CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLO STUDIO OSSERVAZIONALE
"A Cross sectional survey of the Occurrence and Clinical Factors of Modifying Therapy (DMT) in relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients (SWITCH Study)";
Protocollo di studio n.DIREGL07914/SWITCH

Tra

SANOFI S.p.A., con sede legale ed uffici in Viale Bodio 37/b, 20158 Milano, Codice Fiscale e Partita I.V.A. n. 00832400154, rappresentata dal General Manager BU Sanofi Genzyme, Dott. Enrico Piccinini (di seguito "**Promotore** ");

e

l'AZIENDA OSPEDALIERO - UNIVERSITARIA DI SASSARI con sede legale in via Michele Coppino n° 26, Codice Fiscale e Partita IVA n. 02268260904, in persona del Commissario Straordinario, Dott. Giuseppe Pintor, munito dei necessari poteri (di seguito "**Azienda** ");

(Il Promotore e l'Azienda, di seguito, congiuntamente, le "**Parti**").

Premesso che:

- Sanofi S.p.A. promuove ed organizza sul territorio italiano uno studio osservazionale multicentrico dal titolo: *"A Cross sectional survey of the Occurrence and Clinical Factors of Modifying Therapy (DMT) in relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients (SWITCH Study)"*; Protocollo di studio n.DIREGL07914/SWITCH (il "**Protocollo**"); di seguito lo "**Studio**";

- a seguito di dovuta approvazione in data 19/04/2016 del competente Comitato Etico, lo Studio sarà svolto presso l'Unità Operativa di Neurologia dell'Azienda (di seguito il "**Centro Sperimentale**"), sotto la responsabilità dello Sperimentatore, Dott.ssa Stefania Leoni;

- trattandosi di Studio osservazionale, i pazienti verranno trattati secondo la normale pratica clinica, nonché utilizzando procedure diagnostiche e valutative in aderenza alla pratica clinica corrente.

Tutto ciò premesso quale parte integrante e sostanziale del presente Contratto, le Parti convengono e stipulano quanto segue:

ARTICOLO 1. OGGETTO

1.1 Il Promotore affida all'Azienda, che lo accetta, l'incarico di effettuare lo Studio, con organizzazione dei mezzi e delle risorse qualificate necessari e con la massima diligenza, presso il Centro Sperimentale, diretto dal Dott. Giampietro Sechi sotto la responsabilità scientifica della Dott.ssa Stefania Leoni (di seguito lo "**Sperimentatore**"), nel rispetto delle norme di legge e

regolamenti in materia, del Protocollo e delle presenti disposizioni contrattuali.

Lo Studio prevede che siano arruolati pazienti affetti da Sclerosi Multipla che, per qualsiasi motivo, interrompano o modifichino la terapia in corso (*Switch:* cambio di terapia).
Presso il Centro Sperimentale saranno quindi arruolati tutti i pazienti che nell'arco di 6 mesi abbiano cambiato la propria terapia, che abbiano sottoscritto idoneo consenso informato e che soddisfino tutti i criteri di selezione previsti dal Protocollo.
L'arruolamento presso il Centro Sperimentale durerà 6 mesi o, in alternativa, fino all'arruolamento complessivo di 800 pazienti, a seconda di quale dei due eventi si verificherà per primo.
Indicativamente il termine dell'arruolamento è previsto per fine gennaio 2017 (data stimata).

Il Promotore comunicherà tempestivamente per iscritto allo Sperimentatore la data di chiusura degli arruolamenti, o per raggiungimento del numero di pazienti complessivamente richiesto dal Protocollo o per scadenza dei tempi previsti, e lo Sperimentatore sarà quindi tenuto a non arruolare più alcun paziente dopo il ricevimento di detta comunicazione.
Il Promotore non avrà alcuna responsabilità e non riconoscerà alcun compenso per i pazienti arruolati dallo Sperimentatore su sua iniziativa, dopo il termine dell'arruolamento comunicato dal Promotore.

Il Promotore ha nominato, quale responsabile scientifico incaricato della gestione dello Studio per conto del Promotore stesso, la Dott.ssa Silvia Michelagnoli (Clinical Study Unit Head).

1.2 Il Promotore fornirà altresì gratuitamente al Centro Sperimentale tutta la documentazione, materiali e strumenti richiesti dal Protocollo e/o, comunque, necessari per la corretta conduzione dello Studio.

1.3 Lo Studio è uno studio osservazionale, nazionale, multicentrico, epidemiologico, trasversale. Il Protocollo non richiede pertanto l'assunzione di un farmaco sperimentale.

ARTICOLO 2. OBBLIGAZIONI DELL'AZIENDA E DELLO SPERIMENTATORE

2.1 L'Azienda si impegna a far osservare le obbligazioni assunte con il presente Contratto allo Sperimentatore, al proprio personale e ad ogni altro soggetto eventualmente coinvolto nello Studio. Lo Studio dovrà essere condotto in aderenza al Protocollo redatto nel rispetto della dignità dell'uomo e dei suoi diritti fondamentali così come dettato dal "Trattato di Helsinki" e successivi eventuali emendamenti, delle norme di Buona Pratica Clinica di cui all'Allegato 1 del DM 15/07/1997, delle disposizioni della Circolare Ministeriale n. 6 del 2/09/02, delle disposizioni della Determinazione AIFA 20/03/2008 (linee Guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci – G.U. 31/03/2008), delle Good Epidemiological Practices (GEP), delle norme in materia di protezione di dati personali (D.Lgs. 196/2003 e Deliberazione n. 52 del 24/07/2008) e, infine, secondo i contenuti dei codici italiani di deontologia medica delle professioni sanitarie e dei Regolamenti vigenti in materia.

2.2 Lo Sperimentatore dovrà condurre lo Studio in conformità al Protocollo ed alle norme di Buona Pratica Clinica per quanto applicabili (D.M. 15/07/1997, D.Lgs. 211/2003, D.L. 200/2007, D.M. 21/12/2007) e non dovrà attuare alcuna deviazione dal Protocollo, né modifica dello stesso.
Le Parti espressamente convengono che emendamenti sostanziali al Protocollo dovranno essere

implementati dallo Sperimentatore immediatamente dopo la notifica al Comitato Etico competente.
Qualora un emendamento al Protocollo modificasse le presenti disposizioni contrattuali, le Parti si impegnano a sottoscrivere al più presto un atto di modifica (o atto integrativo) al presente Contratto.

2.3 Lo Sperimentatore potrà avvalersi, per le attività relative allo Studio, dei collaboratori che riterrà idonei (di seguito denominati "**Collaboratori**"), preventivamente approvati dall'Azienda. Resta inteso che lo Sperimentatore ed i suoi Collaboratori svolgeranno l'attività prevista dal presente Contratto in piena autonomia ed indipendenza dal Promotore e, comunque, nel rispetto di quanto sopra e di seguito stabilito.

2.4 Lo Sperimentatore non può essere sostituito senza la previa approvazione scritta del Promotore e notifica al Comitato Etico. Nel caso in cui lo Sperimentatore non possa per qualsiasi motivo adempiere alle obbligazioni previste dal Protocollo e dal presente Contratto, l'Azienda e lo Sperimentatore stesso s'impegnano a cooperare con il Promotore, in buona fede e rapidamente, per trovare un sostituto Sperimentatore.
Qualora non sia identificato un sostituto accettabile, lo Studio presso il Centro Sperimentale dovrà essere interrotto ed il presente Contratto sarà risolto ai sensi dell'Articolo 10.3(III).
Se viene identificato un sostituto Sperimentatore, il sostituto Sperimentatore dovrà firmare il Protocollo e impegnarsi in forma scritta con il Promotore ad osservare tutte le obbligazioni inerenti alla sua qualifica di Sperimentatore; successivamente tutti i riferimenti allo Sperimentatore contenuti anche nel presente Contratto s'intenderanno applicati automaticamente al sostituto Sperimentatore.

2.5 L'Azienda, nel rispetto di quanto previsto agli artt. 4.9.7 e 5.15 del D.M. 15/07/1997, è tenuta a garantire e ad agevolare l'ingresso dei delegati del Promotore, incaricati del monitoraggio e/o audit dello Studio, affinché gli stessi possano effettuare presso il Centro Sperimentale i necessari controlli di qualità ed aver accesso diretto e prendere visione della documentazione relativa allo Studio. Tali visite saranno programmate con adeguato preavviso.
L'Azienda avviserà tempestivamente il Promotore qualora un'autorità regolatoria comunichi all'Azienda un avviso di ispezione/audit relativo allo Studio e l'Azienda autorizzerà il Promotore a parteciparvi, e invierà prontamente al Promotore ogni comunicazione scritta ricevuta e/o trasmessa ai fini o quale risultato dell'ispezione/audit.

2.6 Il Promotore dichiara di avere adottato ed efficacemente attuato, ai sensi del D.Lgs. 231/01, il Modello di Organizzazione, Gestione e Controllo, il Codice Etico e le Linee Guida in materia di Anti-Corruzione.
Il Promotore e l'Azienda concordano che le previsioni di cui al presente Contratto non costituiscono né possono costituire incentivo o corrispettivo per alcuna intenzione - passata, presente o futura - di prescrivere, gestire, consigliare, acquistare, pagare, rimborsare, autorizzare, approvare o fornire qualsiasi prodotto o servizio venduto o reso dal Promotore.
L'Azienda riconosce che qualsiasi supporto e/o pagamento da parte del Promotore è e resterà indipendente da qualsiasi decisione dell'Azienda relativa alla scelta di medicinali da parte di medici e/o farmacisti che operano per e nell'Azienda.
Le Parti concordano che non pagheranno né prometteranno di pagare e/o autorizzare il pagamento, direttamente o indirettamente, di qualunque importo, né daranno o prometteranno di dare o di autorizzare la donazione di oggetti di valore, a qualsiasi pubblico ufficiale, medico o persona associata ad un'organizzazione sanitaria, al fine di ottenere o mantenere un'attività commerciale o di assicurare un vantaggio improprio per il Promotore.
Le Parti prendono atto che, anche a mezzo di direttori, funzionari, dipendenti, agenti o sub-appaltatori,

non hanno dato esecuzione, prima della data di sottoscrizione del presente Contratto, a pagamenti, autorizzazioni, promesse o doni assimilabili a quelli sopra descritti.
L'Azienda dichiara e garantisce che (a) rispetterà la normativa italiana applicabile in materia di anti-corruzione; e (b) non ha fatto e non farà, offerte o promesse di pagamento "di denaro o altra utilità", né direttamente né indirettamente, ad alcun terzo (ivi compresi i pubblici ufficiali) per indurli e/o influenzarli impropriamente e/o come ricompensa indebita per compiere, omettere, ritardare atti e/o decisioni aventi come obiettivo e/o effetto di assicurare un indebito vantaggio al Promotore ed ai suoi interessi aziendali.

ARTICOLO 3. CORRISPETTIVO

3.1 Il Promotore corrisponderà all'Azienda, a copertura totale dei costi derivanti e/o generati dallo Studio, per ogni paziente eleggibile e valutabile, incluso nello Studio e la cui valutazione sia stata completata secondo il Protocollo e per il quale sarà completata la relativa eCRF ("*electronic Case Report Form*"), ritenuta valida dal Promotore, l'importo di Euro **400,00** (quattrocento/00) + IVA.

Inoltre il Promotore corrisponderà all'Azienda un importo una tantum forfettario onnicomprensivo pari a Euro **4.000,00** (quattromila/00) + IVA per la compilazione del *tracking-log* (*log-book*) dei pazienti affetti da Sclerosi Multipla recidivante remittente, visitati presso il proprio Centro Sperimentale, come richiesto dal Protocollo.

3.2 L'Azienda concorda che gli importi di cui sopra remunerano e compensano l'Azienda di tutte le attività, oneri fissi, nonché compensi al personale coinvolto nella conduzione dello Studio e che sono pertanto omnicomprensivi di qualsiasi somma dovuta a qualunque titolo all'Azienda per lo Studio condotto presso il Centro Sperimentale. L'Azienda dichiara fin da ora che con la riscossione di quanto previsto ai punti che precedono, non avrà altro da pretendere nei confronti del Promotore per lo svolgimento dello Studio ed in riferimento ai risultati dello stesso.

3.3 I compensi dovuti secondo quanto previsto all'Art. 3.1 sopra, saranno conteggiati da parte del Promotore alla fine dello Studio e comunicati all'Azienda al fine dell'emissione della relativa prefattura. I pagamenti saranno effettuati tramite bonifico bancario, a 30 (trenta) giorni data ricevimento della prefattura, la fattura verrà emessa unicamente a ricevimento del pagamento.

ARTICOLO 4. RIUNIONI DEGLI SPERIMENTATORI ("*Investigators Meetings*")

L'Azienda, e per essa il Centro Sperimentale, prende atto che potrà essere necessaria la partecipazione dello Sperimentatore e/o dei suoi Collaboratori a riunioni organizzate dal Promotore per verificare lo svolgimento dello Studio o per risolvere eventuali problemi insorti nel corso dello stesso. Rimane ben inteso che le spese di viaggio e soggiorno saranno a carico del Promotore.

ARTICOLO 5. RESPONSABILITÀ E GARANZIE

5.1 Il Promotore, l'Azienda, lo Sperimentatore ed i Collaboratori sono responsabili autonomamente per ogni eventuale inosservanza di disposizioni di legge imputabile a ciascuno di essi.

5.2 Ai sensi della normativa vigente (in particolare Determinazione AIFA del 20/03/08, All.1 art. 6), data la natura osservazionale dello Studio, non è richiesta la stipula di polizze assicurative aggiuntive, rispetto a quelle già previste per la normale pratica clinica.

5.3 Lo Sperimentatore e i Collaboratori, e per essi l'Azienda, s'impegnano nello svolgimento dell'attività di Studio a rispettare le disposizioni del Decreto Legislativo 196 del 30.06.2003, dell'Autorizzazione 2/2014 del Garante per la tutela dei dati delle persone nonché delle Linee Guida emanate dal Garante per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali (Del. 52 del 24/07/2008).
Sono tenuti a dare ai pazienti potenzialmente arruolabili le più ampie informazioni sulla conduzione e finalità dello Studio, a raccogliere il loro preventivo consenso informato scritto, riguardante sia l'arruolamento nello Studio, sia il trattamento dei loro dati personali, e a trattare i loro dati nei modi e con le cautele previsti dalle norme di legge in vigore.

ARTICOLO 6. PROPRIETÀ E DIRITTO DI SFRUTTAMENTO

6.1 L'Azienda, e per essa il Centro Sperimentale e lo Sperimentatore, espressamente convengono che il Protocollo ed ogni altro elemento, dato clinico e informazione trasmessi dal Promotore per lo svolgimento dello Studio, così come i risultati dello stesso, sono, senza alcuna limitazione territoriale e temporale, di proprietà esclusiva del Promotore e del Gruppo Sanofi e dovranno essere resi liberamente accessibili agli stessi.

6.2 Il Promotore potrà utilizzare e/o sfruttare liberamente i risultati dello Studio senza che alcuna remunerazione sia dovuta all'Azienda o allo Sperimentatore, restando espressamente convenuto che la titolarità di tali diritti in capo al Promotore è legittima e trova il suo corrispettivo nei compensi pattuiti nel presente Contratto.

ARTICOLO 7. RISERVATEZZA

7.1 L'Azienda manterrà le informazioni correlate allo Studio (Protocollo, dati clinici etc.) nonché i risultati stessi dello Studio (di seguito le "**Informazioni Riservate**") nel più stretto riserbo e non divulgherà tali Informazioni Riservate a terzi senza il consenso del Promotore.
L'Azienda garantisce che l'obbligo alla riservatezza sarà esteso allo Sperimentatore e ai suoi Collaboratori. I presenti obblighi di riservatezza e confidenzialità rimarranno in vigore finché le Informazioni Riservate non saranno rese di dominio pubblico da parte del Promotore.

7.2 Fermo restando quanto sopra, è autorizzata la divulgazione delle Informazioni Riservate:
- ai componenti del Comitato Etico, essendo gli stessi sottoposti ai medesimi obblighi di confidenzialità;
- alle Autorità Regolatorie;
- qualora le Informazioni Riservate debbano essere rese pubbliche ai sensi di una disposizione normativa imperativa o per ordine di una pubblica autorità, purché l'Azienda o il Centro Sperimentale o lo Sperimentatore ne diano tempestivamente comunicazione scritta al Promotore.

ARTICOLO 8. RISULTATI DELLO STUDIO E PUBBLICAZIONI

Il Promotore si assume la responsabilità della preparazione del rapporto sui risultati finali dello Studio e garantisce la divulgazione dei dati, secondo quanto previsto dalla C.M. n. 6 del 02/09/2002 e dalla Determinazione AIFA del 20/03/2008 ed eventuali successivi aggiornamenti.

Poiché lo Studio si svolge in numerosi centri a livello nazionale, secondo gli standard scientifici la pubblicazione dei risultati ottenuti presso il singolo Centro Sperimentale non può avvenire prima della prima pubblicazione multicentrica, affinché siano ricevuti, elaborati e analizzati tutti i dati di tutti i centri partecipanti. Se tale pubblicazione non avviene entro dodici (12) mesi dalla chiusura completa dello Studio, lo Sperimentatore potrà presentare o pubblicare i risultati ottenuti presso l'Azienda, previo consenso del Promotore; il consenso non potrà essere negato senza ragionevoli motivi. A tal fine, lo Sperimentatore sottoporrà al Promotore almeno 60 giorni in anticipo, ciò che intende presentare o pubblicare. Il Promotore avrà 45 giorni dal ricevimento del manoscritto per revisione e commenti. Inoltre, se richiesto dal Gruppo Sanofi, la diffusione o pubblicazione sarà ritardata per un tempo limitato, non superiore a novanta (90) giorni, al fine di permettere al Gruppo Sanofi di mettere in atto quanto necessario per assicurare e preservare i suoi diritti di proprietà intellettuale e industriale.
Lo Sperimentatore non utilizzerà il nome del Promotore e/o dei suoi dipendenti in materiali pubblicitari o promozionali o in pubblicazioni senza il consenso preventivo scritto del Promotore. Il Promotore non utilizzerà il nome dell'Azienda e/o del Centro Sperimentale e/o dello Sperimentatore e/o dei Collaboratori in materiali pubblicitari o promozionali senza il loro consenso preventivo scritto.
Il Gruppo Sanofi ha il diritto di pubblicare in qualsiasi momento i risultati dello Studio.

ARTICOLO 9. DURATA

Il presente Contratto avrà inizio dal giorno della sua sottoscrizione e, salvo anticipato scioglimento per mutuo consenso o risoluzione nei casi infra previsti, terminerà al momento della chiusura ufficiale del Centro Sperimentale e risoluzione delle *queries*.

ARTICOLO 10. RECESSO E RISOLUZIONE

10.1 Ciascuna delle Parti avrà la facoltà di recedere anticipatamente dal presente Contratto previa comunicazione scritta da trasmettere all'altra Parte, a mezzo di raccomandata A.R. almeno 30 giorni prima della data in cui il recesso diventa efficace.

10.2 In caso di cessazione anticipata del Contratto dovuta all'esercizio di una Parte della facoltà di recesso, saranno fatte salve le spese già sostenute e gli impegni assunti alla data dell'invio della comunicazione di recesso, con espressa esclusione di qualsiasi risarcimento per mancato guadagno.

10.3 Il Contratto si risolverà ipso iure qualora:

I. lo Sperimentatore, pur avendo ricevuto tutti i mezzi e le informazioni necessari per condurre lo Studio, non abbia arruolato alcun paziente prima del termine del periodo di arruolamento;
II. le autorità competenti richiedano l'interruzione dello Studio;
III. non sia possibile, per qualsiasi motivo, sostituire lo Sperimentatore, ai sensi dell'Articolo 2.4 e/o lo Sperimentatore (iniziale o sostitutivo) non rispetti gli obblighi fondamentali, quali (a titolo esemplificativo) il Protocollo, la normativa Europea ed Italiana in materia di studi

osservazionali e di tutela dei dati personali.
Il Promotore comunicherà per iscritto all'Azienda e al Comitato Etico il verificarsi di una delle suddette condizioni risolutive o l'inadempimento dei suddetti obblighi fondamentali da parte dello Sperimentatore e quindi la cessazione o risoluzione contestuale del Contratto.

10.4 Ciascuna Parte potrà inoltre risolvere immediatamente, con comunicazione per mezzo di raccomandata A.R. e senza ulteriore preavviso, il presente Contratto qualora l'altra Parte sia inadempiente anche ad una sola delle proprie obbligazioni e non abbia rimediato all'inadempimento nel termine di 30 giorni dal ricevimento della relativa diffida a adempiere, trasmessa dalla Parte non inadempiente per mezzo di raccomandata A.R..

10.5 In ogni caso di cessazione anticipata del Contratto (eccetto nel caso di cui al punto 10.3 I. sopra):

- il Promotore corrisponderà all'Azienda la quota parte del corrispettivo dovuta alla data di cessazione, in base al numero dei pazienti inclusi e valutabili per i quali sia stata completata la registrazione dei dati nella eCRF di cui all'Art. 3.1;
- lo Sperimentatore dovrà garantire l'adeguata assistenza medica ai pazienti tuttora arruolati nello Studio;
- lo Sperimentatore dovrà completare la registrazione delle eCRF fino alla data di cessazione anticipata.

ARTICOLO 11. VARIE

Permanenza dell'efficacia delle disposizioni contrattuali - Le Parti si danno reciprocamente atto che al termine naturale o anticipato del presente Contratto, rimarranno pur sempre pienamente validi ed efficaci gli impegni assunti negli articoli riguardanti "Responsabilità e Garanzie", "Riservatezza" e "Risultati dello Studio e Pubblicazioni".

Modifiche - Qualsiasi modifica al presente Contratto dovrà essere concordata per atto scritto e firmato dalle Parti.

Divieto di Cessione e Subappalto - L'Azienda non può trasferire a terzi diritti ed obbligazioni derivanti dal presente Contratto senza previo consenso del Promotore.
Il Promotore può cedere e/o trasferire i diritti di cui al presente Contratto ad un suo successore o ad una società appartenente allo stesso gruppo a condizione che il cessionario accetti tutte le condizioni ed obbligazioni del presente Contratto.

Registrazione - Il presente Contratto, stipulato sotto forma di scrittura privata non autenticata, è soggetto alla registrazione in caso d'uso, con applicazione dell'imposta di registro in misura fissa, ai sensi dell'Art. 40 del DPR 26.04.86 n. 131, poiché regola prestazioni soggette all'imposta sul valore aggiunto. Le spese di bollo sono a carico del Promotore. Le spese di registrazione in caso d'uso sono a carico della Parte che avrà interesse a richiederla.

ARTICOLO 12. LEGGE APPLICABILE E FORO COMPETENTE

Il presente Contratto è sottoposto alla legge italiana. Qualsiasi controversia che dovesse insorgere tra le Parti circa la validità, l'interpretazione, l'esecuzione e la risoluzione del presente Contratto che le Parti non fossero in grado di risolvere in modo amichevole, sarà attribuita alla competenza esclusiva del Foro di Sassari.

Letto, accettato e sottoscritto, in tre esemplari originali, di cui uno per il Promotore.

Per il Promotore - SANOFI S.p.A.

General Manager BU Sanofi Genzyme

Dott. Enrico Piccinini Data:_____ Firma:_____

Per l'AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA DI SASSARI

Il Legale Rappresentante

Dott. Giuseppe Pintor Data: _____ Firma:_____

Lo Sperimentatore

Dott.ssa Stefania Leoni Data: _____ Firma:_____