

All laboratory tests required by the Protocol as approved by the Ethics Committee, shall be carried out – at Sponsor's sole expenses - centrally and will not burden the Facility in any way. (If such tests are to be run locally, it must be specified the type, number and the cost of tests that each patient should made).

All diagnostic tests required by the Protocol as approved by the Ethics Committee, which are additional to standard clinical practice, shall be paid by the Sponsor and will not burden the Facility in any way.

Furthermore, the Sponsor shall reimburse the Facility for all additional costs resulting from medical / diagnostic activities that are not provided for in the Protocol, or in subsequent amendments of the same, and that are not already covered by the aforementioned payments, should such activities

La Farmacia interna dell'Ente e lo Sperimentatore assicurano l'idonea conservazione dei farmaci sperimentali, adottando tutte le misure a tal fine necessarie, così come indicato nel Protocollo o in apposito documento fornito dal Promotore:

c) a fornire gratuitamente allo Sperimentatore tutti i supporti necessari per la raccolta e la registrazione dei dati e ogni altro materiale eventualmente previsto dal Protocollo o comunque necessario allo svolgimento della Sperimentazione (quali: consensi informati, tesserini, questionari e diari per i pazienti, schede raccolta dati, confezioni di dipstick per l'effettuazione del test di gravidanza su urine, ecc.);

d) a corrispondere all'Ente, a copertura dei costi derivanti o generati dalla Sperimentazione e in base alle attività effettivamente svolte, l'importo totale di € 9.966,00 (+ IVA ove applicabile) per ogni paziente eleggibile, completato e valutabile, incluso e trattato secondo il Protocollo, per il quale sarà stata trasmessa la relativa CRF ("Case Report Form") debitamente compilata e ritenuta valida dal Promotore/CRO e che abbia completato l'intero ciclo di visite previsto dal Protocollo, come da schema di pagamento riportato nell'Allegato I "Accordi Finanziari" alla presente convenzione.

Nel corrispettivo totale a paziente, completato e valutabile, saranno inclusi anche i costi delle prestazioni aggiuntive previste dal Protocollo rispetto alle prestazioni standard normalmente ricevute dai pazienti.

Tutti gli esami di laboratorio richiesti dal Protocollo, così come approvato dal Comitato Etico, verranno effettuati, a totale carico del Promotore, presso un laboratorio esterno centralizzato e non graveranno in alcun modo sull'Ente.

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

Il Promotore provvederà, inoltre, a rimborsare all'Ente tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche non previste dal Protocollo o da successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dai compensi sopra elencati, qualora tali attività si rendano indispensabili a seguito di

become necessary following a change in the clinical conditions of a patient caused by the Study. Reimbursement will only be made provided that such activities and their related costs, (in accordance with the Facility's Rates List), have been promptly notified, justified and documented in writing to the Sponsor (without prejudice to the patient's anonymity).

No payment shall be made, except for the set fees of the Ethics Committee/Secretariat, in the event of any breach of the inclusion criteria or any improper or incomplete compliance with the Protocol.

The amounts per visit/patient hereunder shall be paid to the Facility on quarterly basis against a standard invoice issued by the Facility, (based on a statement submitted by the Sponsor/CRO, which shall be sent to the Ufficio Ragioneria and upon verification by the Investigator) in the name of:

**International Grants Administration, Inc.
401 North Maple Drive
Beverly Hills, CA 90210, USA**

Copy of the invoice shall be e-mailed to:
272401_Central_Invoicing@wwctrials.com

Original invoices should be sent to:
WORLDWIDE CLINICAL TRIALS
Isaac Newton Centre, Nottingham Science
and Technology Park
Nottingham, NG7 2RH, UK
Attention: Neovacs IFN-K-002 Project
Manager

On the request for payment it must be highlighted the reference to the Protocol nr IFN-K-002 of the Trial.

Payment shall only be made upon delivery to the Sponsor of all completed data collection forms (CRF), for which any queries have been resolved.

Payment shall be made within 30 days from the date of invoice by means of bank transfer to the bank account nr. 009134230351, payable to Azienda Ospedaliera Istituto Ortopedico Gaetano Pini, presso Tesoreria Banca Intesa Sanpaolo S.p.A., Cod. ABI: 03069, cod. CAB: 09454, cod. CIN: E, cod. IBAN: IT36E0306909454009134230351, cod. BIC/SWIFT: BCITIT33XXX.

un'alterazione dello stato clinico del paziente causata dalla Sperimentazione. Il rimborso sarà effettuato solo a condizione che tali attività e i relativi costi (come da tariffario dell'Ente) siano giustificati e siano stati tempestivamente comunicati e documentati per iscritto al Promotore (fermo restando l'anonimato del paziente).

Non vi sarà compenso, ad eccezione degli oneri fissi del Comitato Etico/Segreteria, per violazione dei criteri di inclusione previsti dal Protocollo e, comunque, nel caso di non corretta e completa osservanza del Protocollo.

Gli importi per visita/paziente previsti dal presente articolo, saranno corrisposti all'Ente su base trimestrale, a fronte di emissione di regolare fattura da parte dell'Ente stesso (sulla base di specifico rendiconto dettagliato presentato dal Promotore, da inviare all'Ufficio Ragioneria dell'Ente, previa verifica da parte dello Sperimentatore) da intestare a:

**International Grants Administration, Inc.
401 North Maple Drive
Beverly Hills, CA 90210, USA**

Copia della fattura deve essere inviata tramite posta elettronica a:
272401_Central_Invoicing@wwctrials.com

Le fatture originali dovranno essere inviate a:
WORLDWIDE CLINICAL TRIALS
Isaac Newton Centre, Nottingham Science
and Technology Park
Nottingham, NG7 2RH, UK
All'attenzione: Neovacs IFN-K-002 Project
Manager

Sulla richiesta di pagamento dovrà essere ben evidenziato il riferimento al Protocollo n. IFN-K-002 della Sperimentazione.

Il saldo verrà effettuato in ogni caso solamente dopo la trasmissione al Promotore di tutte le schede raccolta dati (CRF) debitamente compilate, le cui queries siano state risolte.

Il pagamento verrà effettuato, entro 30 giorni data fattura, mediante bonifico bancario sul C/C n. 009134230351, intestato a: Azienda Ospedaliera Istituto Ortopedico Gaetano Pini, presso Tesoreria Banca Intesa Sanpaolo S.p.A., Cod. ABI: 03069, cod. CAB: 09454, cod. CIN: E, cod. IBAN: IT36E0306909454009134230351, cod. BIC/SWIFT: BCITIT33XXX.

The Facility and the Principal Investigator undertake to observe all the instructions, guidelines and recommendations set forth in the opinion issued by the Ethics Committee.

The Facility and the Principal Investigator undertake to keep the Sponsor and the Ethics Committee informed on an ongoing basis as to progress of the Study, in particular as regards the occurrence of any severe adverse events either directly or indirectly related to administration of the experimental medication.

The Facility and the Principal Investigator undertake to:

i) comply with all applicable anti-corruption laws, rules, regulations and decrees. The Facility and the Principal Investigator hereby acknowledge receipt of Sponsor's or WCT's Global Anti-Corruption Policy and agree to act in strict accordance with such policy. The Facility and the Principal Investigator agree to fully cooperate with all diligence efforts of the Sponsor or WCT inquiring into the Facility's business and operations in order to satisfy the Sponsor's and WCT's obligations under the United States Foreign Corrupt Practices Act, as amended, the UK Bribery Act and any implementing legislation under the OECD Convention Against Bribery of Foreign Government Officials in International Business Transactions. The Facility represents, warrants and covenants that it maintains adequate internal controls and accurate books and records.

ii) not to solicit, request, or agree to receive or accept, either directly or indirectly, anything of value, including any financial or other advantage that is intended to or designed in any way to induce or reward the improper performance by the Facility and the Principal Investigator of any function or activity in connection with the Study. Furthermore, the Facility and the Principal Investigator and its officers, directors, employees and agents shall not pay, give, offer or promise to pay or give, or authorize the payment, directly or indirectly, of any money or anything of value to any government official or employee inducing that person to do or omit doing any act in violation of his or her lawful duty, securing an improper advantage, or

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

L'Ente e lo Sperimentatore si obbligano a tenere informati costantemente il Promotore e il Comitato Etico sull'andamento della Sperimentazione e, in particolare, per quanto concerne l'eventuale verificarsi di eventi avversi gravi direttamente o non direttamente correlati alla somministrazione del farmaco sperimentale.

L'Ente e lo Sperimentatore si impegnano:

i) a conformarsi a tutte le leggi, le norme, i regolamenti e i decreti anticorruzione in vigore. L'Ente accusa ricevuta delle Politiche Generali Anticorruzione dello Sponsor e della WCT e si impegna a operare in stretta conformità con tali politiche. L'Ente e lo Sperimentatore si impegnano a collaborare pienamente e diligentemente alle indagini che lo Sponsor e la WCT intenderanno svolgere in merito alle attività e alle operazioni dell'Ente affinché lo Sponsor e la WCT possano adempiere ai propri obblighi ai sensi del Foreign Corrupt Practices Act degli USA (così come emendato), del Bribery Act del Regno Unito e delle norme in vigore ai sensi della Convenzione dell'OCSE sulla lotta alla corruzione dei pubblici ufficiali stranieri nelle operazioni economiche internazionali. L'Ente dichiara, garantisce e conviene che manterrà un adeguato livello di controlli interni, nonché documentazioni e registri accurati.

ii) a non esigere, richiedere, ricevere o accettare, né direttamente né indirettamente, nessun tipo di utilità, ivi compresi vantaggi di tipo economico o di altra natura, destinati a fungere in qualsiasi modo da sprone o ricompensa affinché l'Ente e lo Sperimentatore svolgano in maniera impropria qualsiasi funzione o attività connessa con la Sperimentazione. Inoltre, l'Ente, lo Sperimentatore e i loro funzionari, dirigenti, dipendenti ed agenti non pagheranno, forniranno, offriranno, né prometteranno di pagare o fornire, né autorizzeranno il pagamento di danaro o di altre utilità, né direttamente né indirettamente, a beneficio di ufficiali o dipendenti pubblici allo scopo di indurre tali soggetti ad azioni o omissioni che violino le loro

<p>influencing such official to use his influence with the government to effect or influence the decision of such government, in order to assist WCT or Sponsor in obtaining or retaining business.</p> <p>The Facility undertakes:</p> <ul style="list-style-type: none"> i) not to participate in the Study if the Investigator is debarred by any competent regulatory authority in any capacity in connection with the performance of the duties required of the Investigator herein; ii) to ensure that no Facility's personnel known to be debarred by any competent regulatory authority in any capacity in connection with the performance of duties outlined herein will be permitted to undertake such duties throughout the course of the Study; iii) to notify Sponsor and WCT immediately if any person connected with the Study at the Facility is debarred or is the subject of a debarment proceeding at any time during the course of the Study; <p>Documentation relating to the Study remaining with the Facility shall be kept for the period of time required by current regulations. The Sponsor is required to inform the Facility as to the expiry of the required period of time for which documentation must be kept.</p>	<p>funzioni ufficiali, allo scopo di ottenere vantaggi indebiti o di persuadere i suddetti ufficiali ad utilizzare la propria influenza all'interno del governo per orientarne o influenzarne le decisioni onde consentire alla WCT o allo Sponsor di ottenere o mantenere affari di natura commerciale.</p> <p>L'Ente si impegna:</p> <ul style="list-style-type: none"> i) a non partecipare alla Sperimentazione nel caso in cui lo Sperimentatore sia interdetto da parte di qualsiasi autorità regolatoria in relazione a qualsiasi capacità connessa con le mansioni richieste allo stesso nell'ambito della presente convenzione; ii) ad assicurarsi che nessun membro del personale dell'Ente, di cui sia noto che sia stato interdetto da parte di qualsiasi autorità regolatoria in relazione a qualsiasi capacità connessa con le mansioni richieste a tale membro nell'ambito della presente convenzione svolga tali mansioni durante il corso della Sperimentazione; iii) ad informare immediatamente lo Sponsor e WCT circa l'eventuale interdizione o l'eventuale richiesta di interdizione di qualsiasi soggetto coinvolto nella Sperimentazione presso l'Ente intervenuta durante il corso della stessa. <p>La documentazione inerente alla Sperimentazione, che rimarrà in possesso dell'Ente, dovrà essere conservata per tutto il periodo previsto dalla normativa vigente e il Promotore dovrà comunicare all'Ente il termine dell'obbligo della conservazione di tale documentazione.</p>
<p align="center">ART. 5 - <u>PROCESSING OF PERSONAL INFORMATION</u></p> <p>In accordance with current regulations concerning the processing and protection of personal information (Legislative Decree 30 June 2003, n. 196 "Code on protection of personal information" and following amendments), the Facility and the Sponsor shall each within the scope of their responsibilities be independent data processing controllers or, depending on the circumstances, joint data processing controllers, for the patient information related to conducting the Study hereunder.</p> <p>The Principal Investigator or Investigator indicated</p>	<p align="center">ART.5 - <u>TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI</u></p> <p>Ai sensi e a tutti gli effetti della normativa vigente in materia di trattamento e protezione dei dati personali (D.Lgs. 30 giugno 2003, n. 196 "Codice in materia di protezione dei dati personali" e successivi aggiornamenti), L'Ente e il Promotore sono, ciascuno per gli ambiti di propria competenza, titolari autonomi, o a seconda dei casi, contitolari del trattamento dei dati personali dei pazienti correlati all'effettuazione della Sperimentazione oggetto della presente convenzione.</p> <p>Il Responsabile del trattamento dei dati dei quali</p>



<p>in the foregoing Article 2 shall be responsible for processing the data for which the Facility is the Controller. Prior to starting the Study, the Principal Investigator shall obtain from patients the required consent form for the processing of personal information. The Facility shall be responsible for keeping this document.</p> <p>The patient information and consent for the processing of personal information shall comply with that approved by the Ethics Committee and with the indications set forth in the Guarantor's provisions (Guidelines of 24 July 2008).</p> <p>CRO has been appointed by the Sponsor as the party responsible for processing information relating to conduct of the Study.</p> <p>In addition, the Sponsor and the CRO may disclose, in full compliance with current regulations, the personal and sensitive information to other companies within their respective groups and to companies working with them internationally in order to carry out specific activities related to the Study. The data may be sent to countries outside the European Union.</p> <p>The Sponsor, the Principal Investigator and the recipients of communications shall adopt appropriate measures to protect the transferred data.</p> <p>The CRO shall only carry out the data processing procedures that are necessary for the purposes of conducting the Study, observing the Sponsor's written instructions and under the supervision of the same, and shall designate persons involved in the Study who are responsible for the processing of personal and sensitive information.</p> <p>The obligations and conditions of this Article shall continue to be fully valid and applicable even after completion or termination of this Contract for any reason.</p>	<p>L'Ente è Titolare è lo Sperimentatore di cui al precedente art. 2 della presente convenzione, il quale, prima di iniziare la Sperimentazione, dovrà acquisire dal paziente il prescritto documento di consenso al trattamento dei dati personali. Lo Sperimentatore sarà responsabile della conservazione di tale documento.</p> <p>L'informativa e il consenso dei pazienti al trattamento dei dati personali dovrà essere conforme a quanto approvato e condiviso dal Comitato Etico e alle indicazioni contenute dal Provvedimento del Garante Privacy n. 52 del 24 luglio 2008 "Linee guida per il trattamento dei dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali". La C.R.O. è stata nominata dal Promotore quale Responsabile del trattamento dei dati relativi allo svolgimento della Sperimentazione.</p> <p>Il Promotore e la CRO potranno inoltre comunicare, nel pieno rispetto della normativa vigente, i dati personali e sensibili ad altre società dei rispettivi gruppi ed a società che collaborano con loro a livello nazionale per l'esecuzione di specifiche attività relative alla Sperimentazione. Tali dati potranno essere trasmessi anche in territori situati al di fuori dell'Unione Europea.</p> <p>Il Promotore, lo Sperimentatore ed i destinatari di comunicazioni adotteranno le adeguate misure per la tutela dei dati rispettivamente trasferiti.</p> <p>La CRO dovrà eseguire solamente le operazioni di trattamento necessarie allo svolgimento della Sperimentazione, attenendosi alle istruzioni scritte impartite dal Promotore e sotto la vigilanza del medesimo e dovrà a sua volta designare, come incaricati del trattamento, le persone fisiche coinvolte nella Sperimentazione che dovranno trattare dati personali e sensibili.</p> <p>Gli obblighi e le disposizioni del presente articolo continueranno ad essere pienamente validi ed efficaci anche a seguito della risoluzione o cessazione, per qualsiasi causa, della presente convenzione.</p>
<p>ART. 6 – PERSONAL INFORMATION OF THE CONTRACTING PARTIES</p> <p>By signing this Contract, each Party hereto states that it has been informed and consents to its personal information being used upon entering into and executing the contractual relationship between the Parties. This information may also be disclosed to</p>	<p>ART. 6 - DATI PERSONALI DEI CONTRAENTI</p> <p>Con la sottoscrizione della presente convenzione, ciascuna Parte dichiara di essere informata e acconsente rispettivamente all'utilizzo dei propri dati personali funzionali alla stipulazione e all'esecuzione del rapporto contrattuale in essere tra</p>

<p>third parties in Italy and/or abroad, including outside the European Union, if such disclosure is necessary for the purposes of fulfilling the rights and obligations related to the execution of this Contract. The Parties also acknowledge the rights to which they are entitled under current regulations in this matter. The conditions in this Article fulfil the information and consent requirements set forth in current regulations governing the processing of personal information.</p>	<p>le medesime Parti. Tali dati potranno altresì essere comunicati a terzi in Italia e/o all'estero, anche al di fuori dell'Unione Europea, qualora tale comunicazione sia necessaria in funzione degli adempimenti, dei diritti e degli obblighi connessi all'esecuzione della presente convenzione. Le Parti prendono altresì atto dei diritti a loro riconosciuti dalla vigente normativa in materia di trattamento e protezione dei dati personali. Le previsioni di cui al presente articolo assolvono i requisiti d'informativa e consenso di cui alla predetta normativa.</p>
<p><u>ART. 7 – SCIENTIFIC DATA: CONFIDENTIALITY, OWNERSHIP, RESULTS AND PUBLICATION POLICY</u></p> <p>Notwithstanding the provisions of this Article 7, the Facility shall treat all information related to the Study with the utmost confidentiality and shall not disclose such confidential information to third parties without the Sponsor's consent.</p> <p>The Facility warrants that the obligation of confidentiality shall be extended to the Principal Investigator and his/her collaborators, as well as any other person outside the Facility who may for whatever reason become aware of confidential information.</p> <p>The current confidentiality requirements shall remain in effect until the information has been made public domain by the Sponsor. Disclosure of information must occur as provided for in current regulations.</p> <p>In addition, the Sponsor assumes responsibility for preparing the final Clinical Report and sending it promptly to the Principal Investigator. In order to ensure that data from the Study is collected and processed correctly, the Principal Investigator shall send any manuscript to the Sponsor prior to its submission for publication. The Sponsor shall have 60 days (silence = consent), from receipt of the manuscript, during which time any manuscript amendments may be suggested. The Principal Investigator shall accept the incorporation into the publication of any comments that do not affect the reliability of data, as well as the rights, safety and well-being of the patients.</p>	<p><u>ART. 7 - DATI SCIENTIFICI: SEGRETEZZA, PROPRIETA, RISULTATI E POLITICA DI PUBBLICAZIONE</u></p> <p>Salvo quanto disposto dal presente articolo, l'Ente manterrà nel più stretto riserbo le informazioni correlate alla Sperimentazione e non divulgherà tali informazioni riservate a terzi senza il consenso scritto del Promotore.</p> <p>L'Ente garantisce che l'obbligo alla riservatezza sarà esteso allo Sperimentatore, ai suoi collaboratori e a qualunque altra persona, estranea all'Ente, che, per qualsiasi motivo, dovesse venire a conoscenza di dati riservati.</p> <p>I presenti obblighi di riservatezza e confidenzialità rimarranno in vigore finché le informazioni non saranno rese di dominio pubblico da parte del Promotore. La divulgazione dei dati dovrà avvenire secondo quanto previsto dalla vigente normativa in materia.</p> <p>Il Promotore si assume inoltre la responsabilità della preparazione del Rapporto Clinico finale e del suo invio tempestivo allo Sperimentatore. Affinché sia garantita la corretta raccolta e rielaborazione dei dati risultanti dalla Sperimentazione, lo Sperimentatore dovrà inviare il manoscritto al Promotore prima della sua sottomissione per la pubblicazione. Il Promotore avrà 60 giorni (silenzio-assenso), dal ricevimento del manoscritto, durante i quali potrà suggerire eventuali modifiche. Lo Sperimentatore accetterà di incorporare nella pubblicazione commenti che non siano in contrasto con l'attendibilità dei dati, con i diritti, la sicurezza ed il benessere dei pazienti.</p>

It is understood that, in the case of a multi-centre Study, any publication by the Principal Investigator may occur only after the Sponsor, or a third party designated by the Sponsor, has completed the multi-centre publication. If a publication by the Sponsor, or a third party designated by the same, has not been initiated within twelve (12) months from the end of a multi-centre Study, the Principal Investigator may publish the results obtained at the Facility, in compliance with conditions set forth in this Article.

All data without personally identifiable information and anything else obtained from the Study, including all Case Report Forms, documentation, information, material and results in any format generated throughout the Study, shall be the property of the Sponsor, to whom they will be transferred under this Agreement. Therefore, ownership by the Sponsor shall include all scientific data but not personal information.

The Facility, including its employees or agents, shall not acquire any rights of any kind whatsoever with respect to the Study Product as a result of performance under this Agreement or otherwise.

All inventions, discoveries, and technology including economic copyrights to the Study results and all other works creating during the Study and relating to the Study Products whether patentable or not, conceived by Facility or its Investigator, solely or jointly with others as a result of work done under this Agreement (hereinafter referred jointly as "Works"), shall pass automatically to the Sponsor at the moment of their establishment, and remain at all times the sole and exclusive property of the Sponsor.

The economic copyrights to Works shall pass fully to the Sponsor, without any territorial or time limitation, in all fields of exploitation, including recording, and reproduction - production copies of Works by any technique, including printing, reprography, magnetic and digital recording, or storing Works in a computer memory; as regards trading original Works or their fixed copies - placing on the market, lending for use, lease or rental of original Works, or their copies; as regards other forms of dissemination of Works- public performance, display, screen showing, reproduction, broadcasting or re-emitting them through cable or

Laddove la Sperimentazione sia multicentrica, resta inteso che ogni eventuale pubblicazione da parte dello Sperimentatore potrà avvenire solo dopo la pubblicazione multicentrica effettuata dal Promotore, o da terzo da questi designato. Laddove entro dodici (12) mesi dalla fine della Sperimentazione multicentrica non sia stata avviata una pubblicazione ad opera del Promotore, o del terzo da questi designato, lo Sperimentatore potrà pubblicare i risultati ottenuti presso l'Ente, nel rispetto di quanto contenuto nel presente articolo.

Tutti i dati privi di elementi identificativi e quanto prodotto in relazione alla Sperimentazione, incluse le schede raccolta dati, i documenti, le informazioni, i materiali ed i risultati in qualsiasi forma generati nel corso della stessa, sono di proprietà del Promotore, al quale vengono trasferiti in virtù della presente convenzione. La proprietà del Promotore riguarderà pertanto tutti i dati scientifici e non anche i dati personali e sensibili.

L'Ente, inclusi i propri dipendenti o agenti, non acquisirà alcun diritto di alcuna natura in relazione ai Farmaci in Studio a seguito di prestazioni erogate nell'ambito del presente accordo o in altro modo.

Tutte le invenzioni, le scoperte e le tecnologie, tra cui i diritti d'autore di natura economica sui risultati della Sperimentazione, e tutte le altre opere che si creano durante l'esecuzione della stessa, relativamente ai suddetti Farmaci in Studio, siano esse brevettabili o meno, ideate dall'Ente o dallo Sperimentatore, da soli o congiuntamente con altri, come risultato dell'attività di ricerca eseguita nell'ambito del presente accordo (di seguito denominate congiuntamente come "Opere"), passeranno automaticamente allo Sponsor fin dal momento della loro creazione e rimarranno, in qualsiasi momento, di sola ed esclusiva proprietà dello Sponsor.

I diritti d'autore di carattere economico sulle Opere passeranno interamente allo Sponsor, senza limitazioni territoriali o di tempo, in tutti i campi di sfruttamento, tra cui la registrazione e la riproduzione, la produzione di copie delle Opere con qualsiasi tecnica, compresa la stampa, reprografia, registrazione magnetica e digitale, o l'archiviazione delle Opere nella memoria di un computer.

Altrettanto accadrà, sia per quanto riguarda la commercializzazione delle Opere originali o di loro copie fisse, o l'immissione sul mercato, il prestito per l'uso, il leasing e il noleggio di Opere originali o di loro copie, che per quanto riguarda le altre forme di

wireless audio or video channels by any ground broadcasting station or through satellite, as well as providing public access to Works in such a way that it is available at large at any place and time, including internet access.

Moreover the Facility shall transfer the exclusive right to disseminate (including disposal and usage) and to permit the dissemination of any works derived from Works, in particular their adaptations and alterations, as well as the right to use their fragments (elements) of Works in other works to the Sponsor.

The Facility undertakes an obligation not to excise its personal copyrights to Works, in particular the Facility agrees that Works may be disseminated anonymously, and used in a manner decided by the Sponsor. The Facility agrees also to the introduction of any changes into Works by the Sponsor.

The remuneration due to the Facility under this Agreement includes also its remuneration for transfer of any economic intellectual property rights arisen during the performance of this Agreement (including economic copyrights to Works) to the Sponsor and for undertaking the obligations defined in the preceding clauses.

The Facility agrees that if during the course of the Study an employee of the Facility (including the Investigator) conceives or actually reduces to practice what the employee believes to be a new invention or use involving the Study Products, WCT and Sponsor will be notified promptly and the new invention shall be the sole property of and shall be assigned to the Sponsor.

The Facility shall, and shall cause any of its personnel to, execute such documents and take such other actions as the Sponsor may reasonably request to vest in the Sponsor all rights to new inventions, and in connection with the filing, prosecution, maintenance and defence of any patent applications and patents thereon worldwide.

Any patentable results derived directly from the Study shall in all cases be the property of the Sponsor, in compliance with current regulations.

In this case also, the results of the Study may be

diffusione delle Opere, prestazioni pubbliche, visualizzazione, mostra sullo schermo, riproduzione, trasmissione o ri-diffusione tramite cavo o canali audio o video senza fili dalle emittenti a terra o via satellite, così come fornire l'accesso pubblico alle Opere, in modo tale che siano in generale disponibili in qualsiasi luogo e tempo, compreso l'accesso internet.

L'Ente trasferisce inoltre allo Sponsor il diritto esclusivo di diffondere (compresa l'eliminazione e l'uso) o di consentire la diffusione di eventuali opere derivate dalle Opere e, in particolare, i loro adattamenti e le loro modifiche, così come il diritto di utilizzare i frammenti (elementi) di Opere in altre opere.

L'Ente assume l'obbligo di non esercitare i propri diritti d'autore sulle Opere e, in particolare, l'Ente accetta che le Opere possano essere diffuse in forma anonima e utilizzate nella maniera decisa dallo Sponsor. L'Ente accetta altresì l'introduzione di eventuali modifiche sulle Opere da parte dello Sponsor.

Il compenso spettante all'Ente ai sensi del presente contratto comprende anche la sua remunerazione per il trasferimento allo Sponsor di qualsiasi diritto economico di proprietà intellettuale sorto durante l'esecuzione del contratto stesso (incluso il copyright di natura economica sulle Opere) e per l'assunzione degli obblighi definiti nei commi precedenti.

L'ente garantisce che - nel caso in cui, nel corso della Sperimentazione, un suo dipendente (tra cui lo Sperimentatore) dovesse concepire o mettere effettivamente in pratica ciò che il dipendente stesso ritenga essere una nuova invenzione o utilizzo che coinvolga i Prodotti di Studio - WCT e lo Sponsor ne saranno informati senza indugio e la nuova invenzione diverrà di esclusiva proprietà dello Sponsor e sarà allo stesso trasferita.

L'Ente dovrà fare in modo che qualsiasi membro del proprio personale metta in atto quei documenti e qualsiasi altra azione che lo Sponsor possa ragionevolmente chiedere al fine di poter conferire allo stesso tutti i diritti sulle nuove invenzioni, in relazione con il deposito, il procedimento, la manutenzione e la difesa di tutte le domande di brevetto e dei brevetti su di esse in tutto il mondo.

Eventuali risultati suscettibili di brevetto, derivanti direttamente dalla Sperimentazione, saranno in ogni caso di proprietà del Promotore nel rispetto delle normative vigenti.

Sarà consentita, anche in questo caso, agli



<p>published by the Investigators who were involved in the Study, subject to the verification procedures above mentioned.</p> <p>The Principal Investigator shall be entitled to publish the results of the Study in compliance with current regulations, by prior authorisation from the Sponsor, subject to intellectual property rights.</p> <p>Any prohibition to publish must be appropriately justified.</p> <p>The obligations and conditions under this Article shall continue to be fully valid and applicable even after fulfilment or termination of this contract for whatever reason.</p>	<p>sperimentatori che vi abbiano preso parte, la pubblicazione dei risultati della Sperimentazione, fermo restando le procedure di verifica di cui sopra.</p> <p>Lo Sperimentatore conserva il diritto di pubblicare il risultato della Sperimentazione, nel rispetto delle disposizioni vigenti in materia, previo consenso del Promotore e fatti salvi i diritti di proprietà intellettuale.</p> <p>L'eventuale diniego alla pubblicazione dovrà essere adeguatamente motivato dal Promotore.</p> <p>Gli obblighi e le disposizioni del presente articolo continueranno ad essere pienamente validi ed efficaci anche a seguito della risoluzione o cessazione per qualsiasi causa della presente convenzione.</p>
<p>ART. 8 - <u>INSURANCE COVERAGE AND INDEMNIFICATION</u></p> <p>In accordance with current regulations, the Sponsor has arranged through the company CNA Insurance Company Limited a clinical study civil liability Insurance policy number FNAMT 101 768 78, which has been approved by the Ethics Committee.</p> <p>It is understood by Facility and the Investigator that any indemnification under this Agreement is provided by Sponsor and not by the CRO. The Facility and the Investigator acknowledge that the CRO does not provide indemnification of any kind for the services provided hereunder and is not a party to any Indemnification obligation arising out of this Agreement.</p>	<p>ART. 8 - <u>COPERTURA ASSICURATIVA E INDENNIZZO</u></p> <p>Si dà atto che il Promotore, conformemente alla normativa vigente in materia (D.M. 14 luglio 2009), ha stipulato con la Compagnia CNA Insurance Company Limited la Polizza di Assicurazione Responsabilità Civile Sperimentazioni Cliniche n. FNAMT 101 768 78, che è stata approvata dal Comitato Etico.</p> <p>Resta inteso, da parte dell'Ente e dallo Sperimentatore, che qualsiasi indennizzo ai sensi del presente accordo verrà fornito dallo Sponsor e non dalla CRO. L'Ente e lo Sperimentatore riconoscono che la CRO non fornisce indennizzi di alcun tipo per i servizi forniti ai sensi del presente Accordo e non è parte di alcun obbligo di indennizzo derivante dall'Accordo stesso.</p>
<p>ART. 9 - <u>TERM OF CONTRACT</u></p> <p>The Parties hereto agree that this contract shall come into effect from the date of its last signature and shall remain in effect until formal closure of the Study site at the Facility.</p> <p>The end of the Study is estimated to occur by February 2017.</p>	<p>ART. 9 - <u>DECORRENZA DEL CONTRATTO</u></p> <p>Le Parti convengono che la presente scrittura avrà validità a decorrere dalla data di ultima sottoscrizione della stessa e rimarrà in vigore per tutta la durata della Sperimentazione fino alla data di chiusura formale del centro sperimentale presso l'Ente.</p> <p>La data di termine della Sperimentazione è prevista indicativamente entro Febbraio 2017.</p>
<p>ART. 10 - <u>WITHDRAWAL - EARLY TERMINATION</u></p> <p>The Sponsor and CRO reserve the right to withdraw from this agreement at any time by giving 30 days' notice in writing. This notice shall be sent by</p>	<p>ART. 10 - <u>RECESSO E INTERRUZIONE ANTICIPATA</u></p> <p>Il Promotore e la CRO si riservano il diritto di recedere in qualunque momento, con preavviso scritto di 30 giorni, dalla presente convenzione. Tale</p>

<p>registered letter or CEP (certified electronic mail) and shall take effect upon receipt by the other Party.</p> <p>Each Party hereto reserves the right to stop the Study immediately at any time for serious documented breaches by the other Party, if there is a valid and documented reason to believe that continuation of the Study may pose an unacceptable risk for patients.</p> <p>In the event of early termination of the Study, the Sponsor shall pay the Facility any reimbursement of costs and remuneration that may be due up to that point, subject to the provisions of the foregoing subsections. This contract shall be deemed automatically terminated in accordance with Article 1456 of the Civil Code if the Study is not conducted in compliance with Legislative Decree 200 of 6/11/2007, Legislative Decree 211 of 24/06/2003 and in accordance with current Good Clinical Practice guidelines.</p>	<p>preavviso verrà inoltrato tramite lettera raccomandata o PEC ed avrà effetto dal momento del ricevimento dell'altra Parte.</p> <p>Ciascuna delle Parti della presente convenzione si riserva il diritto di interrompere immediatamente la Sperimentazione per gravi e documentate inadempienze dell'altra Parte e, in qualunque momento, nel caso in cui si abbia motivo, valido e documentabile, di ritenere che la prosecuzione della Sperimentazione possa rappresentare un rischio non accettabile per i pazienti.</p> <p>Al verificarsi dell'interruzione anticipata della Sperimentazione, il Promotore corrisponderà all'Ente i rimborsi spese e i compensi effettivamente maturati fino a quel momento e, fatto salvo quanto previsto dai precedenti commi, la presente convenzione si intenderà risolta di diritto, ai sensi dell'articolo 1456 c.c., qualora la Sperimentazione non venga condotta in conformità al D.lgs. 6.11.2007 n. 200, al D.lgs. 24.6.2003 n. 211 e secondo le norme di Buona Pratica Clinica in vigore.</p>
<p>ART. 11 - <u>REGISTRATION AND STAMP DUTY</u></p> <p>This agreement is only subject to registration if it is to be used. The costs for registration shall be borne by the party that will request such registration. Stamp duty will be borne by the Sponsor.</p>	<p>ART. 11 - <u>REGISTRAZIONE E BOLLI</u></p> <p>Il presente atto è soggetto a registrazione solo in caso di uso. Le spese di registrazione saranno a carico di chi la richiede, mentre quelle di bollo sono a carico del Promotore.</p>
<p>ART. 12 - <u>COMPETENT COURT AND GOVERNING LAW</u></p> <p>This Agreement shall be governed by the laws of the Republic of Italy.</p> <p>In the event of any dispute relating to the interpretation and/or performance of this contract that cannot be settled amicably, jurisdiction shall pertain exclusively to the Court of Milan, with the express exclusion of any other general or alternative Court.</p>	<p>ART. 12 - <u>FORO COMPETENTE E NORMATIVA APPLICABILE</u></p> <p>La normativa applicabile alla presente convenzione è quella dello Stato Italiano.</p> <p>Per ogni eventuale controversia relativa all'interpretazione e/o all'esecuzione della presente convenzione, non risolvibile in via amichevole, è competente, in via esclusiva, il Foro di Milano, con espressa esclusione di qualsiasi altro Foro, generale e facoltativo.</p>
<p>ART. 13 - <u>LANGUAGE</u></p> <p>This Agreement is signed in both Italian and English versions. In the event of discrepancy, the Italian version shall prevail.</p>	<p>ART. 13 - <u>LINGUA</u></p> <p>Il presente accordo è firmato in entrambe le versioni Italiana e Inglese. In caso di discrepanza, la versione Italiana prevarrà.</p>
<p>ART. 14 - <u>MISCELLANEOUS - AMENDMENTS AND ADDITIONS</u></p>	<p>ART. 14 - <u>MISCELLANEA - MODIFICHE ED INTEGRAZIONI</u></p>

<p>This Agreement may not be assigned, nor any right of obligation delegated by the Facility without the prior written consent of the Sponsor and/or WCT. The Sponsor shall have the right to assign this Agreement to an affiliate of Sponsor or to any third party upon prior written notice to the Facility. The CRO may assign its rights and obligations hereunder to the Sponsor or its affiliates without the written consent of the Facility.</p> <p>Any changes to this Agreement may be made, by prior agreement of the Parties hereto, through an appropriate written amendment.</p> <p>The Parties mutually acknowledge that each part of this contract has been negotiated and therefore the provisions of Articles 1341 and 1342 of the Civil Code do not apply.</p>	<p>La presente convenzione non può essere ceduta e l'Ente non potrà delegare alcun obbligo, né cedere alcun diritto, senza previo consenso scritto dello Sponsor e/o di WCT. Lo Sponsor avrà il diritto di cedere la presente convenzione a una qualsiasi propria affiliata o terza parte, previa comunicazione scritta all'Ente. La CRO potrà cedere i propri diritti e le proprie obbligazioni derivanti dalla presente Convenzione allo Sponsor o a una sua affiliata, senza previo consenso scritto dell'Ente. Eventuali modifiche alla presente convenzione potranno essere effettuate, previo accordo fra le Parti, solo tramite stesura di apposite modifiche scritte.</p> <p>Le Parti si danno reciprocamente atto che la presente convenzione è stata negoziata in ogni sua parte e che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui agli artt. 1341 e 1342, c.c.</p>
<p>Read, approved and signed.</p>	<p>Letto, approvato e sottoscritto.</p>

www.Albopretorionline.it

<p>For the Sponsor Neovacs SA The Chief Executive Officer Dr. Miguel Sieler</p> <p>Per il Promotore: Neovacs SA l'Amministratore Delegato Dott. Miguel Sieler</p>	<p>Date/Data: <u>9/09/2014</u></p> <p>Signature/Firma: <u>[Signature]</u></p>
<p>For the CRO Worldwide Clinical Trials Ltd The Special Attorney, with signatory powers Dr.ssa Alessandra Mancuso</p> <p>Per la C.R.O.: Worldwide Clinical Trials Ltd Il Procuratore Speciale con poteri di firma Dott.ssa Alessandra Mancuso</p>	<p>Date/Data: <u>5/10/2015</u></p> <p>Signature/Firma: <u>[Signature]</u></p>
<p>For the Facility: A.O. Istituto Ortopedico Gaetano Pini The General Manager Dr. Amedeo Salvatore Tropiano</p> <p>Per l'Ente: A.O. Istituto Ortopedico Gaetano Pini il Direttore Generale Dott. Amedeo Salvatore Tropiano</p>	<p>Date/Data: <u>29.X.2015</u></p> <p>Signature/Firma: <u>[Signature]</u></p>
<p>Read and accepted The Principal Investigator Dr. Pier Luigi Meroni</p> <p>Per presa visione e accettazione: il Responsabile della Sperimentazione Dott. Pier Luigi Meroni</p>	<p>Date/Data: <u>16 ottobre 2015</u></p> <p>Signature/Firma: <u>[Signature]</u></p>

WWW.AOPretorionline.it



<p align="center">Appendix 1 FINANCIAL ARRANGEMENTS</p>	<p align="center">Allegato 1 “ACCORDI FINANZIARI”</p>
<p>Definitions</p> <p>“Completed CRFs” is A Case Report Form (CRF) that contains acceptable entries for all the fields required by the subject at that Study point and is signed off by the Investigator.</p> <p>“Completed Subject” means any Subject recruited in the study who completes the entire Study in accordance with the Protocol.</p> <p>“Payee” means the person, entity legally permitted and approved to receive the payments for the services delivered under this Agreement.</p> <p>“Protocol Violator” means a patient who was entered into the Study but who is not studied strictly according to the Protocol (e.g. patient did not attend a study visit).</p> <p>“Screening” is the process of identifying and selecting potential subjects in accordance with the inclusion and exclusion criteria within the Protocol.</p> <p>“Screen Failure” means any potential Subject removed from the Study during the screening process because he does not meet all inclusion and exclusion criteria within the Protocol. Subjects who leave the study after randomization or assignment to Study treatment should be counted as withdrawals rather than screen failures, even if the subject did not start the Study treatment</p> <p>“Study Subject” means any subject who has signed the Study informed consent form.</p> <p>“Treated Subject” means any Subject who has received one or more doses of the treatment</p>	<p>(a) Definizioni</p> <p>“CRF completa”, è la Scheda Raccolta Dati (CRF) che contenga dati adeguati in tutti i campi richiesti relativamente al paziente in quella determinata fase dello Studio e che sia validata mediante firma dello Sperimentatore.</p> <p>“Soggetto completato”, si riferisce ai pazienti arruolati nello Studio che abbiano completato l'intero iter sperimentale in conformità con il Protocollo.</p> <p>“Beneficiario”, si riferisce al soggetto o all'ente legalmente in diritto e debitamente autorizzato a ricevere i pagamenti per i servizi forniti ai sensi della presente Convenzione.</p> <p>“Trasgressore del Protocollo”, si riferisce al paziente arruolato nello Studio che non viene tuttavia analizzato in stretta conformità con il Protocollo (per esempio, il paziente che non ha partecipato alla visita di studio).</p> <p>“Screening”, è la procedura di identificazione e selezione dei potenziali pazienti in base ai criteri di arruolamento e di esclusione elencati nel Protocollo.</p> <p>“Soggetto respinto allo Screening”, si riferisce a tutti i potenziali pazienti esclusi dallo Studio durante la procedura di Screening per mancata corrispondenza ai criteri di arruolamento e di esclusione elencati nel Protocollo. I soggetti che abbandoneranno lo Studio dopo la randomizzazione o dopo l'assegnazione al gruppo di trattamento dovranno essere considerati come “ritiri” e non come “soggetti respinti allo Screening”, anche nel caso in cui non riescano a iniziare il trattamento in sperimentazione.</p> <p>“Soggetto di studio”, si riferisce a tutti i soggetti che abbiano firmato il modulo per il consenso informato relativo allo Studio.</p> <p>“Soggetto trattato”, si riferisce a tutti i soggetti che abbiano ricevuto una o più dosi del</p>

<p>allocated by the treatment code.</p> <p>“Withdrawal” means regardless of the reason for withdrawal, both subject-initiated decisions to withdraw and investigator- or Sponsor- initiated decision to withdraw. They all should be included in the reported number of withdrawals.</p>	<p>trattamento loro assegnato mediante codice di trattamento.</p> <p>“Ritiro”, si riferisce, indipendentemente dalle ragioni del ritiro, sia al ritiro deciso dal soggetto, sia al ritiro deciso dallo Sperimentatore o dallo Sponsor. Tutti i soggetti che saranno sottoposti a ritiro saranno conteggiati come ritiri.</p>
--	--

www.AlboPretorionline.it 29/10/15

<p>(b) General Provisions for Payment</p> <p>Payment will only be made for study subjects where all of the following criteria have been satisfied:</p> <ul style="list-style-type: none">• the inclusion and exclusion criteria as defined in the Protocol• Study instructions have been performed in full compliance with the Protocol and• Completed CRFs have been delivered to and/or received by WCT according to any stipulated points in time and that the data contained therein can be verified by reference to the Study Subject's medical files <p>WCT on behalf of the Sponsor shall pay the Facility in connection with the Study on the terms and conditions of the Agreement, including this Attachment 1, amounts per the below Subject Budget spreadsheet.</p> <p>The total amount payable is 9,966.00 EUR (plus VAT if applicable) and includes all necessary overheads or disbursements actually made or incurred incorporating but not limited to pharmacy, laboratory, visit expenses, data recording, administration and drug return.</p>	<p>(b) Condizioni generali di pagamento</p> <p>Il pagamento sarà corrisposto esclusivamente per i soggetti di studio che risponderanno ai seguenti criteri:</p> <ul style="list-style-type: none">• corrispondenza ai criteri di arruolamento e di esclusione, così come definiti nel Protocollo;• rispetto delle istruzioni di Studio in piena conformità con il Protocollo e• invio alla WCT e/o ricezione da parte di WCT, a ogni scadenza prefissata, delle CRF complete contenenti dati verificabili mediante confronto con la cartella clinica del Soggetto di studio. <p>La WCT corrisponderà all'Ente, per conto dello Sponsor, in relazione allo Studio ed in conformità ai termini e alle condizioni della convenzione, ivi incluso il presente Allegato 1, gli importi indicati nella tabella di budget/paziente sotto riportata.</p> <p>L'importo totale da pagare è pari a € 9,966.00 (+ IVA ove applicabile) ed include tutte le spese e costi necessari, sostenuti o incorsi per l'esecuzione dello Studio, inclusi, ma non limitati, a: farmacia, laboratorio, spese delle visite, registrazione dati e restituzione dei farmaci.</p>
<p>(c) Payment Schedule and details:</p> <p>Payment shall be effected by bank transfer within 30 (thirty) days upon receipt of the duly documented and accepted by the Sponsor's Representative, invoice and after completion and acceptance of all documentation for each patient by the Sponsor /WCT. WCT shall supply the Facility with the specification of services performed and approved by the Monitor and the Investigator in order for the Facility to prepare an invoice.</p> <p>Payments will be performed by WCT in Euros.</p> <p>The Facility and Investigator are liable for discharge of taxes (including VAT, if applicable) on all received under this Agreement payments in accordance with the laws of the country, the</p>	<p>(c) Preventivo dei pagamenti e dettagli</p> <p>Il pagamento deve essere effettuato, tramite bonifico bancario, entro 30 (trenta) giorni dal ricevimento della fattura, debitamente documentata e accettata dallo Sponsor/WCT e dopo il completamento e l'accettazione di tutta la documentazione relativa ad ogni paziente da parte dello Sponsor/WCT. La WCT fornirà all'Ente la specifica dei servizi prestati e approvati dal Monitor e dallo Sperimentatore in modo che l'Ente possa preparare la fattura.</p> <p>I pagamenti saranno effettuati dalla WCT in Euro.</p> <p>L'Ente e lo Sperimentatore saranno responsabili del pagamento delle tasse (ivi inclusa l'IVA, ove applicabile) su tutti i pagamenti ricevuti ai sensi del presente accordo, in conformità alle leggi</p>

Facility and the Investigator are a tax resident of.

If the Investigator is directed by Sponsor to stop enrolling subjects before the number is enrolled as set forth in below, the Investigator shall not be paid for any subjects enrolled after such notice without the prior written consent of the Sponsor.

WCT on behalf of the Sponsor shall compensate the Facility and the Investigator on a prorated basis according to number of performed visits for cases which are incomplete because of discontinuation for reasons stipulated in the Protocol. Prorated payment will be based on the itemized costs for visits provided in the patient/budget table, enclosed below.

The Sponsor and/or WCT shall determine what proportional compensation, if any, will be given to cases considered by Sponsor and/or the Sponsor Representative to be unacceptable for analysis because of protocol violations or for cases which were discontinued prematurely due to noncompliance of the Investigator or Facility staff.

If the Investigator demonstrates gross non-compliance with any applicable legal or regulatory requirements, including without limitation, any applicable requirements regulatory authority, at the Sponsor's sole discretion, this Site's participation in the Study may be terminated immediately by the Sponsor. The Sponsor shall determine at its sole discretion what proportional compensation, if any, shall be paid to the Facility and to the Investigator.

For each Completed Subject, WCT will, on behalf of the Sponsor, compensate the Payee a total of 9,966.00 EUR (plus VAT if applicable) based on the patient/ budget table, enclosed below:

Treated Subjects who do not complete the Study, will be paid on pro rata basis. Payment for Withdrawal Subject will be paid up to the point of exit from the Study. Payment will include only those subjects participating in the Study whose date of joining the Study is not later than

dello Stato in cui l' Ente e lo Sperimentatore sono fiscalmente residenti.

Se allo Sperimentatore viene richiesto dallo Sponsor di fermare l'arruolamento dei soggetti prima che il numero sia raggiunto, come stabilito in seguito, lo Sperimentatore non riceverà alcun compenso per eventuali soggetti arruolati dopo tale comunicazione, senza il preventivo consenso scritto dello Sponsor.

La WCT, per conto dello Sponsor, pagherà l'Ente e lo Sperimentatore su base proporzionale in base al numero di visite effettuate per i casi che risulteranno incompleti a causa della sospensione per ragioni definite nel Protocollo. Il pagamento prorata sarà basato sui costi dettagliati per le visite previste nella tabella di budget/paziente sotto riportata.

Lo Sponsor e/o la WCT decideranno se e quale retribuzione proporzionale accordare per i casi che considereranno impossibili da sottoporre ad analisi a causa di violazioni del Protocollo, o per i casi di interruzione anticipata dovuti a inadempienza dello Sperimentatore o del Personale di Studio.

Se lo Sperimentatore commette una grave non conformità in merito a qualsiasi requisito legale o regolamentare applicabile, compreso, senza limitazione, qualsiasi requisito stabilito da un'Autorità Regolatoria, la partecipazione del centro allo studio può essere risolta immediatamente dallo Sponsor, a propria esclusiva discrezione e, di conseguenza, lo Sponsor stabilirà, a propria discrezione, quale compenso proporzionale, se del caso, debba essere pagato all'Ente e allo Sperimentatore. Per ogni soggetto completato, la WCT corrisponderà al Beneficiario, per conto dello Sponsor, un importo totale di € 9,966.00 (+ IVA ove applicabile) sulla base di quanto indicato nella tabella di budget/paziente sotto riportata.

I Soggetti trattati che non completeranno lo Studio saranno pagati in proporzione alle attività svolte. Il pagamento per i Soggetti sottoposti a ritiro coprirà le attività svolte fino al momento dell'uscita dallo Studio. Il pagamento sarà effettuato solo per i Soggetti partecipanti la cui



the date of the premature termination of the Study.

Screen Failures will be paid at the rate of Screening Visit.

A payment to the site will be recognized only for screen failure occurrences due to the reasons that could not be reasonably anticipated based on subject's medical history or past/current therapies.

Reasons for screen failure that cannot be reasonably anticipated by the site may include, but are not limited to, negative IFN-gene signature, laboratory abnormalities detected at screening, or abnormal result of cervical swab performed at screening.

Reasons for screen failure that can be reasonably anticipated by the site may include, but are not limited to, age out of allowed range, use of prohibited medications within the washout period indicated in the exclusion criteria, current prohibited therapies, or documented history of pathologies that are listed among exclusion criteria

Unscheduled visits performed in accordance with Protocol and Study requirements will be paid at the rate of defined "Cost per Item" for actual procedure done plus overhead and Subject Travel Costs. Amount should not exceed price for Visit 8.

Influenza vaccine will be reimbursed upon request, up to a maximum of 15.00 (fifteen) Euro

Gynecological visits and Pap test

The Parties agrees and represents that the gynecological visits and pap test will be performed by Fondazione IRCCS Ca' Granda "Ospedale Maggiore Policlinico" di Milano located at Milano, via Francesco Sforza n. 28, Tax ID n. 04724150968. The terms, conditions and budget for such procedures will be captured in a separate agreement between Fondazione IRCCS Ca' Granda "Ospedale Maggiore Policlinico" di Milano and WCT.

data di arruolamento nello Studio non sia successiva all'eventuale data di interruzione anticipata dello Studio.

Gli Screening Failure saranno pagati con lo stesso importo della Visita di Screening.

Il pagamento all'Ente verrà riconosciuto solo per gli Screen Failure che si verifichino per ragioni che non possano essere ragionevolmente previste in base alla storia clinica del soggetto o a terapie passate/attuali.

Le cause dello Screening Failure che non possano essere ragionevolmente previste dall'Ente possono includere, ma non sono limitate a: firma IFN-gene negativa, anomalie di laboratorio rilevate allo screening, o risultato anormale del tampone cervicale eseguiti allo screening.

Le cause dello Screening Failure che possano essere ragionevolmente previste dall'Ente possono includere, ma non sono limitate a: età fuori dal range consentito, uso di farmaci proibiti entro il periodo di washout indicato nei criteri di esclusione, le attuali terapie proibite, o la storia di patologie documentate che sono elencate tra i criteri di esclusione.

Le visite non programmate effettuate in conformità al Protocollo e ai requisiti di Studio saranno pagate per gli importi di cui alle procedure effettivamente eseguite, come da tabella di budget sotto riportata, più gli overhead e i costi di viaggio dei Soggetti. L'importo non dovrà comunque eccedere il costo della Visita 8.

Il vaccino anti-influenzale sarà rimborsato su richiesta, fino ad un massimo di 15,00 (quindici) Euro.

Visita specialista ginecologica e pap-test

Le parti si danno atto e convengono che le visite ginecologiche e pap test saranno effettuati dalla Fondazione IRCCS Ca' Granda "Ospedale Maggiore Policlinico" di Milano con sede a Milano, via Francesco Sforza n. 28, codice fiscale n. 04724150968. I termini, le condizioni e il preventivo per tali procedure saranno acquisite in un accordo separato tra la Fondazione IRCCS Ca' Granda "Ospedale Maggiore Policlinico" di Milano e WCT.

<p>(d) Additional Services</p> <p>Should the Payee be requested by WCT or Sponsor to perform services which are additional to or different from the Study, these services shall be provided by the Payee for a fee to be mutually agreed on in writing in advance of the commencement of the said services.</p>	<p>d) Servizi aggiuntivi</p> <p>Nel caso in cui la WCT o lo Sponsor richiedano al Beneficiario di fornire servizi supplementari o diversi rispetto allo Studio, tali servizi saranno forniti dal Beneficiario, a costo da pattuire per iscritto in anticipo, prima dell'inizio delle prestazioni richieste.</p>
<p>(e) Protocol Violators</p> <p>Sponsor and/or WCT shall determine what proportional compensation, if any, will be given to cases considered by Sponsor and/or WCT to be unacceptable for analysis because of protocol violations or for cases which were discontinued prematurely due to noncompliance of the Investigator or Facility staff.</p>	<p>e) Trasgressori del Protocollo</p> <p>Lo Sponsor e/o la WCT decideranno se e quale retribuzione proporzionale accordare per i casi che considereranno impossibili da sottoporre ad analisi a causa di violazioni del Protocollo, o per i casi di interruzione anticipata dovuti a inadempienza dello Sperimentatore o del Personale di Studio.</p>
<p>(f) Invoicing, Payment Details and VAT</p> <p>WCT will make payments on behalf of Sponsor through its corporate affiliate, International Grants Administration, Inc., a wholly-owned WCT company that performs administrative accounting services for WCT.</p> <p>Payments shall be paid within thirty (30) days of receipt of an original invoice issued in the name of:</p> <p>International Grants Administration, Inc. 401 North Maple Drive Beverly Hills, CA 90210, USA</p> <p>Copy of the invoice shall be e-mailed to: <u>272401_Central_Invoicing@wctrials.com</u></p> <p>Original invoices should be sent to:</p> <p>WORLDWIDE CLINICAL TRIALS Isaac Newton Centre, Nottingham Science and Technology Park Nottingham, NG7 2RH, UK Attention: Neovacs_IFN-K-002 Project Manager</p>	<p>f) Fatturazione. Dettagli per il pagamento e IVA</p> <p>WCT effettuerà i pagamenti, per conto dello Sponsor, attraverso la propria affiliata International Grants Administration Inc.: una Società interamente controllata da WCT che svolge servizi amministrativi contabili per WCT.</p> <p>I pagamenti saranno effettuati entro trenta (30) giorni dal ricevimento di fattura originale recapitata ai seguenti indirizzi:</p> <p>International Grants Administration, Inc. 401 North Maple Drive Beverly Hills, CA 90210, USA</p> <p>Copia della fattura deve essere inviata tramite posta elettronica a: <u>272401_Central_Invoicing@wctrials.com</u></p> <p>Le fatture originali dovranno essere inviate a:</p> <p>WORLDWIDE CLINICAL TRIALS Isaac Newton Centre, Nottingham Science and Technology Park Nottingham, NG7 2RH, UK Attention: Neovacs_IFN-K-002 Project Manager</p>

<p>Please note that invoices must contain the following information:</p> <ul style="list-style-type: none">• Protocol Number• Invoice Date• Purchase Order Number• Date & Description of Services Provided• Project Number• Total amount payable• Bank transfer details <p>Payment will be made by bank transfer to the following account:</p> <p>Account holder: Azienda Ospedaliera Istituto Ortopedico Gaetano Pini Account No.: 009134230351 Bank: Tesoreria Banca Intesa Sanpaolo S.p.A. Sort Code (BLZ): BCITIT33XXX IBAN: IT36E0306909454009134230351 Code ABI: 03069. code CAB: 09454. code CIN: E</p>	<p>Le fatture dovranno contenere le seguenti informazioni:</p> <ul style="list-style-type: none">• Numero del Protocollo• Data della fattura• Numero di ordine d'acquisto• Data e descrizione del servizio fornito• Numero del progetto• Importo totale richiesto• Dati relativi al bonifico bancario <p>Il pagamento sarà effettuato mediante bonifico bancario sul seguente conto:</p> <p>Azienda Ospedaliera Istituto Ortopedico Gaetano Pini Conto n. 009134230351 intestato a. presso Tesoreria Banca Intesa Sanpaolo S.p.A. Cod. BIC/SWIFT BCITIT33XXX. Cod. IBAN: IT36E0306909454009134230351 Cod. ABI: 03069. cod. CAB: 09454. cod. CIN: E</p>
<p>The parties acknowledge that WCT is the payment agent for the Sponsor under this Agreement and payments depend on WCT receiving from the Sponsor the funds necessary to make the payments contemplated herein. WCT shall not be liable in the event adequate funds are not made available by the Sponsor. Under the EU "Place of Supply" (VAT) regulations the services are taxable in the territory where the customer is located. In the case of this Agreement, the Sponsor that is located in France is the customer</p>	<p>Le parti riconoscono che WCT è l'agente di pagamento per lo Sponsor nell'ambito del presente accordo e che i pagamenti dipendono dal fatto che WCT riceva dallo Sponsor i fondi necessari per effettuare i pagamenti previsti nel presente accordo. WCT non sarà responsabile nel caso in cui non vengano messi a disposizione dei fondi adeguati da parte dello Sponsor. Ai sensi delle normative UE relative alla disciplina IVA del luogo di prestazione dei servizi, i servizi sono assoggettati a tassazione nel territorio in cui ha sede il cliente. Nel caso della presente Convenzione, il cliente è lo Sponsor</p>

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

- sperimentazione clinica di medicinale
- sperimentazione clinica di dispositivo medico
- studio osservazionale (non interventistico)
- indagine epidemiologica
- studio di ricerca genetica

- sponsorizzata/o (profit)
- spontanea/o (no-profit)

INFORMAZIONI GENERALI

Codice Protocollo: IFN-K-002

Titolo: "Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, di fase IIb, per valutare la neutralizzazione della firma genetica dell'interferone e l'efficacia clinica di IFN α -Kinoide in soggetti adulti affetti da lupus eritematoso sistemico"

Promotore/Sponsor: Neovacs SA, Parigi, Francia

Contract Research Organisation (C.R.O.): Worldwide Clinical Trials Limited, Londra, UK

Farmaco: IFN α -Kinoide

Popolazione in studio: soggetti adulti affetti da lupus eritematoso sistemico

Responsabile della ricerca: Prof. Pier Luigi Meroni

Unità Operativa: Struttura Complessa di Reumatologia

Fase dello studio: lib

Numero di pazienti da arruolare: 2 pazienti

Durata dello studio: 1 anno circa

BUDGET

(al netto della trattenuta fissa pari al 10 % per spese generali e oneri vari aziendali)

Stanziamiento economico per paziente: € 9.966,00 (+ IVA ove applicabile)

Stanziamiento economico complessivo: € 19.932,00 - 10% = € 17.938,80 (+ IVA ove applicabile)

PERSONALE COINVOLTO

(in termini di impegno orario di coloro che vengono coinvolti attivamente nel progetto di ricerca clinica)

Quadro A - PERSONALE STRUTTURATO

NOME E COGNOME	QUALIFICA	UNITA' OPERATIVA	N° ORE MENSILI	N° ORE ANNUE	TOTALE ORE
Prof. Pier Luigi Meroni	Direttore di Struttura Complessa	S.C. di Reumatologia	1	12	12
Dott.ssa Antonella Murgò	Dirigente Medico	S.C. di Reumatologia	1	12	12
Dott.ssa Maria Gerosa	Dirigente Medico	S.C. di Reumatologia	3	36	36
Dott. Gianluigi Alemani	Collaboratore Amministrativo	DMP	1	12	12
(le attività da effettuare nell'ambito del progetto di ricerca clinica richiedono un impegno orario aggiuntivo che non sottrae risorse alla normale attività istituzionale in quanto svolte al di fuori dell'orario ordinario di servizio)					
			TOTALE		72

Quadro B - PERSONALE NON STRUTTURATO

NOME E COGNOME	QUALIFICA	UNITA' OPERATIVA	N° ORE MENSILI	N° ORE ANNUE	TOTALE ORE
Dott.ssa Roberta Gualtierotti	Medico borsista	S.C. di Reumatologia	4	48	48
			TOTALE		
			TOTALE ORE		120

DICHIARAZIONE DI ASSUNZIONE DI RESPONSABILITA'

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

Il sottoscritto, Prof. Pier Luigi Meroni, Direttore della Struttura Complessa di Reumatologia dell'Azienda Ospedaliera, in qualità di medico responsabile del progetto di ricerca clinica in oggetto, dichiara sotto la propria responsabilità che l'Azienda Ospedaliera non sosterrà alcun costo aggiuntivo per l'attuazione del progetto stesso e che il medesimo verrà svolto senza oneri a carico del Servizio Sanitario Nazionale e del paziente.

Firma Pier Luigi Meroni

Milano, 26.10.2015

FIRMA

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

Il Medico responsabile del progetto di ricerca clinica, Prof. Pier Luigi Meroni,

Firma Pier Luigi Meroni

Milano, 26.10.2015

PRESA D'ATTO

(da parte del referente aziendale per il Comitato Etico Milano Area B)

Il Referente aziendale, Dott. Gianluigi Alemani:

Firma Alemani Gianluigi

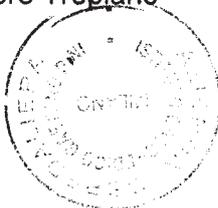
Milano, 27/10/2015

AUTORIZZAZIONE

(da parte del Direttore Generale dell'Azienda Ospedaliera)

Il Direttore Generale, Dott. Amedeo Salvatore Tropiano

Firma Amedeo Salvatore Tropiano



Milano, 29 OTT. 2015