

Contratto di sperimentazione clinica con il centro

Il presente contratto di sperimentazione clinica con il centro (il "Contratto"), con entrata in vigore alla data della più recente firma qui sotto, viene stipulato tra le seguenti parti:

Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari, con sede in **Sassari, Via Michele Coppino n°26** ("Istituto"), rappresentata dal Direttore Generale Dott. Alessandro Carlo Cattani

QUINTILES S.p.A. (una società soggetta alla direzione e coordinazione di Quintiles Limited, società del Regno Unito, in conformità all'art. 2497 del Codice Civile), con sede in Via Roma n. 108, Centro Direzionale Cassina Plaza, Edificio F Scala 2, Cassina De' Pecchi, iscritta nel Registro delle Società di Milano, numero di registrazione e IVA 11351910150 (qui di seguito "Quintiles"), rappresentata dalla Dr.ssa Silvia Sacchi, in qualità di CRO (Clinical Research Organization) ("CRO")

con l'obiettivo di condurre lo studio (lo "Studio") descritto nel protocollo intitolato "A Phase-3 Randomized, Double-Blind, Efficacy and Safety Study Evaluating the Fixed Dose Combinations of TAK-491 Plus Chlorthalidone (40/12.5 mg and 40/25 mg) in Subjects With Grades 2 or 3 Essential Hypertension, Who Do Not Achieve Target Blood Pressure Following Treatment With TAK-491 40 mg Monotherapy", numero di protocollo **TAK-491CLD_307** (il "Protocollo"), per conto di Takeda Global Research & Development Centre (Europe) Ltd ("Sponsor").

A fronte degli impegni assunti, di cui si accusa ricevuta con il presente, l'Istituto, lo Sperimentatore e la CRO concordano quando segue:

1. Lo Studio.

- (a) Lo Sperimentatore sarà il principale sperimentatore all'interno dello Studio.
- (b) Con il presente, viene adottato il Protocollo da ora in avanti, che governerà il modo in cui viene condotto lo Studio. La CRO, a discrezione dello Sponsor, avrà il diritto di modificare e/o integrare il Protocollo di volta in volta, previa notifica scritta all'Istituto e/o allo Sperimentatore.
- (c) L'Istituto dovrà condurre lo Studio nella sede dell'Istituto definita nella pagina delle firme qui sotto ("Centro"), eseguendo o facendo eseguire le attività e i test di ricerca clinica descritti nel Protocollo e che sono di responsabilità dello Sperimentatore.
- (d) Il budget qui allegato come Appendice A e cui si farà da ora in avanti riferimento ("Budget") definisce tutti i pagamenti che la CRO, per conto dello Sponsor, dovrà corrispondere all'Istituto per lo svolgimento dello Studio.
- (e) L'Istituto e lo Sperimentatore dovranno conformarsi, e fare in modo che i loro dipendenti, il loro personale, i sottosperimentatori e qualsiasi altra persona o entità coinvolta in qualche modo nello Studio, si conformino a tutte le condizioni e a tutti i requisiti di questo Contratto e del Protocollo. L'Istituto e lo Sperimentatore non dovranno apportare alcuna modifica a questo Contratto o al Protocollo, o in alcun modo deviare da essi senza il precedente consenso scritto da parte della CRO. Se una qualsiasi condizione di questo Contratto relativa a come condurre lo Studio confligge con una qualsiasi condizione del Protocollo, il Protocollo ha la priorità.

2. Obblighi generali dello Sperimentatore e dell'Istituto.

- (a) Responsabilità dello Sperimentatore:
- (i) essere lo Sperimentatore Principale dello Studio;
 - (ii) inviare prontamente alla CRO un curriculum vitae dello Sperimentatore e di tutti i sottosperimentatori;
 - (iii) firmare e inviare prontamente alla CRO un Certificato di divulgazione finanziaria (Certificate of Financial Disclosure), il cui modulo verrà fornito dalla CRO stessa, unitamente a un analogo certificato firmato da ognuno dei sottosperimentatori, e informare prontamente la CRO per iscritto nel caso di modifiche significative alle informazioni contenute in tali certificati durante lo Studio o durante i dodici (12) mesi immediatamente successivi al completamento dello Studio presso il Centro;
 - (iv) firmare e inviare prontamente alla CRO una Dichiarazione dello sperimentatore (Statement of Investigator, modulo FDA-1572) come richiesto dal C.F.R., articolo 21 §312.53(c)(1) ("Dichiarazione dello Sperimentatore");
 - (v) cooperare con lo Sponsor e la CRO per ottenere, prima di iniziare lo Studio, l'approvazione del Comitato etico competente ("EC") relativa al Protocollo, al modulo per il Consenso informato, all'Autorizzazione del paziente (come definita nella Sezione (h)), se separata dal Consenso informato, e alle eventuali pubblicizzazioni dello Studio;
 - (vi) condurre o supervisionare personalmente lo Studio presso il Centro;
 - (vii) cooperare completamente con lo Sponsor e la CRO durante lo Studio: ciò include, senza limitazioni, l'autorizzazione di sopralluoghi presso il Centro, la preparazione e l'invio delle Schede di raccolta dati in modo tempestivo e la concessione dell'accesso alla documentazione dello studio (come definita più avanti).
- (b) L'Istituto e lo Sperimentatore dovranno conformarsi, e fare in modo che i loro dipendenti, il loro personale, i sottosperimentatori e qualsiasi altra persona o entità coinvolta in qualche modo nello Studio si conformino, a:
- (i) tutti i requisiti del Protocollo e le eventuali modifiche o integrazioni allo stesso, che siano comunicate per iscritto come definito sopra;
 - (ii) tutte le condizioni indicate nella Dichiarazione dello Sperimentatore e/o nell'approvazione da parte dell'EC;
 - (iii) tutte le leggi e le normative applicabili, inclusi, senza limitazioni, il Decreto Legislativo n. 211 del 24 giugno 2003 (che recepisce la Direttiva del Parlamento Europeo e del Consiglio 2001/20/CE relativa all'implementazione della "buona pratica clinica" nell'esecuzione degli studi clinici su prodotti medicinali per uso sugli esseri umani), il Decreto Legislativo n. 200 del 6 novembre 2007 (che recepisce la Direttiva della Commissione delle Comunità Europee 2005/28/CE, contenente i principi e le linee-guida dettagliate per la buona pratica clinica nell'ambito dei farmaci sperimentali per l'uso sugli esseri umani, nonché i requisiti per richiedere la produzione o importazione di tali farmaci), il Decreto Ministeriale del 21 dicembre 2007 (relativo alla richiesta di autorizzazione per gli studi clinici su farmaci per l'uso sugli esseri umani, la notifica delle modifiche sostanziali e la dichiarazione di conclusione di uno studio clinico all'Autorità competente, e la richiesta di opinione rivolta al Comitato Etico), il Decreto Legislativo n. 196 del 30 giugno 2003 (il "codice italiano per la protezione dei dati personali") e qualsiasi altra normativa applicabile che possa di volta in volta entrare in gioco; la Dichiarazione di Helsinki della World Medical Association, contenente i principi etici per la ricerca medica che coinvolge esseri umani;
 - (iv) le linee-guida della buona pratica clinica;

- (v) le linee guida armonizzate emesse nel corso della International Conference on Harmonisation (ICH, Conferenza internazionale per l'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei farmaci ad uso umano) per la buona pratica clinica ("linee guida ICH"); e
 - (vi) qualsiasi eventuale requisito, limitazione o vincolo che un qualsiasi Comitato Etico competente o una qualsiasi altra Autorità possa richiedere in relazione all'esecuzione dello Studio.
- (c) La firma dello Sperimentatore qui sotto indica che lo Sperimentatore conferma di:
- (i) aver letto e compreso tutte le informazioni contenute nel Dossier per lo Sperimentatore fornito dallo Sponsor o dalla CRO, compresi i potenziali rischi ed effetti collaterali del farmaco/dei farmaci oggetto dello Studio (collettivamente, "Farmaco/i dello studio"); e
 - (ii) acconsentire alla divulgazione, da parte della CRO o dello Sponsor, di alcune informazioni finanziarie relative allo Sperimentatore e/o ad eventuali sottosperimentatori alla FDA (Food and Drug Administration) o ad altri autorità regolatorie competenti.

3. Inizio dello studio e arruolamento dei pazienti.

- (a) Lo Sperimentatore non inizierà lo Studio fino a quando l'EC competente non avrà concesso l'autorizzazione necessaria ad avviare lo Studio.
- (b) Lo Sperimentatore si impegna a collaborare con lo Sponsor e la CRO per inviare all'EC dell'Istituto e alle altre Autorità competenti tutti gli avvisi, le comunicazioni e le richieste necessarie per avviare e portare avanti lo Studio.
- (c) Se richiesto dallo Sponsor o dalla CRO, lo Sperimentatore dovrà partecipare a una riunione degli sperimentatori o a un'altra riunione di avvio, a condizione che la CRO rimborsi allo Sperimentatore le spese ragionevoli e necessarie per il viaggio e l'alloggio sostenute per partecipare alla riunione. Gli scontrini fiscali delle spese per cui si chiede il rimborso dovranno essere inviati alla CRO entro 60 giorni dalla data della riunione. La CRO eseguirà tali rimborsi entro trenta (30) giorni a partire dalla ricezione della documentazione dettagliata e accettabile di tali spese.
- (d) Lo Sperimentatore limiterà l'arruolamento dei pazienti al numero massimo definito nel Budget. Indipendentemente da tale numero massimo, lo Sperimentatore accetta che lo Sponsor e la CRO abbiano il diritto di limitare l'accesso o l'arruolamento dei pazienti in qualsiasi momento, previa notifica scritta allo Sperimentatore.
- (e) Lo Sperimentatore dovrà ottenere l'approvazione scritta della CRO, dello Sponsor e dell'EC dell'Istituto su:
 - (i) il modulo di Consenso informato firmato dai pazienti arruolati nello Studio;
 - (ii) l'Autorizzazione del paziente, se separata dal Consenso informato; e
 - (iii) il testo di qualsiasi comunicazione rivolta ai pazienti dello Studio, inclusi, senza limitazioni, le pubblicità su stampa e via radio, invio per posta di materiale informativo, le pubblicità e le comunicazioni via internet e le newsletter; il contenuto di tali materiali dovrà conformarsi alle leggi, alle normative e alle linee-guida applicabili.
- (f) Lo Sperimentatore dovrà astenersi dal pagare qualunque somma di denaro ad altri medici per l'invio dei pazienti.
- (g) Lo Sperimentatore dovrà escludere dallo Studio eventuali pazienti arruolati contemporaneamente in un'altra sperimentazione clinica o in un altro studio clinico, a meno che lo Sponsor non acconsenta a tale arruolamento in via eccezionale.

- (h) Prima di arruolare i singoli pazienti nello Studio, lo Sperimentatore dovrà ottenere:
- (i) un Consenso informato approvato firmato dal singolo paziente, o a suo nome;
 - (ii) un'autorizzazione approvata (separata o inclusa nel Consenso informato), firmata dal paziente o a suo nome, che consenta il trasferimento delle informazioni sanitarie protette conformemente al codice italiano per la protezione dei dati personali (l' "Autorizzazione del paziente").
- (i) L'Istituto, come responsabile del controllo dei dati insieme allo Sponsor e alla CRO, si impegna a ottemperare a proprio nome e per conto dello Sponsor e della CRO a qualsiasi obbligo derivante dal Codice italiano per la protezione dei dati personali in relazione all'elaborazione dei dati personali del paziente, incluse, senza limitazioni, le necessarie notifiche al Garante per la protezione dei dati italiano.

4. Farmaco(i) / forniture dello Studio.

- (a) La CRO, o un altro agente debitamente autorizzato dello Sponsor, fornirà all'Istituto o allo Sperimentatore il Farmaco dello Studio (o i Farmaci dello Studio) descritto/i nel Protocollo. Il Farmaco/i Farmaci dello Studio verranno utilizzati esclusivamente in conformità al Protocollo e non potranno essere usati per altre finalità. L'Istituto e lo Sperimentatore dovranno conformarsi a tutte le leggi e le normative che regolano l'utilizzo o l'eliminazione dei Farmaci dello Studio e alle istruzioni fornite dalla CRO che non siano in contrasto con tali leggi e normative.
- (b) Lo Sponsor fornirà inoltre le "forniture dello studio" per la raccolta di campioni ematici, di urine e altri materiali biologici (ad esempio: fiale, aghi, siringhe, ecc.) e le Schede di raccolta dati per la registrazione dei dati dello Studio.
- (c) La CRO, o un altro agente debitamente autorizzato dello Sponsor, fornirà in comodato d'uso all'Istituto, che accetta, i beni di seguito specificati:
- n. 15 Tensimetri digitali OMRON 705 CPII e relativi accessori
Valore economico di ciascun apparecchio € 300,00 (trecento/00);
 - n. 2 ABPM Spacelabs 90207 (Fornitore Medifacts) con accessori e relativo HP mini laptop
Valore economico complessivo €2.257,00,00 (duemiladuecentocinquanta sette/00).

Lo Sponsor, direttamente o per il tramite di un terzo fornitore, si impegna a consegnare il bene comodato all'Istituto, presso i locali indicati dalla stesso Istituto per la conduzione della Sperimentazione.

L'Istituto si impegna a conservare e custodire il bene stesso con cura e con la diligenza del buon padre di famiglia, a non destinarlo ad un uso diverso da quello sopra previsto, a non cedere neppure temporaneamente l'uso a terzi, né a titolo gratuito, né a titolo oneroso, e ad utilizzarlo in conformità con tutti i manuali di istruzioni in suo possesso.

Al termine della Sperimentazione l'Istituto provvederà alla restituzione alla CRO del bene comodato, nello stato attuale di conservazione salvo il normale deperimento dovuto all'uso secondo destinazione.

Lo Sponsor provvederà alla manutenzione del bene per garantirne il corretto funzionamento per tutta la durata della Sperimentazione, a condizione che l'Istituto abbia rispettato tutti i termini del presente articolo 4(c).

Per quanto ivi non espressamente stabilito, si applicano le disposizioni del codice civile (art. 1803 e seguenti).

5. Documentazione dello Studio.

- (a) La dicitura "Documentazione dello Studio" si riferisce, collettivamente, a tutti i documenti (in formato cartaceo o elettronico) relativi allo Studio, inclusi, senza limitazioni, i documenti relativi a:
 - (i) il Centro;
 - (ii) la ricerca, lo screening, la valutazione, l'arruolamento e i test dei pazienti (incluse le parti rilevanti di altri documenti pertinenti relativi a tali pazienti);
 - (iii) le procedure, i test e le altre attività eseguiti durante lo Studio; e
 - (iv) tutte le transazioni finanziarie legate allo Studio.
- (b) Tutta la Documentazione dello Studio deve essere indicizzata e conservata in un luogo sicuro per un periodo di:
 - (i) quindici (15) anni a partire dalla data di conclusione dello Studio;
 - (ii) due (2) anni a partire dall'ultima autorizzazione all'immissione in commercio in una regione dell'ICH (Conferenza internazionale per l'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei farmaci ad uso umano) e fino a quando non vi sarà alcuna immissione in commercio in attesa o prevista nelle regioni dell'ICH; oppure
 - (iii) due (2) anni a partire dalla notifica alla FDA o ad altra autorità competente dell'interruzione dello sviluppo clinico del Farmaco o dei Farmaci dello Studio, da parte della CRO o dello Sponsor.

In nessun caso, nemmeno una volta trascorsi i periodi di conservazione definiti sopra, l'Istituto o lo Sperimentatore potrà rimuovere dal Centro o distruggere la Documentazione dello Studio senza il precedente consenso scritto dello Sponsor.

6. Compenso. Lo Sponsor, attraverso la CRO, fornirà il supporto finanziario per lo Studio sulla base di quanto definito in questa Sezione.

- (a) Il Budget indica la cifra massima che verrà pagata per l'esecuzione dello Studio. Salvo diverso consenso scritto da parte dell'Istituto, tutti i compensi e i pagamenti verranno corrisposti direttamente all'Istituto.
- (b) Per le cifre definite nel Budget per i servizi destinati ai pazienti, il pagamento avverrà solo per l'effettivo numero di visite e procedure eseguite conformemente al Protocollo; in nessun caso verranno pagati i servizi che superano la cifra ottenuta moltiplicando il numero massimo di pazienti definito nel Budget e i compensi totali per paziente per tutti i servizi necessari.
- (c) Per tutti i servizi necessari richiesti dal Protocollo per i quali lo Sponsor ha accettato di effettuare pagamenti, lo Sponsor, attraverso la CRO, sarà l'unica fonte dei compensi.
- (d) Per rispondere ai requisiti di pagamento, tutte le procedure del Protocollo devono essere eseguite in totale conformità al Protocollo e al presente Contratto, e i dati inviati devono essere completi e corretti. Affinché i dati siano completi e corretti, ogni paziente deve firmare un documento di consenso informato approvato dall'EC e

un'Autorizzazione, se separata dal Consenso informato. Oltre a ciò, tutte le procedure definite nel Protocollo devono essere eseguite "al meglio", spiegando dettagliatamente le eventuali omissioni.

- (e) In caso di revisione dei dati da parte della CRO durante una visita pianificata presso il Centro, nel giorno precedente lo Sperimentatore deve reperire tutti i dati ragionevolmente disponibili, ed essi devono essere completi e pronti per la valutazione. La CRO si riserva il diritto di rifiutare il pagamento nel caso in cui i dati non vengano ricevuti entro dieci (10) giorni a partire dalla visita presso il Centro.
- (f) Ai pagamenti non verrà applicata alcuna detrazione per tasse. Il pagamento di tutte le tasse applicabili sarà di esclusiva responsabilità del beneficiario definito qui sotto.
- (g) L'Istituto e lo Sperimentatore principale confermano che le loro valutazioni in merito alla cura e all'assistenza di ciascun paziente non verranno influenzate dal compenso che ricevono per via del presente Contratto, che tale compenso non eccede il corretto valore di mercato dei servizi che forniscono e che non riceveranno alcun compenso come induzione ad acquistare o prescrivere farmaci, dispositivi o prodotti. Se lo Sponsor o la CRO fornirà prodotti o oggetti gratuiti da utilizzare nello Studio, l'Istituto e lo Sperimentatore accettano di non addebitare i costi di tali prodotti o oggetti a pazienti, assicurazioni, enti governativi o altre parti terze. L'Istituto e lo Sperimentatore accettano di non addebitare a pazienti, assicurazioni o enti governativi i costi legati a visite, servizi o spese sostenuti durante lo Studio per i quali hanno ricevuto un compenso dalla CRO o dallo Sponsor, o che non fanno parte della cura ordinaria che fornirebbero normalmente al paziente.
- (h) L'Istituto e lo Sperimentatore affermano e garantiscono che né loro, né un qualsiasi individuo o entità che agisce a loro nome, né alcun beneficiario previsto in questo Contratto, direttamente o indirettamente, offrirà o pagherà, o autorizzerà un'offerta o un pagamento di denaro o oggetti di valore a Pubblici Ufficiali (definiti qui sotto) o enti pubblici, con l'intenzione che il pagamento, la promessa o il regalo, del tutto o in parte, influenzi un atto o una decisione ufficiale che possa aiutare la CRO, lo Sponsor o l'Istituto a ottenere un vantaggio improprio, a ottenere o mantenere un'attività, o a far assegnare un'attività a una certa persona o ente.
- (i) L'Istituto e lo Sperimentatore affermano e garantiscono che né loro, né alcun altro beneficiario previsto in questo Contratto, né qualsiasi individuo o entità che agisce a loro nome è un Pubblico Ufficiale che ha la possibilità di influenzare un atto ufficiale. L'Istituto informerà per iscritto la CRO nel caso in cui lo Sperimentatore, un beneficiario o una qualsiasi persona o entità che agisce a nome dell'Istituto diventasse, durante il periodo di validità di questo Contratto, un Pubblico Ufficiale che ha la possibilità di influenzare un atto ufficiale.
- (j) In aggiunta a quanto sopra, l'Istituto e lo Sperimentatore con il presente affermano e garantiscono che né loro, né i loro dipendenti o agenti hanno mai offerto, promesso o dato tangenti, né lo faranno in futuro (in qualsiasi forma, compresi, senza limitazioni, pagamenti, regali o altri benefici), direttamente o indirettamente attraverso un intermediario o agente, a un qualsiasi pubblico ufficiale (compresi, senza limitazioni, i rappresentanti o gli agenti di autorità regolatorie farmaceutiche, di altre autorità governative o pubbliche organizzazioni internazionali) o ad altre parti terze al fine di ottenere un vantaggio improprio, ottenere o mantenere un'attività o un vantaggio, o di ottenere prestazioni improprie dalla funzione o dall'attività di un pubblico ufficiale.
- (k) In aggiunta agli altri diritti e tutele previsti da questo Contratto o dalla legge, la CRO può estinguere questo Contratto se l'Istituto viola una qualsiasi affermazione o garanzia contenuta in questa Sezione, o se la CRO o lo Sponsor apprende che

vengono eseguiti o sono stati eseguiti pagamenti impropri a Pubblici Ufficiali o ad altre parti terze da parte dell'Istituto o di altri individui o entità che agiscono a nome dell'Istituto.

- (l) Ai fini di questo Contratto, la dicitura "Pubblico Ufficiale" indica qualsiasi ufficiale o dipendente di un governo, di un'organizzazione pubblica internazionale o di un qualsiasi loro dipartimento o ente, qualsiasi persona che agisca in veste ufficiale, anche per un ente pubblico o un'azienda pubblica, e qualsiasi partito politico o esponente di partito, o candidato a un incarico pubblico.

7. Audit e ispezioni.

- (a) Lo Sponsor e la CRO (ed eventuali altri agenti debitamente autorizzati da uno di essi), nonché le autorità regolatorie italiane, statunitensi e di altri Paesi, avranno il diritto, in qualsiasi momento, di ispezionare il Centro e la Documentazione dello Studio dello Sperimentatore, dell'Istituto e dei sottosperimentatori e dei loro dipendenti, agenti e fornitori. Le informazioni ottenute attraverso le ispezioni o dallo Sponsor o a nome dello Sponsor potranno essere condivise tra lo Sponsor, la CRO e i loro rispettivi rappresentanti debitamente autorizzati. Dietro richiesta da parte della CRO o dello Sponsor, l'Istituto e lo Sperimentatore dovranno fornire alla CRO e/o allo Sponsor copie delle informazioni richieste da/fornite a/ricevute da qualsiasi autorità regolatoria italiana, statunitense e/o di altri Paesi.
- (b) Nel caso in cui una di tali ispezioni rilevi una non-conformità a questo Contratto, lo Sponsor e/o la CRO devono far rispettare la conformità oppure interrompere gli invii del Farmaco dello Studio (o dei Farmaci dello Studio) e porre fine alla partecipazione dell'Istituto e dello Sperimentatore allo Studio.

8. Certificazione di non interdizione. Con il presente, l'Istituto e lo Sperimentatore certificano di non essere stati interdetti dalla FDA conformemente alle indicazioni del Generic Drug Enforcement Act del 1992, e di non aver in altro modo ricevuto la proibizione di partecipare a ricerche farmaceutiche o cliniche da parte di un'autorità regolatoria competente. Con il presente, l'Istituto e lo Sperimentatore certificano quanto sopra anche relativamente ai propri dipendenti, agenti, sottosperimentatori, fornitori e a qualsiasi altra persona o entità coinvolta nello Studio. Se una qualsiasi di tali persone o entità viene interdetta o coinvolta in una procedura di interdizione durante questo Studio, l'Istituto e/o lo Sperimentatore dovranno immediatamente informare la CRO per iscritto. Dopo la conclusione di questo Studio, l'Istituto e lo Sperimentatore dovranno prontamente rinnovare la certificazione di cui sopra mediante una dichiarazione scritta consegnata alla CRO.

9. Riservatezza e non utilizzo.

- (a) Tutte le informazioni fornite allo Sperimentatore e all'Istituto dalla CRO, dallo Sponsor o da loro rappresentanti (inclusi, senza limitazioni, le condizioni di questo Contratto, il Protocollo, il Dossier per lo Sperimentatore, il Farmaco dello Studio, segreti commerciali, dati proprietari, procedure, metodi, composti o formulazioni) saranno considerate di esclusiva proprietà dello Sponsor e sue informazioni riservate; lo Sperimentatore e l'Istituto non dovranno divulgare tali informazioni ad alcuna terza parte, né usarle per scopi diversi dall'esecuzione dello Studio.
- (b) Tutte le informazioni generate dallo Sperimentatore e/o dall'Istituto in relazione allo Studio (incluse, senza limitazioni, tutta la Documentazione dello Studio e le Schede di

raccolta dati, ma con l'esclusione delle cartelle cliniche dei pazienti) saranno considerate di esclusiva proprietà dello Sponsor e sue informazioni riservate; inoltre, a partire dalla data di ricezione fino al decimo (10°) anniversario della data dell'approvazione del Farmaco dello Studio da parte della FDA e di altre Autorità locali per la messa in commercio, lo Sperimentatore e l'Istituto non potranno divulgare tali informazioni ad alcuna terza parte, né usarle per scopi che non siano l'esecuzione dello Studio e le pubblicazioni dei risultati dello Studio, conformemente alla Sezione 10.

- (c) Indipendentemente da quanto sopra, l'obbligo di riservatezza e di non utilizzo definito nei sotto-paragrafi (a) e (b) sopra non si applicherà se:
 - (i) lo Sponsor o la CRO fornisce allo Sperimentatore o all'Istituto il proprio permesso scritto di usare o divulgare tali informazioni riservate; oppure se
 - (ii) leggi o normative richiedono che certe informazioni vengano comunicate all'EC, al paziente, alle autorità regolatorie locali o all'FDA.
- (d) Nel caso in cui si vogliono usare o divulgare tali informazioni riservate, lo Sperimentatore o l'Istituto deve prontamente informare per iscritto la CRO e non potrà usare o divulgare tali informazioni prima di aver ricevuto il consenso scritto della CRO oppure, in caso di divulgazione necessaria per ragioni legali, prima che la CRO abbia intrapreso tutte le possibili azioni legali volte a evitare o limitare la divulgazione richiesta.
- (e) Sarà responsabilità dell'Istituto e dello Sperimentatore garantire che i loro dipendenti, il loro personale, i sottosperimentatori e qualsiasi altra persona o entità coinvolta in qualche modo nello Studio si conformino alle stesse condizioni di riservatezza e non utilizzo.
- (f) Le condizioni di riservatezza e non utilizzo qui definite avranno la priorità su qualsiasi eventuale condizione di riservatezza e non utilizzo concordata dalle parti in relazione a questo Studio.

10. Dati e pubblicazioni.

- (a) L'Istituto e/o lo Sperimentatore avranno il diritto di pubblicare e presentare i risultati dello Studio, alle seguenti condizioni:
 - (i) l'Istituto e lo Sperimentatore non potranno divulgare le informazioni riservate e quelle tecniche proprietarie dello Sponsor;
 - (ii) l'Istituto e lo Sperimentatore non potranno pubblicare o presentare i risultati dello Studio ottenuti da un singolo Centro prima del completamento dello Studio da parte di tutti i centri partecipanti; e/o
 - (iii) l'Istituto e lo Sperimentatore, su richiesta dello Sponsor, dovranno rimandare la pubblicazione o la presentazione attenendosi a quanto definito nel sotto-paragrafo (d) qui sotto.
- (b) L'Istituto e lo Sperimentatore riconoscono e accettano che lo Studio venga condotto come parte di una sperimentazione clinica multicentrica, che i dati provenienti da tutti i centri verranno aggregati e analizzati e che la divulgazione dei dati di un singolo centro potrebbe essere fuorviante.
- (c) Lo Sponsor avrà il diritto di pubblicare qualsiasi dato e informazione proveniente dallo Studio (compresi i dati e le informazioni generati dallo Sperimentatore) senza il consenso dell'Istituto o dello Sperimentatore.
- (d) L'Istituto e/o lo Sperimentatore forniranno allo Sponsor una copia di qualsiasi pubblicazione o presentazione proposta, al fine di sottoporle a revisione e approvazione, almeno sessanta (60) giorni prima di tale presentazione o invio per la

pubblicazione. Una volta trascorsi tali sessanta (60) giorni, l'Istituto e/o lo Sperimentatore potranno procedere alla presentazione o all'invio per la pubblicazione, a meno che lo Sponsor non abbia informato per iscritto l'Istituto e/o lo Sperimentatore del fatto che tale pubblicazione e/o presentazione comporta la divulgazione di informazioni riservate e tecniche proprietarie dello Sponsor. Lo Sponsor informerà l'Istituto e/o lo Sperimentatore per iscritto delle eventuali modifiche o eliminazioni da apportare alla presentazione o pubblicazione al fine di proteggere le informazioni tecniche proprietarie e quelle riservate dello Sponsor, e l'Istituto e/o lo Sperimentatore con il presente accettano di eseguire tali modifiche ed eliminazioni prima della pubblicazione. Inoltre, dietro richiesta dello Sponsor, l'Istituto e lo Sperimentatore ritarderanno la pubblicazione o la presentazione (A) per un massimo di novanta (90) giorni per consentire allo Sponsor di adottare le misure necessarie alla protezione dei suoi interessi di proprietà intellettuale, e (B) fino al completamento dello Studio in tutti i centri partecipanti e dell'adeguata analisi dello Studio stesso.

- (e) L'Istituto e lo Sperimentatore, senza alcun compenso aggiuntivo, accettano di assistere lo Sponsor nell'ottenimento delle copie di qualsiasi pubblicazione dell'Istituto e/o dello Sperimentatore derivante dallo Studio.
11. Invenzioni. L'Istituto e lo Sperimentatore sono consapevoli del fatto che il concetto di base dello Studio è stato elaborato e sviluppato dallo Sponsor o da una consociata dello Sponsor e che la CRO o lo Sponsor si sono poi rivolti all'Istituto e/o allo Sperimentatore per eseguire tale Studio. L'Istituto e lo Sperimentatore con il presente riconoscono entrambi che lo Studio potrebbe portare a invenzioni o scoperte, brevettabili o no, e pertanto accettano che lo Sponsor deterrà diritti di esclusiva su qualsiasi e tutte tali invenzioni o scoperte, brevettabili o no, concepite o applicate durante il corso dello Studio da parte dello Sperimentatore o dell'Istituto, o da loro dipendenti, personale, sottosperimentatori e qualsiasi altra persona o entità coinvolta a qualsiasi titolo nello Studio. L'Istituto o lo Sperimentatore dovranno prontamente informare la CRO per iscritto di qualsiasi eventuale invenzione o scoperta di tale tipo, cooperare completamente e fare in modo che tutti i loro dipendenti, personale, sottosperimentatori e altre persone o entità coinvolte a qualsiasi titolo nello Studio cooperino completamente con lo Sponsor e la CRO nel conferire i diritti allo Sponsor e nell'ottenere i brevetti o le altre protezioni legali su tali invenzioni o scoperte.
12. Pubblicizzazione.
- (a) La CRO e lo Sponsor devono approvare per iscritto i comunicati stampa preparati dallo Sperimentatore o dall'Istituto relativamente allo Studio o al/ai Farmaco/i dello Studio, prima dell'invio dei comunicati stessi.
- (b) Durante e dopo lo Studio, l'Istituto e lo Sperimentatore potrebbero ricevere richieste da giornalisti o analisti finanziari. La CRO chiede che lo Sperimentatore e l'Istituto si consultino con il rappresentante della CRO loro assegnato prima di rispondere a una qualsiasi di tali richieste.
- (c) Né l'Istituto né lo Sperimentatore potrà usare il nome della CRO, dello Sponsor o di loro rispettivi dipendenti o agenti in materiali pubblicitari o promozionali di vendita, o in qualsiasi altra pubblicazione, senza il preventivo consenso scritto della CRO o dello Sponsor, a seconda dei casi. La CRO e lo Sponsor non useranno il nome dello Sperimentatore, dell'Istituto o di loro dipendenti o agenti in alcun materiale

promozionale o pubblicazione senza il preventivo consenso scritto dello Sperimentatore o dell'Istituto, a seconda dei casi.

13. Rimborso per lesioni subite dai pazienti. Lo Sponsor, attraverso la CRO, rimborserà lo Sperimentatore o l'Istituto i seguenti costi aggiuntivi:
- (a) tutti i costi ragionevoli e consueti sostenuti dallo Sperimentatore e dall'Istituto in associazione alla diagnosi di un evento avverso che coinvolge il Farmaco o i Farmaci dello Studio o una procedura del Protocollo; e
 - (b) tutti i costi ragionevoli e consueti sostenuti per il trattamento di lesioni fisiche subite dal paziente se la CRO stabilisce, dopo consultazione con lo Sperimentatore o l'Istituto, che l'evento avverso è ragionevolmente collegato alla somministrazione del Farmaco o dei Farmaci dello Studio, oppure a una procedura del Protocollo; posto però che:
 - (i) tali costi non siano coperti dall'assicurazione medica del paziente o da quella dell'ospedale, o da altri programmi governativi che offrono tale copertura;
 - (ii) l'evento avverso non sia attribuibile alla negligenza o alla condotta errata dello Sperimentatore, dell'Istituto o di qualsiasi loro sottosperimentatore o agente;
 - (iii) l'evento avverso non sia attribuibile ad alcuna patologia sottostante, precedentemente diagnosticata o no;
 - (iv) che il Farmaco (o i Farmaci) dello Studio e a procedura del Protocollo siano stati somministrati rispettando il Protocollo; e
 - (v) l'evento avverso non sia attribuibile alla negligenza, sconsideratezza o condotta consapevolmente errata del paziente partecipante allo Studio, o al mancato rispetto da parte del paziente delle istruzioni fornite dallo Sperimentatore.Lo Sponsor potrà pagare i costi aggiuntivi direttamente al fornitore del servizio o all'Istituto.
14. Indennizzo. Lo Sponsor stipulerà una polizza assicurativa che copra il rischio di lesioni ai pazienti derivanti dallo studio, come richiesto dalle leggi italiane e dalle normative che regolano le sperimentazioni cliniche. In considerazione delle prestazioni e degli obblighi definiti nel presente dallo Sperimentatore, dall'Istituto e dai rispettivi amministratori, fiduciari, direttori, ufficiali, agenti o dipendenti (collettivamente, "Indennizzati"), lo Sponsor, attraverso la CRO, indennizzerà, difenderà e manleverà ciascun Indennizzato da e nei confronti di qualsiasi perdita, danno, costo o spesa (esclusi i ragionevoli onorari degli avvocati) (collettivamente "Perdite") che potrebbero derivare da reclami o azioni legali di parti terze riguardanti lesioni fisiche subite da un paziente e danni direttamente causati o favoriti da una qualsiasi sostanza somministrata o procedura eseguita all'interno del Protocollo; posto però che:
- (a) gli Indennizzati abbiano rispettato tutte le leggi e normative applicabili (compresi, senza limitazioni, l'aver ottenuto i consensi informati, le autorizzazioni del paziente, se separate dal consenso informato, e le approvazioni da parte dell'EC), il Protocollo e tutte le istruzioni fornite dallo Sponsor o dalla CRO per l'uso e la somministrazione del/i Farmaco/i dello Studio;
 - (b) lo Sponsor venga prontamente informato per iscritto di tali reclami o azioni legali;
 - (c) gli Indennizzati cooperino pienamente nell'investigazione e nella difesa da tali reclami o azioni legali;
 - (d) lo Sponsor ha il diritto di difendersi da reclami o azioni legali in qualsiasi modo ritenga appropriato, compreso il diritto a un avvocato di sua scelta; e

- (e) solo lo Sponsor avrà il diritto di raggiungere un accordo sul reclamo, ma lo Sponsor non potrà ammettere un torto a nome degli Indennizzati senza il preventivo permesso scritto da parte degli Indennizzati stessi.

Indipendentemente da quanto sopra, l'obbligo di indennizzo dello Sponsor non si estenderà alle Perdite derivanti da negligenza, illeciti o imperizia volontari da parte di un qualsiasi Indennizzato, fermo restando che la somministrazione di una qualunque sostanza in accordo con il Protocollo non costituirà negligenza o imperizia per gli scopi di questo Contratto. Inoltre, l'Indennizzato avrà il diritto di scegliere un proprio consulente legale indipendente e di essere da esso rappresentato, posto che l'Indennizzato stesso si assumerà i costi e le spese legati a tale consulenza.

La CRO declina espressamente ogni responsabilità in relazione al prodotto sperimentale, inclusa la responsabilità per qualsiasi richiesta di risarcimento inerente al prodotto derivante da una condizione causata effettivamente o presumibilmente dalla somministrazione di tale prodotto, a meno che tale responsabilità non sia causata da negligenza, condotta errata intenzionale o mancato rispetto intenzionale di questo Contratto da parte della CRO.

15. Fine dello studio.

- (a) Lo Sponsor e la CRO si riservano il diritto di: (i) porre fine alla partecipazione allo Studio dello Sperimentatore o di un qualsiasi paziente o allo Studio in sé, in qualsiasi momento e per qualsiasi motivo, e (ii) ritirarsi in qualsiasi momento da questo Contratto, nel rispetto dell'articolo 1373 del Codice Civile italiano, inviando una semplice comunicazione scritta all'Istituto. Se la partecipazione dello Sperimentatore allo Studio o lo Studio vengono conclusi e se la CRO si ritira da questo Contratto, l'Istituto e lo Sperimentatore accettano di interrompere l'arruolamento dei pazienti, il trattamento con il/i Farmaco/i dello Studio se possibile dal punto di vista medico e di restituire o smaltire tutto/i il/i Farmaco/i dello Studio conformemente alle istruzioni fornite dalla CRO e ai requisiti normativi.
- (b) In caso di interruzione o ritiro, verranno effettuati i pagamenti relativi a tutti i servizi richiesti dal Protocollo che sono stati eseguiti fino all'effettiva data di termine e gli eventuali costi ragionevoli non eliminabili sostenuti dallo Sperimentatore in relazione allo Studio, richiesti dal Protocollo e contemplati nel Budget. Se eventuali anticipi o altri pagamenti eccedono la cifra dovuta per i servizi eseguiti nell'ambito del Protocollo, l'Istituto dovrà prontamente restituire l'eccesso alla CRO.

16. Sopravvivenza. Gli obblighi definiti nelle Sezioni 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 e tutte le definizioni qui contenute resteranno validi dopo la scadenza, l'interruzione o l'annullamento di questo Contratto.

17. Assegnazioni.

- (a) Qualsiasi assegnazione di questo Contratto o di qualsiasi diritto o obbligo in esso contenuto da parte:
- (i) dello Sperimentatore o dell'Istituto a una parte terza richiederà il preventivo consenso scritto della CRO e dello Sponsor;
- (ii) da parte della CRO a una parte terza diversa dallo Sponsor richiederà il preventivo consenso scritto dello Sponsor, ma non richiederà l'approvazione dello Sperimentatore o dell'Istituto.

- (b) Lo Sperimentatore, l'Istituto e la CRO con il presente riconoscono che lo Sponsor può assegnare a se stesso o a una parte terza la responsabilità di uno o tutti i diritti e obblighi della CRO qui definiti, mediante avviso scritto allo Sperimentatore, all'Istituto e alla CRO.
18. Fornitore indipendente. Nel condurre lo Studio, lo Sperimentatore e l'Istituto agiranno ciascuno come fornitore indipendente in relazione alla CRO e allo Sponsor, e non come agente, partner o dipendente dello Sponsor o della CRO. Lo Sperimentatore, l'Istituto, i loro dipendenti e agenti non avranno alcuna autorità per stipulare accordi con terze parti legate allo Sponsor o alla CRO.
19. Intero Contratto. Questo Contratto costituisce l'interezza degli accordi tra le parti e ha la priorità su tutti gli altri contratti, espliciti o impliciti, tra le parti relativi all'argomento qui trattato.
20. Legge vigente. Questo Contratto deve essere interpretato in conformità alle leggi italiane indipendentemente dalle sue clausole in materia di conflitti di normative.

L'ISTITUTO E LO SPERIMENTATORE SONO CONSAPEVOLI E ACCETTANO CHE LA FABBRICAZIONE, LA FALSIFICAZIONE O L'ALTERAZIONE DA PARTE DELL'ISTITUTO, DELLO SPERIMENTATORE O DI LORO DIPENDENTI, AGENTI O FORNITORI DI QUALSIASI DATO DEI PAZIENTI O DI QUALSIASI ALTRA INFORMAZIONE FORNITA DALL'ISTITUTO O DALLO SPERIMENTATORE NELL'AMBITO DI QUESTO CONTRATTO PUÒ COMPORTARE ILLECITI E/O AZIONI E SANZIONI AMMINISTRATIVE NEI CONFRONTI DELL'ISTITUTO E DELLO SPERIMENTATORE, NONCHÉ LA RESPONSABILITÀ CIVILE DELLO SPONSOR.

[La parte restante della pagina viene lasciata intenzionalmente vuota]

Se Lei o il Suo Istituto avete domande, contatti telefonicamente la CRO al numero 02/95794443.

Quintile Spa

Firma: _____

Nome e cognome: Dr.sa Silvia Sacchi

Titolo: Procuratore

Data: _____

Nome / Indirizzo del Centro dell'Istituto
("Centro"):

Cattedra di Medicina di Urgenza – Abulatorio di
Ipertensione

Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari

Viale San Pietro 8

07100 Sassari

Conformemente e nel rispetto degli articoli 1341 e 1342 del Codice Civile italiano, l'Istituto dichiara di aver letto attentamente e compreso, e di accettare nello specifico le seguenti parti di questo Contratto di sperimentazione clinica: 7(b), 9(b), 13(b)(i), 13(b)(ii), 13(b)(iii), 13(b)(iv), 13(b)(v), 14(a), 14(b), 14(c), 14(d), 14(e) e 17(a)(i).

Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari

Firma: _____

Nome e cognome: Dott. Alessandro Carlo Cattani

Titolo: Direttore Generale

Data: _____

Conformemente e nel rispetto degli articoli 1341 e 1342 del Codice Civile italiano, lo Sperimentatore dichiara di aver letto attentamente e compreso, e di accettare nello specifico le seguenti parti di questo Contratto di sperimentazione clinica: 9(b), 13(b)(i), 13(b)(ii), 13(b)(iii), 13(b)(iv), 13(b)(v), 14(a), 14(b), 14(c), 14(d), 14(e) e 17(a)(i).

PER CONSENSO E ACCETTAZIONE:

(Firma dello Sperimentatore Principale)

Prof. Nicola Glorioso

(Data)

Allegato A**Budget**Pazienti

Numero massimo di pazienti
che possono essere arruolati: 20

Periodo di arruolamento: Novembre 2011 – Giugno 2012

Pagamenti: I pagamenti per la Sperimentazione saranno effettuati trimestralmente in conformità al budget , previa verifica dei dati da parte della CRO.

Le fatture dovranno essere intestate ed inviate a: Quintiles Spa – Cassina Plaza – Edificio F/2 – Via Roma 108 – 20060 Cassina de Pecchi (MI)

Budget

	Visita	Importo
	Screening 1	€ 527
Washout	D-42	€ 189
	D-35	€ 185
	D-29	€ 279
Monoterapia	D-28	€ 212
	D-14	€ 180
	D-1	€ 187
Periodo di trattamento Double-blind	D1	€ 396
	W2	€ 180
	W4	€ 180
	W6	€ 180
	W8 or ET	€ 371
Post trattamento	W8 + 1D	€ 187
	Chiamata telefonica di Follow uUp	€ 50
	Totale	€ 3.303
	Visita non programmata	€ 368

Screen Failure: L'azienda ospedaliera Universitaria di Sassari verrà compensata per un (1) soggetto screen failure (come definito sotto) per ogni soggetto che sia idoneo a completare la

Visita 2 in accordo con il Protocollo. L'azienda ospedaliera Universitaria di Sassari verrà rimborsata di 131,75 Euro (centotrentuno/75 Euro) per Screening Failure. Ai fini del presente accordo, si intende per Screen Failure un soggetto che (i) completi le procedure della Visita di Screening descritte nel protocollo (inclusa, senza limitazioni, la procedura di consenso informato) e (ii) non sia idoneo o non completi la Visita 2. Il pagamento per soggetti Screen Failure verrà versato all'azienda ospedaliera Universitaria di Sassari in seguito al monitoraggio al Centro e ritiro e verifica delle CRF del soggetto.

Visite non programmate: per visita non programmata di un soggetto si intende una visita che non è espressamente prevista nello schema di studio del Protocollo, ma che è comunque necessaria per lo Studio. Le visite non programmate saranno rimborsate a seconda della procedura in base alle tariffe previste nel Budget (riportato in allegato). Nel caso in cui una procedura medica necessaria non sia inclusa nel Budget, le parti definiranno di comune accordo un importo per il rimborso. Il pagamento delle visite non programmate verrà versato all'azienda ospedaliera Universitaria di Sassari entro quarantacinque (45) giorni dal ricevimento della fattura in dettaglio in originale da parte della CRO.