



<u>CONTRATTO PER SPERIMENTAZIONE CLINICA</u>	<u>CLINICAL TRIAL AGREEMENT</u>
TRA	BETWEEN
Bayer Pharma AG, con sede in 13342 Berlino, Germania, di seguito " Bayer ", rappresentata a fini del presente atto da Covance Inc, di seguito " CRO ", con sede legale in 210 Carnegie Center, Princeton, New Jersey, 08540 6233, USA, codice Fiscale e Partita IVA n. 22-3265977 in persona del rappresentante legalmente autorizzato Dr. Mauro Germinario, Direttore Generale	Bayer Pharma AG, with main offices in 13342 Berlin, Germany, hereinafter named " Bayer ", represented in the present act by Covance Inc, hereinafter named " CRO " with main offices in 210 Carnegie Center, Princeton, New Jersey, 08540 6233, USA, Fiscal Code, VAT no. 22-3265977, in the person of its legally authorized representative Dr. Mauro Germinario, Country Head
E	AND
L' Azienda U.S.L. N. 8 di Cagliari , con sede legale in Selargius (Su Planu), Via Piero della Francesca, 1, in seguito denominata " Azienda ", codice fiscale e partita IVA [N. 02261430926], rappresentata dal Dott. Emilio Simone, in qualità di Direttore Generale	Azienda U.S.L. N. 8 of Cagliari , with main office in Selargius (Su Planu), Via Piero della Francesca, 1, hereinafter named " Institution ", fiscal code and VAT number [N. 02261430926], represented by Dr Emilio Simeone, in quality of General Director.
PREMESSO CHE	WHEREAS
<ul style="list-style-type: none"> Il Promotore della sperimentazione clinica oggetto del presente contratto è Bayer HealthCare AG con sede in 51368 Leverkusen, Germania di seguito "promotore", il quale ha delegato tutte le attività relative alla sperimentazione a Bayer; 	<ul style="list-style-type: none"> The Study is sponsored by Bayer HealthCare AG with its offices at 51368, Leverkusen Germany, hereinafter "Sponsor" who has delegated all study related operational procedures to Bayer;
<ul style="list-style-type: none"> Bayer, con separato contratto stipulato in data 30 ottobre 2013, ha affidato a CRO, in qualità di Organizzazione di Ricerca a Contratto, l'incarico di svolgere determinati compiti e funzioni spettanti al Promotore in relazione alla Sperimentazione, tra i quali la stipulazione del presente contratto con l'Azienda che identifica i termini e le condizioni applicabili nella conduzione della sperimentazione; 	<ul style="list-style-type: none"> Bayer, with a separate contract stipulated on [30 October 2013], has entrusted to CRO, in quality of Contract Research Organization, the charge of performing some tasks and functions belonging to the Sponsor concerning the Trial, among them the stipulation of the present contract with the Institution which identifies the terms and conditions applicable in the conduct of the trial;
<ul style="list-style-type: none"> CRO ha richiesto il Parere Unico in data 08/01/2014 al Comitato Etico del centro coordinatore, relativo alla sperimentazione 	<ul style="list-style-type: none"> CRO has requested the Single Opinion on 08/Jan/2014 to the Ethics Committee of the coordinating center concerning the clinical



<p>clinica (la “sperimentazione”) del prodotto BAY [BAY 88-8223/Radium-223 dichloride and abiraterone and prednisone/prednisolone] (“farmaco”) secondo il protocollo di studio: “A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial of radium-223 dichloride in combination with abiraterone acetate and prednisone/prednisolone in the treatment of asymptomatic or mildly symptomatic chemotherapy-naïve subjects with bone predominant metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC)” [n. IMPACT [15396]. EudraCT [2013-003438-33], (il ”protocollo”);</p>	<p>trial (the “trial”) of product BAY [BAY 88-8223/Radium-223 dichloride and abiraterone and prednisone/prednisolone] (the “drug”) according to the study protocol: “A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial of radium-223 dichloride in combination with abiraterone acetate and prednisone/prednisolone in the treatment of asymptomatic or mildly symptomatic chemotherapy-naïve subjects with bone predominant metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC)” [IMPACT no.] [15396] EudraCT [2013-003438-33], (the ”protocol”);</p>
<ul style="list-style-type: none"> • La CRO ha richiesto al Comitato Etico e alla Autorità Competente l’autorizzazione a condurre la sperimentazione presso l’Azienda, sotto la responsabilità della Dr.ssa Luciana Tanca; 	<ul style="list-style-type: none"> • CRO has requested to the Ethics Committee and the Competent Authority the authorization to carry out the trial in the Institution, under the responsibility of Dr. Luciana Tanca;
<ul style="list-style-type: none"> • il competente Comitato Etico ha espresso il proprio parere favorevole allo svolgimento della sperimentazione presso l’Azienda nella seduta del 17/09/14; 	<ul style="list-style-type: none"> • the competent Ethics Committee has expressed its own favorable opinion to perform the trial in the Institution in the session of 17/Sep/2014;
<ul style="list-style-type: none"> • l’Azienda assicura di possedere la preparazione, le attrezzature ed il personale necessari per la esecuzione della sperimentazione, garantendo altresì l’osservanza del presente contratto e del protocollo da parte del personale coinvolto. 	<ul style="list-style-type: none"> • the Institution assures to have the preparation, equipment and staff necessary to perform the trial assuring also the compliance with the present contract and protocol by the involved staff.
<p>SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE</p>	<p>THE FOLLOWING IS AGREED</p>
<p>ART. 1 - PREMESSE</p>	<p>ARTICLE 1 - PREMISES</p>
<p>1.1 Le premesse e il protocollo formano parte integrante del presente contratto.</p>	<p>1.1 The premises and protocol are integral part of this agreement.</p>
<p>ART. 2 - OGGETTO</p>	<p>ARTICLE 2 - SUBJECT</p>
<p>2.1 Bayer affida all’Azienda l’esecuzione della sperimentazione del prodotto BAY [BAY 88-8223/Radium-223 dichloride and abiraterone and prednisone/prednisolone] che dovrà essere svolta secondo le condizioni di seguito indicate.</p>	<p>2.1 Bayer has requested to the Institution to conduct the performance of the trial on product BAY [BAY 88-8223/Radium-223 dichloride and abiraterone and prednisone/prednisolone] which shall be performed according to the conditions</p>



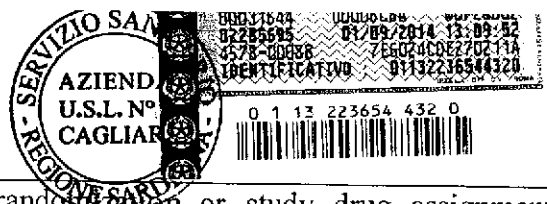
	hereunder indicated.
ART. 3 - OBBLIGHI DELL'AZIENDA	ARTICLE 3 – INSTITUTION'S OBLIGATIONS
3.1 L'Azienda nella persona dello sperimentatore si impegna a condurre la sperimentazione in accordo al protocollo e al Dossier dello Sperimentatore, nel pieno rispetto degli standard professionali di pratica medica, delle norme di Buona Pratica Clinica, della dichiarazione di Helsinki, conformemente a quanto specificato nel Decreto Legislativo 24 Giugno 2003 n. 211 e successive modifiche e integrazioni, nella piena osservanza di tutte le leggi e norme vigenti in materia di sperimentazioni cliniche.	3.1 The Institution represented by the Investigator undertakes to conduct the trial in accordance with the protocol and the Investigator's Dossier, in compliance with the professional standards of medical practice and Good Clinical Practice, the Helsinki Declaration, according to the specifications set out in the Italian Legislative Decree no. 211 of June 24 th , 2003 and its following amendments and additions, in full compliance with laws and regulations in force concerning the clinical trials.
3.2 Lo Studio presso l'Azienda verrà condotto presso l'UOC Oncologia Medica diretta dal Dr. Efisio Defraia sotto la responsabilità e la supervisione dello Sperimentatore Principale Dr.ssa Luciana Tanca la quale è anche la responsabile del gruppo degli sperimentatori qualora lo Studio presso l'Azienda venga condotto da più di uno sperimentatore (d'ora in avanti "Sperimentatori"). Lo Sperimentatore Principale è responsabile, da un punto di vista medico, della salute dei soggetti partecipanti allo Studio.	3.2 The Study at the Institution will be conducted at the UOC Medical Oncology headed by Dr. Efisio Defraia under the responsibility and supervision of Principal Investigator Dr. Luciana Tanca who is also the responsible head of the group of investigators in case the Study at the Institution is performed by more than one investigator (such further investigator/s hereinafter referred to as "Investigators"). Principal Investigator is medically responsible for the well-being of the trial subjects participating in the Study.
3.3 Lo Sperimentatore Principale è anche il referente dello Studio presso l'Azienda per Bayer/CRO.	3.3 Principal Investigator also serves as the contact person for Bayer/CRO with regard to the Study at the Institution.
3.4 L'Azienda garantisce che lo Sperimentatore Principale, gli Sperimentatori e il personale coinvolto nello Studio (d'ora in avanti "Staff dello Studio"), se richiesto, prenderanno parte alle riunioni, anche telefoniche, previste durante lo Studio, nella misura e modalità definite da Bayer/CRO.	3.4 Institution shall ensure that Principal Investigator, Investigators and other personnel involved with the Study (hereinafter referred to as "Study Team Members"), as required, participate in the investigator meetings and telephone conferences conducted in the course of the Study to the extent requested by Bayer/CRO.
3.5 L'Azienda ferme restando le personali ed esclusive responsabilità degli sperimentatori incaricati ai sensi della normativa vigente è responsabile dell'osservanza da parte dello Sperimentatore Principale, degli Sperimentatori e	3.5 Institution subject to the personal and exclusive responsibilities of the investigators responsible under applicable law, is liable for the compliance of Principal Investigator, Investigators and



<p>dello Staff dello Studio delle condizioni e dei termini del presente contratto. L'Azienda garantisce che l'intero Staff dello Studio, è composto da personale adeguatamente formato, qualificato e competente, e in particolare che ha preso parte a tutti gli eventi di formazione relativi allo Studio. Bayer potrà rifiutare, su fondate motivazioni, alcuni componenti dello Staff dello Studio qualora non li ritenga adeguatamente qualificati o informati in merito ad esso.</p>	<p>Study Team Members with the terms and conditions of this Agreement. Institution shall ensure that initial and joining Study Team Members are appropriately trained, qualified and educated, in particular that they participate in all training sessions regarding the Study. Bayer shall have the right to reject specific Study Team Members on reasonable grounds, if Bayer deems them not appropriately trained and/or qualified.</p>
<p>3.6 L'Azienda nella persona dello sperimentatore assicura che la conduzione dello Studio presso l'Azienda non avrà inizio fintanto che non siano state ottenute tutte le autorizzazioni di legge necessarie e sarà ritenuto responsabile della loro completa osservanza. L'Azienda assisterà CRO nella predisposizione della documentazione necessaria allo Studio e inoltrerà a CRO o a terzi indicati da Bayer tutte le dichiarazioni necessarie per ottenere l'approvazione dello Studio da parte delle autorità regolatorie e/o del Comitato Etico.</p>	<p>3.6 Institution represented by the Investigator shall ensure that the conduct of the Study at the Institution does not commence unless and until any and all regulatory and legal authorisations necessary for the performance of the Study have been obtained and shall be responsible for the full compliance therewith. Institution shall assist CRO in the preparation of necessary Study documents and forward to CRO or a third party specified by Bayer all declarations necessary for the approval of the Study by regulatory authorities and/or ethics committees.</p>
<p>3.7 Per tutto il periodo dello Studio e anche in seguito, l'Azienda consegnerà a Bayer/CRO copia delle eventuali documentazioni ricevute da autorità, Comitato Etico, o altro ente regolatorio riguardanti approvazioni, autorizzazioni o comunicazioni sulla sicurezza relativi allo Studio.</p>	<p>3.7 During and after the Study, Institution shall submit to Bayer/CRO copies of any documents received from authorities, ethics committee/s, and/or other relevant regulatory body regarding any approvals or authorisations or safety relevant communication with respect to the Study.</p>
<p>3.8 Tutti i dati clinici inerenti alla sperimentazione richiesti dal protocollo, come pure i dati di laboratorio, dovranno essere adeguatamente documentati nelle cartelle cliniche di ricovero o ambulatoriali. Ove non previsto di norma il mantenimento di una cartella ambulatoriale, sarà responsabilità dello Sperimentatore Principale farsi carico di allestire un apposito documento e di concordare con la funzione competente adeguato iter di archiviazione.</p>	<p>All the clinical data concerning the trial required by the protocol as well as the laboratory data, should be adequately documented in the clinical records of admission or of out-patient care. When not established as a routine the maintenancce of an out-patient clinical record, it will be the Principal Investigator's responsibility to prepare a suitable document and to agree an adequate pathway of filing with the competent function.</p>
<p>3.9 Eventuale documentazione relativa alla sperimentazione non inserita nella cartella clinica di ricovero o ambulatoriale (qualc, ad esempio: questionari, report dei laboratori</p>	<p>3.9 Any documentation related to the trial that is not filed with the clinical records of admission or of out-patient care (e.g.: questionnaires, central laboratory reports,</p>







<p>centralizzati, fax di randomizzazione/assegnazione farmaco, etc...) sarà inserita, a cura dello Sperimentatore Principale, nell'Investigator's Site File dello studio.</p>	<p>randomization or study drug assignment faxes, etc..) will be filed, by the Investigator, in the Principal Investigator's Site File of the Study.</p>
<p>3.10 La documentazione relativa allo Studio dovrà essere conservata separatamente in un luogo e secondo le modalità adeguati e l'Azienda nella persona dello Sperimentatore dovrà tracciare il luogo dove tale documentazione viene conservata per assicurare la pronta disponibilità alle richieste di accesso da parte del monitor, degli auditor o delle autorità. L'Azienda nella persona dello Sperimentatore dovrà comunicare a Bayer/CRO l'eventuale decisione di conservare la documentazione relativa allo Studio al di fuori della propria struttura.</p>	<p>3.10 The Study documentation shall be retained securely in an appropriate location and manner and Institution represented by the Investigator shall keep record of the place where the Study documentation is stored to ensure that it is readily available upon monitor's, auditor's or authorities' request. Institution represented by the Investigator shall notify Bayer/CRO in the event that Institution plans to store Study documentation outside of its own premises.</p>
<p>3.11 L'Azienda nella persona dello Sperimentatore si impegna a completare le CRF entro 48 ore, nonché ad assistere CRO nel risolvere discrepanze e a collaborare in caso di ispezioni o audit.</p>	<p>3.11 Institution represented by the Investigator undertakes to complete the CRFs within 48 hours, as well as to assist CRO in resolving discrepancies and to cooperate in case of inspections or audit.</p>
<p>3.12 Le CRF e tutta la documentazione richiesta dal protocollo dovranno essere regolarmente inoltrate a CRO per permetterle di elaborare i dati su base continuativa. In caso di ritardo nell'inserimento dei dati, Bayer avrà la facoltà, mediante comunicazione scritta allo Sperimentatore Principale, di sospendere l'arruolamento fino all'aggiornamento dei dati nelle CRF. Se ciò determinasse ritardo nell'attività di reclutamento dei pazienti partecipanti alla sperimentazione, Bayer potrà esercitare i diritti previsti nell'articolo 14.3. Subito dopo l'elaborazione dei dati dell'ultimo soggetto partecipante, tutte le CRF incomplete dovranno essere completate e le CRF, la relativa documentazione e le CRF inutilizzate (se cartacee), se ve ne siano, dovranno essere inoltrate a CRO o distrutte a richiesta di CRO. E' responsabilità dell'Azienda nella persona dello Sperimentatore verificare la completezza delle CRF elettroniche per ogni soggetto, secondo le indicazioni fornite da Bayer/CRO. L'Azienda nella persona dello Sperimentatore dovrà assicurare che tali dati verranno archiviati nel rispetto delle normative vigenti e rese disponibili</p>	<p>3.12 The CRFs and any documentation required by the Protocol shall regularly be forwarded to CRO in order to enable CRO to process the data or have it processed on a continuous basis. In case of delays of data entry Bayer has the right by giving written notice to Principal Investigator to stop enrolment by the Principal Investigator until data entry is up to date. If this results in delays in trial subject recruitment, Bayer shall have the rights set forth in Section 14.3. Immediately after the treatment of the last trial subject, all outstanding CRF entries shall be completed and CRFs, related documentation as well as unused paper CRFs, if applicable, shall be forwarded to CRO or destroyed upon CRO's request. It is Institution represented by the Investigator's responsibility to download and verify the completeness of the final patient Electronic Data Capture Case Report Form according to instructions provided by Bayer/CRO. Institution represented by the Investigator shall</p>



<p>per eventuali audit/ispezioni. L'Azienda nella persona dello Sperimentatore fornirà pronti chiarimenti alle richieste sulle CRF e risponderà a tali richieste entro al massimo 3-5 (tre – cinque) giorni lavorativi. Bayer/CRO potrà richiedere un tempo più breve al fine di rispettare le tempistiche dello Studio. Inoltre, a richiesta di Bayer, l'Azienda nella persona dello Sperimentatore fornirà la propria assistenza nella preparazione dei report dello Studio.</p>	<p>ensure that such data is archived according to local laws and made available for future audits/inspections. Institution represented by the Investigator agrees to assist in the prompt clarification of any queries related to CRF data and shall attend to and respond to such queries within 3-5 (three to five) business days the latest. Shorter response times may be requested by Bayer/CRO with respect to key Study milestones, such as clean database. Furthermore Institution represented by the Investigator shall reasonably assist in the preparation of the overall Study report upon Bayer's request.</p>
<p>3.13 L'Azienda e per essa lo sperimentatore accetta che un incaricato di CRO visiti periodicamente l'Azienda in qualità di Monitor, per seguire l'andamento della sperimentazione. L'Azienda e per essa lo sperimentatore conviene di collaborare con l'attività di monitoraggio, incluso, senza limitazioni, l'accesso del Monitor agli uffici e ai dati come richiesto, e di cooperare con Bayer o terzi da questa incaricati a tale scopo. Lo Sperimentatore Principale dovrà essere disponibile a presenziare, qualora Bayer/CRO lo richiedesse.</p>	<p>3.13 Institution and the Investigator, on behalf of the Institution is aware that CRO is monitoring the conduct of the Study closely and is visiting the Institution on a regular basis. Institution and the Investigator, on behalf of the Institution agrees to appropriately support such monitoring activities, including without limitation by providing such monitor with access to the facilities and data as required, and cooperate with Bayer or the relevant third party in this regard. Principal Investigator shall attend to the visit, if, if requested by Bayer/CRO.</p>
<p>3.14 L'Azienda e per essa lo sperimentatore effettuerà la sperimentazione su soggetti che rispondono ai criteri di esclusione ed inclusione del protocollo.</p>	<p>3.14 The Institution and the Investigator, on behalf of the Institution will perform the trial on subjects meeting the criteria of exclusion and inclusion into the protocol.</p>
<p>3.15 Oltre a quanto disposto in articolo 13, l'Azienda nella persona dello Sperimentatore farà sottoscrivere a tutti i soggetti partecipanti alla sperimentazione apposito modulo per l'ottenimento del consenso informato, nonché del consenso espresso al trattamento dei propri dati personali, ai sensi del Decreto Legislativo 30 giugno 2003 n. 196 e successive modifiche ed integrazioni. L'Azienda nella persona dello Sperimentatore inserirà l'originale firmato e datato di ciascun modulo nell'Investigator File, archiverà una copia nella cartella ambulatoriale o di ricovero del paziente e consegnerà una terza copia al soggetto.</p>	<p>3.15 In addition to what provided in article 13, the Institution represented by the Investigator shall ask for all the subjects taking part in the trial to date and undersign a suitable form to obtain their informed consent and the consent expressed to the handling of his/her own personal data complying with the Italian Legislative Decree no. 196 of June 30th, 2003, and its further modifications and additions. The Institution represented by the Investigator will insert the each original, signed and dated form into the Investigator's File, it will fill in one copy</p>



		in the out- or in-patient clinical record and will give a third copy of such a form to the patient.
3.16	Se tale consenso venisse revocato durante lo Studio, l'Azienda e per essa lo Sperimentatore non dovrà più svolgere alcuna attività ulteriore di Studio per quel soggetto che lo abbia revocato salvo l'applicazione delle misure indicate nel protocollo e nel consenso stesso. Ulteriori trattamenti medici del soggetto saranno di esclusiva responsabilità dell'Azienda	3.16 If such consent is revoked in the course of the Study, no further Study related procedures must be performed by Institution and the Investigator, on behalf of the Institution with regard to the respective trial subject except for any Study related follow-up measures laid down in the Protocol and consented to by trial subject. Subsequent treatment of the trial subject lies in the sole medical responsibility of Institution.
3.17	L'Azienda nella persona dello Sperimentatore utilizzerà il farmaco di Studio esclusivamente per le finalità dello Studio e specificate nel protocollo. L'Azienda nella persona dello Sperimentatore è responsabile del corretto utilizzo, gestione e conservazione del farmaco di Studio per tutta la durata dello Studio. Inoltre, l'Azienda nella persona dello Sperimentatore dovrà disporre adeguato smaltimento delle quantità non utilizzate del farmaco di Studio, fornendone adeguata documentazione. I costi relativi alla distruzione saranno totalmente a carico dell'Azienda.	3.17 Institution represented by the Investigator shall use the Study Drug exclusively for the purpose of conducting the Study and only as specified in the Protocol. Institution represented by the Investigator is responsible for the proper use, handling and storage of the Study Drug in the course of the Study. In addition, Institution represented by the Investigator shall arrange for proper destruction of the unused quantities, of Study Drug and document this adequately. Institution will cover destruction costs entirely
3.18	L'Azienda nella persona dello Sperimentatore conserverà tutta la documentazione prevista dalle Linee Guida ICH e dalla normativa italiana sulla sperimentazione per 15 anni dalla conclusione della sperimentazione stessa o comunque sino alla comunicazione di Bayer che ne autorizzi la distruzione. Tutti gli altri documenti inerenti la sperimentazione saranno invece restituiti a Bayer/CRO al termine della stessa.	3.18 Institution represented by the Investigator shall retain all documents required by ICH guidelines and by the Italian applicable law relating to the trial for 15 years from the end of the Study or in any case until the Bayer's notice giving authorization to the Institution represented by the Investigator for its destruction. All other documents relating to the trial shall be returned to Bayer/CRO at the end of the Study.
3.19	Nel corso dello studio l'Azienda non si avvarrà dell'opera di soggetti preclusi dal prestare pubblico servizio da parte del US Food and Drug Administration (FDA) o da parte di qualsiasi altra autorità competente. Inoltre, l'Azienda assicura e garantisce che né l'Azienda stessa né suoi dipendenti, agenti o	3.19 Institution shall not use the services in any capacity of anyone debarred by the US Food and Drug Administration (FDA) or any other competent authority in the course of the Study. Furthermore, Institution represents and warrants that neither Institution nor its employees,

4

<p>rappresentanti, coinvolti a qualsiasi titolo nello Studio, siano stati interdetti da pubblici uffici e che non siano allo stato attuale, per quanto ne possa essere a conoscenza, soggetti ad alcun procedimento di interdizione. Se durante la validità del contratto l'Azienda stessa o uno dei suoi dipendenti, agenti o rappresentanti fossero soggetti a procedimento di interdizione, l'Azienda lo comunicherà prontamente a Bayer/CRO.</p>	<p>agents or representatives, who are involved in the Study, have been debarred by any competent authority, nor that they are currently, to the best of its knowledge, the subject of such a debarment proceeding. During the term of this Agreement, Institution shall promptly notify Bayer/CRO should Institution or any of its employees, agents or representatives become subject of such debarment proceeding.</p>
<p>3.20 L'Azienda e per essa lo sperimentatore informerà immediatamente CRO nel caso in cui un soggetto partecipante allo Studio ritenga che il proprio stato di salute sia stato danneggiato dalla partecipazione allo Studio stesso e che per tale motivo intenda chiedere un risarcimento.</p>	<p>3.20 Institution and the Investigator, on behalf of the Institution shall inform CRO directly and immediately in case a trial subject participating in the Study expresses the opinion that his/her health has been damaged due to his/her participation in the Study and that he/she is therefore entitled to financial compensation.</p>
<p>3.21 Nel caso in cui lo Sperimentatore Principale sia un componente del Comitato Etico o di un altro ente simile che decida in merito allo Studio, l'Azienda dovrà documenterà per iscritto a CRO che lo Sperimentatore Principale non ha esercitato il proprio diritto di voto riguardo lo Studio.</p>	<p>3.21 In case Principal Investigator is a member of the competent ethic committee or any similar institution deciding about matters with regard to the Study, Institution shall provide documentary evidence to CRO that Principal Investigator not execute his or her voting right with regard to the Study.</p>
<p>ART. 4 - OBBLIGHI DI BAYER</p>	<p>ARTICLES 4 – BAYER's OBLIGATIONS</p>
<p>4.1 Per quanto di sua competenza, Bayer si impegna a condurre la sperimentazione in accordo al protocollo, nel pieno rispetto degli standard professionali di pratica medica, delle norme di Buona Pratica Clinica, della dichiarazione di Helsinki, conformemente a quanto specificato nel Decreto Legislativo 24 Giugno 2003 n. 211 e sue specifiche modifiche e integrazioni, nella piena osservanza di tutte le leggi e norme vigenti in materia di sperimentazioni cliniche.</p>	<p>4.1 Within its competence, Bayer undertakes to conduct the trial in accordance with the protocol, in compliance with the professional standards of medical practice and Good Clinical Practice, the Helsinki Declaration, in observance of the specifications set out in the Italian Legislative Decree no. 211 of June 24th, 2003 and its following amendments and additions, in full compliance with laws and regulations in force concerning the clinical trials.</p>
<p>4.2 Bayer si impegna a fornire all'Azienda il farmaco in sperimentazione, le CRF e altro materiale sperimentale secondo le modalità</p>	<p>4.2 The trial drug, CRFs and other trial material will be supplied by Bayer to the Institution according to the provisions</p>







previste nel protocollo.	established in the protocol.
<p>4.3 Bayer si impegna a riferire prontamente allo Sperimentatore Principale tutte le eventuali nuove informazioni rilevanti sulla sicurezza del farmaco in sperimentazione.</p>	<p>4.3 Bayer shall report safety relevant new information regarding the Study Drug to the Principal Investigator in due time.</p>
<p>4.4 Bayer/CRO si impegna ad ottenere tutte le approvazioni richieste da autorità regolatorie e dal Comitato Etico per la conduzione dello Studio e a fornire tutte le necessarie comunicazioni alle suddette autorità e al Comitato Etico, salvo che ciò sia di responsabilità dell'Azienda secondo l'articolo 3 del presente contratto.</p>	<p>4.4 Bayer/CRO undertakes to obtain any and all approvals of regulatory authorities and ethics committees necessary for the performance of the Study and shall provide necessary notifications to the regulatory authorities and ethic committees unless this is the responsibility of Institution pursuant to Article 3 hereof.</p>
<p>4.5 BAY 88-8223/radio-223 dicloruro, che rimarrà di proprietà di Bayer, verrà inviato alla Medicina Nucleare dell'Azienda mentre abiraterone acetato e prednisone/prednisolone, che rimarranno di proprietà di Bayer, verranno inviati alla farmacia del P.O. Businco, che dovrà provvedere a mantenere archiviazione della documentazione di spedizione. L'Azienda e lo Sperimentatore sono responsabili della adeguata conservazione e della dispensazione dello stesso. La CRO fornirà all'Azienda e per csa allo Sperimentatore appositi moduli per la contabilità del farmaco che dovranno essere accuratamente compilati e archiviati come documento sorgente. I contro-campioni del farmaco utilizzato verranno conservati sotto la responsabilità di Bayer presso la propria Unità di Confezionamento Farmaci Sperimentali e saranno resi prontamente disponibili su richiesta. Resta inteso che, mantenendo Bayer la proprietà del farmaco messo a disposizione, in caso di furto, deperimento o comprovata distruzione dello stesso per fatti non imputabili direttamente all'Azienda, sarà onere di Bayer ripristinare la disponibilità. Le parti concordano fin d'ora che la procedura di distruzione del farmaco inutilizzato, sarà effettuato dall'Azienda e i relativi costi, saranno totalmente a carico dell'Azienda in accordo a quanto stabilito nell'art. 3.17. Bayer tramite la CRO comunicherà tempestivamente all'Azienda e per essa allo Sperimentatore qualsiasi nuova informazione in merito al farmaco in sperimentazione e fornirà tutta la documentazione utile per la valutazione della</p>	<p>4.5 BAY 88-8223/ radium-223 dichloride, which will remain property of Bayer, will be sent to the Nuclear Medicine Unit of the Institution, while abiraterone acetato and prednisone/prednisolone, which will remain property of Bayer, will be sent to the pharmacy of the Businco Hospital, which will maintain the filing of the dispatch documentation. The Institution and Investigator are responsible for the adequate storage and dispensation of such a drug. CRO will supply the Institution and the Investigator, on behalf of the Institution with suitable forms to account the drug which should be accurately filled and filed as source document. The counter-samples of the drug will be stored under the responsibility of Bayer in its own Unit of Trial Drugs Packaging and will be made promptly available upon request. It is accepted that, keeping Bayer the property of the drug, in case of theft, decay or proven destruction due to circumstances not directly related to the Institution, Bayer will have to restore the full availability. The parties agree since now that the procedure of destruction of the unused drug will be done by the Institution and the relevant costs will be totally charged to Institution according to the provision of art. 3.17. Bayer through the CRO will inform timely the Institution and the</p>





<p>sperimentazione.</p>	<p>Investigator, on behalf of the Institution of any new information about the trial drug and will supply the whole documentation useful for the trial.</p>
<p>4.6 Il Referente di CRO per la sperimentazione è il Dr Hector Herrero</p>	<p>4.6 The Reporting person of CRO for the trial is Dr Hector Herrero</p>
<p>4.7 Bayer si impegna a rendere pubblici i risultati della sperimentazione in maniera tempestiva conformemente a quanto previsto dalle norme vigenti.</p>	<p>4.7 Bayer undertakes to make public timely the trial results, according to law provisions.</p>
<p>ART. 5 - CENTRI COINVOLTI E TERMINI DI ARRUOLAMENTO</p>	<p>ARTICLE 5 – INVOLVED CENTERS AND ENROLMENT TERMS</p>
<p>5.1 La sperimentazione multinazionale, multicentrica, prevede l'arruolamento di soggetti asintomatici o lievemente sintomatici naïve alla chemioterapia affetti da cancro alla prostata resistente alla castrazione con metastasi ossea predominante. In Italia si prevede il coinvolgimento di 12centri per un minimo di 3 soggetti per Centro, da arruolare entro il 20 dicembre 2015. Il totale complessivo di soggetti previsto per l'Italia è di 43.</p>	<p>5.1 The multinational, multicenter trial establishes the competitive enrolment of patients with asymptomatic or mildly symptomatic chemotherapy-naïve subjects with bone predominant metastatic castration-resistant prostate cancer. In Italy the involvement of 12 centers is expected for a minimum of 3 patients per Center, to be enrolled by 20 December 2015. The global number of patients established for Italy is of 43.</p>
<p>5.2 L'Azienda nella persona dello Sperimentatore opererà al meglio delle sue capacità per includere un minimo di 3 (tre) soggetti partecipanti allo Studio in linea con i requisiti di arruolamento e i termini temporali previsti nel Protocollo. L'Azienda nella persona dello Sperimentatore si impegna ad arruolare il primo soggetto ed i rimanenti entro la conclusione del periodo di arruolamento previsto per 20 dicembre 2015.</p> <p>Qualora Bayer/CRO comunicasse all'Azienda nella persona dello Sperimentatore per iscritto che il numero globale richiesto dei partecipanti allo studio è stato già raggiunto attraverso l'arruolamento di altri Centri coinvolti nello studio, L'Azienda nella persona dello Sperimentatore dovrà immediatamente sospendere reclutamenti ulteriori per lo Studio e non potrà più accettare ulteriori soggetti partecipanti alla sperimentazione.</p>	<p>5.2 Institution represented by the Investigator shall use their best effort to include as a minimum 3 (three) trial subjects in the study in accordance with the enrollment requirements and timelines set forth in the Protocol. Institution represented by the Investigator undertakes to enroll the first patient and the others by the conclusion of the enrollment period foreseen by 20 December 2015.</p> <p>Bayer/CRO provides a written notice to Institution represented by the Investigator that the requested overall number of trial subjects for the Study has already been achieved through earlier recruitment by competitive Study centres, Institution represented by the Investigator shall immediately suspend further recruitment for the Study and no further trial subjects shall be accepted for the Study at the Institution.</p>



ART. 6 - CORRISPETTIVO

6.1 Bayer verserà all'Azienda, dietro presentazione di pre-fattura a cui seguirà regolare fattura dopo il bonifico, la somma di Euro [7.766,00]= [settemilasettecentosessantasei/00], esente I.V.A., per ciascun soggetto valido e completato in accordo con il protocollo.

Il pagamento per ciascun soggetto verrà ripartito con le seguenti modalità:

Visite	Pagamento per visita
Visit 1 - Screening	723
Visit 2	999
Visit 3	255
Visit 4	965
Visit 5	255
Visit 6	934
Visit 7	255
Visit 8	965
Visit 9	934
Visit 10	866
Visit 11	615
Compenso Totale a paziente	7.766

In aggiunta al compenso totale a paziente, Bayer rimborserà all'Azienda le seguenti procedure:

Screen Failure: In relazione ai soggetti in studio che hanno effettuato le procedure di screening ma non rispondono ai criteri di inclusione, Bayer pagherà un forfait di Euro 723,00 esente I.V.A., se non dovuta. Verrà pagato uno (1) Screen Failure ogni tre (tre) soggetti randomizzati. Gli Screen Failure saranno pagati automaticamente.

Cicli Aggiuntivi - L'Azienda verrà rimborsata fino ad un massimo di Euro 490,00 esente IVA, se non dovuta, per ciascun ciclo aggiuntivo successivo al ciclo 11 (cicli 12+) eseguito in accordo al protocollo. Il pagamento verrà effettuato dopo ricezione e approvazione di dettagliata pre-fattura e di tutta la documentazione aggiuntiva richiesta.

ARTICLE 6 - COMPENSATION

6.1 Bayer will pay to the Institution, upon presentation of a pre-invoice which shall be followed by the final invoice after payment, the amount of Euro [7.766,00]= [seven thousand seven hundred sixty-six], exempt from V.A.T., for each patient valid and complete in agreement with the protocol.

The payment for each patient will be repartitioned as follows:

Visits	Per Visit Payment
Visit 1 - Screening	723
Visit 2	999
Visit 3	255
Visit 4	965
Visit 5	255
Visit 6	934
Visit 7	255
Visit 8	965
Visit 9	934
Visit 10	866
Visit 11	615
Total fee per patient	7.766

In addition to the total fee per patient, Bayer will pay to the Institution the following procedures:

Screen Failure: With regard to trial subjects who have gone through screening but did not meet the enrolment criteria, Bayer shall pay a flat case rate of Euro 723,00 exempt from VAT, if not due. One (1) Screen Failure will be paid for every three (3) subjects enrolled. Screen Failures will be paid automatically

Additional Cycles – Institution shall be paid up to a maximum of Euro 490,00 exempt from VAT, if not due, for each additional cycle after cycle 11 (cycles 12+) performed in accordance with the protocol. Payment shall be made with receipt and approval of pre-invoice and any required documentation.



Visite non programmate - L'Azienda verrà rimborsata per un massimo di Euro 320,00 esente I.V.A, se non dovuta, per ogni visita non programmata eseguita in accordo al protocollo. Verranno pagate solo le visite non programmate confermate di essere state clinicamente necessarie. Il pagamento verrà effettuato dopo ricezione e approvazione di dettagliata pre-fattura e di tutta la documentazione aggiuntiva richiesta.

TAC (Torace/Petto, Pelvi e Addome) - L'Azienda verrà rimborsata fino a un massimo di Euro 751,00 esente I.V.A, se non dovuta, per ogni TAC del Torace/Petto, Pelvi e Addome eseguita in accordo al protocollo. Il pagamento verrà effettuato dopo ricezione e approvazione di dettagliata pre-fattura e di tutta la documentazione aggiuntiva richiesta.

RMN (Torace/Petto, Pelvi e Addome) - L'Azienda verrà rimborsata fino a un massimo di Euro 1.256,00 esente I.V.A, se non dovuta, per ogni RMN del Torace/Petto, Pelvi e Addome eseguita in accordo al protocollo. Il pagamento verrà effettuato dopo ricezione e approvazione di dettagliata pre-fattura e di tutta la documentazione aggiuntiva richiesta.

Scintigrafia Ossea - L'Azienda verrà rimborsata fino a un massimo di Euro 264,00 esente I.V.A, se non dovuta, per ciascuna Scintigrafia Ossea eseguita in accordo al protocollo. Il pagamento verrà effettuato dopo ricezione e approvazione di dettagliata pre-fattura e di tutta la documentazione aggiuntiva richiesta.

PET TAC - L'Azienda verrà rimborsata fino a un massimo di Euro 1.217,00 esente I.V.A, se non dovuta, per ciascuna PET TAC eseguita in accordo al protocollo. Il pagamento verrà effettuato dopo ricezione e approvazione di dettagliata pre-fattura e di tutta la documentazione aggiuntiva richiesta.

MUGA - L'Azienda verrà rimborsato fino a un massimo di Euro 316,00 esente I.V.A, se non dovuta, per ciascuna MUGA eseguita in accordo al protocollo. Il pagamento verrà effettuato dopo ricezione e approvazione di dettagliata pre-fattura e di tutta la documentazione aggiuntiva richiesta.

Unscheduled Visit - Institution shall be paid up to a maximum of Euro 320,00 exempt from VAT, if not due, for each unscheduled visit performed in accordance with the protocol. Payment shall only be made for unscheduled visits confirmed to be medically necessary. Payment shall be made with receipt and approval of detailed pre-invoice and any additional required supporting documentation.

CT Scan (Thorax/Chest, Pelvis & Abdomen)- Institution shall be paid up to a maximum of Euro 751,00 exempt from VAT, if not due, for each CT Scan of the Thorax/Chest, Pelvis & Abdomen performed as required per the protocol. Payment shall be made with receipt and approval of detailed pre-invoice and any additional required supporting documentation.

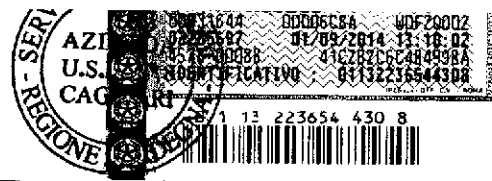
MRI (Thorax/Chest, Pelvis & Abdomen) - Institution shall be paid up to a maximum of Euro 1,256,00 exempt from VAT, if not due, for each CT Scan of the Thorax/Chest, Pelvis & Abdomen performed as required per the protocol. Payment shall be made with receipt and approval of detailed pre-invoice and any additional required supporting documentation.

Bone Scan - Institution shall be paid up to a maximum of Euro 264,00 exempt from VAT, if not due, for each Bone Scan performed as required per the protocol. Payment shall be made with receipt and approval of detailed pre-invoice and any additional required supporting documentation.

PET Scan - Institution shall be paid up to a maximum of Euro 1.217,00 exempt from VAT, if not due, for each PET Scan performed as required per the protocol. Payment shall be made with receipt and approval of detailed pre-invoice and any additional required supporting documentation.

MUGA - Institution shall be paid up to a maximum of Euro 316,00 exempt from VAT, if not due, for each MUGA performed as required per the protocol. Payment shall be made with receipt and approval of detailed pre-invoice and any additional required supporting documentation.





Ecocardiogramma – l’Azienda verrà rimborsata fino a un massimo di Euro 437,00 esente I.V.A per ciascun Ecocardiogramma eseguito in accordo al protocollo. Il pagamento verrà effettuato dopo ricezione e approvazione di dettagliata pre-fattura e di tutta la documentazione aggiuntiva richiesta

Sottostudi di PK – l’Azienda verrà rimborsata fino a un massimo di Euro 406,00 esente I.V.A, se non dovuta, per ciascun soggetto partecipante al Gruppo 1 di PK ed Euro 250,00 esente IVA, se non dovuta, per ciascun soggetto partecipante al Gruppo 2 di PK, quando le PK vengano eseguite in accordo al protocollo. Il pagamento verrà effettuato dopo ricezione e approvazione di dettagliata pre-fattura e di tutta la documentazione aggiuntiva richiesta

Visita di fine trattamento – quando viene effettuata una visita di fine trattamento, l’Azienda verrà rimborsata fino a un massimo di Euro 518,00 esente I.V.A, se non dovuta, per ciascuna Visita di fine trattamento eseguita in accordo al protocollo. Il pagamento verrà effettuato dopo ricezione e approvazione di dettagliata pre-fattura e di tutta la documentazione aggiuntiva richiesta

Visita di Follow up (con visita clinica) – Per ciascuna visita di Follow up (con visita clinica), l’Azienda verrà rimborsata di Euro 641,00 esente I.V.A, se non dovuta, dietro ricezione di una dettagliata pre-fattura e di tutta la documentazione aggiuntiva richiesta.

Visita di Follow up (senza visita clinica) effettuate telefonicamente – Per ciascuna visita di Follow up (senza visita clinica), l’Azienda verrà rimborsata di Euro 195,00 esente I.V.A, se non dovuta, dietro ricezione di una dettagliata pre-fattura e di tutta la documentazione aggiuntiva richiesta.

Visita di Follow up a lungo termine (solo telefonica) – Per ciascuna visita di Follow up telefonica, l’Azienda verrà rimborsata di Euro 257,00 esente I.V.A, se non dovuta, dietro ricezione di una dettagliata pre-fattura e di tutta la documentazione aggiuntiva richiesta.

Echocardiogram – Institution shall be paid up to a maximum of Euro 437,00 exempt from VAT, if not due, for each echocardiogram performed as required per the protocol. Payment shall be made with receipt and approval of detailed pre-invoice and any additional required supporting documentation.

PK sub-studies - Institution shall be paid up to a maximum of Euro 406,00 exempt from VAT, if not due, for each subject participating in PK Group 1 and Euro 250,00 exempt from VAT, if not due, for each subject participating in PK Group 2 when PKs are performed as required per the protocol. Payment shall be made with receipt and approval of detailed pre-invoice and any additional required supporting documentation.

End of treatment visit – when the end of treatment visit is performed, Institution shall be paid up to a maximum of Euro 518,00 exempt from VAT, if not due, for each EOT visit performed as required per the protocol. Payment shall be made with receipt and approval of detailed pre-invoice and any additional required supporting documentation.

Follow up Visit (with Clinic Visit) – Institution shall be paid Euro 641,00 exempt from VAT, if not due, for each follow up visit (with clinic visit) with receipt of detailed pre-invoice and any additional required supporting documentation.

Follow up Visit (without Clinic Visit) made by phone – Institution shall be paid Euro 195,00 exempt from VAT, if not due, for each follow up visit (without clinic visit) with receipt of detailed pre-invoice and any additional required supporting documentation.

Long Term Follow up (phone call only) – Institution shall be paid Euro 257,00 exempt from VAT, if not due, for each follow up visit conducted by telephone with receipt of detailed pre-invoice and any additional required supporting documentation.

6.2 L’importo di cui sopra è comprensivo di:

6.2 The above sums include:





<ul style="list-style-type: none"> • costo delle attività previste dal protocollo durante la fasi di trattamento e follow-up; • spese telefoniche di trasmissione dati e copertura delle quote di ammortamento dei beni durevoli utilizzati per la sperimentazione; • costi di archiviazione dei file della sperimentazione; • costi per attività di supporto alle audit/ispezioni come previsto al successivo art. 16; • costi per la partecipazione del personale dell'Azienda alla riunione degli sperimentatori o in teleconferenze relative alla sperimentazione (escluse le spese di trasferta che si intendono a carico di Bayer). 	<ul style="list-style-type: none"> • cost of the activities established by the protocol during the steps of treatment and follow-up; • telephone costs for data transmission and coverage of the depreciation of durable goods employed for the trial; • costs of archiving of the trial files; • costs for support activities to the audits/inspections as established at the next Article 16; • costs for the participation of the Institution Staff in the meeting of the investigators or in teleconferences about the trial (excluding the costs of transfer which are charged to Bayer).
<p>6.3 Qualora venissero arruolati più dei soggetti previsti all'articolo 5.2, resta inteso che Bayer riconoscerà per questi altri lo stesso corrispettivo di cui all'art. 6.1.</p>	<p>6.3 Whenever more than patients established in art 5.2 are enrolled, it is intended that Bayer will pay for these other patients the same sum as mentioned under Article 6.1.</p>
<p>6.4 L'Azienda concorda di acquistare a proprie spese il <i>Placebo (soluzione salina)</i>. Bayer rimborserà l'Azienda per tale acquisto dietro presentazione di pre-fattura e validazione da parte di CRO. Dopo il pagamento seguirà regolare fattura.</p>	<p>6.4 The Institution agrees to buy at its own expenses the "Placebo saline". Bayer will reimburse the Institution for this purchase upon CRO validation and provision of an appropriate supporting pre-invoice. After the payment a final invoice will be sent</p>
<p>6.5 A copertura dei costi amministrativi, Bayer corrisponderà all'Azienda alla firma del contratto, la somma di Euro 1.500,00 (millecinquecento/00) esente IVA, dietro ricezione di una pre-fattura a cui seguirà la fattura definitiva dopo il pagamento.</p>	<p>6.5 To cover administrative costs, Bayer shall pay the Institution upon signing the agreement, the sum of 1,500.00 Euros (one thousand five hundred/00) excluding VAT, upon receipt of a pre-invoice which shall be followed by the final invoice after payment</p>
<p>6.6 In relazione a quanto previsto dal protocollo sperimentale relativamente alla centralizzazione degli esami di laboratorio e alla farmacocinetica il promotore concede in comodato d'uso gratuito all'Azienda per tutta la durata della sperimentazione, per ciascun paziente arruolato, la seguente apparecchiatura:</p> <ul style="list-style-type: none"> - n° 1 ePRO device, del valore economico di Euro 377,00 	<p>6.5 In relationship to what established by the trial protocol about the centralization of the laboratory examinations and pharmacokinetics, the Sponsor will give the Institution, for each patient enrolled, as gratuitous loan, throughout the trial, the following equipment:</p> <ul style="list-style-type: none"> - n° 1 ePRO device of economical value of Euro 377,00
<p>6.6.1 L'Azienda si impegna a:</p> <ul style="list-style-type: none"> - mettere a disposizione, all'interno della propria struttura, lo spazio idoneo per l'installazione delle apparecchiature 	<p>6.6.1 Institution undertakes to:</p> <ul style="list-style-type: none"> - reserve, in its premises, adequate area for the installation of the equipment as well as to do

<p>nonché quanto necessario al buon funzionamento delle stesse;</p> <ul style="list-style-type: none"> - ad individuare gli operatori sanitari addetti all'utilizzazione di tali apparecchiature, sotto la responsabilità dello Sperimentatore Principale; - utilizzare le apparecchiature con diligenza, servendosene esclusivamente per la realizzazione della sperimentazione; - conservare e custodire con la massima cura le apparecchiature e non effettuare alcuna modifica tecnica sulle stesse, se non previo accordo e formale autorizzazione scritta di Bayer/CRO. 	<p>everything might be necessary for their good working;</p> <ul style="list-style-type: none"> - identify the health workers that are going to use the equipment, under the responsibility of the Principal Investigator; - use the equipment with the due diligence, only for the trial performance; - keep and maintain the equipment with extreme diligence and not introduce any technical change, unless the previous written authorization by Bayer/CRO.
<p>6.6.2 Al termine del presente contratto o nei casi di anticipata interruzione della sperimentazione, l'Azienda si impegna a restituire le apparecchiature nel medesimo stato in cui sono state consegnate, salva la normale usura.</p>	<p>6.6.2 At the end of this Agreement or in case of earlier trial resolution, Institution undertakes to return back to Bayer the equipment at the same condition they were delivered, except their normal wear and tear.</p>
<p>6.6.3 L'Azienda si impegna a fornire, su richiesta di Bayer/CRO la documentazione comprovante l'esistenza delle apparecchiature presso il luogo di installazione.</p>	<p>6.6.3 Institution undertakes to supply the necessary documents attesting the real presence of the equipment at the located place, on Bayer/CRO's request.</p>
<p>6.6.4 Bayer si impegna a sostenere le spese relative alla manutenzione ordinaria e straordinaria delle apparecchiature. Restano a carico dell'Azienda le spese sostenute per l'utilizzo delle apparecchiature (es. energia elettrica).</p>	<p>6.6.4 Bayer agrees to bear the costs for ordinary and extraordinary maintenance of the equipment. The expenses for the equipment use (e.g. electric energy) will be met by the Institution.</p>
<p>6.6.5 In caso di mancato rispetto degli obblighi indicati nel presente articolo, il presente contratto si risolverà automaticamente ai sensi dell'art. 1456 Codice Civile. Tali obblighi durano fino al momento dell'effettiva riconsegna delle apparecchiature e non si estinguono con la scadenza del termine del presente contratto.</p>	<p>6.6.5 In case of violation of the obligations of this article, this Agreement will be immediately terminated as per article 1456 of Italian Civil Code. Such obligations will be valid until the actual restitution of the equipment and might survive the end of this Agreement.</p>
<p>6.6.6 L'Azienda, dal ricevimento delle apparecchiature diviene responsabile della custodia delle stesse fino al momento della restituzione a Bayer/CRO e sarà ritenuto esclusivo responsabile di eventuali danni a persone o cose derivanti dall'utilizzo delle stesse, impegnandosi a tenere indenne e manlevare Bayer/CRO da ogni eventuale</p>	<p>6.6.6 Institution, upon receipt of the equipment, shall be responsible for their care until the restitution to Bayer/CRO and shall be deemed as sole responsible for any possible damages suffered by people and/or movables/immovables due to their use, keeping Bayer/CRO hold and harmless from any related possible</p>



pretesa in merito a tali danni.		claims' request.	
6.7 Bayer si impegna a versare al Comitato Etico il corrispettivo per la valutazione del protocollo e documentazione allegata pari a Euro 3.000,00, esente IVA, tramite bonifico bancario alla Banca Banco di Sardegna S.p.a. Intestato a Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari .		6.7 Bayer undertakes to pay to the Ethics Committee the compensation for the evaluation of the protocol and documentation attached equal to Euro 3.000,00, VAT free, with a bank remittance to Bank Banco di Sardegna S.p.a. headed to Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari .	
6.8 Qualsiasi ulteriore costo o spesa non previsto dal presente contratto dovrà essere preventivamente approvato per iscritto da Bayer.		6.8 Any further costs or expenses not established by the present agreement should be previously approved in a written form by Bayer.	
6.9 Bayer potrà sospendere i pagamenti delle fatture nei seguenti casi: <ul style="list-style-type: none"> • mancato rispetto da parte dell'Azienda /Sperimentatore Principale del protocollo; • mancata fornitura a CRO dei giustificativi di spesa; • mancato rispetto da parte dell'Azienda/Sperimentatore Principale delle obbligazioni previste dal presente contratto, con riserva di richiederne la risoluzione come indicato al successivo art. 14. Le pre-fatture e le fatture definitive dovranno essere inoltrate con regolarità (su base trimestrale) e		6.9 Bayer could discontinue the payments of the invoices in the following cases: <ul style="list-style-type: none"> • missing compliance with the protocol by the Institution/Principal Investigator; • missing delivery to CRO of the vouchers of expenses; • missing compliance by the Institution/Principal Investigator with the obligations established by the present agreement, with the reservation of requesting for its resolution, as mentioned in the next Article 14. The pre-invoices and the final invoices should be sent on a regular basis (every quarter) and	
intestate a:	inviare al seguente indirizzo:	Headed to:	Sent to the following address:
Bayer Pharma AG 13342 Berlin - GERMANY	Covance CAPS Ltd filiale italiana, Via Luca Gaurico 9/11, 00143 Roma	Bayer Pharma AG 13342 Berlin - GERMANY	Covance CAPS Ltd, Via Luca Gaurico 9/11, 00143 Roma
Il pagamento sarà effettuato a 90 giorni dalla data del ricevimento da parte della CRO di una corretta e valida pre-fattura.		The payment will be done at 90 days from the date of receipt by CRO of a correct and valid pre-invoice.	
6.10 Bayer avrà il diritto in qualunque momento di richiedere all'Azienda, per alcune o tutte le fatture inviate, il dettaglio delle attività sostenute e la documentazione a supporto di eventuali audit finanziarie.		6.10 Bayer will have the right at any time of requesting to the Institution, for some or all the invoices dispatched, the detailed list of the activities performed and the documentation to support any financial	





	audits.
ART. 7 - DURATA	ARTICLE 7 – TERM
7.1 Il presente contratto ha decorrenza dalla data della stipula fino al termine della sperimentazione prevista entro ottobre 2020.	7.1 The present contract will start its effects from the date of execution and will be valid until the conclusion of the trial established within October 2020.
7.2 La conclusione della sperimentazione dovrà essere attestata da Bayer/CRO, e comunicata dalla stessa all’Autorità Competente e al Comitato Etico secondo i termini di legge.	7.2 The conclusion of the trial should be attested by Bayer and communicated by Bayer/CRO, itself to the Competent Authority and to the Ethics Committee according to the legal terms.
ART. 8 - PROPRIETA’ DEI RISULTATI /PROPRIETA’ INTELLETTUALE	ARTICLE 8 – OWNERSHIP OF RESULTS / INTELLECTUAL PROPERTY
8.1 Il promotore avrà la proprietà esclusiva di tutti i risultati, dati, scoperte, invenzioni, brevettabili o meno, che siano originati, concepiti, derivati, prodotti, scoperti, inventati o altrimenti effettuati dall’Azienda, dallo Sperimentatore Principale, dagli Sperimentatori e/o dallo Staff dello Studio in relazione all’esecuzione dello Studio (di seguito “Risultati”). In particolare, saranno di esclusiva proprietà del promotore le invenzioni che portino a miglioramenti o a nuovi impieghi, o a nuovi dosaggi o forme di dosaggio del Farmaco impiegato nello Studio e che siano in correlazione, o relative a, o provengano dall’esecuzione dello Studio, o che si verifichino durante lo Studio come specificato nel Protocollo, e si basino su o siano soggette a richieste di brevetto da parte del promotore, o a Informazioni Riservate.	8.1 The Sponsor shall own the exclusive rights to all results, data, findings, discoveries, inventions, whether patentable or not, that are originated, conceived, derived, produced, discovered, invented or otherwise made by Institution, Principal Investigator, Investigators and/or Study Team Members in connection with the performance of the Study (hereinafter referred to as "Results"). In particular, inventions that are improvements to, or are new uses of, or are new dosages or dosage forms of the Study Drug and which are dependent on, or relate to, or arise from, the performance of the Study; or that occur during the term of the Study as specified in the Protocol, and are based upon or subject to the claims of Sponsor’s patentable inventions, or Bayer’s Confidential Information shall be the sole property of the Sponsor.
8.2 Qualsiasi documento sanitario e/o documentazione originale rimarrà di proprietà dell’Azienda; tuttavia, al promotore sarà permesso accedervi secondo quanto stabilito nel presente contratto e quanto stabilito nelle autorizzazioni rilasciate dai partecipanti alla sperimentazione.	8.2 Any medical records and/or original source documents shall remain the property of Institution; however, the Sponsor shall be permitted to use such items in accordance to the terms of this Agreement and the trial subject’s authorization.
8.3 L’Azienda e lo Sperimentatore Principale si	8.3 Institution and Principal Investigator shall

<p>impegnano a riferire prontamente al promotore tutti i Risultati brevettabili (d'ora in avanti "Invenzioni") emersi nel corso della sperimentazione.</p>	<p>ensure that all patentable Results (hereinafter called "Inventions"), arisen with the performance of the Study, will be notified to the Sponsor without delay.</p>
<p>8.4 Il promotore e ciascuna società affiliata del Gruppo Bayer potrà presentare richiesta di brevetto per le Invenzioni a proprio nome, o in nome di un terzo designato, a proprie spese, nominando l'autore (gli autori) dell'Invenzione nella domanda di brevetto. L'Azienda firmerà e garantirà che i dipendenti dell'Azienda e altre parti coinvolte dall'Azienda/Sperimentatore Principale nell'esecuzione dello Studio firmeranno tutti i documenti e che faranno tutto quanto il promotore ritenga necessario per chiedere e ottenere i brevetti per proteggere i diritti di proprietà di Bayer correlati all'attività di Studio.</p>	<p>8.4 Sponsor or any of its Affiliates is entitled to file a patent application for the Inventions under its own name, or in the name of a dedicated third party, and at its own expense, with the inventor(s) named in the patent application. Institution shall execute - and shall ensure that any employees of Institution and other parties involved by Institution/Principal Investigator in connection with the performance of the Study executes - any and all documents and give all such testimony as Bayer deems necessary to apply for and obtain patents to protect Bayer's intellectual property interests arising out of the Study.</p>
<p>8.5 Come indicato nel modulo del consenso informato, Bayer e le società affiliate del Gruppo Bayer, e/o terzi da esse incaricate, potranno utilizzare, riprodurre e trasmettere immagini radiologiche/diagnostiche rese anonime, per una qualsiasi finalità e in qualsivoglia forma o mezzo, elettronico o meccanico, incluse fotocopie, registrazioni di qualsiasi genere e forma (ad esempio su CD-ROM), banche dati e internet. A tal fine, l'Azienda e/o lo Sperimentatore Principale riconoscono a Bayer il diritto incondizionato di accedere a tali immagini, garantendo che le stesse verranno ottenute con il consenso del paziente e che non conterranno informazioni che rendano il paziente identificabile.</p>	<p>8.5 As indicated in the informed consent form, Bayer and the affiliated companies of Bayer Group, and/or their entrusted third parties, may utilize, reproduce and transmit de-identified radiological/diagnostic images, for any purpose, in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, any recording (e.g. on CD-ROM), including data banks and the internet. To this aim, Institution and/or Principal Investigator shall grant to Bayer the unconditional right to such images, ensuring that they will be obtained with the patient's consent and not contain any information through which the relevant patient could be identified.</p>
<p>8.6 L'Azienda/Sperimentatore Principale potranno utilizzare i Risultati ottenuti presso l'Azienda solo per finalità di ricerca interna non commerciale e per scopi di insegnamento, nel rispetto degli obblighi di riservatezza e di pubblicazione previsti nel presente contratto.</p>	<p>8.6 Institution/Principal Investigator can use the Results generated at the Institution for internal non-commercial research and teaching purposes, subject to the terms on confidentiality and publication provided herein.</p>
<p>8.7 L'Azienda/Sperimentatore Principale non sono</p>	<p>8.7 Subject to the terms of the present</p>



<p>autorizzati, sulla base del presente accordo, ad agire, o assumere obblighi, in nome e per conto del promotore, né ad usarne il nome, marchi o logo per scopo pubblicitario, senza il preventivo consenso scritto del promotore stesso.</p>	<p>agreement, the Institution/Principal Investigator, is authorized neither to act or undertake obligations, on the name and on behalf the Sponsor, nor to use Sponsor's name, trademarks or logos for advertising purposes without the previous written consent of Sponsor itself.</p>
<p>ART. 9 - PUBBLICAZIONI</p>	<p>ARTICLE 9 - PUBLICATIONS</p>
<p>9.1 Il promotore riconosce allo Sperimentatore Principale la facoltà di pubblicare i risultati per scopi scientifici e di insegnamento dopo la conclusione della sperimentazione, purché in forma anonima e nel rispetto dell'obbligo di riservatezza di cui al successivo art. 12.</p>	<p>9.1 Sponsor acknowledges to the Principal Investigator the right of publishing the results for scientific and teaching purposes after the conclusion of the trial, on condition that they are in anonymous form and in compliance with the obligation of confidentiality, as mentioned in Article 12.</p>
<p>9.2 Lo Sperimentatore Principale si impegna quindi a sottoporre a Bayer/promotore l'eventuale pubblicazione e ad ottenerne il preventivo consenso scritto, consenso che non sarà irragionevolmente negato, inviando una bozza o un abstract almeno 60 gg prima della prevista pubblicazione. In caso di una differenza di opinioni fra Bayer/promotore e lo Sperimentatore Principale, il contenuto della pubblicazione verrà discusso per trovare una soluzione che soddisfi entrambe le parti.</p>	<p>9.2 Therefore, the Principal Investigator undertakes to submit to Bayer/Sponsor any publication and to obtain its previous written consent, which will be not unreasonably denied, by sending one draft or an abstract at least 60 days before the expected publication. In case of a discrepancy of opinions between Bayer/Sponsor and the Investigator, the content of the publication will be discussed in order to find a solution which satisfies both parties.</p>
<p>9.3 In caso di una sperimentazione multi-centrica, lo Sperimentatore Principale/Azienda si impegna a non presentare né pubblicare i risultati fino a quando la sperimentazione multicentrica non sarà stata completamente conclusa. Se una pubblicazione dei risultati della sperimentazione multicentrica non venisse effettuata entro 18 mesi dalla conclusione della stessa, lo Sperimentatore Principale/Azienda potrà comunque presentare o pubblicare tali risultati.</p>	<p>9.3 In case of a multicenter trial, the Principal Investigator/Institution undertakes to present or publish the results only after the conclusion of the multicenter trial. If the results of the multicenter trial are not published within 18 months from its conclusion, then the Principal Investigator/Institution could present or publish such results.</p>
<p>9.4 Qualora Bayer/promotore ritenesse che la pubblicazione pregiudicasse la brevettazione di un'Invenzione, Bayer/promotore potrà richiedere un ragionevole differimento della pubblicazione al fine di permetterle di completare la domanda di brevetto.</p>	<p>9.4 If the Publication could in Bayer/Sponsor's view have an adverse effect on the ability to obtain patent protection for any Invention, Bayer/Sponsor may request a delay of the Publication for a reasonable period of time in order to permit the filing of the patent</p>

	application.
9.5 L'Azienda e lo Sperimentatore Principale dovranno inserire in ogni pubblicazione la frase che i Risultati sono stati ottenuti con la collaborazione di Bayer/promotore; essi dovranno anche adeguatamente rendere noto le loro partecipazioni allo Studio.	9.5 Institution and Principal Investigator shall include a statement in any Publication that the Results were obtained with Bayer/Sponsor's support; they shall also adequately inform about their involvement in the Study.
9.6 L'Azienda nella persona dello sperimentatore dovrà garantire il rispetto da parte di tutto lo Staff dello Studio degli stessi obblighi e requisiti per le pubblicazioni previsti in questo articolo 9.	9.6 Institution represented by the Investigator shall impose the same obligations and requirements for publication as set forth in this article 9 on all Study Team Members.
9.7 Gli obblighi disciplinati nel presente articolo perdureranno anche per i 10 anni successivi la conclusione o la risoluzione del presente contratto.	9.7 The obligations set forth in this Article shall survive for a period of ten (10) years upon early termination or expiration of this Agreement.
9.8 Bayer/promotore potrà pubblicare in internet le informazioni relative allo Studio e ai suoi Risultati, ad esempio sul sito www.ClinicalTrials.gov o altri siti di registrazione istituzionale e su siti internet di società del Gruppo Bayer.	9.8 Bayer/Sponsor may post information on the Study and on the Results on the Internet, e.g. on www.ClinicalTrials.gov or any other sites of registry posting and on Bayer's company website.
9.9 Il nome di Bayer/promotore non potrà essere utilizzato in alcun materiale pubblicitario o di qualsivoglia genere senza la previa autorizzazione scritta di Bayer/promotore.	9.9 The name of Bayer/Sponsor shall not be used in any advertising or other material of Contract Partners without Bayer/Sponsor's prior written authorisation.
ART. 10 - GARANZIE/ RESPONSABILITA'	ARTICLE 10 - WARRANTIES/ RESPONSIBILITIES
10.1 L'Azienda, ferme restando le personali ed esclusive responsabilità degli sperimentatori incaricati ai sensi della normativa vigente, e lo Sperimentatore sono responsabili dell'esecuzione della sperimentazione secondo il protocollo e il presente contratto.	10.1 Institution, subject to the personal and exclusive responsibilities of the investigators responsible under applicable law, and the Investigator are responsible for the trial performance according to the protocol and the present agreement.
10.2 Bayer solleva lo Sperimentatore Principale e l'Azienda dalla responsabilità derivante dalla progettazione o dalla produzione del farmaco di Studio, dalla vendita e dall'uso del farmaco di Studio dopo la sperimentazione e/o da eventuali richieste di danni da parte dei pazienti	10.2 Bayer releases the Principal Investigator and the Institution from any responsibility arising from the planning or manufacturing of the Study drug, from the sale and use of the study drug after the trial and/or any claim's request concerning the drug itself and/or to



<p>partecipanti alla sperimentazione che siano direttamente attribuibili al farmaco stesso e/o imputabili a Bayer stessa.</p>	<p>Bayer itself by the subjects participating to the trial.</p>
<p>10.3 Ciascuna parte notificherà all'altra eventuali richieste di indennizzo ricevute e relative alla sperimentazione.</p>	<p>10.3 Each party will inform the other party of any possible received damages' request concerning the trial.</p>
<p>10.4 Bayer si accollerà eventuali spese mediche per il trattamento di reazioni avverse che derivino dall'uso del farmaco in studio in conformità con il protocollo nella misura non coperta dall'assicurazione di cui al successivo art. 11, fatta salva la possibilità di dimostrare che il soggetto in sperimentazione abbia causato o abbia contribuito a causare il danno.</p>	<p>10.4 Bayer will pay for any medical costs for the management of adverse reactions resulting from the use of the study drug in conformity with the protocol, if not covered by the insurance, as mentioned under the following Article 11, unless the evidence that the subject participating to the trial has caused himself or contributed to cause such a damage.</p>
<p>ART. 11 - ASSICURAZIONE</p>	<p>ARTICLE 11 – INSURANCE</p>
<p>11.1 Bayer dichiara di avere provveduto, ai sensi dell'art. 3 f) del D.Lgs. 24 giugno 2003 n. 211, e sue successive modifiche e integrazioni, alla copertura assicurativa relativa al risarcimento dei danni cagionati ai soggetti che partecipano alla sperimentazione, derivanti dall'attività di sperimentazione stessa. La polizza copre il danno fino al massimale di Euro 5.000.000,00 per protocollo e € 1.000.000,00 per paziente. Tale limitazione non inibisce comunque il diritto del soggetto danneggiato ad ottenere il risarcimento da parte del responsabile dell'eventuale danno, art.1 p.to.6 Decreto 14 luglio 2009. L'assicurazione copre la responsabilità civile ai sensi di legge di Bayer, dello Sperimentatore Principale, degli Sperimentatori, dello Staff di Studio e dell'Azienda. Il certificato assicurativo è stato presentato al Comitato Etico, conformemente a quanto previsto dall'art. 1.1 del D.M. 14 luglio 2009.</p>	<p>11.1 Bayer declares of having arranged for insurance coverage, according to article 3 f) of Italian Legislative decree no. 211 of June 24th, 2003, and further amendments and additions. Such an insurance covers the possible damages resulting from the trial itself suffered by the subjects participating to the trial. The policy covers damages up to €5,000,000.00 per protocol and €1,000,000.00 per patient. This limit does not, however, invalidate the injured party's right to obtain compensation from the party responsible for any damages, Article 1 point 6 of Decree dated July 14, 2009. The insurance establishes a coverage for civil liability of Bayer, of the Principal Investigator, Investigators, Study Team Members and the Institution. The insurance certificate has been submitted to the Ethics Committee, according to the article 1.1 of Italian Ministerial Decree of July 14th, 2009.</p>
<p>11.2 L'Azienda a sua volta dichiara di avere idonea assicurazione per la responsabilità civile relativa all'attività dei propri dipendenti.</p>	<p>11.2 Institution in turn declares that it has a suitable insurance for civil liability about the activity of its own employees.</p>



ART. 12 - RISERVATEZZA	ARTICLE 12 - CONFIDENTIALITY
<p>12.1 L'Azienda nella persona dello Sperimentatore non rivelerà eventuali informazioni di proprietà di Bayer/promotore/CRO né utilizzerà le informazioni di proprietà della stessa o derivabili dal protocollo o del Dossier dello Sperimentatore o da altri documenti riguardanti la sperimentazione oggetto di questo contratto (qui di seguito chiamate Informazioni Riservate) per scopo diverso dall'esecuzione della sperimentazione.</p>	<p>12.1 The Institution represented by the Investigator will not disclose any information of property of Bayer/Sponsor/CRO nor will use the information of property of the same or resulting from the protocol or from the Investigator's Dossier or from other documents concerning the trial subject of this agreement (hereinafter named Confidential Information) for a purpose different from the trial performance.</p>
<p>12.2 Le Informazioni Riservate possono essere rivelate solo a coloro che devono conoscerle per l'esecuzione della sperimentazione; le Informazioni Riservate non saranno rivelate a Terzi senza previo accordo di riservatezza, che riporti termini e condizioni analoghi a quelli contenuti nel presente contratto.</p> <p>Tutte le informazioni di Bayer/promotore trasmesse, anche tramite CRO, allo Sperimentatore Principale/Azienda devono essere considerate come Informazioni Riservate. Preferibilmente esse vengono fornite in forma scritta, ma, se la rivelazione è verbale, a vista o in altra forma (ad es. visitando una sede di Bayer), allora le informazioni potranno essere riassunte per iscritto entro 30 giorni dalla rivelazione ed una copia contrassegnata con "riservato" deve essere fornita alla parte ricevente.</p>	<p>12.2 Confidential Information may be revealed only to those who should know them for the trial performance; Confidential Information will be not revealed to third parties without a previous secrecy agreement mentioning the terms and conditions similar to those contained in the present agreement.</p> <p>All the information of Bayer/Sponsor transmitted also through the CRO to the Principal Investigator/Institution should be considered as Confidential Information. Preferably they are supplied in written form; however, if the disclosure is verbal, on sight or in other form (e.g. visiting a site of Bayer), then the information could be summarized in a written form within 30 days after the disclosure and one copy marked with "confidential" should be given to the receiving party.</p>
<p>12.3 Le Informazioni Riservate non comprenderanno eventuali informazioni che:</p> <ul style="list-style-type: none"> • al momento della rivelazione erano di pubblico dominio; • dopo la rivelazione, siano diventate di pubblico dominio senza colpa dell'Azienda/Sperimentatore; • erano note in precedenza all'Azienda/Sperimentatore come evidenziato da documenti scritti; • vengano rivelate all'Azienda/Sperimentatore da un terzo che abbia il diritto di rivelarle e che non sia sottoposto ad un obbligo di riservatezza nei confronti di Bayer/promotore; 	<p>12.3 Confidential Information will not include any information which:</p> <ul style="list-style-type: none"> • At the time of disclosure was of public domain; • After disclosure, has become of public domain without fault of the Institution/Investigator; • was previously known to the Institution/Investigator, as shown by the written documents ; • is disclosed to the Institution/Investigator by a third party who has the right of disclosing it and who is not subject to an obligation of confidentiality versus Bayer/Sponsor;

<ul style="list-style-type: none"> • Bayer/promotore ne abbia permesso la rivelazione. 	<ul style="list-style-type: none"> • Bayer/Sponsor has allowed its disclosure.
<p>12.4 Gli obblighi di riservatezza resteranno in vigore per 10 anni dalla conclusione della sperimentazione.</p>	<p>12.4 The obligations of confidentiality will remain in force for 10 years after the conclusion of the trial.</p>
<p>12.5 Le Informazioni Riservate verranno restituite o distrutte su richiesta da parte di Bayer/promotore che ha rivelato le stesse.</p>	<p>12.5 Confidential Information will be given back or destroyed upon request of Bayer/Sponsor which has revealed it.</p>
<p>12.6 Eventuali precedenti accordi fra Bayer/promotore e l'Azienda/Sperimentatore Principale riguardanti le Informazioni Riservate sono sostituiti dal presente contratto.</p>	<p>12.6 Any previous agreements between Bayer/Sponsor and the Institution/Principal Investigator concerning the Confidential Information are replaced by the present agreement.</p>
<p>ART. 13 - PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI</p>	<p>ARTICLE 13 - PERSONAL DATA PROTECTION</p>
<p>13.1 Il promotore e CRO si impegnano a trattare i dati personali dello Sperimentatore Principale e dei collaboratori necessari per l'esecuzione del presente contratto, conformemente a quanto previsto dalla normativa vigente in materia di protezione dei dati personali. In particolare, il promotore e CRO potranno comunicare i dati personali dello Sperimentatore Principale e dei collaboratori di quest'ultimo alle proprie società controllanti, controllate e collegate, alle autorità regolatorie e ad eventuali terzi esclusivamente per finalità connesse allo svolgimento della sperimentazione. Il trasferimento dei dati potrà avvenire, oltre che nell'Unione Europea, verso Paesi terzi ed in particolare verso gli Stati Uniti d'America.</p>	<p>13.1 Sponsor and CRO undertake to protect the personal data of the Principal Investigator and his co-workers, as they are necessary for the execution of the present agreement according to the in force rules of personal data protection. In particular, Sponsor and CRO could communicate the personal data of Principal Investigator and his co-workers to its controlling and controlled companies and subsidiaries, to the regulatory Authorities and to any third party exclusively related for the purposes to the trial performance. Such personal Data may be transferred, besides the European Union, to third Countries, in particular to the United States of America.</p>
<p>13.2 L'Azienda e il promotore tratteranno i dati personali dei soggetti partecipanti alla sperimentazione in qualità di autonomi Titolari ai sensi e per gli effetti del D. Lgs 196/2003, ciascuno per la parte di propria competenza e in accordo alle responsabilità previste dalle norme di Buona Pratica Clinica esclusivamente in funzione della realizzazione della sperimentazione e a fini di farmacovigilanza.</p>	<p>13.2 The Institution and the Sponsor will process the personal data of the subjects participating to the trial in quality of self-standing Data Controller according to and for the effects of the Italian Legislative Decree no. 196/2003, each party within the respective competence area and in compliance with the responsibilities provided in the Good Clinical Practice rules exclusively for purposes connected to the performance of the trial and for pharmacovigilance purposes.</p>



<p>13.3 L'Azienda e il promotore designeranno quali Responsabili del trattamento ai sensi e per gli effetti di cui all'art. 29 del D. Lgs. 196/2003, rispettivamente lo Sperimentatore Principale e la CRO, quest'ultima per le attività ad essa delegate. Lo Sperimentatore Principale provvederà a nominare i propri collaboratori Incaricati del trattamento.</p>	<p>13.3 Institution and Sponsor will appoint Data Processor, according to and for the effects of the art. 29 of the Italian Legislative Decree no. 196/2003, the Principal Investigator and the CRO respectively, the latter for its delegated activities. Principal Investigator will appoint his co-workers as Data processors.</p>
<p>13.4 L'informativa ai soggetti partecipanti alla sperimentazione conterrà l'indicazione dei Titolari e dei Responsabili del trattamento, per la parte di competenza e responsabilità di ciascuno.</p>	<p>13.4 The patient information sheet will contain the indication of the Data Controllers and of the Data Processors, within the competence and responsibility of each party.</p>
<p>13.5 Nel trattamento dei dati personali dei soggetti partecipanti alla sperimentazione, il promotore, la CRO e l'Azienda si danno reciprocamente atto di avere implementato le misure minime di sicurezza previste dal D. Lgs. 196/2003 e si impegnano ad attenersi alla normativa vigente ed alle Linee-Guida del Garante privacy per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali del 24 luglio 2008. Il Promotore/CRO si assumono l'obbligo di:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) trattare i dati ai soli fini della ricerca; b) adempiere agli obblighi previsti dal Codice per la protezione dei dati personali; c) rispettare le istruzioni specifiche eventualmente ricevute per il trattamento dei dati personali; d) informare sulle misure di sicurezza adottate e sulle successive modifiche; e) informare immediatamente l'Azienda i in caso di situazioni anomale o di emergenze. 	<p>13.5 In their activity of personal data protection of the subjects participating to the trial, Sponsor, CRO and Institution give reciprocally notice of having implemented the minimum safety measures provided by the Italian Legislative Decree no. 196/2003 and they undertakes to fully comply with the in force rules and guidelines issued by the Authority for the personal data protection in Clinical Trials on Medicinal Products on 24 July 2008. The Sponsor/CRO is responsible for:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) processing data solely for research purposes; b) fulfilling duties required by the Code for the protection of personal data; c) following specific instructions that may have been received to process personal data; d) reporting on safety measures adopted and their subsequent amendments; e) immediately reporting any unexpected or emergency situations to the Institution.
<p>ART. 14 - RISOLUZIONE E RECESSO</p>	<p>ARTICLE 14 – PRIOR TERMINATION / RESOLUTION</p>
<p>14.1 Ciascuna delle parti potrà risolvere il presente contratto, anche prima della scadenza, previa comunicazione scritta a mezzo raccomandata con avviso di ricevimento, con un preavviso di almeno 30 giorni, qualora l'altra parte non</p>	<p>14.1 Each party could resolve the present agreement, even before its natural expiry, after written communication with registered letter with an advance notice of at least 30 days, whenever the other party does not meet</p>



<p>adempia agli obblighi previsti dal presente contratto. La parte inadempiente potrà offrire di porre rimedio all'inadempimento entro 15 giorni dalla data della comunicazione. Decorso inutilmente detto termine, il contratto si intenderà risolto.</p>	<p>the obligations established by the present agreement. The defaulter could offer a remedy to the default within 15 days from the date of communication. If this term has elapsed with no result, the contract will be terminated.</p>
<p>14.2 Qualora l'Azienda nella persona dello Sperimentatore non fosse in grado di iniziare la fase di reclutamento entro il primo mese dall'attivazione del Centro stesso, Bayer avrà il diritto, dandone comunicazione scritta all'Azienda, di (a) diminuire con effetto immediato il numero dei pazienti da reclutare; (b) estendere il termine di reclutamento; o (c) risolvere il presente contratto con effetto immediato.</p>	<p>14.2 If Institution represented by the Investigator will not be able to start recruitment within the first month of the Center activation, Bayer has the right by giving written notice to the Institution to (a) decrease the number of trial subjects to be recruited with immediate effect; or to (b) extend the term of recruitment; or to (c) immediately terminate this Agreement.</p>
<p>14.3 Inoltre, l'eventuale raggiungimento del numero globale richiesto dei partecipanti allo Studio come da protocollo, comporterà l'interruzione anticipata dell'arruolamento da parte dell'Azienda nella persona dello Sperimentatore, qualunque sia il numero di soggetti arruolati.</p>	<p>14.3 Furthermore, any achievement of the requested overall number of trial subjects for the Study, as defined in the Protocol, will involve the earlier interruption of the recruiting by the Institution represented by the Investigator, unrespecting of the number of patients enrolled.</p>
<p>14.4 Il presente contratto si risolverà di diritto automaticamente, ai sensi dell'articolo 1456 del codice civile italiano, nelle seguenti ipotesi:</p>	<p>14.5 This Agreement shall terminate automatically, as per art. 1456 Italian civil code, whereas:</p>
<p>14.4.1 se siano state negate o revocate le autorizzazioni regolatorie e di legge necessarie per la conduzione dello Studio, dalla data di tale negazione o revoca.</p>	<p>14.4.1 any regulatory or legal authorization necessary for the conduct of the Study is (i) finally rejected or (ii) withdrawn at the date of receipt of such final rejection or withdrawal.</p>
<p>14.4.2 se Bayer non approvi il nominativo del nuovo Sperimentatore Principale nell'ipotesi dell' articolo 17.1.</p>	<p>14.4.2 Bayer does not approve a new Principal Investigator pursuant to Section 17.1.</p>
<p>14.4.3 se vi sia un inadempimento, anche parziale, delle obbligazioni di cui agli articoli: 6.4. – comodato delle apparecchiature; 12 – riservatezza.</p>	<p>14.4.3 Violations of any of these agreement clauses (even partially): 6.4. – gratuitous loan of equipment; 12 – confidentiality.</p>



<p>14.5 Al ricevimento della comunicazione di risoluzione secondo i termini di questo contratto, l'Azienda e/o lo Sperimentatore Principale dovrà immediatamente: (i) terminare l'attività di reclutamento e arruolamento dei soggetti allo Studio, (ii) terminare le procedure per quanto possibile, sui soggetti già arruolati e (iii) astenersi, ove possibile, dal sostenere costi e spese aggiuntivi.</p>	<p>14.5 Immediately upon receipt of a notice of termination under any termination right set forth in this Agreement, Institution and/or Principal Investigator shall (i) cease recruiting and enrolling trial subjects into the Study, (ii) cease conducting procedures to the extent medically permissible on subjects already entered into the Study and (iii) refrain from incurring additional costs and expenses to the extent possible.</p>
<p>14.6 Nei casi di risoluzione o di chiusura dello studio, tutti i materiali inerenti la sperimentazione (tranne la documentazione che deve restare conservata presso l'Azienda stessa) dovranno essere restituiti a CRO. CRO, inoltre, informerà tempestivamente il Comitato Etico della chiusura anticipata della sperimentazione.</p>	<p>14.6 In these cases of agreement resolution or study closure, all the materials concerning the trial (save the documentation which should remain in the Institution) should be returned to CRO. Moreover, CRO will inform timely the Ethical Committee of the earlier termination of the trial.</p>
<p>14.7 Bayer si riserva inoltre la facoltà di recedere dal presente contratto in qualsiasi momento ritenga necessario interrompere la sperimentazione.</p>	<p>14.7 Furthermore, Bayer reserves the right to resolve the present agreement at any time it deems it necessary to terminate the trial.</p>
<p>14.8 Nei casi di risoluzione o recesso, l'Azienda avrà, comunque, diritto ai corrispettivi di cui all'art. 6, in proporzione all'attività svolta sino al momento della comunicazione di risoluzione o recesso, obbligandosi nel contempo a restituire le somme eventualmente anticipate per attività non svolte ed il farmaco fornito per la sperimentazione.</p>	<p>14.8 In cases of resolution or termination of the agreement, the Institution will have the right of receiving the compensations as under Article 6, in proportion to the activity carried out until the communication of resolution or termination of the agreement. At the same time, the Institution will have to reimburse Bayer with the sums already paid (if any) for activities not performed yet and the drug supplied for the trial.</p>
<p>ART. 15 - SEGNALAZIONE DEGLI EVENTI AVVERSI (AEs)</p>	<p>ARTICLE 15 – REPORTING OF ADVERSE EVENTS (AEs)</p>
<p>15.1 Tutti gli eventi avversi che dovessero verificarsi nel corso della sperimentazione dovranno essere segnalati dall'Azienda nella persona dello Sperimentatore a Bayer, come richiesto dal protocollo, riportandoli sull'apposita pagina della Cartella Raccolta Dati (CRF). In caso di evento avverso "serio", sia esso considerato correlato o meno al farmaco/i in sperimentazione, la segnalazione deve essere</p>	<p>15.1 All the adverse events which occur during the trial should be reported by the Institution represented by the Investigator to Bayer, as requested by the protocol, and recorded on the suitable page of the Clinical Record Form (CRF). In case of a "serious" adverse event, considered to be correlated or less to the study drug/s, the report should be communicated, within 24 hours after the</p>

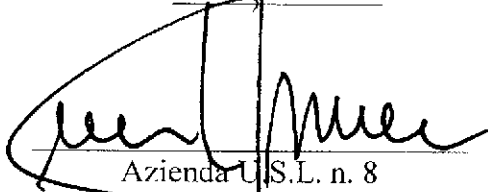
<p>comunicata entro 24 ore dall'avvenuta conoscenza dello Sperimentatore Principale direttamente al Responsabile del Servizio di Farmacovigilanza e al Monitor di CRO mediante l'invio della relativa modulistica, debitamente compilata, al seguente numero: +44.1628.540028</p>	<p>Principal Investigator has been informed, directly to the Responsible of the Pharmacovigilance Service and to the Monitor of the CRO by sending the relevant forms, duly filled, to the following numbers: +44.1628.540028</p>
<p>15.2 Per quanto riguarda la Farmacovigilanza, verranno applicate le disposizioni contenute nel Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211, ed eventuali successive modifiche.</p>	<p>15.1 Concerning the Pharmacovigilance, all regulations contained in the Italian Legislative Decree no. 211 of June 24th, 2003, and its following amendments, will be applied.</p>
<p>15.3 L'Azienda nella persona dello Sperimentatore si impegna altresì ad informare prontamente Bayer/CRO di qualsiasi nuova informazione o dato raccolto in riferimento al farmaco in sperimentazione.</p>	<p>15.2 The Institution represented by the Investigator undertakes to inform promptly Bayer/CRO of any new data and/or information related to the study drug.</p>
<p>ART. 16 - ISPEZIONI E AUDIT</p>	<p>ARTICLE 16 - INSPECTIONS AND AUDITS</p>
<p>16.1 La sperimentazione oggetto del presente contratto potrà essere oggetto di ispezione da parte delle competenti Autorità e di "audit" interni da parte di Bayer e di CRO in qualsiasi momento.</p>	<p>16.1 The trial of the present agreement could be inspected at any time by competent Authorities and in-house "audits" by Bayer and CRO.</p>
<p>16.2 A tal fine l'Azienda nella persona dello Sperimentatore si impegna a mantenere costantemente aggiornati tutti i dati relativi alla sperimentazione ed al farmaco impiegato. L'Auditor, l'Ispettore così come il Monitor, avranno diritto ad accedere direttamente a tutti i documenti sorgente, come da G.C.P.</p>	<p>16.2 To this purpose, the Institution represented by the Investigator engages to keep constantly updated all the data concerning the trial and the drug employed. The Auditor, Inspector and Monitor will have the right to have a direct access to all the source documents as from G.C.P.</p>
<p>16.3 Bayer/CRO si riserva il diritto di ispezionare i dati dell'Azienda, qualsiasi altra documentazione e la sede relativa allo Studio in ogni momento per tutta la durata e/o successivamente il termine dello Studio. Tale ispezione verrà preannunciata per iscritto con un tempo ragionevole da parte di Bayer/CRO. L'Azienda nella persona dello Sperimentatore si impegna a prestare collaborazione a Bayer/CRO o ai Monitor incaricati per l'espletamento delle loro attività in accordo a quanto stabilito dal protocollo e si</p>	<p>16.3 Bayer/CRO retains the right to audit Institution's records, any and all other documentation and the facility relating to the Study at any time during and/or following the Study. Such audit will require reasonable prior written notice by Bayer/CRO. Institution represented by the Investigator shall assist Bayer/CRO or the designated monitors in the performance of their tasks pursuant to the Protocol and take any and all reasonable actions requested by Bayer/CRO to cure</p>

<p>impegna a intraprendere tutte le misure idonee richieste da Bayer/CRO per risolvere tutte le eventuali criticità rilevate durante l'audit.</p>	<p>deficiencies noted during an audit.</p>
<p>16.4 Inoltre, l'Azienda e lo Sperimentatore dovranno, per tutta la durata dello Studio e/o successivamente, permettere e collaborare ad ogni ispezione di autorità competenti. L'Azienda informerà Bayer/CRO dell'ispezione e della motivazione non appena ne abbia notizia. L'Azienda permetterà a Bayer/CRO di presenziare a ogni ispezione e si impegna a rivedere e condividere con Bayer/CRO le eventuali risposte alle domande degli ispettori.</p>	<p>16.4 Furthermore, Institution and Investigator shall, during and after the Study, allow and support any inspections of responsible authorities. Institution shall inform Bayer/CRO about any such inspection and the intent to conduct such inspection upon gaining knowledge thereof. Institution will allow Bayer/CRO to be present at any inspection by authorities or similar institutions. Prior to responding to the findings of any such inspection, if any, Institution shall review and discuss such response with Bayer/CRO.</p>
<p>ART. 17 - VARIE</p>	<p>ARTICLE 17 – MISCELLANEA</p>
<p>17.1 L'Azienda si impegna a non cedere il presente contratto a Terzi ed in caso di necessità di sostituzione dello Sperimentatore Principale ad ottenere il previo consenso scritto di Bayer sulla persona scelta come nuovo Sperimentatore Principale.</p>	<p>17.1 The Institution undertakes not to transfer the present agreement to third parties. In case of need of substitution of the Principal Investigator, it undertakes to obtain the previous written consent of Bayer on the person indicated as new Principal Investigator.</p>
<p>17.2 Bayer potrà cedere il presente contratto ad altra Società del Gruppo Bayer o a Terzi solo nel caso di operazioni societarie che comportino la cessione del settore d'attività di cui questo contratto è parte ai sensi di legge.</p>	<p>17.2 Bayer may be entitled to transfer this agreement to another Company of Bayer's Group or to a Third Party only in case of extraordinary companies' operations, that might require the transfer of the business branch whose this agreement is belonging to, as per law reasons.</p>
<p>17.3 Qualsiasi decisione da parte dell'Azienda di dare in subappalto servizi oggetto del presente contratto a terzi necessita del previo consenso scritto di Bayer, permesso che verrà concesso a sola discrezione di Bayer. L'Azienda in caso di subappalto:</p> <ul style="list-style-type: none"> (i) dovrà stipulare un accordo scritto con il subappaltatore contenente gli stessi termini e obbligazioni previsti nel presente contratto in capo all'Azienda; (ii) sarà ritenuto responsabile per ogni violazione commessa da parte del terzo subappaltatore e rimarrà responsabile in 	<p>17.3 Any subcontracting of any of Institution's obligations under this Agreement to a third party requires a prior written permission by Bayer, the granting of which shall be within Bayer's sole discretion. Institution shall in case of subcontracting</p> <ul style="list-style-type: none"> (i) be responsible to enter into a written agreement with the subcontractor containing terms and obligations of the Institution that are similar to the terms of this Agreement; (ii) be liable for any breach thereof by



solido per la corretta conduzione dello Studio.	such third party and remain fully responsible for the performance of the Study.
17.4 Il presente contatto è concluso previa trattativa tra le parti e pertanto nessuna clausola in esso contenuta può considerarsi onerosa o vessatoria ai sensi dell'art. 1341 del Codice Civile.	17.4 This agreement is concluded after negotiation between the parties. Therefore, no clause contained herein may be considered as onerous or unconscionable clause as per Article 1341 of the Italian Civil Code.
17.5 Le modifiche e le integrazioni al presente contratto non avranno validità se non in forma scritta e se non sottoscritti da entrambe le parti.	17.5 Amendments and additions to this agreement shall be valid only in a written form and undersigned by both parties.
17.6 La stipula del presente contratto non vincola le parti ad alcuna relazione o rapporto precedente o futuro tra le stesse, né ad alcuna decisione che l'Azienda può o potrebbe adottare relativamente a Bayer o a suoi prodotti.	17.6 The conclusion of this Agreement is not conditioned on any pre-existing or future business relationship between Bayer and the Institution. It is also not conditioned on any business or other decision the Institution has made or will make relating to Bayer or Bayer products.
ART. 18 – LEGGE APPLICABILE e FORO COMPETENTE	ARTICLE 18 – APPLICABLE LAW and COMPETENT COURT
18.1 Il presente contratto è regolato dalla legge italiana.	18.1 This Agreement is subject to Italian Law.
18.2 Per ogni eventuale controversia relativa alla interpretazione o alla esecuzione del presente contratto, le parti riconoscono l'esclusiva competenza del Foro di Cagliari.	18.2 For any controversy about the interpretation or execution of this agreement, the parties acknowledge the exclusive competence of the Court of Cagliari.

data _____



Azienda U.S.L. n. 8
Dott. Emilio Simeone, Direttore Generale

data 17/11/2014



Per Bayer Pharma AG
Represented by CRO
Dr. Mauro Germinario
CRO legally authorized representative and Country Head



Luciana Tanca

[Dr. Luciana Tanca]
Principal Investigator
(per presa visione)/(for taking note)

Il presente allegato è com-
posto da n° 30 fogli
di n° 30 pagine.

S.

ALLEGATO ALLA DELIBERAZIONE

N. 1770 DEL 24/11/2014
IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO (Dott. Sergio Salis) IL DIRETTORE SANITARIO (Dott. Ugo Sprelli)
IL DIRETTORE GENERALE (Dott. Emilio Simeone)

A