



**REGIONE CAMPANIA**  
**AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE**  
**“SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO”**  
**CASERTA**

---

**Deliberazione del Direttore Generale N. 509 del 25/06/2021**

---

**Proponente: Il Direttore COMITATO ETICO**

**Oggetto: “Studio internazionale multicentrico di fase III, a braccio singolo, in aperto volto a valutare l’efficacia e la sicurezza di lomitapide in pazienti pediatrici affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) che stanno ricevendo una terapia ipolipemizzante stabile (APH-19)” – P.I. Prof. Paolo Calabrò - Provvedimenti.**

**PUBBLICAZIONE**

In pubblicazione dal 25/06/2021 e per il periodo prescritto dalla vigente normativa in materia (art.8 D.Lgs 14/2013, n.33 e smi)

**ESECUTIVITA'**

Atto immediatamente esecutivo

**TRASMISSIONE**

La trasmissione di copia della presente Deliberazione è effettuata al Collegio Sindacale e ai destinatari indicati nell'atto nelle modalità previste dalla normativa vigente. L'inoltro alle UU. OO. aziendali avverrà in forma digitale ai sensi degli artt. 22 e 45 D.gs. n° 82/2005 e s.m.i. e secondo il regolamento aziendale in materia.

**UOC AFFARI GENERALI**

**Direttore Eduardo Chianese**

**ELENCO FIRMATARI**

*Gaetano Gubitosa - DIREZIONE GENERALE*

*Angela Annechiarico - DIREZIONE SANITARIA*

*Amalia Carrara - DIREZIONE AMMINISTRATIVA*

*Tommaso Sgueglia - COMITATO ETICO*

*Eduardo Chianese - UOC AFFARI GENERALI*

**Oggetto:** “Studio internazionale multicentrico di fase III, a braccio singolo, in aperto volto a valutare l’efficacia e la sicurezza di lomitapide in pazienti pediatriche affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) che stanno ricevendo una terapia ipolipemizzante stabile (APH-19)” – P.I. Prof. Paolo Calabrò - Provvedimenti.

**IL REFERENTE QUALIFICATO DELL’UFFICIO DI SEGRETERIA AFFERENTE  
ALLA SEGRETERIA CENTRALE DEL COMITATO ETICO CAMPANIA NORD**

A conclusione di specifica istruttoria, descritta nella narrazione che segue e i cui atti sono custoditi presso la struttura proponente, rappresenta che ricorrono le condizioni e i presupposti giuridico-amministrativi per l’adozione del presente provvedimento, ai sensi dell’art. 2 della Legge n. 241/1990 e s.m.i. e, in qualità di responsabile del procedimento, dichiara l’insussistenza del conflitto di interessi, ai sensi dell’art. 6 bis della legge 241/90 e s.m.i.

**Premesso**

- **che** la Giunta Regionale della Campania con deliberazione n.16 del 23/01/2014 avente ad oggetto: “Recepimento ed esecuzione del decreto del ministero della salute 8 febbraio 2013 – Riorganizzazione e funzionamento dei comitati etici in Regione Campania”, pubblicata sul BURC n.7 del 27/01/2014, ha individuato il “Comitato Etico Campania Nord” quale competente per le attività di sperimentazione e ricerca biomedica a cui fanno riferimento le Aziende Sanitarie Locali di Avellino, Benevento e Caserta, le Case di Cura del territorio di competenza, le Aziende Ospedaliere di Rilievo Nazionale “San Giuseppe Moscati” di Avellino, “Gaetano Rummo” di Benevento e “Sant’Anna e San Sebastiano” di Caserta;

**Preso atto**

- **che** con deliberazioni n.478 del 11 luglio 2014, n.632 del 10 ottobre 2014 e n.670 del 14 agosto 2017, tutte dell’A.O.R.N. “San Giuseppe Moscati” di Avellino, è stato istituito e rinnovato il “Comitato Etico Campania Nord”, con sede presso la stessa A.O.R.N. “San Giuseppe Moscati” di Avellino;
- **che** questa Azienda con deliberazione n.330 del 13 novembre 2014 ha proceduto alla ratifica della costituzione e della sede del succitato comitato;
- **che** questa Azienda con deliberazione n.111 del 26 giugno 2015 ha proceduto alla costituzione dell’Ufficio di Segreteria afferente alla Segreteria Centrale del Comitato Etico Campania Nord ed alla nomina del Referente Qualificato dell’AORN Sant’Anna e San Sebastiano;

**Vista**

- la richiesta della CRO Ricerche Nuove srl, acquisita con segnatura di prot. n. 10310/i del 25.03.2021, costituente parte integrante e sostanziale del presente atto, per la realizzazione della sperimentazione dal titolo “Studio internazionale multicentrico di fase III, a braccio singolo, in aperto volto a valutare l’efficacia e la sicurezza di lomitapide in pazienti pediatriche affetti da

*Deliberazione del Direttore Generale*

ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) che stanno ricevendo una terapia ipolipemizzante stabile (APH-19)”, che individua quale P.I. il Prof. Paolo Calabro - Direttore della Unità Operativa Complessa di Cardiologia Clinica a Direzione Universitaria;

### **Acquisiti**

- il prescritto parere favorevole del Comitato Etico Campania Nord, costituente parte integrante e sostanziale del presente atto, espresso nella Seduta del 05.05.2021 - Registro CECN/1592, rimesso a quest’Azienda a mezzo mail dall’USC di Avellino e acquisito con segnatura di prot. n. 16163/i del 20.05.2021, relativo al protocollo di Studio in parola, previa verifica di tutta la documentazione prodotta;
- la dichiarazione di accettazione alla conduzione dello studio in argomento, sottoscritta dal Prof. Paolo Calabrò in data 12.05.2021 e acquisita con segnatura di prot. 16162/i del 20.05.2021, costituente parte integrante e sostanziale del presente atto;
- la sottoscrizione del “Contratto per la Conduzione della Sperimentazione Clinica su Medicinali Study reference APH-19”, di che trattasi, pervenuto dalla predetta CRO in data 16.06.2021 ed acquisito in pari data con segnatura di prot. 188447E, costituente parte integrante e sostanziale del presente atto;

### **Preso atto**

- che per lo studio de quo e per le attività connesse non sono previsti costi e/o oneri aggiuntivi per quest’Azienda, la quale, al termine dello Studio, ripartirà il compenso definitivo che il Promotore avrà corrisposto, al netto delle spese effettivamente sostenute dalla struttura sanitaria, secondo le percentuali stabilite con deliberazione del Commissario Straordinario n. 223 del 18.11.2019, esecutiva ai sensi di legge;

### **Considerato**

- **che** il citato Comitato, avendo accertato che gli adempimenti di carattere etico-amministrativi, connessi alla corretta conduzione dello studio in oggetto, sono stati formalmente assicurati, ha, unanimemente, espresso parere positivo in merito alle valutazioni etiche, riferite alle dichiarazioni di Helsinki, nonché, ove applicabili, alle raccomandazioni del Comitato Nazionale di Bioetica ed, altresì, alla valutazione scientifico-metodologica della sperimentazione, facendo riferimento alle norme di Good Clinical Practice, per le sperimentazioni dei medicinali, alla bibliografia esistente sull’argomento, come da verbale regolarmente sottoscritto dai membri partecipanti, agli atti dell’Ufficio Segreteria Centrale del Comitato medesimo;

### **Ritenuto**

- di dover provvedere ad autorizzare il Prof. Paolo Calabrò, Direttore della Unità Operativa Complessa di Cardiologia Clinica a Direzione Universitaria, alla conduzione della sperimentazione dal titolo “Studio internazionale multicentrico di fase III, a braccio singolo, in aperto volto a valutare l’efficacia e la sicurezza di lomitapide in pazienti pediatrici affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) che stanno ricevendo una terapia ipolipemizzante stabile (APH-19)”;

*Deliberazione del Direttore Generale*



**REGIONE CAMPANIA**  
**AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE**  
**“SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO”**  
**CASERTA**

---

**Attestata**

la legittimità della presente proposta, che è conforme alla vigente normativa in materia;

**PROPONE**

1. di autorizzare il Prof. Paolo Calabrò, Direttore della Unità Operativa Complessa di Cardiologia Clinica a Direzione Universitaria, alla conduzione della sperimentazione dal titolo “Studio internazionale multicentrico di fase III, a braccio singolo, in aperto volto a valutare l’efficacia e la sicurezza di lomitapide in pazienti pediatrici affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) che stanno ricevendo una terapia ipolipemizzante stabile (APH-19)”;
2. di trasmettere copia della presente deliberazione al Collegio Sindacale, ai sensi di legge, e all’Ufficio di Segreteria Aziendale del Comitato Etico Campania Nord ed alla UOC Cardiologia Clinica a Direzione Universitaria, alla UOC Farmacia;
3. di rendere lo stesso immediatamente eseguibile, stante il rallentamento delle procedure autorizzative degli Studi, imputabile alla situazione emergenziale determinata dal SARS-CoV-2.

**IL REFERENTE QUALIFICATO DELL’UFFICIO DI SEGRETERIA AFFERENTE  
ALLA SEGRETERIA CENTRALE DEL COMITATO ETICO CAMPANIA NORD**

Dr. Tommaso Sgueglia

*Deliberazione del Direttore Generale*

*Il presente atto, in formato digitale e firmato elettronicamente, costituisce informazione primaria ed originale ai sensi dei combinati disposti degli artt. 23-ter, 24 e 40 del D.Lgs. n. 82/2005. Eventuale riproduzione analogica, costituisce valore di copia semplice a scopo illustrativo.*



**IL DIRETTORE GENERALE**

**Dr. Gaetano Gubitosa**

nominato con D.P.G.R.C. n. 76 del 10/06/2020  
insediatosi giusta deliberazione n. 1 del 11/06/2020

**Vista** la proposta di deliberazione che precede, a firma del Referente Qualificato – Dr. Tommaso Sgueglia;

**Acquisiti** i pareri favorevoli del Direttore Sanitario e del Direttore Amministrativo sotto riportati:

Il Direttore Sanitario      Dr.ssa Angela Anzecchiarico

\_\_\_\_\_

Il Direttore Amministrativo      Avv. Amalia Carrara

\_\_\_\_\_

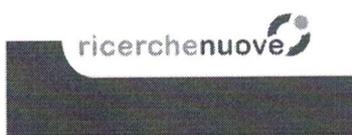
**DELIBERA**

per le causali in premessa, che qui si intendono integralmente richiamate e trascritte, di prendere atto della proposta di deliberazione che precede e, per l'effetto, di:

1. di autorizzare il Prof. Paolo Calabrò, Direttore della Unità Operativa Complessa di Cardiologia Clinica a Direzione Universitaria, alla conduzione della sperimentazione dal titolo "Studio internazionale multicentrico di fase III, a braccio singolo, in aperto volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di lomitapide in pazienti pediatrici affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) che stanno ricevendo una terapia ipolipemizzante stabile (APH-19)";
2. di trasmettere copia della presente deliberazione al Collegio Sindacale, ai sensi di legge, e all'Ufficio di Segreteria Aziendale del Comitato Etico Campania Nord ed alla UOC Cardiologia Clinica a Direzione Universitaria, alla UOC Farmacia;
3. di rendere lo stesso immediatamente eseguibile, stante il rallentamento delle procedure autorizzative degli Studi, imputabile alla situazione emergenziale determinata dal SARS-CoV-2.

**Il Direttore Generale  
Gaetano Gubitosa**

*Deliberazione del Direttore Generale*



**Al**  
**Presidente del Comitato Etico Campania Nord**  
**Dr. Nicola Cantore**  
**Azienda Ospedaliera**  
**“San Giuseppe Moscati” di Avellino**  
**C.da Amoretta – Città Ospedaliera – Pal. Uffici**  
**83100 Avellino**

**c.c.**  
**Prof. Paolo Calabrò**  
**A.O.R.N. “Sant’Anna e San Sebastiano”**  
**di Caserta**  
**U.O.C. Cardiologia Clinica e Direzione**  
**Universitaria e U.T.I.C.**  
**Via Ferdinando Palasciano, snc**  
**81100, Caserta**

**Oggetto:** Richiesta di parere al Comitato Etico

<b>Numero EudraCT</b>	2019-002278-30
<b>Titolo Protocollo</b>	Studio internazionale multicentrico di fase III, a braccio singolo, in aperto volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di lomitapide in pazienti pediatrici affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) che stanno ricevendo una terapia ipolipemizzante stabile
<b>Codice Protocollo</b>	APH-19
<b>Versione e Data Protocollo</b>	V. 5.1 del 21 settembre 2020
<b>Promotore</b>	Amryt Pharmaceuticals DAC
<b>Richiedente</b>	Ricerche Nuove s.r.l.
<b>Centro coordinatore italiano</b>	Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – Roma – Dr.ssa Paola Sabrina Buonomo



Lo scrivente Dr. Andrea Romagnoli, a nome e per conto dello Sponsor Amryt Pharmaceuticals DAC, chiede a codesto Comitato Etico l'emissione del parere unico per lo studio in oggetto da effettuarsi presso l'U.O.C. Cardiologia Clinica e Direzione Universitaria e U.T.I.C dell'A.O.R.N. Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta sotto la responsabilità dello Sperimentatore Principale Prof. Paolo Calabrò.

Si tratta di uno studio multicentrico di fase III, a braccio singolo, in aperto. Lo studio è internazionale e prevede il coinvolgimento di circa 25-30 centri dislocati nei seguenti Paesi: Germania, Israele, Italia, Arabia Saudita, Spagna, Tunisia e Turchia (con la possibilità di includere altri centri se necessario).

L'obiettivo primario dello studio è valutare l'efficacia di lomitapide, definita in base alla variazione percentuale del livello di colesterolo nelle lipoproteine a bassa densità (low density lipoprotein cholesterol, LDL C) alla dose massima tollerata (maximum tolerated dose, MTD) alla Settimana 24 $\pm$ 3 giorni rispetto al basale, in caso di aggiunta a terapia ipolipemizzante (lipid lowering therapy, LLT, tra cui aferesi delle lipoproteine [lipoprotein apheresis, LA] ove applicabile) stabile in pazienti pediatriche (età compresa tra 5 e  $\leq$ 17 anni) affetti da HoFH. Ciascun paziente resterà nello studio per un massimo di 120 settimane.

Lo studio è stato approvato da AIFA in data 01/10/2020 e dal Comitato Etico Coordinatore in data 11/11/2020 ed è attualmente in corso presso il Centro Coordinatore Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma. Lo studio avrà una durata di 2,5 anni, con termine previsto per il Q3 2023.

Lomitapide è un inibitore selettivo orale di prima classe della proteina di trasferimento microsomiale (microsomal transfer protein, MTP), una proteina di trasferimento lipidico intracellulare che si trova nel lume del reticolo endoplasmatico ed è responsabile del legame e del trasporto delle singole molecole lipidiche tra le mucose. La MTP svolge un ruolo fondamentale nell'assemblaggio delle lipoproteine contenenti apo B nel fegato e nell'intestino. L'inibizione della MTP riduce la secrezione delle lipoproteine e le concentrazioni circolanti di lipidi derivanti dalle lipoproteine, tra cui colesterolo, LDL-C e trigliceridi.

Lo studio coinvolgerà un totale di 45 pazienti in trattamento (di cui 2 presso il Centro). I pazienti saranno selezionati tra una popolazione di pazienti di entrambi i sessi da 5 a  $\leq$ 17 anni di età affetti da HoFH che stanno ricevendo una terapia ipolipemizzante stabile ottimizzata (tra cui aferesi delle lipoproteine ove applicabile).

Durante lo studio i pazienti saranno seguiti da un dietista e riceveranno degli integratori alimentari (acidi grassi essenziali e vitamina E). Ad ogni visita il medico dello studio fornirà ai pazienti il farmaco



in studio all'interno di una apposita borsa e darà istruzioni dettagliate e un diario per il monitoraggio della dieta e del trattamento.

I pazienti eleggibili che completeranno lo studio in base a quanto previsto dal protocollo avranno poi la possibilità di entrare in un programma di estensione a lungo termine e continuare ad essere trattati con lomitapide. I pazienti che non parteciperanno al programma di estensione continueranno ad essere trattati con la terapia ipolipemizzante standard.

Lo studio prevede la raccolta di campioni di urine e di sangue dai pazienti. I campioni saranno utilizzati esclusivamente per scopi correlati allo studio. Per determinate analisi i campioni verranno inviati a dei laboratori centralizzati:

- Q2 Solutions Central Lab, Livingston, Scozia, UK – analisi del pannello lipidico e della vitamina D
- Medcover, Berlino, Germania – analisi dei livelli degli acidi grassi essenziali e delle vitamine liposolubili nel sangue
- Covance, Harrogate, UK – analisi dei campioni per la farmacocinetica
- Biosfer Teslab, Reus, Spagna – Liposcale test
- Genome Diagnostics, Paesi Bassi – laboratorio centralizzato per i test genetici. Il test genetico non è richiesto al momento dello screening per l'eleggibilità ma è un test opzionale per quei pazienti la cui diagnosi di HoFH non sia stata geneticamente confermata in precedenza.

Solo il personale coinvolto nello studio, all'interno del laboratorio centrale, avrà accesso a tali campioni ematici. I campioni verranno etichettati soltanto con il numero di identificazione del paziente. I campioni biologici verranno conservati per 2 anni trascorsi i quali verranno distrutti, fatta eccezione per i campioni genetici i quali verranno distrutti alla fine dello studio.

Inoltre, Bioclinica Inc., 7707 Gateway Blvd., 3rd Floor, Newark, CA 94560 USA effettuerà le letture centralizzate delle immagini di risonanza magnetica.

In allegato alla presente si invia:

1. Protocollo v. 5.1 del 21 settembre 2020;
2. Sinossi v. 5.1 del 21 settembre 2020;
3. Amryt-APH-19-Risk-Benefit Assessment-Signed-10Mar20;
4. Ben-Omran et al\_Lomitapide in Paediatrics\_Adv Ther\_2019;
5. PIP Decision 11-09-2019;
6. Amryt-APH-19-Blood-Tests-11Aug20;
7. Data Safety Monitoring Board Charter, V2.0, 18 Nov 2019;
8. Delega Amryt-Orphan Reach (10-01-2020) e Orphan Reach-Ricerche Nuove (17-02-2020);
9. 2 mg\_simplified IMPD V. 1.1 del 21 settembre 2020;



10. SmPC Lojuxta 17 settembre 2020– signed;
11. Lomitapide manufacturers 5\_10\_20mg\_21sep20\_ clean;
12. Etichette primarie e secondarie degli IMP;
13. Etichette integratori (APH-19 Labels for Supplements v1.0\_Final\_05May20\_IT-IT\_29Jan2021);
14. Schede tecniche degli integratori;
15. Esempio della borsa fornita per il trasporto del farmaco e degli integratori 20-04-2020;
16. Esemplare della CRF v.2 08-04-2020;
17. Fogli informativi e moduli di consenso informato e di assenso
  - a. APH-19 EN 20200924 Master Parental V5.0\_IT v2.0 12Oct2020\_it-IT\_Site 20;
  - b. APH-19 EN 20200924 Master Young Adult Consent V4.0\_IT V2.0 12Oct2020\_it-IT\_Final\_Site 20;
  - c. APH-19 EN 20200924 Master Assent for ages 16-17 V4.0\_IT V2.0 12Oct2020\_it-IT\_Final\_Site 20;
  - d. APH-19 EN 20200924 Master Assent for ages 11-15 V5.0\_IT v2.0 12Oct2020\_it-IT\_Final\_Site 20;
  - e. APH-19 EN 20200924 Master Assent for ages 5-10 V4.0\_IT v2.0 12Oct2020\_it-IT\_Final\_Site 20;
  - f. APH-19 EN 20201020 Master Genetic V4.0\_IT v3.0 20Oct2020\_it-IT\_Final\_Site 20;
  - g. APH-19 EN 20201020 Master Genetic Assent 16-17years V4.0\_IT v3.0 20Oct2020\_it-IT\_Final\_Site 20;
  - h. APH-19 EN 20201020 Master Genetic Assent 11-15years V4.0\_IT v3.0 20Oct2020\_it-IT\_Final\_Site 20;
  - i. APH-19 EN 20200924 Master Assent for ages 5-10 V4.0\_IT v2.0 12Oct2020\_it-IT\_Final\_Site 20;
  - j. APH-19 EN 20200924 Master Pregnancy Parental PIS and ICF V4.0\_IT v2.0 12Oct2020\_it-IT\_Final\_Site 20;
  - k. APH-19 EN 20200924 Master Pregnancy PIS and ICF V4.0\_IT v2.0 12Oct2020\_it-IT\_Final\_Site 20;
  - l. ICF\_Privacy Ricerca Adulti\_final\_Site 20\_v3.0\_29Jan2021\_Site 20;
  - m. ICF\_Privacy Ricerca genitori minori\_Site 20\_v3.0\_29Jan2021
18. Alert card v.3 02-03-2020;
19. Diari paziente e materiale per il paziente
  - a. APH-19\_Study Pre-Dosing Visit Diary\_12-Mar-2020\_it-IT\_Final\_18May20;
  - b. APH-19\_Study Dosing Visit Diary\_12-Mar-2020\_it-IT\_Final\_18May20;
  - c. APH-19 Fat Index\_12-Mar-2020\_it-IT\_Final\_18May20;
  - d. APH-19 Fat Tracker\_12-Mar-2020\_it-IT\_Final-18May20;
20. Dear doctor letter v.1 30-09-2019;
21. Lettera al medico curante v.4.0 15-10-2020;
22. Assicurazione;
23. CV Prof. Calabrò 30-06-2020;
24. Bozza di convenzione basata sul modello di AIFA;
25. Approvazione AIFA 01-10-2020;



- 26. Approvazione CEC 11-11-2020;
- 27. Ricevuta del bonifico al CE;
- 28. App5;
- 29. App9;

Si fa infine presente che ogni comunicazione dovrà essere inviata al seguente indirizzo (sezione C della CTA form):

*Nome e Cognome (del referente): Andrea Romagnoli*  
*Società o Istituto: Ricerche Nuove Srl*  
*Via o Piazza: Via Giuntini, 63 int. A/3*  
*CAP e Città: 56023, Navacchio*  
*Telefono: 050/0984040*  
*Fax: ----*  
*e-mail: clinicaltrial@ricerchenuove.com*

Con osservanza

Data

25/02/2021

Firma



<b>C. IDENTIFICAZIONE DELLO SPERIMENTATORE</b>			
<b>C.1 Nome</b> Paolo			
<b>C.2 Cognome</b> CalabrÃ²			
<b>C.3 Centro clinico</b> U.O.C. Cardiologia Clinica a Direzione Universitaria e U.T.I.C.			
<b>C.4 Indirizzo del centro clinico</b> Via Ferdinando Palasciano na - 81100 Caserta			
<b>C.5 Reparto</b> cardiologia			
<b>D. DOCUMENTAZIONE ESAMINATA</b>			
<b>D.1 Data di ricezione della domanda nella forma prescritta</b> 25/02/2021			
<b>D.2 Domanda di emendamento (Appendice 9) specificare:</b>			
<b>D.2.1 Codice emendamento</b> Aggiunta centro 20 del 25-02-2020			
<b>D.2.2 Versione emendamento</b> Aggiunta centro 20 del 25-02-2020			
<b>D.2.3 Data emendamento</b> 25/02/2020			
<b>D.3 Modulo della domanda iniziale modificato (appendice 5)</b>	Si <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	
<b>E. DECISIONE DEL COMITATO ETICO</b>			
<b>E.1 Parere favorevole</b>	Si <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
<b>E.2 Parere non favorevole</b>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
<b>E.3 Sperimentazione da condurre presso:</b>			
<b>E.3.1 Stessa struttura</b>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
<b>E.3.2 Altra struttura</b>	Si <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
<b>F. ASPETTI PARTICOLARI DELL'EMENDAMENTO CONSIDERATI DAL CE NEL PROCESSO DI VALUTAZIONE</b>			
<b>F.1 Aspetti particolari dell'emendamento considerati dal CE nel processo di valutazione</b> Si raccomanda che all'interno del team la presenza di un professionista esperto nella comunicazione in etÃ;Ã pediatrica			
<b>G. MOTIVAZIONI DEL CE CHE HANNO DETERMINATO IL RIFIUTO DELL'EMENDAMENTO.</b>			
<b>G.1 Protocollo</b>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
<b>G.2 Informazione dei soggetti e procedure per il consenso informato</b>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
<b>G.3 Aspetti etici</b>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
<b>G.4 Dati clinici</b>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
<b>G.5 Dati di farmacologia non clinica e tossicologia</b>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
<b>G.6 Polizza assicurativa</b>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
<b>G.7 FattibilitÃ locale</b>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
<b>Altro, specificare</b>			

**NICOLA  
CANTORE**

**DI COMUNICAZIONE AL RICHIEDENTE E AD AIFA DELLA DECISIONE  
COMITATO ETICO RELATIVA ALL'EMENDAMENTO SOSTANZIALE**

**C = IT**

**A. IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE**

**A.1 Numero EudraCT**

2019-002278-30

**A.2 Titolo completo della sperimentazione**

Studio internazionale multicentrico di fase III, a braccio singolo, in aperto volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di lomitapide in pazienti pediatrici affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) che stanno ricevendo una terapia ipolipemizzante stabile

**A.3 Codice di identificazione del protocollo promotore**

APH-19

**A.4 Versione del protocollo promotore**

5.1

**A.5 Data del protocollo promotore**

21/09/2020

**B. IDENTIFICAZIONE DEL COMITATO ETICO**

**B.1 Denominazione del CE**

COMITATO ETICO CAMPANIA NORD

**B.2 Nome del Presidente**

NICOLA

**B.3 Cognome del Presidente**

CANTORE

**B.4 Indirizzo del CE**

AZIENDA OSPEDALIERA "S. GIUSEPPE MOSCATI" DI AVELLINO- C/DA AMORETTA CITTÀ OSPEDALIERA - PAL.UFFICI

**B.5 Numero di telefono**

0825203025

**B.6 Numero di fax**

0825203083

**B.7 E-mail**

comitatoeticoav@gmail.com



<b>H. DESCRIZIONE DELLE MOTIVAZIONI DEL CE CHE HANNO DETERMINATO IL RIFIUTO DELL'EMENDAMENTO.</b>	
<b>H.1 Descrizione delle motivazioni del CE che hanno determinato il rifiuto dell'emendamento.</b>	
<b>I. SEDUTA DEL COMITATO ETICO</b>	
<b>I.1 Data della seduta</b> 05/05/2021 <b>I.2 Numero del registro dei pareri del CE</b> 1592 <b>I.3 Componenti del CE e qualifiche</b> VEDI ELENCO ALLEGATO <b>I.4 Componenti del CE presenti e qualifiche</b> VEDI ELENCO ALLEGATO <b>I.4.1 Sostituti permanenti che hanno partecipato alla seduta in vece dei membri ex officio</b> DR.SSA CARMEN SEMENTA, DR.SSA ANNA MARIA CAIAZZO, PROF.CLAUDIO NAPOLI, DR. VINCENZO CASTALDO <b>I.5 Consulenti esterni presenti e qualifiche (ove applicabile)</b> <b>I.6 Componenti del CE presenti che non hanno partecipato alla votazione (ove applicabile)</b>	
<b>L. FIRMA DEL PRESIDENTE DEL COMITATO ETICO</b>	
<b>Tenuto conto di eventuali osservazioni ricevute dai comitati etici collaboratori</b> sÃ;Ã- <b>Il Comitato Etico ha espresso il parere unico:</b> sÃ;Ã- <b>L.1.1 su n. _____</b> 28 <b>L.1 Il comitato etico ha espresso il parere sull'emendamento sostanziale verificata la sussistenza del numero legale</b> 26 <b>L.2 Nome</b> NICOLA <b>L.3 Cognome</b> CANTORE <b>L.4 Data</b> 07/05/2021 <b>L.6 Firma</b> <b>L.6 Allega file:</b>	
Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
<b>DOCUMENTAZIONE</b>	
<b>Documentazione</b>	
Nome File:	COMPONENTI SEDUTA 05-05-2021.pdf

**MODULISTICA A CURA DELLO SPERIMENTATORE RESPONSABILE  
E DEL DIRETTORE DELL'UNITÀ OPERATIVA COINVOLTA**

Titolo dello studio e codice protocollo: "Studio internazionale multicentrico di fase III, a braccio singolo, in aperto volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di Iomitapide in pazienti pediatrici affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) che stanno ricevendo una terapia ipolipemizzante stabile". Codice protocollo: APH-19

Numero EudraCT: 2019 002278 30

Promotore dello studio: Amryt Pharmaceuticals DAC, 45 Mespil Road, Dublino 4, Irlanda.

Unità Operativa Coinvolta: ...UOC Cardiologia Clinica a Direzione Universitaria e UTIC...

Direttore dell'Unità Operativa: .....Prof. Paolo Calabrò.....

Sperimentatore Responsabile della sperimentazione: ..... Prof. Paolo Calabrò .....

Tel...0823232395.....Fax.....e-mail...paolo.calabro@unicampania.it.

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

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

Sezione C: Modulo relativo al coinvolgimento del personale di assistenza

Sezione D: Assunzione di responsabilità a cura dello Sperimentatore Responsabile dello studio e del Direttore dell'Unità Operativa







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

<b>PREVISIONE IMPIEGO CORRISPETTIVO</b>	
PREVISIONE DI RIPARTIZIONE DEL CORRISPETTIVO COMPLESSIVO	IMPORTO COMPLESSIVO (EURO)  16018
	VALORE PERCENTUALE
COMPENSI AL PERSONALE MEDICO COINVOLTO NELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA <i>(specificare il/i nominativo/i del personale interessato)</i>	
COMPENSI AL PERSONALE NON MEDICO COINVOLTO NELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA	
ATTIVAZIONE DI CONTRATTI/BORSE DI STUDIO	
ACQUISIZIONE DI BENI E SERVIZI <i>(specificare)</i>	
ACQUISIZIONE DI ATTREZZATURE <i>(specificare la tipologia, es. sanitarie, arredi, informatiche)</i>	
CONGRESSI, CORSI DI AGGIORNAMENTO, ALTRE INIZIATIVE DI FORMAZIONE	
ALTRO <i>(specificare)</i>	
<b>TOTALE</b>	<b>100%</b>

Sperimentazione clinica di medicinale con Promotore di tipo Profit

Sezione C: Modulo relativo al coinvolgimento del personale di assistenza (escluso il personale medico)

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

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

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

2. Servizi/Sezioni coinvolti .....

3. Il coinvolgimento è relativo a:

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

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

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

-----  
-----

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

6. Le attività richieste sono svolte

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

7. Durata prevista del coinvolgimento.....

**SEZIONE A CURA DEL COORDINATORE INFERMIERISTICO/TECNICO**

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

Il/I Coordinatore/i della/e U.O. coinvolte

.....

.....

## Sperimentazione clinica di medicinale con Promotore di tipo Profit

### Sezione D: Assunzione di responsabilità a cura dello Sperimentatore Responsabile dello studio e del Direttore dell'Unità Operativa

Il sottoscritto Sperimentatore Responsabile e il sottoscritto Direttore dell'Unità Operativa coinvolta nello studio dichiarano, sotto la propria responsabilità, che:

- visti i criteri per l'arruolamento dei pazienti previsti dal presente protocollo, essi non confliggono con i criteri di arruolamento di altri protocolli attivati presso l'Unità Operativa;
- il personale coinvolto (sperimentatore principale e collaboratori) è competente ed idoneo;
- l'Unità Operativa presso cui si svolge la ricerca è appropriata;
- la conduzione della sperimentazione non ostacolerà la pratica assistenziale;
- lo studio verrà condotto secondo il protocollo di studio, in conformità ai principi della Buona Pratica Clinica, della Dichiarazione di Helsinki e nel rispetto delle normative vigenti;
- ai soggetti che parteciperanno allo studio, al fine di una consapevole espressione del consenso, verranno fornite tutte le informazioni necessarie, inclusi i potenziali rischi correlati alla sperimentazione;
- l'inclusione del paziente nello studio sarà registrata sulla cartella clinica o su altro documento ufficiale, unitamente alla documentazione del consenso informato;
- si assicurerà che ogni emendamento o qualsiasi altra modifica al protocollo che si dovesse verificare nel corso dello studio, rilevante per la conduzione dello stesso, verrà inoltrato al Comitato Etico da parte del Promotore;
- comunicherà ogni evento avverso serio al Promotore secondo normativa vigente o secondo quanto indicato nel protocollo di studio;
- ai fini del monitoraggio e degli adempimenti amministrativi, verrà comunicato al Comitato Etico l'inizio e la fine dello studio nonché inviato, almeno annualmente, il rapporto scritto sull'avanzamento dello studio e verranno forniti, se richiesto dal Comitato Etico, rapporti ad interim sullo stato di avanzamento dello studio;
- la documentazione inerente lo studio verrà conservata in conformità a quanto stabilito dalle Norme di Buona Pratica Clinica e alle normative vigenti;
- la ricezione del medicinale sperimentale utilizzato per lo studio avverrà attraverso la farmacia della struttura sanitaria e, successivamente, il medicinale stesso verrà conservato presso il centro sperimentale separatamente dagli altri farmaci;
- non sussistono vincoli di diffusione e pubblicazione dei risultati dello studio nel rispetto delle disposizioni vigenti in tema di riservatezza dei dati sensibili e di tutela brevettuale e, non appena disponibile, verrà inviata copia della relazione finale e/o della pubblicazione inerente;
- la convenzione economica sarà stipulata tra ..... e ..... (se applicabile);
- lo studio verrà avviato soltanto dopo aver ricevuto formale comunicazione di parere favorevole del Comitato Etico.

Sperimentazione clinica di medicinale con Promotore di tipo Profit

Data, 12 - MAG - 2021

  
A.O.R.N. Sant'Anna e San Sebastiano  
**Firma dello Sperimentatore Responsabile**  
CASERTA  
Il Direttore del dipartimento  
Cardiovascolare  
Prof. Paolo Calabrò  
NA 29392

**Firma del Direttore dell'Unità Operativa**  
(se applicabile Direttore Universitario DAS)

  
A.O.R.N. Sant'Anna e San Sebastiano  
CASERTA  
Il Direttore del dipartimento  
Cardiovascolare  
Prof. Paolo Calabrò  
NA 29392



<b>CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA SU MEDICINALI</b> <b>Study reference APH-19</b>	<b>CLINICAL INVESTIGATION AGREEMENT FOR THE DRUGS "</b> <b>Study reference APH-19</b>
TRA	BETWEEN
Azienda Ospedaliera "Sant'Anna e San Sebastiano" (d'ora innanzi denominato/a "Ente"), con sede legale in Via F. Palasciano snc – 81100 – Caserta - C.F. e P. IVA n. 2201130610, in persona del Legale Rappresentante, Dr Gaetano Gubitosa, in qualità di Direttore Generale	Azienda Ospedaliera "Sant'Anna e San Sebastiano" (hereinafter the "Entity"), headquartered in Via F. Palasciano snc – 81100 – Caserta -, tax code and VAT no. 2201130610, through its Legal Representative Dr Gaetano Gubitosa, in the capacity of Director General
E	AND
Amryt Pharmaceuticals DAC , con sede legale in Dublino, C.F. e P. IVA n. 3392622HH, in persona del Legale Rappresentante Rory Peter Nealon, in qualità di Direttore (d'ora innanzi denominato/a "Promotore")	Amryt Pharmaceuticals DAC , headquartered in Dublin, tax code and VAT no. 3392622HH, as Legal Representative Rory Peter Nealon, as Director (hereinafter the "Sponsor")
E	AND
Orphan Reach Limited, con sede legale in Newport Road, Woughton Park, Milton Keynes, Buckinghamshire, MK6 3AP, United Kingdom, C.F. e P.IVA n. GB 812185451, in persona del Legale Rappresentante, Sheetal Vadodaria in qualità di Company Secretary, (d'ora innanzi denominata "CRO"), che agisce in nome e per conto di Amryt Pharmaceuticals DAC (d'ora innanzi denominato "Promotore"), in forza di idonea delega conferita in data 10/01/2020	Orphan Reach Limited, headquartered in Newport Road, Woughton Park, Milton Keynes, Buckinghamshire, MK6 3AP, United Kingdom, tax code and VAT no. GB 812185451, through its Legal Representative, Sheetal Vadodaria as Company Secretary, (hereinafter the "CRO"), acting in the name and on behalf of Amryt Pharmaceuticals DAC (hereinafter the "Sponsor"), by virtue of the authority granted on January 10, 2020
di seguito per brevità denominati/e singolarmente/collettivamente "la Parte/le Parti"	hereinafter individually/collectively "the Party/the Parties"
Premesso che:	Whereas:
<ul style="list-style-type: none"> <li>- è interesse del Promotore effettuare la sperimentazione clinica dal titolo: "Studio internazionale multicentrico di fase III, a braccio singolo, in aperto volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di lomitapide in pazienti pediatrici affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) che stanno ricevendo una terapia ipolipemizzante stabile" (di seguito "Sperimentazione"), avente ad oggetto il Protocollo versione n. 5.1 del 21 settembre 2020 e suoi successivi emendamenti debitamente approvati (di seguito</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- the Sponsor is interested in conducting the clinical trial entitled: "Phase III, Single-arm, Open-label, International, Multi-centre Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lomitapide in Paediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolaemia (HoFH) on Stable Lipid-lowering Therapy" (the "Trial"), relating to the Protocol version no. 5.1 of September 21, 2020 as amended, duly approved (the "Protocol"), EudraCT code no. 2019-002278-30 at Azienda Ospedaliera "Sant'Anna e San Sebastiano", under the responsibility of Prof. Paolo</li> </ul>

<p>"Protocollo"), codice EudraCT n. 2019-002278-30 presso l’Azienda Ospedaliera “Sant’Anna e San Sebastiano”, sotto la responsabilità del Prof Paolo Calabrò, in qualità di Responsabile scientifico della sperimentazione oggetto del presente Contratto (di seguito “Sperimentatore principale”), presso la U.O.C. Cardiologia Clinica a Direzione Universitaria con U.T.I.C. (di seguito “Centro di sperimentazione”);</p>	<p>Calabrò, as the Scientific Director of the trial covered by this Agreement (the “Principal Investigator”), at U.O.C. Cardiologia Clinica a Direzione Universitaria con U.T.I.C. (the “Trial Centre”);</p>
<p>- il Promotore individua quale proprio referente scientifico per la parte di propria competenza la Dott.ssa Janet Boylan, Head of Clinical Development, Amryt. Il Promotore può modificare il referente scientifico per la parte di propria competenza con notifica scritta all’Ente;</p>	<p>- the Sponsor has appointed Dr. Janet Boylan, Head of Clinical Development, Amryt as the scientific and technical contact for the part under its responsibility. The Sponsor may change the scientific and technical contact by giving written notice to the Entity;</p>
<p>- il Centro Sperimentale possiede le competenze tecniche e scientifiche per la sperimentazione ed è struttura adeguata alla conduzione della sperimentazione nel rispetto della normativa vigente;</p>	<p>- the Trial Centre has the technical and scientific know-how to carry out the trial and is a suitable facility for the trial to be conducted in accordance with the applicable regulations;</p>
<p>- lo Sperimentatore e i collaboratori che svolgono qualsiasi parte della Sperimentazione sotto la supervisione dello Sperimentatore (di seguito “Co-sperimentatori”) sono idonei alla conduzione della Sperimentazione in conformità alla normativa applicabile, conoscono il Protocollo e le norme di buona pratica clinica e possiedono i requisiti normativi e regolamentari necessari, compreso il rispetto della normativa vigente riguardante il conflitto di interessi;</p>	<p>- the Investigator and the healthcare staff playing any part in the Trial under the supervision of the Investigator (the “Co-investigators”) are qualified to conduct the Trial in accordance with the applicable regulations, are familiar with the Protocol and the standards of good clinical practice and possess the necessary regulatory and legal requirements including compliance with current legislation regarding the conflict of interest;</p>
<p>- salvo quanto eventualmente, successivamente, diversamente concordato per iscritto dalle Parti, l’Ente dovrà condurre la Sperimentazione esclusivamente presso le proprie strutture;</p>	<p>- except where agreed otherwise in writing by the Parties, the Entity shall only conduct the Trial on its own facilities;</p>
<p>- l’Ente è dotato di apparecchiature idonee, necessarie all’esecuzione della Sperimentazione secondo quanto indicato nel Protocollo;</p>	<p>- the Entity has the equipment necessary to execute the Trial in accordance with the Protocol;</p>
<p>- il Promotore ha presentato ad AIFA (di seguito “Autorità Competente”), in virtù del</p>	<p>- the Sponsor filed, by the legal deadline, an application for authorisation of the Trial with</p>

<b>CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA SU MEDICINALI "APH-19"</b>	<b>CLINICAL INVESTIGATION AGREEMENT FOR THE DRUGS</b>
TRA	BETWEEN
Azienda Ospedaliera "Sant'Anna e San Sebastiano" (d'ora innanzi denominato/a "Ente"), con sede legale in Via F. Palasciano snc – 81100 – Caserta - C.F. e P. IVA n. 2201130610, in persona del Legale Rappresentante, Dr Gaetano Gubitosa, in qualità di Direttore Generale	Azienda Ospedaliera "Sant'Anna e San Sebastiano" (hereinafter the "Entity"), headquartered in Via F. Palasciano snc – 81100 – Caserta -, tax code and VAT no. 2201130610, through its Legal Representative Dr Gaetano Gubitosa, in the capacity of Director General
E	AND
Amryt Pharmaceuticals DAC , con sede legale in Dublino, C.F. e P. IVA n. 3392622HH, in persona del Legale Rappresentante Rory Peter Nealon, in qualità di Direttore (d'ora innanzi denominato/a "Promotore")	Amryt Pharmaceuticals DAC , headquartered in Dublin, tax code and VAT no. 3392622HH, as Legal Representative Rory Peter Nealon, as Director (hereinafter the "Sponsor")
E	AND
Orphan Reach Limited, con sede legale in Newport Road, Woughton Park, Milton Keynes, Buckinghamshire, MK6 3AP, United Kingdom, C.F. e P.IVA n. GB 812185451, in persona del Legale Rappresentante, Sheetal Vadodaria in qualità di Company Secretary, (d'ora innanzi denominata "CRO"), che agisce in nome e per conto di Amryt Pharmaceuticals DAC (d'ora innanzi denominato "Promotore"), in forza di idonea delega conferita in data 10/01/2020	Orphan Reach Limited, headquartered in Newport Road, Woughton Park, Milton Keynes, Buckinghamshire, MK6 3AP, United Kingdom, tax code and VAT no. GB 812185451, through its Legal Representative, Sheetal Vadodaria as Company Secretary, (hereinafter the "CRO"), acting in the name and on behalf of Amryt Pharmaceuticals DAC (hereinafter the "Sponsor"), by virtue of the authority granted on January 10, 2020
di seguito per brevità denominati/e singolarmente/collettivamente "la Parte/le Parti"	hereinafter individually/collectively "the Party/the Parties"
Premesso che:	Whereas:
<ul style="list-style-type: none"> <li>- è interesse del Promotore effettuare la sperimentazione clinica dal titolo: "Studio internazionale multicentrico di fase III, a braccio singolo, in aperto volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di lomitapide in pazienti pediatrici affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) che stanno ricevendo una terapia ipolipemizzante stabile" (di seguito "Sperimentazione"), avente ad oggetto il Protocollo versione n. 5.1 del 21 settembre 2020 e suoi successivi emendamenti debitamente approvati (di seguito</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- the Sponsor is interested in conducting the clinical trial entitled: "Phase III, Single-arm, Open-label, International, Multi-centre Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lomitapide in Paediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolaemia (HoFH) on Stable Lipid-lowering Therapy" (the "Trial"), relating to the Protocol version no. 5.1 of September 21, 2020 as amended, duly approved (the "Protocol"), EudraCT code no. 2019-002278-30 at Azienda Ospedaliera "Sant'Anna e San Sebastiano", under the responsibility of Prof. Paolo</li> </ul>

<p>"Protocollo"), codice EudraCT n. 2019-002278-30 presso l'Azienda Ospedaliera "Sant'Anna e San Sebastiano", sotto la responsabilità del Prof Paolo Calabrò, in qualità di Responsabile scientifico della sperimentazione oggetto del presente Contratto (di seguito "Sperimentatore principale"), presso la U.O.C. Cardiologia Clinica a Direzione Universitaria con U.T.I.C. (di seguito "Centro di sperimentazione");</p>	<p>Calabrò, as the Scientific Director of the trial covered by this Agreement (the "Principal Investigator"), at U.O.C. Cardiologia Clinica a Direzione Universitaria con U.T.I.C. (the "Trial Centre");</p>
<p>- il Promotore individua quale proprio referente scientifico per la parte di propria competenza la Dott.ssa Janet Boylan, Head of Clinical Development, Amryt. Il Promotore può modificare il referente scientifico per la parte di propria competenza con notifica scritta all'Ente;</p>	<p>- the Sponsor has appointed Dr. Janet Boylan, Head of Clinical Development, Amryt as the scientific and technical contact for the part under its responsibility. The Sponsor may change the scientific and technical contact by giving written notice to the Entity;</p>
<p>- il Centro Sperimentale possiede le competenze tecniche e scientifiche per la sperimentazione ed è struttura adeguata alla conduzione della sperimentazione nel rispetto della normativa vigente;</p>	<p>- the Trial Centre has the technical and scientific know-how to carry out the trial and is a suitable facility for the trial to be conducted in accordance with the applicable regulations;</p>
<p>- lo Sperimentatore e i collaboratori che svolgono qualsiasi parte della Sperimentazione sotto la supervisione dello Sperimentatore (di seguito "Co-sperimentatori") sono idonei alla conduzione della Sperimentazione in conformità alla normativa applicabile, conoscono il Protocollo e le norme di buona pratica clinica e possiedono i requisiti normativi e regolamentari necessari, compreso il rispetto della normativa vigente riguardante il conflitto di interessi;</p>	<p>- the Investigator and the healthcare staff playing any part in the Trial under the supervision of the Investigator (the "Co-investigators") are qualified to conduct the Trial in accordance with the applicable regulations, are familiar with the Protocol and the standards of good clinical practice and possess the necessary regulatory and legal requirements including compliance with current legislation regarding the conflict of interest;</p>
<p>- salvo quanto eventualmente, successivamente, diversamente concordato per iscritto dalle Parti, l'Ente dovrà condurre la Sperimentazione esclusivamente presso le proprie strutture;</p>	<p>- except where agreed otherwise in writing by the Parties, the Entity shall only conduct the Trial on its own facilities;</p>
<p>- l'Ente è dotato di apparecchiature idonee, necessarie all'esecuzione della Sperimentazione secondo quanto indicato nel Protocollo;</p>	<p>- the Entity has the equipment necessary to execute the Trial in accordance with the Protocol;</p>
<p>- il Promotore ha presentato ad AIFA (di seguito "Autorità Competente"), in virtù del</p>	<p>- the Sponsor filed, by the legal deadline, an application for authorisation of the Trial with</p>

D. L. n. 158 del 13 settembre 2012 (“Decreto Balduzzi”), convertito con L. n. 189 del 8 novembre 2012, nei termini previsti dalla normativa, la domanda di autorizzazione allo svolgimento della Sperimentazione;	AIFA (“the Competent Authority”) by virtue of Italian Legislative Decree no. 158 of 13 September 2012 (“Balduzzi Decree”), converted by Law no. 189 of 8 November 2012;
- ai sensi dell'art. 7 del D. Lgs. n. 211 del 24 giugno 2003, in data 11 novembre 2020, il Promotore/CRO ha ottenuto il Parere Unico favorevole all'effettuazione della Sperimentazione da parte del Comitato Etico dell' Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Comitato Etico Coordinatore della Sperimentazione per l'Italia e in data _____ il Comitato Etico competente ha espresso parere favorevole alla conduzione della Sperimentazione, accettando il Parere Unico favorevole di cui sopra;	- pursuant to Article 7 of Legislative Decree no. 211 of 24 June 2003, on November 11, 2020, the Sponsor/CRO obtained the Single Opinion in favour of the execution of the Trial from the Ethics Committee of Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Coordinating Ethics Committee for the Trial in Italy, and on _____ the competent Ethics Committee expressed its opinion in favour of the conduct of the Trial by accepting the favourable Single Opinion mentioned above;
- ai sensi del D.M. del 14 luglio 2009, il Promotore ha stipulato la polizza assicurativa come meglio precisato al successivo art.8 del presente Contratto.	- in accordance with Ministerial Decree of 14 July 2009 the Sponsor took out an insurance policy as described further in Article 8 below.
Tutto ciò premesso, tra le Parti si conviene e si stipula quanto segue:	Now therefore, in consideration of the foregoing, it is hereby agreed as follows:
<b>Art. 1 - Premesse</b>	<b>Art. 1 – Recitals</b>
1.1 Le premesse, il Protocollo, anche se non materialmente accluso, e tutti gli allegati, incluso il budget (Allegato A) e il glossario relativo alla protezione dati personali (Allegato B), fanno parte integrante e sostanziale del presente Contratto.	1.1 The recitals, the Protocol – even if not physically attached – and all the annexes including the budget (Annex A) and the data protection glossary (Annex B) form an integral and substantial part of this Agreement.
<b>Art. 2 - Oggetto</b>	<b>Art. 2 – Subject of the agreement</b>
2.1 Il Promotore affida all'Ente l'esecuzione della Sperimentazione alle condizioni indicate nel presente Contratto, in accordo col Protocollo, con gli eventuali successivi emendamenti, nonché con le modifiche al presente Contratto/budget da questi derivanti e formalizzate mediante i necessari atti di modifica tempestivamente sottoscritti.	2.1 The Sponsor hereby entrusts the Entity with the execution of the Trial under the terms of this Agreement, in accordance with the Protocol and any subsequent amendments, and with the amendments to this Agreement/budget resulting from such amendments formalised by the necessary deeds of amendment, duly signed.
2.2 La Sperimentazione deve essere condotta nel più scrupoloso rispetto del Protocollo, nella versione vigente, accettata dallo Sperimentatore principale e approvata dal Comitato Etico e dall'Autorità Competente, in conformità alla	2.2 The Trial is to be conducted in strict compliance with the Protocol, in the version in force as accepted by the Principal Investigator and approved by the Ethics Committee and the Competent Authority in conformity with the laws

<p>vigente normativa in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali e ai principi etici e deontologici che ispirano l'attività medica dei professionisti a vario titolo coinvolti.</p>	<p>applicable to clinical drugs trials and the principles of ethics and medical practice followed by the healthcare staff involved in the Trial in any capacity.</p>
<p>2.3 La Sperimentazione deve essere altresì condotta in conformità ai principi contenuti nella Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la Biomedicina, nella Dichiarazione di Helsinki nella versione aggiornata, nelle vigenti regole della Buona Pratica Clinica, e in conformità delle leggi applicabili in tema di trasparenza e prevenzione della corruzione, nonché di protezione dei dati personali secondo la normativa vigente.</p>	<p>2.3 The Trial shall also be conducted in accordance with the principles of the Convention on Human Rights and Biomedicine, the updated version of the Helsinki Declaration, the current rules of good clinical practice, and in accordance with the applicable laws on transparency, anti-corruption and the current data protection regulations.</p>
<p>2.4 Con la sottoscrizione del presente Contratto, le Parti dichiarano di conoscere e accettare il contenuto di quanto sopra richiamato.</p>	<p>2.4 By signing this Agreement, the Parties declare that they know and accept the contents of the above rules and regulations.</p>
<p>2.5 Il Promotore e lo Sperimentatore principale, avendo l'obbligo di tutelare la salute dei pazienti, quando ricorrano le circostanze, possono adottare urgenti e adeguate misure a tutela della sicurezza dei pazienti, quali la sospensione temporanea dello studio (interruzione del trattamento per i pazienti già coinvolti nella sperimentazione, ovvero interruzione dell'inclusione di nuovi soggetti), anche in assenza delle necessarie approvazioni dal parte del Comitato Etico e dell'Autorità Competente, fermo restando l'obbligo per il Promotore di informare immediatamente il Comitato Etico e l'Autorità Competente, oltre che i partecipanti allo studio in merito ai nuovi eventi, alle misure intraprese e al programma di provvedimenti da adottare, completando tempestivamente le procedure previste dalla vigente normativa.</p>	<p>2.5 The Sponsor and the Principal Investigator have an obligation to protect patients' safety and, where required in the circumstances, may take urgent, appropriate measures to protect patients' safety such as temporarily suspending the Study (interruption of treatment for patients already enrolled or interruption of the enrolment of new patients), even without the necessary approval of the Ethics Committee and the Competent Authority, subject to the Sponsor's obligation to inform the Ethics Committee and the Competent Authority immediately of any new events, the measures taken, and the programme of measures to be taken in the future, and will duly complete the procedures required by the applicable laws.</p>
<p>2.6</p>	<p>2.6</p>
<p>Poiché la Sperimentazione prevede l'arruolamento competitivo dei pazienti, è prevista da parte dell'Ente l'inclusione di circa 2 soggetti, con il limite del numero massimo di 45 pazienti candidabili alla Sperimentazione a livello globale e dei termini previsti dal Promotore.</p> <p>Le parti possono concordare di estendere il numero di pazienti reclutati previo accordo scritto dello Sponsor ricevuto per lettera o e-mail. I pagamenti per ulteriori pazienti saranno conformi alle tariffe del presente contratto.</p>	<p>As the Trial involves the competitive enrolment of patients, the Entity expects to include approximately 2 patients, with a global maximum of 45 patients eligible for the Trial, and limited to the terms provided for by the Sponsor.</p> <p>The parties may agree to extend the number of recruited patients subject to written agreement by the Sponsor received by letter or email. Payments for additional patients will be in accordance with fees in this agreement.</p>

<p>Il periodo previsto di inclusione è suscettibile di modifiche in funzione del suo andamento anche a livello internazionale. Al raggiungimento del numero totale dei pazienti previsti per l'intera Sperimentazione, l'inclusione di ulteriori pazienti verrà automaticamente chiusa, indipendentemente dal numero di pazienti inclusi presso l'Ente, a eccezione dei pazienti che hanno già fornito il loro consenso a partecipare alla Sperimentazione, a meno che essi stessi non ritirino il consenso. Il Promotore provvederà a inviare all'Ente adeguata e tempestiva comunicazione.</p>	<p>The enrolment period may be changed depending on the national or international trend in enrolment. When the total number of patients permitted for the entire Trial has been reached, the inclusion of further patients will be closed automatically, regardless of the number of patients enrolled at the Centre, apart from patients who have already provided their consent to take part in the Trial, unless the patients themselves withdraw their consent. The Sponsor will notify the Entity accordingly.</p>
<p>2.7 L'Ente e il Promotore conserveranno la documentazione inerente la Sperimentazione (fascicolo permanente "<i>trial master file</i>") per il periodo di tempo secondo le specifiche indicate dalla vigente legislazione. L'Ente si impegna, alla data del presente provvedimento, a conservare la documentazione per un periodo di venticinque anni (o per un periodo più lungo, qualora ciò sia richiesto da altre norme applicabili o da un accordo economico tra Ente e Promotore). Il Promotore ha l'obbligo di comunicare al Centro Sperimentale l'avvenuta scadenza del termine dell'obbligo di conservazione (<i>solo se richiesto</i>). A richiesta del Promotore, dopo lo spirare del termine suddetto, le Parti potranno concordare le condizioni di un ulteriore periodo di conservazione.</p>	<p>2.7 The Entity and the Sponsor will keep the Trial documentation (the "<i>Trial Master File</i>") for the period of time specified in the applicable laws. The Entity agrees, as of the date of this Agreement, to keep the documentation for a period of twenty-five years (or for a longer period if required by other applicable laws or by a financial agreement between Entity and the Sponsor). The Sponsor is obligated to inform the Centre of the expiry of the mandatory conservation period (<i>only if requested</i>). At the request of the Sponsor, after expiry of the mandatory conservation period, the Parties may agree the terms of a further conservation period.</p>
<p>2.8 L'Ente e il Promotore, ciascuno per gli ambiti di propria competenza, si obbligano inoltre a conservare la citata documentazione adottando delle forme di digitalizzazione (o dematerializzazione) documentale. Indipendentemente dal fatto che l'archiviazione della documentazione inerente la Sperimentazione riguardi o meno dati personali (di natura particolare o meno), secondo le definizioni del Regolamento (UE) n. 679/2016, l'Ente e il Promotore dovranno adottare tutte le misure fisiche e tecniche di cui all'art. 32 del citato Regolamento (UE) n. 679/2016 ed effettuare gli eventuali controlli di sicurezza previsti dalla ISO 27001 e sue successive modificazioni, a protezione di dati, informazioni</p>	<p>2.8 The Entity and the Sponsor, each within their own sphere of responsibility, shall also use forms of digitalisation (or dematerialisation) to conserve the documentation. Regardless of whether or not the archived Trial documentation contains personal data (of a special nature or otherwise), according to the definitions in Regulation (EU) No. 679/2016, the Entity and the Sponsor shall take all the physical and technical measures referred to in Article 32 of said Regulation (EU) No. 679/2016 and shall carry out any security checks as required by ISO 27001 as amended to protect the data, information and documents (both printed and digital). The archiving system shall guarantee not only the integrity of the data, information and</p>

<p>e documenti (sia cartacei che elettronici). Il sistema di archiviazione adottato dovrà garantire non solo l'integrità dei dati, delle informazioni e dei documenti cartacei ed elettronici, ma altresì la loro futura leggibilità per tutto il periodo previsto dall'obbligo di conservazione. Per l'espletamento di tale obbligazione, sia il Promotore che l'Ente potranno avvalersi di soggetti esterni che gestiscano tale obbligo di archiviazione.</p>	<p>printed/digital documents but also their future legibility throughout the mandatory conservation period. To fulfil such obligation both the Sponsor and the Entity may rely on external service providers to manage the archiving obligation.</p>
<p>2.9 Il Promotore, l'Ente e lo Sperimentatore principale devono rispettare le direttive, le indicazioni, le istruzioni e le raccomandazioni impartite dal Comitato Etico e dall'Autorità competente.</p>	<p>2.9 The Sponsor, the Entity and the Principal Investigator shall comply with the directions, indications, instructions and recommendations given by the Ethics Committee and by the Competent Authority.</p>
<p><b>Art. 3 - Sperimentatore principale e Co-sperimentatori</b></p>	<p><b>Art. 3 - Principal Investigator and Co-investigators</b></p>
<p>3.1 Lo Sperimentatore principale sarà coadiuvato nell'esecuzione della Sperimentazione dal personale, sanitario e non sanitario, nonché da eventuali collaboratori incaricati dall'Ente stesso, designati dallo stesso e operanti sotto la sua responsabilità per gli aspetti relativi alla presente Sperimentazione, che sia qualificato per la conduzione della Sperimentazione, che abbia ricevuto preventivamente adeguata formazione prevista dalla normativa vigente dal Promotore e che abbia manifestato la propria disponibilità a partecipare alla Sperimentazione (di seguito Co-sperimentatori). Fermo quanto precede, non rientra nella definizione di 'Sperimentatori' il personale medico e non medico che nell'ambito della Sperimentazione svolga attività istituzionale propria (ad es. farmacisti ospedalieri che allestiscono i medicinali sperimentali).</p>	<p>3.1 The Principal Investigator shall be supported in the execution of the Trial by the healthcare and non-healthcare personnel and by any contractors engaged by the Entity, as appointed by the Entity and operating under its responsibility for all aspects pertaining to this Trial, who are qualified to conduct the Trial, and who have previously received adequate training as provided for in the applicable laws, by the Sponsor and who have declared their willingness to take part in the Trial (the Co-investigators). Without affecting the foregoing, the definition of "Investigators" does not include any medical or non-medical personnel who perform proprietary institutional activities in the context of the Trial (for example hospital pharmacists who prepare the trial drugs).</p>
<p>3.2 Le Parti prendono atto che lo Sperimentatore principale è tenuto a ogni responsabilità e obbligo imposti a tale figura dalla normativa vigente in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali.</p>	<p>3.2 The Parties acknowledge that the Principal Investigator is bound by all the responsibilities and obligations imposed on their role by the applicable regulations on clinical drug trials.</p>
<p>3.3 Il presente rapporto intercorre tra Promotore/CRO e l'Ente. Il Promotore/CRO è estraneo a rapporti esistenti tra l'Ente, lo Sperimentatore principale e Co-sperimentatori, restando quindi sollevato da qualsiasi pretesa che il personale dell'Ente coinvolto nello studio</p>	<p>3.3 This Agreement is made between the Sponsor/CRO and the Entity. The Sponsor/CRO is extraneous to the relations between the Entity, the Principal Investigator and the Co-investigators, and is thus indemnified in respect of any claim that the personnel of the Entity</p>

dovesse avanzare in relazione alla Sperimentazione.	involved in the study may make in relation to the Trial.
3.4 In relazione alla Sperimentazione oggetto del presente Contratto, è fatto divieto allo Sperimentatore principale e ai Co-sperimentatori di ricevere, direttamente o indirettamente, compensi dal Promotore/CRO, così come di avere contatti o intrattenere con il Promotore/CRO rapporti di qualsiasi natura, che non siano di carattere tecnico scientifico.	3.4 In relation to the Trial, the Principal Investigator and the Co-investigators may not receive any direct or indirect compensation from the Sponsor/CRO, nor have any contact or dealings with the Sponsor/CRO or relations of any kind that are not of a technical or scientific nature.
3.5 Qualora il rapporto tra lo Sperimentatore principale e l'Ente dovesse per qualsiasi ragione concludersi, l'Ente deve informarne tempestivamente per iscritto il Promotore/CRO, indicando il nominativo di un sostituto. L'indicazione del sostituto deve essere oggetto di approvazione da parte del Promotore e del Comitato Etico competente. L'Ente garantisce che il nuovo Sperimentatore principale abbia i requisiti idonei a proseguirla, accetti i termini e le condizioni del presente Contratto e assuma l'impegno di rispettare il Protocollo nell'esecuzione della Sperimentazione. Nelle more dell'approvazione dell'emendamento sostanziale di cambio dello Sperimentatore principale, lo sperimentatore indicato dal Promotore garantisce la necessaria attività sperimentale.	3.5 If the relationship between the Principal Investigator and the Entity ends for any reason, the Entity will inform the Sponsor/CRO in writing and indicate the name of a replacement. The named replacement must be approved by the Sponsor and by the competent Ethics Committee. The Entity guarantees that the new Principal Investigator is qualified to continue the Trial, that they will accept the terms and conditions of this Agreement and that they will agree to respect the Protocol when executing the Trial. Pending approval of the substantial amendment for the change of Principal Investigator, the investigator indicated by the Sponsor shall carry out the necessary trial activities.
Nel caso in cui il Promotore/CRO non intenda accettare il nominativo del sostituto proposto dall'Ente oppure questi non proponga un sostituto, il Promotore/CRO potrà recedere dal presente Contratto in accordo a quanto previsto dall'art. 7.	If the Sponsor/CRO does not intend to accept the name of the replacement proposed by the Entity, or if the Entity does not propose a substitute, the Sponsor/CRO may terminate this Agreement in accordance with the provisions of Article 7.
3.6 Lo Sperimentatore principale prima di iniziare la Sperimentazione, deve acquisire il consenso informato del paziente o del suo rappresentante legale, secondo quanto previsto dalla vigente normativa in materia di sperimentazioni cliniche, oltre che ai sensi e per gli effetti del Regolamento (UE) 2016/679 e relativa normativa italiana di adeguamento (D. Lgs. n.196 del 30 giugno 2003, così come modificato dal D. Lgs. n. 101 del 10 agosto 2018).	3.6 Before starting the Trial, the Principal Investigator shall obtain the informed consent of the patient or his/her legal representative in accordance with the current laws on clinical trials, and also in accordance with Regulation (EU) 2016/679 and the Italian enacting laws (legislative decree 196 of 30 June 2003 as amended by legislative decree 101 of 10 August 2018).
Deve essere prestato anche il consenso al trattamento dei dati personali ai sensi e per gli	Consent shall also be provided for the processing of personal data in accordance with the current

<p>effetti della vigente normativa nazionale e comunitaria in materia di protezione dei dati personali e sue successive modificazioni, come successivamente declinato all'art. 11.</p>	<p>Italian and EC laws on data protection as amended, and as outlined in Article 11 below.</p>
<p>3.7 Lo Sperimentatore principale deve fornire informazioni al Promotore/CRO e al Comitato Etico in merito all'andamento della Sperimentazione e comunicare tempestivamente al Promotore/CRO l'eventuale verificarsi di eventi avversi seri, fatti salvi gli eventuali obblighi di segnalazione al Comitato Etico previsti dalla vigente normativa, e oltre ogni altra informazione clinica di rilievo per la conduzione dello studio indicato nel Protocollo (ad esempio gravidanza) direttamente o indirettamente correlabili all'esecuzione della Sperimentazione, secondo quanto previsto dal Protocollo della sperimentazione, dalle norme di Buona Pratica Clinica e dalla normativa applicabile in materia di farmacovigilanza e sperimentazioni cliniche di medicinali.</p>	<p>3.7 The Principal Investigator shall provide information to the Sponsor/CRO and to the Ethics Committee in relation to the progress of the Trial and shall promptly inform the Sponsor/CRO of any serious adverse events, subject to any other obligations to report to the Ethics Committee in accordance with current regulations, plus any other clinical information that is relevant to the study and indicated in the Protocol (e.g: pregnancy) that is directly or indirectly related to the execution of the Trial, in accordance with the provisions of the Protocol, the rules of Good Clinical Practice and the laws applicable to pharmacovigilance and clinical drugs trials.</p>
<p>3.8 L'Ente garantirà che lo Sperimentatore principale si impegni altresì a garantire lo svolgimento della Sperimentazione secondo i più elevati standard di diligenza.</p>	<p>3.8 The Entity guarantees that the Principal Investigator shall undertake to execute the Trial in accordance with the highest standards of diligence.</p>
<p>3.8.1 Lo Sperimentatore principale deve consegnare tutte le Schede Raccolta Dati (Case Report Forms-CRF) correttamente compilate, secondo termini e modalità previsti dal Protocollo della sperimentazione e dalla normativa applicabile, in formato cartaceo o elettronico, e comunque con tempestività come da GCP, entro i termini previsti dal Protocollo della sperimentazione.</p>	<p>3.8.1 The Principal Investigator shall keep all of the Case Report Forms (CRF), duly compiled, in accordance with the terms and conditions of the Protocol for the trial and with the applicable regulations, in printed or digital form and in any case they shall be delivered promptly in accordance with the GCP, by the date indicated in the trial Protocol.</p>
<p>3.8.2 Lo Sperimentatore principale si impegna altresì a risolvere le richieste di chiarimento (<i>queries</i>) generate dal Promotore/CRO entro i termini previsti dal Protocollo della sperimentazione.</p>	<p>3.8.2 The Principal Investigator shall also resolve any queries raised by the Sponsor/CRO by the date indicated in the trial Protocol.</p>
<p>3.8.3 Per verificare la corrispondenza tra i dati registrati nelle Schede Raccolta Dati e quelli contenuti nei documenti originali (per es. cartella clinica), l'Ente e lo Sperimentatore principale consentono l'accesso diretto ai dati originali durante le visite di monitoraggio e nel corso di eventuali <i>audit</i> promossi da Promotore/CRO e</p>	<p>3.8.3 To verify the correspondence between the data recorded on the CRF and the data contained in the original clinical records, the Entity and the Principal Investigator shall allow direct access to the source data during the monitoring visits and any audits by the Sponsor/CRO and inspections by the Competent Authorities, including remote</p>

ispezioni da parte delle Autorità Competenti, incluse le modalità da remoto, purché non vengano violate le norme in materia di riservatezza e di protezione dei dati personali dei pazienti.	methods, provided that the laws on confidentiality and patient privacy are respected.
3.8.4 L'Ente e lo Sperimentatore principale, informati con congruo preavviso, devono consentire il corretto svolgimento dell'attività di monitoraggio e di auditing presso il Centro di Sperimentazione la U.O.C. Cardiologia Clinica a Direzione Universitaria con U.T.I.C. da parte del personale del Promotore/CRO e da parte dell'Autorità Competente, attività effettuate per garantire la regolare esecuzione della Sperimentazione.	3.8.4 The Entity and the Principal Investigator, having been informed sufficiently in advance, shall allow the correct execution of the monitoring and auditing at the Trial Centre U.O.C. Cardiologia Clinica a Direzione Universitaria e U.T.I.C. by the Sponsor/CRO and by the Competent Authority, such activities to be carried out to guarantee the proper execution of the Trial.
3.9 L'Ente avviserà tempestivamente il Promotore qualora un'Autorità Competente comunichi all'Ente un avviso di ispezione/audit relativo alla Sperimentazione e, se non negato espressamente dall'Autorità Competente, l'Ente autorizzerà il Promotore a parteciparvi, inviando nel contempo al Promotore ogni comunicazione scritta ricevuta e/o trasmessa ai fini o in risultanza dell'ispezione/audit.	3.9 The Entity shall promptly inform the Sponsor if a regulatory authority informs the Entity of an inspection or audit in relation to the Trial and, unless expressly refused by the Competent Authority, the Entity will authorise the Sponsor to take part, while sending the Sponsor all the written communications received for the purposes of the audit or inspection.
3.10 Tali attività non devono però pregiudicare in alcun modo lo svolgimento dell'ordinaria attività istituzionale dell'Ente.	3.10 These activities must in no way prejudice the ordinary institutional activities of the Entity.
3.11 L'Ente o il Promotore garantiscono che i campioni biologici (sangue, urine, saliva ecc.) dei pazienti coinvolti nella Sperimentazione di cui al presente Contratto saranno utilizzati esclusivamente per la Sperimentazione oggetto del presente Contratto, secondo le previsioni del Protocollo e della vigente normativa. L'eventuale conservazione e successivo utilizzo sono vincolati all'acquisizione di uno specifico consenso informato da parte del paziente (o del genitore/tutore legale), al parere favorevole del Comitato Etico, nei limiti e con le garanzie previste dalle norme vigenti e dalle linee di indirizzo di cui all'art. 1 del D. Lgs. 14 maggio 2018 n. 52.	3.11 The Entity or the Sponsor guarantees that the biological samples (blood, urine, saliva etc.) that may be collected from patients undergoing the Trial shall only be used for the purposes of the Trial in accordance with the provisions of the Protocol and of the current regulations. Any conservation and subsequent use are subject to the acquisition of specific informed consent from the patient (or the parent/legal guardian), to the favourable opinion of the Ethics Committee in accordance with the limits and guarantees provided for in the current regulations and guidelines referred to in Article 1 of legislative decree 52 of 14 May 2018.
<b>Art. 4 - Medicinali Sperimentali e Materiali</b>	<b>Art. 4 - Trial Drugs and Materials</b>
4.1 Il Promotore si impegna a fornire gratuitamente all'Ente, per tutta la durata della Sperimentazione e nelle quantità necessarie e	4.1 The Sponsor shall provide the Entity, free of charge and for the duration of the Trial, with the necessary and sufficient quantities of the

<p>sufficienti all'esecuzione della Sperimentazione, i prodotti farmaceutici oggetto della Sperimentazione (Lomitapide in capsule da 2, 5, 10 e 20 mg) e a fornire gratuitamente, gli altri farmaci previsti dal protocollo in ottemperanza al D.M. 21 dicembre 2007, Allegato 1, punto 3 Tabella I, inclusi i medicinali da utilizzarsi in associazione o combinazione tra loro, ogniqualvolta oggetto dello studio sia appunto l'associazione o combinazione (in seguito "Medicinali Sperimentali"), nonché a fornire ogni altro materiale necessario all'esecuzione della Sperimentazione (di seguito "Materiali"). Le quantità dei Medicinali Sperimentali devono essere adeguate alla numerosità della casistica trattata.</p>	<p>pharmaceutical products relating to the Trial (Lomitapide capsules provided in dose strength of 2, 5, 10 and 20 mg) and shall provide the other drugs provided for in the Protocol free of charge, in accordance with Ministerial Decree of 21 December 2007, Annex 1, para. 3 Table I, including the drugs to be used in association or combination, whenever the object of the study relates to such an association or combination (the "Trial Drugs") and shall provide any other materials necessary for the execution of the Trial (the "Materials"). The quantities of Trial Drugs need to be adequate for the number of cases being treated.</p>
<p>4.2 I pazienti idonei che completano lo studio come da protocollo possono scegliere di accedere alla parte di estensione a lungo termine di questo studio, in attesa di approvazione da parte dei comitati etici e delle autorità regolatorie competenti. Per i pazienti che decidono di non partecipare o non sono idonei a partecipare allo studio di estensione a lungo termine, è previsto un periodo di follow-up di quattro settimane durante il quale verrà interrotta la somministrazione del farmaco dello studio.</p>	<p>4.2 Eligible patients who complete the study per the protocol may choose to enter the long term extension of this study, pending approval by appropriate ethics committees and regulatory authorities. For patients who opt not or are ineligible to participate in long term extension study, there will be a four week follow-up follow period during which the Trial drug will be discontinued."</p>
<p>4.3 I Medicinali Sperimentali devono essere inviati dal Promotore alla Farmacia dell'Ente che provvederà alla loro registrazione, appropriata conservazione e consegna allo Sperimentatore principale, così come previsto dal Protocollo e dalla normativa vigente.</p>	<p>4.3 The Trial Drugs shall be sent by the Sponsor to the Pharmacy of the Entity, which will record them, store them appropriately and deliver them to the Principal Investigator in accordance with the provisions of the Protocol and the current regulations.</p>
<p>4.4 I Medicinali Sperimentali dovranno essere muniti di adeguato documento di trasporto destinato alla Farmacia, con la descrizione del tipo di farmaco, della sua quantità, del lotto di preparazione, dei requisiti per la conservazione, della scadenza e i riferimenti alla Sperimentazione (codice di protocollo, Sperimentatore principale e Centro di Sperimentazione interessato).</p>	<p>4.4 The Trial Drugs shall be accompanied by an adequate transport note addressed to the Pharmacy, describing the type of drug, the quantity, batch, storage requirements, expiry date and references to the Trial (Protocol code, Principal Investigator, and Trial Centre).</p>
<p>4.5 L'Ente e lo Sperimentatore principale devono utilizzare i Medicinali Sperimentali e i Materiali forniti dal Promotore esclusivamente nell'ambito</p>	<p>4.5 The Entity and the Principal Investigator shall use the Trial Drugs and Materials supplied by the Sponsor exclusively in the context of, and to</p>

<i>(b) (Nel caso in cui gli esami vengano eseguiti presso l'Ente)</i>	<i>(b) (If the tests are carried out on the Entity's premises)</i>
Tutti gli esami di laboratorio/strumentali e ogni altra prestazione/attività aggiuntiva non compresa nel corrispettivo pattuito per paziente eleggibile, richiesta dal Promotore, così come approvato dal Comitato Etico e dall'Autorità Competente e come dettagliato in Allegato A (parte 2), saranno rimborsati e fatturati dal Promotore in aggiunta al corrispettivo pattuito per paziente eleggibile.	All the laboratory/instrument tests and any other services or additional activities not covered by the price agreed per eligible patient, and requested by the Sponsor as approved by the Ethics Committee and Competent Authority and as detailed in Annex A Part 2, shall be reimbursed and invoiced by the Sponsor in addition to the price paid for each eligible patient.
5.4 L'Ente non riceverà alcun compenso per pazienti non valutabili a causa di inosservanza del Protocollo, di violazione delle norme di Buona Pratica Clinica o di mancato rispetto della normativa vigente in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali. L'Ente non avrà diritto ad alcun compenso anche per pazienti coinvolti successivamente alla comunicazione di interruzione e/o conclusione della Sperimentazione da parte del Promotore/CRO od oltre il numero massimo di soggetti da includere ai sensi del presente Contratto, ove non concordati con il Promotore.	5.4 The Entity will not receive any remuneration for patients who cannot be assessed due to failure to observe the Protocol, violation of the rules of Good Clinical Practice or failure to comply with the laws applicable to clinical drug trials. The Entity will have no right to receive any remuneration for any patient enrolled after notification of interruption and/or conclusion of the Trial by the Sponsor/CRO, or any number beyond the maximum number of patients stipulated under the terms of this Agreement, if not agreed with the Sponsor.
5.5 Il Promotore per tramite della CRO provvederà, inoltre, a rimborsare all'Ente tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche, compresi eventuali ricoveri, non previste nel Protocollo o nei successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dai compensi sopra elencati, qualora tali attività si rendano indispensabili per una corretta gestione clinica del paziente in sperimentazione. Il rimborso sarà effettuato solo a condizione che tali attività e i relativi costi vengano tempestivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto al Promotore/CRO e approvati per iscritto dallo stesso, fermo restando la comunicazione in forma codificata dei dati personali del paziente.	5.5 The Sponsor via the CRO shall also reimburse the Entity with all the additional costs of medical/diagnostic activities, including hospital admissions, which are not provided for in the Protocol or amendments to the Protocol, and which are not already covered by the above payments, if such activities are essential for the proper clinical treatment of a patient undergoing the trial. The reimbursement will only be paid on condition that such activities and costs have been properly communicated, with justification, and have been documented in writing to the Sponsor/CRO and approved in writing by the Sponsor/CRO, and provided that the patient's personal data is communicated in anonymized form.
5.6 Se nel corso dello svolgimento della Sperimentazione si rendesse necessario aumentare il supporto economico a favore dell'Ente, il Promotore/CRO potrà integrare, con un addendum/emendamento, il presente	5.6 If, during the Trial, it is necessary to increase the financial support to the Entity, the Sponsor/CRO may supplement this Agreement by authorising the appropriate increase to the attached Budget.

e per l'esecuzione della Sperimentazione. L'Ente non deve trasferire o cedere a terzi i Medicinali Sperimentali e i Materiali forniti dal Promotore ai sensi del presente Contratto.	conduct the Trial. The Entity shall not transfer or assign to a third party the Trial Drugs and Materials supplied by the Sponsor under the terms of this Agreement.
4.6	4.6
I Medicinali Sperimentali scaduti o non altrimenti utilizzabili, ovvero non utilizzati al termine della Sperimentazione, saranno integralmente ritirati dal Promotore (o suo incaricato) e successivamente smaltiti a sue spese.	All the expired or otherwise unusable Trial Drugs or those that have not been used on conclusion of the Trial will be collected by the Sponsor (or its representative) and will subsequently be disposed of at the Sponsor's expense.
<b>Art. 5 – Corrispettivo</b>	<b>Art. 5 – Remuneration</b>
5.1 Il corrispettivo pattuito per paziente eleggibile, valutabile e completato secondo il Protocollo e per il quale è stata compilata validamente la relativa CRF/eCRF, comprensivo di tutte le spese sostenute dall'Ente per l'esecuzione della presente Sperimentazione e dei costi a compensazione di tutte le attività ad essa collegate, è pari ad € 16018 per paziente e (complessivi € 32036 per n. 2 pazienti), come meglio dettagliato nel Budget qui allegato (Allegato "A" parte 1).	5.1 The remuneration agreed for each eligible, assessable patient whose treatment has been completed according to the Protocol and for whom the related CRF/eCRF has been duly compiled, including all the costs incurred by the Entity in execution of this Trial and the costs to cover all the related activities, is €16018 + VAT ( <i>if applicable</i> ) per patient (a total of € 32036 +VAT ( <i>if applicable</i> ) for 2 patients) as specified in more detail in the Budget annexed in Annex A, Part 1.
5.2 Il Promotore per tramite della CRO si impegna a corrispondere quanto dovuto ai sensi del presente articolo sulla base di quanto risulta da adeguato prospetto/rendiconto giustificativo, concordato tra le Parti.	5.2 The Sponsor via the CRO will pay the amount due under the terms of this article on the basis of a valid statement of account/supporting document agreed between the Parties.
Il pagamento del compenso di cui sopra verrà effettuato con la cadenza indicata nel Budget (Allegato A) sulla base del numero dei pazienti coinvolti nel relativo periodo, dei trattamenti da loro effettuati secondo Protocollo e in presenza delle relative CRF/eCRF debitamente compilate e ritenute valide dal Promotore/CRO in base alle attività svolte.	The above amount will be paid at the intervals indicated in the Budget (Annex A), on the basis of the number of patients enrolled during the period, the treatments carried out according to the Protocol, and in the presence of the duly completed CRF/eCRF duly compiled and validated by the Sponsor/CRO based on the activities carried out.
5.3	5.3
(a) (Nel caso in cui gli esami vengano eseguiti da un Centro esterno all'Ente)	(a) (If the tests are done by a centre external to the Entity)
Gli esami di laboratorio/strumentali, indicati in Allegato A, richiesti dal Protocollo, così come approvato dal Comitato Etico, non graveranno in alcun modo sull'Ente in quanto effettuati centralmente.	All the laboratory/instrument tests indicated in Annex A, required by the Protocol and approved by the Ethics Committee, will not burden the Entity as they will be carried out centrally.
Oppure	Or

Contratto, prevedendo l'adeguato aumento del Budget qui allegato.	
5.7 In ottemperanza alla Legge di Bilancio 2018 (comma 909) che prevede l'obbligo della fatturazione elettronica per le cessioni di beni e per la prestazione di servizi anche tra privati, l'Ente emetterà fatture emesse in formato XML (Extensible Markup Language) e trasmesse tramite il Sistema di Interscambio (SDI).	5.7 In accordance with the 2018 Budget Act (paragraph 909) requiring mandatory e-invoicing for sales of goods and services among private individuals, the Entity shall issue invoices in XML (Extensible Markup Language) format. Invoices are to be sent through the interchange system (SDI).
Lo Sponsor/CRO comunica i dati necessari per l'emissione della fattura elettronica:	The Sponsor/CRO shall provide the data necessary for the issue of the e-invoice:
RAGIONE SOCIALE Orphan Reach Ltd.	COMPANY NAME Orphan Reach Ltd.
CODICE DESTINATARIO/PEC: <a href="mailto:accounts@orphan-reach.com">accounts@orphan-reach.com</a>	RECIPIENT CODE/CERTIFIED EMAIL: <a href="mailto:accounts@orphan-reach.com">accounts@orphan-reach.com</a>
C.F. 04498663	Tax ID 04498663
P.IVA GB812185451 Tutte le fatture emesse dall'Ente devono riportare il numero del Protocollo, il numero del Centro di sperimentazione ed il nome dello Sperimentatore principale.	VAT no. GB812185451 All invoices submitted by the Entity must include the Protocol number, Trial Center number and Principal Investigator name.
5.8 I pagamenti effettuati per i servizi svolti dall'Ente (i) rappresentano il corretto valore di mercato di detti servizi, poiché adeguati rispetto al tariffario applicabile presso l'Ente, (ii) sono stati negoziati a condizioni commerciali normali e (iii) non sono stati definiti sulla base del volume o valore di prescrizioni o comunque in riferimento a tali prescrizioni o altre attività economiche che si generino fra le Parti. A fronte delle attività svolte o delle spese sostenute includendo i Pazienti in Sperimentazione, al cui pagamento il Promotore sia tenuto, né l'Ente né lo Sperimentatore principale chiederanno altri rimborsi o corrispettivi ad altri soggetti.	5.8 The payments made for the Entity's services (i) represent the fair market value for those services, as they reflect the tariff scale applied by the Entity, (ii) were negotiated under normal market conditions, and (iii) were not agreed on the basis of the volume or value of prescriptions or in reference to those prescriptions or other financial activities between the Parties. Neither the Entity nor the Principal Investigator shall request any compensation or reimbursement from any other party in return for the activities performed or costs incurred by including the Patients in the Trial, which the Sponsor is obligated to pay for.
5.9 (Ove previsto dal protocollo e ove presenti le condizioni previste dalla legge)	5.9 (If provided for in the Protocol and if the legal conditions are met)

<p>Il Promotore per tramite della CRO mette inoltre a disposizione dei pazienti che partecipano alla Sperimentazione la possibilità di ottenere la copertura delle spese “vive” sostenute in relazione a ciascuna prestazione sanitaria effettuata presso l’Ente, nel rispetto di quanto previsto dal D.M. 21 dicembre 2007, mediante le procedure, i massimali e le spese ammissibili preventivamente approvate dal Comitato Etico. La copertura delle spese deve essere effettuata solo ed esclusivamente attraverso l’amministrazione dell’Ente che attuerà le proprie procedure in materia. Ciascun paziente presenterà l’elenco delle spese all’Ente; ai fini della copertura da parte del Promotore, tale elenco sarà debitamente codificato a cura dell’Ente. L’Ente, in considerazione della durata dello studio, concorderà i termini per la presentazione al Promotore/CRO dell’elenco delle spese relative ai pazienti e presentate all’Ente in occasione delle prestazioni sanitarie eseguite nel periodo di riferimento. Il Promotore/CRO potrà controllare le somme richieste confrontandole con le visite eseguite dai pazienti ed effettuerà i relativi pagamenti in favore dell’Ente. Sarà quindi responsabilità dell’Ente provvedere alla copertura delle spese per ciascun paziente coinvolto, secondo gli importi di cui alla tabella dettagliata nel Budget qui allegato sotto la lettera “A – Parte I2”.</p>	<p>The Sponsor via the CRO will also provide patients taking part in the Trial with the possibility of reimbursement of out-of-pocket expenses incurred in relation to each visit made to the Entity, in accordance with the provisions of Ministerial Decree of 21 December 2007, according to the procedures, maximum amounts and permitted expenses approved in advance by the Ethics Committee. Costs may only be reimbursed by the administration office of the Entity, which will implement its own procedures. Each patient will submit receipts for the expenses incurred in visiting the Entity; for the purposes of obtaining reimbursement from the Sponsor/, the list will be anonymized by the Entity. Considering the duration of the trial, the Entity will agree the terms for submission to the Sponsor/CRO of the statement of account based on the receipts for patients’ expenses presented to the Entity during the treatments carried out in the reference period. The Sponsor/CRO may check the sums claimed by comparing them against the treatments completed by the patients and will make the related payments to the Entity. It will then be the responsibility of the Entity to arrange to reimburse the sums to each patient in accordance with the amounts in the table contained in the Budget in Annex A, Part I2.</p>
<p>Qualora previsto dal Protocollo, è possibile un rimborso anche per l’accompagnatore di pazienti che sono impossibilitati a viaggiare da soli quali, ad esempio, i pazienti minorenni, i soggetti incapaci, i pazienti fragili.</p>	<p>If provided for in the Protocol, reimbursements may be offered for the carers of patients who are unable to travel alone, for example children, or vulnerable patients.</p>
<p>Tutti i costi relativi a voci non specificate nell’Allegato A non verranno rimborsati.</p>	<p>The costs relating to items not listed in Annex A will not be reimbursed.</p>
<p><b>Art. 6 - Durata, Recesso e Risoluzione</b></p>	<p><b>Art. 6 - Duration, termination and cancellation</b></p>
<p>6.1 Il presente Contratto produrrà effetti a partire dalla data di ultima sottoscrizione (“Data di decorrenza”) e rimarrà in vigore sino all’effettiva conclusione della Sperimentazione presso l’Ente, così come previsto nel Protocollo di studio, salvo eventuali modifiche concordate tra le Parti.</p>	<p>6.1 This Agreement shall take effect from the date of the last signature (“Effective Date”) and shall remain in force until conclusion of the Trial at the Entity, as provided for in the Protocol, subject to any amendments agreed by the Parties.</p>

Fermo restando quanto sopra, il presente Contratto produrrà i suoi effetti a seguito del rilascio di formale autorizzazione da parte dell'Autorità Competente.	Without affecting the foregoing provision this Agreement shall remain in full force and effect following the issue of formal authorisation by the Competent Authority.
6.2 L'Ente si riserva il diritto di recedere dal presente Contratto mediante comunicazione scritta e con preavviso di 30 giorni da inoltrare al Promotore/CRO con raccomandata A.R. o PEC. nei casi di:	6.2 The Entity may terminate this Agreement in writing with notice of 30 days, sent to the Sponsor/CRO by registered post or certified email, in the following cases:
- insolvenza dei Promotore/CRO, proposizione di concordati anche stragiudiziali con i creditori del Promotore o avvio di procedure esecutive nei confronti del Promotore.	- insolvency of the Sponsor/CRO, proposal of composition arrangements, also extrajudicially, with the creditors of the Sponsor or the commencement of enforcement action against the Sponsor.
- cessione di tutti o di parte dei beni del Promotore ai creditori o definizione con gli stessi di un accordo per la moratoria dei debiti.	- the sale of all or part of the assets of the Sponsor to the creditors or the agreement of a moratorium with creditors.
Il preavviso avrà effetto dal momento del ricevimento da parte del Promotore della comunicazione di cui sopra.	The notice will take effect from the time when the Sponsor receives the above communication.
6.3 Il Promotore/CRO, ai sensi dell'art. 1373, comma secondo, Codice Civile, si riserva il diritto di recedere dal presente Contratto in qualunque momento per qualunque motivo mediante comunicazione scritta inviata a mezzo raccomandata A.R. o PEC, con preavviso di 30 giorni. Tale preavviso avrà effetto dal momento del ricevimento da parte dell'Ente di detta comunicazione.	6.3 The Sponsor/CRO, in accordance with Article 1373(2) of the Italian Civil Code, may terminate this Agreement at any time for any reason by sending 30-day notice in writing by registered post or certified email. The notice will take effect from the time when the Entity receives such communication.
In caso di recesso del Promotore/CRO sono comunque fatti salvi gli obblighi assunti e le spese effettuate dall'Ente alla data della comunicazione di recesso. In particolare, il Promotore per tramite della CRO corrisponderà all'Ente tutte le spese documentate e non revocabili che questo abbia sostenuto al fine di garantire la corretta ed efficace esecuzione della Sperimentazione ( <i>ove applicabile</i> , incluse le spese sostenute dall'Ente nei confronti dei pazienti-partecipanti), nonché i compensi sino a quel momento maturati.	The termination by the Sponsor/CRO will not affect the obligations assumed and costs paid by the Entity on the date of notification of termination. In particular, the Sponsor via the CRO will pay the Entity all the documented, non-revocable expenses it has incurred in order to ensure the correct, efficient execution of the Trial ( <i>where applicable</i> , including the costs incurred by the Entity towards the patients/participants) and all the payments accruing up until that time.
In caso di recesso anticipato, il Promotore ha diritto di ricevere, quale proprietario a titolo originario, tutti i dati e risultati, anche parziali, ottenuti dall'Ente nel corso della	In the case of early termination, the Sponsor may, as the original owner, receive all the complete and partial data and results obtained

Sperimentazione e anche successivamente, se derivanti da o correlati a essa.	by the Entity during the Trial and also thereafter, if deriving from or related to the Trial.
6.4 Ciascuna delle Parti può interrompere la Sperimentazione in qualunque momento con effetto immediato, rispettando quanto previsto dal comma 5 dell'art. 2, qualora abbia motivo, valido e documentabile, di ritenere che la prosecuzione della Sperimentazione possa rappresentare un rischio non accettabile per la sicurezza e la salute dei pazienti. In caso di interruzione della Sperimentazione, il Promotore corrisponderà all'Ente i rimborsi delle spese e i compensi effettivamente maturati e documentati fino a quel momento.	6.4 Either Party to this Agreement may interrupt the Trial at any time with immediate effect, in accordance with the provisions of Article 2 paragraph 5, if it has a valid, documentable reason to consider that its continuation could pose an unacceptable risk to patients' health and safety. If the Trial is interrupted, the Sponsor will pay the Entity the expenses and payments accrued and documented up until that time.
6.5 Resta peraltro inteso che lo scioglimento anticipato del Contratto non comporterà alcun diritto di una Parte di avanzare nei confronti dell'altra pretese risarcitorie o richieste di pagamento ulteriori rispetto a quanto convenuto.	6.5 It is also agreed that the early termination of this Agreement shall not give either Party any right to claim from the other Party any compensation or requests for payment other than those already agreed.
6.6 Gli effetti del presente Contratto cesseranno automaticamente ai sensi dell'art. 1454 del Codice Civile italiano nel caso in cui una delle Parti non abbia adempiuto a uno dei principali obblighi previsti dal presente Contratto entro 30 giorni dalla richiesta scritta di adempimento presentata dall'altra parte.	6.6 This Agreement shall cease to have effect automatically pursuant to Article 1454 of the Italian Civil Code in the event that either Party has not fulfilled one of its principal obligations as provided for herein, within 30 days from a written notice to perform sent by the other Party.
Resta in ogni caso salva l'applicabilità dell'art. 1218 e seguenti del Codice Civile.	The provisions of Article 1218 et seq. of the Italian Civil Code shall apply in any event.
6.7 In caso di risoluzione del presente Contratto, non derivante da violazioni da parte dell'Ente, questo avrà diritto al rimborso delle spese effettivamente sostenute per la Sperimentazione prima del ricevimento della notifica di risoluzione e a un compenso per i servizi proporzionale all'attività svolta sino al momento della risoluzione. L'Ente si impegna a restituire al Promotore eventuali importi già liquidati e relativi ad attività non svolte.	6.7 If this Agreement is terminated for reasons not due to breach of contract by the Entity, the Entity shall have the right to reimbursement of the expenses incurred in relation to the Trial prior to receipt of the notice of termination, and to payment for the services in proportion to the activities completed up until the time of termination. The Entity shall repay the Sponsor any amounts already paid in relation to activities that were not completed.
6.8 In tutti i casi di interruzione o di risoluzione del presente Contratto, sarà attuata ogni precauzione per garantire la massima tutela dei pazienti già coinvolti, in accordo con quanto previsto dal Protocollo approvato dal Comitato Etico, garantendo, laddove ritenuta clinicamente necessaria, la continuità terapeutica.	6.8 In all cases of interruption or termination of this Agreement, full precautions will be taken to protect the patients already involved, in accordance with the Protocol approved by the Ethics Committee, and continuity of treatment shall be guaranteed if considered clinically necessary.

<b>Art. 8 - Copertura assicurativa</b>	<b>Art. 8 - Insurance cover</b>
8.1 Il Promotore dichiara di aver stipulato adeguata polizza assicurativa (n. WIBCET20078, con la Compagnia Lloyd's) per la responsabilità civile verso terzi, a copertura del rischio di eventuali danni derivanti ai pazienti dalla partecipazione alla Sperimentazione, secondo quanto previsto dal D.M. 14 luglio 2009). La polizza assicurativa è stata ritenuta dal Comitato Etico rispettosa dei termini di legge e adeguatamente tutelante i soggetti coinvolti nella Sperimentazione clinica.	8.1 The Sponsor confirms that it has taken out a third party liability insurance policy (no. WIBCET20078, with the insurer Lloyd's) to cover the risk of injury to patients from taking part in the Trial, in accordance with M.D. of 14 July 2009). The Ethics Committee considers that the insurance policy complies with the provisions of the law and adequately protects the patients taking part in the Trial.
8.2 Fatte salve le previsioni della L. 8 marzo 2017, n. 24, la copertura assicurativa fornita dal Promotore è garantita rispetto alle ipotesi di responsabilità civile del Promotore, dell'istituzione sanitaria sede della Sperimentazione, dello Sperimentatore principale, e degli altri Sperimentatori coinvolti presso il Centro dell'Ente.	8.2 Subject to the provisions of law no. 24 of 8 March 2017, the insurance cover provided by the Sponsor is guaranteed with regard to the civil liability of the Sponsor, the healthcare facility at which the Trial will take place, the Principal Investigator, and the other investigators involved at the Entity's Centre.
8.3 Il Promotore si fa carico delle conseguenze connesse a eventuali inadeguatezze, anche sopravvenute, della copertura assicurativa in argomento.	8.3 The Sponsor is liable for any consequences resulting from any present or future deficiencies in the insurance cover mentioned above.
8.4 Il Promotore in particolare, nel caso in cui intenda recedere dal Contratto, garantisce che la Società assicuratrice assicuri in ogni caso la copertura dei soggetti già inclusi nello studio clinico anche per il prosieguo della Sperimentazione ai sensi dell'art. 2 comma III del D.M. 17/07/09.	8.4 In particular, in the event that the Sponsor intends to withdraw from the Agreement, the Sponsor warrants that the insurer shall in all cases guarantee the cover of the patients already included in the clinical trial also during the continuation of the Trial, in accordance with Article 2 para. III of M.D. of 17/07/09.
8.5 L'Ente è tenuto a comunicare l'esistenza di coperture assicurative MEDMAL (sia a copertura dell'Ente, che del personale medico che ha somministrato il farmaco), ai sensi dell'articolo 1910 codice civile.	8.5 The Entity is required to disclose the existence of MEDMAL policies (to cover the Entity and the medical staff administering the drug) in accordance with article 1910 of the Italian Civil Code.
<b>Art. 9 - Relazione finale, titolarità e utilizzazione dei risultati</b>	<b>Art. 9 - Final report, ownership and use of results</b>
9.1 Il Promotore si impegna a divulgare tutti i risultati dello studio anche qualora negativi.	9.1 The Sponsor will publish the results of the Study even if the results are negative.
9.2 Il Promotore assume la responsabilità della preparazione del rapporto clinico finale e dell'invio entro i termini previsti dalla normativa allo Sperimentatore principale e al Comitato	9.2 The sponsor is liable for preparing the final clinical report and for sending a summary of the results of the Trial to the Principal Investigator and Ethics Committee by the legal deadline.

Etico del riassunto dei risultati della Sperimentazione stessa.	
9.3 Tutti i dati derivanti dall'esecuzione della Sperimentazione e nel perseguimento degli obiettivi della stessa, trattati ai sensi dell'art. 11, e i risultati di questa, sono di proprietà esclusiva del Promotore.	9.3 All the data deriving from the execution of the Trial and in pursuit of its objectives, processed in accordance with Article 11, and the results of the Trial, is the exclusive property of the Sponsor.
A fronte di una procedura attivata dal Promotore per il deposito di una domanda di brevetto avente a oggetto invenzioni ricavate nel corso della Sperimentazione, l'Ente e lo Sperimentatore principale si impegnano a fornire tutto il supporto, anche documentale, utile a tal fine.	If the Sponsor takes action to file an application for a patent relating to inventions obtained during the course of the Trial, the Entity and the Principal Investigator shall provide all the assistance and documentary support necessary for that purpose.
9.4 Le Parti riconoscono reciprocamente che resteranno titolari dei diritti di proprietà industriale e intellettuale relativi alle proprie pregresse conoscenze ( <i>background knowledge</i> ) e alle proprie conoscenze sviluppate o ottenute a prescindere e indipendentemente dalla conduzione della Sperimentazione e dai suoi obiettivi ( <i>sideground knowledge</i> ), fermi restando i diritti dello Sponsor di cui al punto 9.3.	9.4 The Parties acknowledge that each will remain the owners of the industrial and intellectual property rights to their background knowledge and to the knowledge developed or obtained regardless and independently of the conduct of the Trial and its objectives ( <i>sideground knowledge</i> ), subject always the sponsors right in clause 9.3
9.5 Le disposizioni del presente articolo resteranno valide ed efficaci anche dopo la risoluzione o la cessazione degli effetti del presente Contratto.	9.5 The provisions of this article will remain valid and binding even after termination or cancellation of this Agreement.
<b>Art. 10 Segretezza e Diffusione dei dati</b>	<b>Art. 10 - Secrecy and dissemination of data</b>
10.1 Con la sottoscrizione del presente Contratto, l'Ente si impegna a mantenere riservate e confidenziali tutte le informazioni di natura tecnica e commerciale, contenute nella documentazione e nel materiale sperimentale messo a disposizione dal Promotore/CRO e/o sviluppato nel corso della Sperimentazione, inclusi i dati e i risultati della Sperimentazione, e nel perseguimento degli obiettivi della stessa, classificabili come "Segreti Commerciali" ai sensi degli art. 98 e 99 del Codice della Proprietà Industriale (D. Lgs. n. 30/2005, come modificato dal D. Lgs. n. 63/2018 in recepimento della Direttiva UE 2016/943), adottando ogni misura (di carattere contrattuale, tecnologico o fisico) idonea per la loro protezione, anche nei confronti di propri dipendenti, collaboratori, sub-appaltatori, danti o aventi causa.	10.1 By signing this Agreement, the Entity undertakes to treat as private and confidential all the technical and commercial information contained in the documentation and trial materials provided to the Sponsor/CRO and/or developed during the course of the Trial, including the trial data and results, and in pursuit of its objectives, which may be classified as "Commercial Secrets" within the meaning of articles 98 and 99 of the Industrial Property Code (legislative decree 30/2005 as amended by legislative decree 63/2018 enacting Directive EU 2016/943), and shall take all the contractual, technological or physical measures necessary to protect such information, also with regard to their own employees, contractors, subcontractors, successors or assigns.

Il Promotore inoltre dichiara e garantisce quanto segue:	The Sponsor also represents and warrants as follows:
(i) i Segreti Commerciali del Promotore sono stati acquisiti, utilizzati e rivelati lecitamente e non vi sono – per quanto al Promotore noto – azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.	(i) the Commercial Secrets of the Sponsor have been acquired, used and disclosed legally and there are not – as far as is known to the Sponsor – any legal actions, disputes, claims for compensation or indemnity, whether judicial or extrajudicial, brought by any third party claiming ownership of such secrets.
(ii) Pertanto, il Promotore terrà indenne e manleverà l'Ente da azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.	(ii) Therefore, the Sponsor shall indemnify the Entity in respect of any legal actions, complaints, claims for compensation or indemnity, whether judicial or extrajudicial, brought by any third party claiming ownership to such secrets.
A sua volta, con la sottoscrizione del Contratto, il Promotore/CRO si impegna a mantenere riservate e confidenziali tutte le informazioni di natura tecnica e commerciale, contenute nella documentazione e nel materiale sperimentale messo a disposizione dall'Ente, classificabili come "Segreti Commerciali" ai sensi degli art. 98 e 99 del Codice della Proprietà Industriale, adottando ogni misura (di carattere contrattuale, tecnologico o fisico) idonea per la loro protezione, anche nei confronti di propri dipendenti, collaboratori, appaltatori, ulteriori sub-appaltatori, danti o aventi causa.	In turn, by signing this Agreement, the Entity undertakes to treat as private and confidential all the technical and commercial information contained in the documentation and trial materials provided to the Entity, which may be classified as "Commercial Secrets" within the meaning of articles 98 and 99 of the Industrial Property Code, and shall take all the contractual, technological or physical measures necessary to protect such information, also with regard to its own employees, contractors, subcontractors, successors or assigns.
L'Ente inoltre dichiara e garantisce quanto segue:	The Entity also represents and warrants as follows:
(iii) i Segreti Commerciali dell'Ente sono stati acquisiti, utilizzati e rivelati lecitamente e non vi sono - per quanto all'Ente noto - azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.	(i) the Commercial Secrets of the Entity have been acquired, used and disclosed legally and there are not – as far as is known to the Entity – any legal actions, disputes, claims for compensation or indemnity, whether judicial or extrajudicial, brought by any third party claiming ownership of such secrets.
(iv) Pertanto, l'Ente terrà indenne e manleverà il Promotore e la CRO da azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti."	(ii) Therefore, the Entity shall indemnify the Sponsor and CRO in respect of any legal actions, complaints, claims for compensation or indemnity, whether judicial or extrajudicial, brought by any third party claiming ownership to such secrets.
10.2 Le Parti sono obbligate all'adeguata e corretta diffusione e pubblicazione dei risultati	10.2 The Parties are obligated to adequately and accurately disclose and publish the results of the

<p>della Sperimentazione e all'adeguata comunicazione dei risultati della Sperimentazione ai pazienti partecipanti e ai rappresentanti dei pazienti. Il Promotore, ai sensi della vigente normativa, è tenuto a rendere pubblici tempestivamente, non appena disponibili da parte di tutti i Centri partecipanti e comunque non oltre 12 mesi dalla conclusione della Sperimentazione, i risultati, anche eventualmente negativi, ottenuti a conclusione della Sperimentazione.</p>	<p>Trial and to adequately disclose the results of the Trial to the patients taking part and to the patients' representatives. Under the terms of the applicable regulations, the Sponsor is required to publish the results of the Trial even if negative, as soon as they become available from all the participating Centres and any case no more than 12 months after conclusion of the multi-centre Trial.</p>
<p>Ai sensi dell'art. 5, comma secondo, lett. c) del D.M. 8 febbraio 2013, lo Sperimentatore principale ha diritto di diffondere e pubblicare, senza limitazione alcuna, i risultati della Sperimentazione ottenuti presso l'Ente, nel rispetto delle disposizioni vigenti in materia di riservatezza dei dati sensibili, di protezione dei dati personali e di tutela della proprietà intellettuale, nonché nel rispetto dei termini e delle condizioni di cui al presente Contratto.</p>	<p>Pursuant to Article 5(2) (c) of M.D. of 8 February 2013, the Principal Investigator has the right to disseminate and publish, without limitation, the results of the Trial obtained from the Entity, in accordance with the current laws on the confidentiality of sensitive data, data protection and intellectual property, and in accordance with the terms and conditions of this Agreement.</p>
<p>10.3 Per garantire la correttezza della raccolta e la veridicità dell'elaborazione dei dati, lo Sperimentatore principale dovrà trasmettere al Promotore copia del documento oggetto di presentazione o di pubblicazione almeno 60 giorni prima della sua presentazione o pubblicazione. Il Promotore avrà 60 giorni, dal ricevimento del manoscritto, per poter suggerire modifiche allo Sperimentatore principale. Nel caso in cui dovessero sorgere questioni relative all'integrità scientifica del documento e/o questioni afferenti agli aspetti regolatori, brevettuali o di tutela della proprietà intellettuale, il Promotore provvederà al riesame del documento unitamente allo Sperimentatore principale. Lo Sperimentatore principale accetterà di effettuare le modifiche suggerite dal Promotore o tenere conto dei suggerimenti del Promotore nella pubblicazione o presentazione, solo se necessarie ai fini della tutela della riservatezza delle informazioni e dei dati personali e della tutela della proprietà intellettuale, purché non in contrasto con l'attendibilità dei dati, con i diritti, la sicurezza e il benessere dei pazienti.</p>	<p>10.3 To ensure that the data processing is correct and accurate, the Principal Investigator will send the Sponsor a copy of the document to be presented or published, at least 60 days before it is presented or published. The Sponsor shall have 60 days from receipt of the manuscript within which to suggest amendments to the Principal Investigator. If issues arise in relation to the scientific integrity of the document and/or issues regarding regulatory aspects, patents or the protection of intellectual property, the Sponsor will review the document together with the Principal Investigator. The Principal Investigator shall agree to carry out the amendments suggested by the Sponsor, or to take into account the Sponsor's suggestions in the publication or presentation, but only if necessary to protect the confidentiality of the personal data and information and to protect intellectual property, provided that the amendments do not conflict with the reliability of the data, or the rights, safety and well-being of the patients.</p>

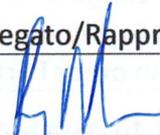
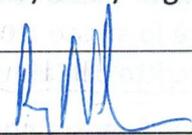
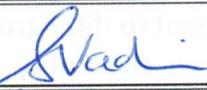
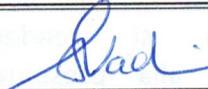
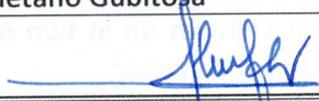
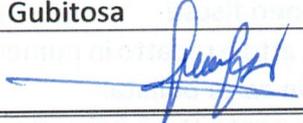
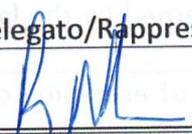
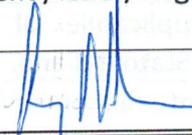
<p>10.4 Il Promotore riconosce di non aver diritto di chiedere l'eliminazione delle informazioni contenute nel documento e non dovrà modificarne il contenuto, salvo quando tali richieste e modifiche siano necessarie ai fini della validità scientifica, della tutela della riservatezza dei dati, della protezione dei dati personali e della tutela della proprietà intellettuale.</p>	<p>10.4 The Sponsor acknowledge that they do not have the right to request the deletion of the information contained in the document and may not modify its contents, except where such requests and amendments are necessary for the purposes of scientific validity, data confidentiality, data protection and the protection of intellectual property.</p>
<p>10.5 Il Promotore, allo scopo di presentare una richiesta di brevetto e qualora risulti necessario, potrà chiedere allo Sperimentatore principale di differire di ulteriori 90 giorni la pubblicazione o presentazione del documento.</p>	<p>10.5 The Sponsor may, for the purposes of presenting a patent application and if necessary, ask the Principal Investigator to delay the publication or presentation of the document by a further 90 days.</p>
<p><i>(In caso di sperimentazione multicentrica)</i> Lo Sperimentatore principale non potrà pubblicare i dati del proprio Centro sino a che tutti i risultati della Sperimentazione siano stati integralmente pubblicati ovvero per almeno 12 mesi dalla conclusione della Sperimentazione, dalla sua interruzione o chiusura anticipata.</p>	<p><i>(For multi-centre trials)</i> The Principal Investigator may not publish the data of his or her own Centre until such time as all the results of the Trial have been published in full or for at least 12 months from conclusion of the Trial, its interruption or early termination.</p>
<p>Laddove la pubblicazione recante i risultati di una sperimentazione multicentrica ad opera del Promotore, o del terzo da questi designato, non venga effettuata entro 18 mesi (<i>secondo la normativa vigente almeno dodici mesi</i>) dalla fine della Sperimentazione multicentrica, lo Sperimentatore potrà pubblicare i risultati ottenuti presso l'Ente, nel rispetto di quanto contenuto nel presente articolo.</p>	<p>If a publication containing the results of a multi-centre trial, published by the Sponsor or by the third party designated by the Sponsor is not completed within 18 months (<i>at least twelve months under the current regulations</i>) from the end of the multi-centre Trial, the Investigator may publish the results obtained at the Entity, in accordance with the contents of this Article.</p>
<p><b>Art. 11 - Protezione dei dati personali</b></p>	<p><b>Art. 11 - Data protection</b></p>
<p>11.1 Le Parti nell'esecuzione delle attività previste dal presente Contratto si impegnano a trattare i dati personali, di cui vengano per qualsiasi motivo a conoscenza durante la sperimentazione clinica, nel rispetto degli obiettivi di cui ai precedenti articoli e in conformità a quanto disposto dal Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016, nonché dalle correlate disposizioni legislative e amministrative nazionali vigenti, con le loro eventuali successive modifiche e/o integrazioni (di seguito, collettivamente, "Leggi in materia di Protezione dei dati").</p>	<p>11.1 In executing the contractual activities the Parties shall treat all the personal data they receive for any reason in relation to the clinical trial in accordance with the objectives of the foregoing articles and in conformity with the provisions of Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and Council of 27 April 2016, and with the related provisions of law and orders of national administrations, including any subsequent amendments (collectively the "Data Protection Laws").</p>
<p>11.2 I termini utilizzati nel presente articolo, nel Contratto, nella documentazione di informativa e</p>	<p>11.2 The terms used in this article, in this Agreement, in the informed consent documents</p>

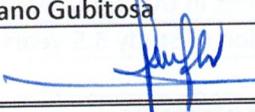
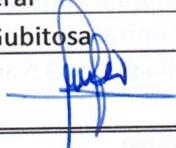
<p>consenso e in ogni altro documento utilizzato per le finalità della sperimentazione clinica devono essere intesi e utilizzati secondo il significato a essi attribuito nell'Allegato B.</p>	<p>and in any other documents used for the purposes of the clinical trial shall be construed and utilised in accordance with the meanings given in Annex B.</p>
<p>11.3 L'Ente e il Promotore si qualificano come autonomi titolari del trattamento ai sensi dell'art. 4 paragrafo 17) del RGPD.</p>	<p>11.3 The Entity and Sponsor are independent data controllers for the purposes of article 4 paragraph 17 of the GDPR.</p>
<p>La CRO Orphan Reach Limited, The Old School, Newport Road, Woughton Park, Milton Keynes, MK6 3AP, United Kingdom si qualifica come Responsabile del trattamento, ai sensi dell'art. 28 del RGPD, in riferimento alla titolarità di Amryt Pharmaceuticals DAC.</p>	<p>The CRO Orphan Reach Limited, The Old School, Newport Road, Woughton Park, Milton Keynes, MK6 3AP, United Kingdom is the Data Processor for the purposes of Article 28 GDPR in reference to the ownership of Amryt Pharmaceuticals DAC.</p>
<p>11.4 Per le finalità della Sperimentazione saranno trattati dati personali riferiti alle seguenti categorie di interessati: soggetti partecipanti alla sperimentazione; persone che operano per le Parti. Tali interessati sono informati sul trattamento che li riguarda a mezzo di idonea informativa. Per le finalità della Sperimentazione saranno trattati le seguenti tipologie di dati personali: dati di cui all'art. 4 n. 1 del RGPD; dati rientranti nelle categorie "particolari" di dati personali - e in particolare dati relativi alla salute e alla vita sessuale, dati genetici - di cui all'art. 9 del RGPD. Tali dati saranno trattati nel rispetto dei principi di liceità, correttezza, trasparenza, adeguatezza, pertinenza e necessità di cui all'art.5, paragrafo 1 del RGPD.</p>	<p>11.4 For the purposes of the Trial, personal data relating to the following categories of data subject will be processed: persons taking part in the trial; persons operating on the Parties' behalf. Such data subjects will be appropriately informed of the processing of their data. For the purposes of the Trial, the following types of personal data will be processed: the data referred to in article 4 paragraph 1 of the GDPR; data classified as "sensitive" – and in particular, data relating to health, sexual preferences and genetic data – referred to in Article 9 GDPR. Such data shall be processed in accordance with the principles of legality, fairness, transparency, adequacy, relevance and necessity as contained in Article 5 paragraph 1 of the GDPR.</p>
<p>11.5 Il Promotore potrà trasmettere i dati ad affiliate del gruppo del Promotore e a terzi operanti per suo conto, anche all'estero, in paesi al di fuori dell'Unione Europea che non offrono lo stesso livello di tutela della privacy garantito in Europa. In questo caso il Promotore si responsabilizza circa l'adozione di tutte le misure necessarie a garantire una adeguata protezione dei dati personali.</p>	<p>11.5 The Sponsor may send the data to other affiliates of the Sponsor's group and to third parties operating on its behalf, including those abroad, in countries outside of the EU that do not offer the same level of data protection as is guaranteed in Europe. In such a case Sponsor is responsible for taking all the measures necessary to guarantee an adequate level of data protection.</p>
<p>11.6 Le Parti garantiscono che le persone da esse autorizzate a trattare dati personali per le finalità della Sperimentazione rispettino i principi posti a tutela del diritto alla protezione dei dati personali e del diritto alla riservatezza, e che le persone che hanno accesso ai dati personali siano obbligati a trattarli in conformità alle istruzioni dettate, in</p>	<p>11.6 The Parties warrant that the persons authorised by them to process personal data for the purposes of the Trial will comply with the principles in place to safeguard data protection and the right to confidentiality and that any persons having access to the personal data will be obligated to process the data in accordance with</p>

coerenza con il presente articolo, dal titolare di riferimento.	the instructions given, in accordance with this article, by the data controller.
11.7 Lo Sperimentatore principale è individuato dall'Ente quale persona autorizzata al trattamento ai sensi dell'art. 29 del RGPD e quale soggetto designato ai sensi dell'art. 2 quaterdecies del Codice.	11.7 The Principal Investigator has been identified by the Entity as a person authorised for the data processing for the purposes of Article 29 GDPR and as a designated party for the purposes of Article 2 of the Code.
11.8 Lo Sperimentatore principale deve informare in modo chiaro e completo, prima che abbia inizio la Sperimentazione (incluse le relative fasi prodromiche e di screening) ogni paziente circa natura, finalità, risultati, conseguenze, rischi e modalità del trattamento dei dati personali; in particolare il paziente deve inoltre essere informato che Autorità nazionali e straniere, nonché il Comitato Etico, potranno accedere, nell'ambito di attività di monitoraggio, verifica e controllo sulla ricerca, alla documentazione relativa alla sperimentazione così come anche alla documentazione sanitaria originale del paziente, e che ad esse potranno anche eccedere in visione, nell'ambito delle rispettive competenze, Monitor e Auditor.	11.8 The Principal Investigator shall provide clear, complete information to all patients before the Trial starts (also before the preliminary phases or screening) to all patients, regarding the nature, purpose, results, consequences, risks and methods of the processing of personal data; in particular, all patients must be informed that the national and international authorities and the Ethics Committee may, in connection with the monitoring, checking and control of the trial, have access to the related documentation and also to the original healthcare records of the patient, and that the data may also be accessed by the monitors and auditors in connection with their respective duties.
11.9 Lo Sperimentatore principale deve acquisire dal paziente debitamente informato il documento di consenso oltre che alla partecipazione alla Sperimentazione, anche al trattamento dei dati. L'Ente è responsabile della conservazione di tale documento.	11.9 After the patient has been duly informed the Principal Investigator shall obtain the consent form for participation in the Trial and also the consent to the processing of personal data. The Entity is responsible for keeping the consent forms.
11.10 Qualora una parte accerti una violazione dei dati personali, si impegna a comunicarlo all'altra entro 48 ore dall'accertamento della violazione, ferma restando l'autonomia della stessa nella valutazione della sussistenza delle condizioni e nell'adempimento degli obblighi previsti dagli artt. 33 e 34 del RGPD.	11.10 If either Party discovers a data protection breach, the other Party shall be informed within 48 hours from the breach having been verified, without affecting the Party's independent assessment of the existence of the conditions and fulfilment of the obligations contained in Articles 33 and 34 GDPR.
<b>Art. 12 - Modifiche</b>	<b>Art. 12- Amendments</b>
12.1 Il presente Contratto e i relativi allegati/addendum, unitamente al Protocollo quale parte integrante, costituisce l'intero accordo tra le Parti.	12.1 This Agreement and its annexes/addendums together with the Protocol, which form an integral part hereof, constitute the entire agreement between the Parties.
12.2 Il Contratto può essere modificato/integrato solo con il consenso scritto di entrambe le Parti. Le eventuali modifiche saranno oggetto di addendum al presente	12.2 This Agreement may only be amended/supplemented with the written consent of both Parties. Any amendments will be contained in an addendum to this Agreement

Contratto e decorreranno dalla data della loro sottoscrizione, salvo diverso accordo tra le Parti.	and will take effect from the date of signature, unless agreed otherwise by the Parties.
<b>Art. 13 - Disciplina anti-corruzione</b>	<b>Art. 13 - Anti-corruption provisions</b>
13.1 L'Ente e il Promotore/CRO si impegnano a rispettare la normativa anticorruzione applicabile in Italia.	13.1 The Entity and the Sponsor/CRO will comply with the anticorruption laws applicable in Italy.
13.2 Il Promotore dichiara di aver adottato misure di vigilanza e controllo ai fini del rispetto e dell'attuazione delle previsioni del D. Lgs. 8 giugno 2001 n. 231, nonché, in quanto applicabili e non in contrasto con la normativa vigente in Italia, i principi del <i>Foreign Corrupt Practices Act</i> degli Stati Uniti, e loro successive modifiche e integrazioni. L'Ente e le sue strutture cliniche e amministrative, si impegnano a collaborare in buona fede, nei limiti di quanto previsto dalla normativa italiana di cui sopra, con il personale e il management del Promotore al fine di facilitare la piena e corretta attuazione degli obblighi che ne derivano e l'attuazione delle procedure operative a tal fine messe a punto dal Promotore.	13.2 The Sponsor confirms that it has taken supervisory and control measures to ensure compliance with, and implementation of, the provisions of Italian legislative decree no. 231 of 8 June 2001 and, where applicable and not conflicting with laws in Italy, that it covers the principles of the US Foreign Corrupt Practices Act and its amendments. The Entity and its clinical and administrative facilities undertake to collaborate in good faith in accordance with the provisions of Italian law as mentioned above, and will collaborate with the Sponsor's personnel and management to facilitate full, accurate implementation of the resulting obligations and the implementation of the operational procedures developed by the Sponsor for that purpose.
13.3 Ai sensi e per gli effetti della L. n. 190 del 06 novembre 2012 ("Legge Anticorruzione") e sue successive modificazioni, l'Ente dichiara di avere adottato il Piano Triennale per la prevenzione della corruzione.	13.3 For the purposes of Law 190 of 6 November 2012 ("Anticorruption Act") as amended, the Entity confirms that it has adopted the Three-Year Anti-corruption Plan.
13.4 L'Ente e il Promotore s'impegnano reciprocamente a informare immediatamente l'altra parte circa ogni eventuale violazione del presente articolo di cui venga a conoscenza e a rendere disponibili tutti i dati informativi e la documentazione per ogni opportuna verifica.	13.4 The Entity and the Sponsor shall immediately inform each other of any violation of this article by the other Party, of which they become aware, and will provide full information and documents, for all the appropriate investigations.
13.5 La CRO e il Promotore possono divulgare per qualsiasi scopo legittimo, nei limiti della normativa sul trattamento dei dati, i termini del presente Contratto o di qualsiasi suo emendamento.	13.5 The CRO and the Sponsor may disclose the terms of this Agreement or any amendments to this Agreement for any legitimate purpose, within the limits of the data protection laws.
13.6 La violazione di quanto previsto da questo articolo costituisce grave inadempimento del presente Contratto ai sensi e per gli effetti di cui all'art. 1456 Codice Civile, risultando pregiudicato il rapporto di fiducia tra le Parti.	13.6 The violation of any provisions of this article will constitute serious breach of this Agreement pursuant to Article 1456 of the Italian Civil Code, if the relationship of trust between the Parties is affected.

<b>Art. 14 - Trasferimento diritti, cessione del Contratto e sub-appalto</b>	<b>Art. 14 - Transfer of rights, assignment of contract and subcontracting</b>
14.1 Il presente Contratto ha carattere fiduciario e, pertanto, le Parti non possono cedere o trasferire o subappaltare lo stesso a terzi, senza il preventivo consenso scritto dell'altra Parte.	14.1 This Agreement is fiduciary in nature and therefore the Parties may not assign or transfer or subcontract this Agreement to any third party without the prior consent of the other Party.
L'Ente acconsente a che lo Sponsor possa cedere e/o trasferire in tutto o in parte i diritti e gli obblighi a lui pervenuti direttamente o indirettamente dalla firma del presente Contratto a un suo successore o ad una società collegata o a soggetti terzi, previa accettazione del cessionario di tutte le condizioni e i termini del presente Contratto. Qualsiasi trasferimento di diritti in assenza delle suddette condizioni sarà considerato nullo e mai avvenuto.	Entity will allow the Sponsor to assign and/or transfer all or part of the rights and obligations received directly or indirectly from the signing of this Agreement to a successor or to an affiliated company or to a third party, on condition that the transferee accepts all the terms and conditions herein. Any transfer of rights taking place in the absence of such conditions shall be considered null and void and shall be disregarded.
14.2 In caso di cambio di denominazione dell'Ente non si renderà necessario l'emendamento alla presente convenzione. L'Ente sarà comunque tenuto a notificare tempestivamente al Promotore/CRO tale cambio di denominazione.	14.2 In the event of a change of name of the Entity, no amendment to this Agreement shall be necessary. However, the Entity is required to duly inform the Sponsor/CRO of its change of name.
<b>Art. 15 - Oneri fiscali</b>	<b>Art. 15 - Fiscal obligations</b>
Il presente atto è redatto in numero due originali, di cui uno in carta bollata. Il presente contratto è soggetto a registrazione solo in caso di uso. Le spese di bollo sono a carico del Promotore.	This document is drawn up in two originals, of which one on stamped paper. This agreement is only subject to registration if it is to be used. Stamp duty will be borne by the Sponsor.
15.2 Ai sensi dell'art. 7 ter del DPR n. 633/1972 e successive modifiche, le prestazioni contrattuali saranno fatturate fuori campo IVA, per mancanza del presupposto della territorialità.]	15.2 Pursuant to Article 7B of Italian Presidential Decree 633/1972 and its subsequent modifications, the contractual services will be invoiced without VAT, as the local establishment requirement does not apply.]
<b>Art. 16 Legge regolatrice e Foro competente</b>	<b>Art. 16 – Governing law and forum</b>
16.1 La normativa applicabile al presente Contratto è quella dello Stato italiano.	16.1 This Agreement is governed by the laws of Italy.
16.2 Per tutte le eventuali controversie che dovessero sorgere in relazione all'interpretazione, applicazione ed esecuzione del presente Contratto, sarà competente, in via esclusiva, il Foro del luogo di esecuzione del Contratto, salvo l'impegno delle Parti ad esperire un preventivo tentativo di conciliazione in sede stragiudiziale.	16.2 The court in the place of execution of this Agreement shall have sole jurisdiction in respect of any disputes that may arise in relation to the interpretation, application and execution of this Agreement, subject to the Parties' undertaking to attempt an extrajudicial conciliation before referring the matter to the court.

<u>DUBLIN</u> , li <u>1/6/21</u>	<u>DUBLIN</u> <u>1/6/21</u>
<b>Per il Promotore</b>	<b>For the Sponsor</b>
Il <del>Presidente/Amministratore</del> Delegato/Rappresentante legale	President / CEO / Legal Representative
	
Firma	Signature
<u>UK</u> , li <u>7/6/21</u>	<u>UK</u> <u>7/6/21</u>
<b>Per la CRO</b>	<b>For the CRO</b>
Il <del>Presidente/Amministratore</del> Delegato/Rappresentante legale	President / CEO / Legal Representative
<del>Dott.</del> <u>SHEETAL VADODARIA</u>	<del>Dr.</del> <u>SHEETAL VADODARIA</u>
Firma 	Signature 
Caserta, li <u>18/6/21</u>	Caserta, <u>18/6/21</u>
<b>Per l'Ente</b>	<b>For the Entity</b>
Il Direttore Generale	Director-General
Dott. Gaetano Gubitosa	Dr. Gaetano Gubitosa
Firma 	Signature 
Le Parti si danno reciprocamente atto che il presente Contratto è stato accettato in ogni sua parte e che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui agli artt. 1341 Codice Civile	The Parties confirm that every part of this Agreement has been accepted and therefore the provisions of Article 1341 of the Italian Civil Code will not apply.
<u>DUBLIN</u> , li <u>1/6/21</u>	<u>DUBLIN</u> <u>1/6/21</u>
<b>Per il Promotore</b>	<b>For the Sponsor</b>
Il <del>Presidente/Amministratore</del> Delegato/Rappresentante legale	President / CEO / Legal Representative
	
Firma	Signature
<u>UK</u> , li <u>7/6/21</u>	<u>UK</u> <u>7/6/21</u>
<b>Per la CRO</b>	<b>For the CRO</b>
Il <del>Presidente/Amministratore</del> Delegato/Rappresentante legale	President / CEO / Legal Representative

Dott. <u>SHEETAL VADODARIA</u>	Dr. <u>SHEETAL VADODARIA</u>
Firma 	Signature 
Caserta, li <u>18/6/21</u>	Caserta, <u>18/6/21</u>
<b>Per l'Ente</b>	<b>For the Entity</b>
Il Direttore Generale	Director-General
Dott. Gaetano Gubitosa	Dr. Gaetano Gubitosa
Firma 	Signature 
<b>ALLEGATO A - BUDGET ALLEGATO ALLA CONVENZIONE ECONOMICA</b>	<b>ANNEX A - BUDGET ANNEXED TO FINANCIAL AGREEMENT</b>
Si riportano di seguito indicazioni schematiche sulle informazioni da includere nel Budget allegato alla convenzione economica.	Details of the information to be included in the budget annexed to the financial agreement are given below.
<b>A1. Estremi di riferimento della Sperimentazione</b>	<b>A1. Reference information for the Trial</b>
Titolo Protocollo, "Studio internazionale multicentrico di fase III, a braccio singolo, in aperto volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di lomitapide in pazienti pediatrici affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) che stanno ricevendo una terapia ipolipemizzante stabile"	Title of Protocol, "Phase III, Single-arm, Open-label, International, Multi-centre Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lomitapide in Paediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolaemia (HoFH) on Stable Lipid-lowering Therapy"
Numero Eudract ( <i>se applicabile</i> ), 2019-002278-30	Eudract number ( <i>if applicable</i> ), 2019-002278-30
- Fase dello studio ( <i>se applicabile</i> ), III	- Study phase ( <i>if applicable</i> ), III
- Codice Protocollo, Versione e data, APH-19, Versione 5.1 del 21 Settembre 2020	- Protocol code, version and date, APH-19, Version 5.1 dated September 21, 2020
- Promotore Amryt Pharmaceuticals DAC, 45 Mespil Road, Dublin 4, Ireland, Referente Rory Peter Nealon, director, Email aph19@amrytpharma.com,	- Sponsor Amryt Pharmaceuticals DAC, 45 Mespil Road, Dublin 4, Ireland, Contact Rory Peter Nealon, Director, , Email aph19@amrytpharma.com,
- CRO Orphan Reach Limited, Newport Road, Woughton Park, Milton Keynes, Buckinghamshire, MK6 3AP, United Kingdom, Referente Thomas Ogorka, Email togorka@orphan-reach.com	- CRO Orphan Reach Limited, Newport Road, Woughton Park, Milton Keynes, Buckinghamshire, MK6 3AP, United Kingdom, Contact Thomas Ogorka, Email togorka@orphan-reach.com
- Sperimentatore Principale: Prof. Paolo Calabrò - UOC Cardiologia Clinica a Direzione Universitaria con UTIC - Azienda Ospedaliera "Sant'Anna e San Sebastiano" Via F: Palasciano snc - 81100 - Caserta <a href="mailto:paolo.calabro@unicampania.it">paolo.calabro@unicampania.it</a>	- Principal Investigator Prof. Paolo Calabrò - UOC Cardiologia Clinica a Direzione Universitaria con UTIC - Azienda Ospedaliera "Sant'Anna e San Sebastiano" Via F: Palasciano snc - 81100 - Caserta <a href="mailto:paolo.calabro@unicampania.it">paolo.calabro@unicampania.it</a>

<p>- Numero di pazienti previsti a livello internazionale: 45, nazionale: 6 e nel centro: 2, Arruolamento di tipo competitivo.</p> <p>Le parti possono concordare di estendere il numero di pazienti reclutati previo accordo scritto dello Sponsor ricevuto per lettera o e-mail. I pagamenti per ulteriori pazienti saranno conformi alle tariffe del presente contratto.</p>	<p>- Number of patients expected at international level: 45, national level: 6 and centre level: 2, Enrolment is competitive.</p> <p>The parties may agree to extend the number of recruited patients subject to written agreement by the Sponsor received by letter or email. Payments for additional patients will be in accordance with fees in this agreement.</p>
<p>- Durata dello studio 3.5 anni.</p>	<p>- Duration of study 3.5 years.</p>
<p>-</p>	<p>-</p>
<p><b>A2. Oneri e compensi</b></p>	<p><b>A2. Costs and payments</b></p>
<p><b>Parte 1 - Oneri fissi e Compenso per paziente incluso nello studio</b></p>	<p><b>Part 1 - Fixed costs and payment per patient included in the study</b></p>
<p>Includere, a titolo di esempio le seguenti voci:</p>	<p>Include, by way of example, the following items:</p>
<p>Oneri fissi per il Comitato Etico (<i>allegare copia bonifico bancario</i>) (Centro satellite sperimentazioni farmacologiche)</p>	<p>Fixed costs for the Ethics Committee (<i>attach copy of the bank transfer</i>) (satellite centre for drug trials)</p>
<p>Fornitura del/i Medicinale/i Sperimentale/i e/o di ogni altro materiale in sperimentazione o necessario allo svolgimento della stessa affinché non vi sia aggravio di costi a carico del S.S.N. (kit diagnostici, dispositivi medici, ecc.).</p>	<p>Supply of the Trial Drug(s) and/or of any other materials required for the trial provided that there are no extra costs for the National Health Service (diagnostics kits, medical devices, etc.).</p>
<p>Compenso lordo a paziente incluso nello studio: € 16018,00.</p>	<p>Gross payment per patient included in the study: € 16018,00.</p>
<p>Fasi economiche intermedie (nel caso in cui i pazienti non completino l'iter sperimentale): L'Ente/Sperimentatore Principale riceverà un compenso secondo quanto definito nella tabella in calce, proporzionalmente alle visite e agli esami svolti</p>	<p>Interim financial phases (if the patients do not complete the trial procedure): the Institution/PI will be paid as defined in Table below, prorated according to study visits and assessments performed.</p>
<p>(paragrafo da inserire solo se non vi sono costi aggiuntivi di cui alla parte 2). Tutti i costi rimborsabili relativi allo studio, inclusi quelli coperti dal contributo per paziente coinvolto nello studio, non comporteranno aggravio di costi a carico del SSN (es. non vi sono prestazioni aggiuntive, gli esami strumentali e di laboratorio sono di tipo routinario per i pazienti in studio, oppure gli esami strumentali sono di tipo routinario per i pazienti in studio e quelli di laboratorio verranno effettuati con kit diagnostici forniti dal Promotore oppure gli esami di laboratorio verranno effettuati presso un laboratorio centralizzato esterno).</p>	<p>(only include this paragraph if there are no extra costs referred to in part 2). All the reimbursable costs of the study, including those covered by the contribution per patient involved, shall not lead to any extra costs payable by the National Health Service (for example, there are no additional services, the instrumental and laboratory tests are routine for the patients in the trial, or the instrumental tests are routine for the patients in the trial and the lab tests will be carried out with diagnostic kits supplied by the Sponsor or the lab tests will be done at a centralised external laboratory).</p>

<b>Parte 2 Costi aggiuntivi per esami strumentali e/o di laboratorio da effettuarsi sulla base del Tariffario</b>	<b>Part 2 Additional costs for instrumental tests and/or lab tests to be carried out according to the Tariff</b>																
<i>Dettaglio dei costi aggiuntivi (gli importi indicati relativi alle prestazioni potranno subire aggiornamenti e revisioni a seguito di atti/disposizioni adottati dalla Regione Campania e che trovano applicazione dalla data di decorrenza dagli stessi atti):</i>	<i>Breakdown of additional costs (the amounts payable for the services may be updated or revised following decisions/measures taken by Campania Region and will apply from the effective date of those decisions/measures):</i>																
<table border="1"> <thead> <tr> <th>- COD TARIFFARIO</th> <th>- DESCRIZIONE ESAME</th> <th>- N. PRESTAZIONI</th> <th>- IMPORTO €</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td>alla paziente</td> <td>iva</td> </tr> </tbody> </table>	- COD TARIFFARIO	- DESCRIZIONE ESAME	- N. PRESTAZIONI	- IMPORTO €			alla paziente	iva	<table border="1"> <thead> <tr> <th>- TARIFFA CODICE</th> <th>- DESCRIZIONE DI TEST</th> <th>- NO. OF TESTS PER PATIENT</th> <th>- AMMONTARE € + VAT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	- TARIFFA CODICE	- DESCRIZIONE DI TEST	- NO. OF TESTS PER PATIENT	- AMMONTARE € + VAT				
- COD TARIFFARIO	- DESCRIZIONE ESAME	- N. PRESTAZIONI	- IMPORTO €														
		alla paziente	iva														
- TARIFFA CODICE	- DESCRIZIONE DI TEST	- NO. OF TESTS PER PATIENT	- AMMONTARE € + VAT														
<b>Parte 3 Rimborsi spese per i pazienti/accompagnatori inclusi nello studio clinico:</b>	<b>Part 3 Reimbursement of costs for patients/carers included in the clinical trial:</b>																
<p>Elencare la tipologia di rimborso delle spese di viaggio incluse le spese per taxi /pernottamento/pasto dietro presentazione di giustificativi o altra modalità.</p> <p>-fino ad un massimo di €57 al giorno per i pasti del bambino e di €57 al giorno per i pasti del genitore (un genitore per visita)  - fino ad un massimo di € 290 per ciascun pernottamento;  -fino ad un massimo di €465 per spese di viaggio.</p>	<p>List the type of reimbursement of travel expenses including taxi/overnight accommodation/meals, upon submission of receipts or other supporting documents.</p> <p>- up to a maximum of €57 for child's daily meals and 57 for father/mother's daily meals (one parent per visit)  - up to a maximum of €290 for each overnight stay  - up to a maximum of €465 for travel expenses.</p>																
<b>A 3. Copertura assicurativa:</b>	<b>A 3. Insurance cover:</b>																
<p>Indicare gli estremi (n. polizza, decorrenza, scadenza, massimali per protocollo e per persona, copertura postuma, eventuali franchigie non opponibili al terzo danneggiato, esclusioni)</p> <p>Compagnia assicurativa: Lloyd's di Brussels;  n. polizza: WIBCET20078;  decorrenza: 16.04.2020;  scadenza: 31.03.2023;  massimale per protocollo: € 5,000,000;  massimale per paziente: € 1,000,000;  copertura postuma: 120 mesi;</p>	<p>Specify (policy number, start date, expiry date, cover limits for each protocol and patient, tail coverage, any excess that cannot be claimed against third injured party, exclusions)</p> <p>Insurance company: Lloyd's of Brussels;  policy number: WIBCET20078;  start date: 16.04.2020;  expiry date: 31.03.2023;  cover limit per protocol: € 5,000,000;  cover limit per patient: € 1,000,000;  tail coverage: 120 months;</p>																

<p>franchigia: L'Assicurazione non è soggetta all'applicazione di Franchigie;</p> <p>esclusioni:</p> <p>la garanzia non opera</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) per sperimentazioni non regolarmente autorizzate e/o svolte intenzionalmente in maniera difforme da quanto autorizzato dalle Autorità competenti;</li> <li>(b) per i danni che non siano in relazione causale, nei termini stabiliti dalla legge e dai decreti applicabili, con la sperimentazione assicurata;</li> <li>(c) per reclami dovuti al fatto che il prodotto in sperimentazione non realizza gli scopi curativi previsti;</li> <li>(d) per reclami derivanti dall'uso di sistemi, macchinari e sostanze chimiche o nucleari che non sono a norma di legge;</li> <li>(e) per reclami dovuti ad immunodeficienza acquisita da HIV o ad errata e/omancata diagnosi di tale sindrome;</li> <li>(f) Clausola Sanzioni, Limitazioni ed Esclusioni</li> </ul> <p>Nessun (ri)assicuratore sarà tenuto a fornire copertura e nessun (ri)assicuratore sarà obbligato a pagare alcun sinistro o fornire alcuna prestazione in virtù del presente contratto nella misura in cui la fornitura di tale copertura, pagamento di tale sinistro o fornitura di tale prestazione esporrebbe l'(ri)assicuratore a qualsiasi sanzione, divieto o restrizione derivanti da risoluzioni delle Nazioni Unite o sanzioni economiche e commerciali, leggi o disposizioni dell'Unione Europea, Regno Unito o Stati Uniti d'America.</p>	<p>deductible: the insurance is not subject to the application of deductibles;</p> <p>exclusions:</p> <p>The warranty does not work</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) for experiments not licensed and/or intentionally carried out in a manner different from what is authorized by the competent authorities;</li> <li>(b) for damages that are not causally related, in the terms established by the laws and decrees applicable, with the experimentation insured;</li> <li>(c) for claims due to the fact that the investigational product does not achieve the expected curative purposes;</li> <li>(d) for claims due to the use of systems, machinery and chemical or nuclear substances which do not comply with the law;</li> <li>(e) for claims due to acquired immune deficiency syndrome caused by HIV or incorrect and/or failed diagnosis of this syndrome.</li> <li>(f) Sanction Limitation and Exclusion Clause No (re)insurer shall be deemed to provide cover and no (re)insurer shall be liable to pay any claim or provide any benefit hereunder to the extent that the provision of such cover, payment of such claim or provision of such benefit would expose that (re)insurer to any sanction, prohibition or restriction under United Nations resolutions or the trade or economic sanctions, laws or regulations of the European Union, United Kingdom or United States of America.</li> </ul>
<p><b>A4. Liquidazione e fatture</b></p>	<p><b>A4. Liquidation and invoices</b></p>
<p>Il compenso deve essere liquidato entro 30 giorni (trenta giorni) dalla ricezione della fattura.</p>	<p>The payment must be made within 30 days (<i>thirty days</i>) from receipt of the invoice.</p>
<p>La fattura deve essere emessa con cadenza prevista <span style="float: right;">trimestrale</span> (<i>trimestrale/semestrale/annuale</i> <span style="float: right;"><i>oppure</i></span> <i>obiettivi progressivi</i>) secondo quanto maturato nel periodo di riferimento, sulla base di apposita</p>	<p>The invoice must be issued at the required intervals <span style="float: right;">quarterly</span> (<i>quarterly/half yearly/annually or according to milestones</i>) based on the amounts accruing during the reference period and the request for invoice by the Sponsor/CRO.</p>

richiesta di emissione fattura da parte del Promotore/CRO.	
<b>Allegato B</b>	<b>Annex B</b>
-	-
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dato personale</b> - qualsiasi informazione riguardante una persona fisica identificata o identificabile (“interessato”); si considera identificabile la persona fisica che può essere identificata, direttamente o indirettamente, con particolare riferimento a un identificativo come il nome, un numero di identificazione, dati relativi all'ubicazione, un identificativo online o a uno o più elementi caratteristici della sua identità fisica, fisiologica, genetica, psichica, economica, culturale o sociale;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Personal Data</b> - any information relating to an identified, or identifiable, natural person (the “Data Subject”). An identifiable natural person is a person who can be identified directly or indirectly using an identifier such as: a name, an identification number, location data, an online identifier or one or more factors specific to the physical, physiological, genetic, mental, economic, cultural or social identity of the individual;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tattamento</b> - qualsiasi operazione o insieme di operazioni, compiute con o senza l'ausilio di processi automatizzati e applicate a dati personali o insiemi di dati personali, come la raccolta, la registrazione, l'organizzazione, la strutturazione, la conservazione, l'adattamento o la modifica, l'estrazione, la consultazione, l'uso, la comunicazione mediante trasmissione, diffusione o qualsiasi altra forma di messa a disposizione, il raffronto o l'interconnessione, la limitazione, la cancellazione o la distruzione;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Processing</b> - any operation or set of operations which is performed on personal data or on sets of personal data, whether or not by automated means, such as collection, recording, organization, structuring, storage, adaptation or alteration, retrieval, consultation, use, disclosure by transmission, dissemination or otherwise making available, alignment or combination, restriction, erasure or destruction;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pseudonimizzazione</b> - il trattamento dei dati personali tale che i dati non possano più essere attribuiti a un interessato specifico senza l'utilizzo di informazioni aggiuntive, a condizione che tali informazioni aggiuntive siano conservate separatamente e soggette a misure tecniche e organizzative intese a garantire che tali dati personali non siano attribuiti a una persona fisica identificata o identificabile;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pseudonymisation</b> - the processing of personal data in such a manner that the personal data can no longer be attributed to a specific data subject without the use of additional information, provided that such additional information is kept separately and is subject to technical and organisational measures to ensure that the personal data are not attributed to an identified or identifiable individual;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Titolare del trattamento</b> - la persona fisica o giuridica, l'autorità pubblica, il servizio o altro organismo che, singolarmente o insieme ad altri, determina le finalità e i mezzi del trattamento di dati personali; quando le finalità e i mezzi di tale trattamento sono determinati dal diritto dell'Unione o degli</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Data Controller</b> - the natural or legal person, public authority, agency or any other entity which, alone or jointly with others, determines the purposes and means of the processing of personal data; where the purposes and means of such processing are determined by Union or Member State law,</li> </ul>

<p>Stati membri, il titolare del trattamento o i criteri specifici applicabili alla sua designazione possono essere stabiliti dal diritto dell'Unione o degli Stati membri;</p>	<p>the controller or the specific criteria for its nomination may be provided for by Union or Member State law;</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Responsabile del trattamento</b> - la persona fisica o giuridica, l'autorità pubblica, il servizio o altro organismo che tratta dati personali per conto del titolare del trattamento;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Data Processor</b> - a natural or legal person, public authority, agency or other body which processes personal data on behalf of the Data Controller;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Consenso dell'interessato</b> - qualsiasi manifestazione di volontà libera, specifica, informata e inequivocabile dell'interessato, con la quale lo stesso manifesta il proprio assenso, mediante dichiarazione o azione positiva inequivocabile, che i dati personali che lo riguardano siano oggetto di trattamento;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Consent of the Data Subject</b> - any freely given, specific, informed and unambiguous indication of the data subject's wishes by which he or she, by a statement or by a clear affirmative action, signifies agreement to the processing of personal data relating to him or her;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Violazione dei dati personali</b> - la violazione di sicurezza che comporta accidentalmente o in modo illecito la distruzione, la perdita, la modifica, la divulgazione non autorizzata o l'accesso ai dati personali trasmessi, conservati o comunque trattati;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Personal Data Breach</b> - any breach of security leading to the accidental or unlawful destruction, loss, alteration, unauthorized disclosure, or access to, personal data transmitted, stored or otherwise processed;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dati relativi alla salute</b> - i dati personali attinenti alla salute fisica o mentale di una persona fisica, compresa la prestazione di servizi di assistenza sanitaria, che rivelano informazioni relative al suo stato di salute;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Medical Data</b> - personal data pertaining to the physical or mental health of an individual including the provision of medical services, which may reveal information about his or her state of health;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dati genetici</b> - i dati personali relativi alle caratteristiche genetiche ereditarie o acquisite di una persona fisica che forniscono informazioni univoche sulla fisiologia o sulla salute di detta persona fisica, e che risultano in particolare dall'analisi di un campione biologico della persona fisica in questione;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Genetic data</b> - personal data relating to the hereditary genetic or acquired characteristics of an individual which provides unequivocal information about the physiology or health of that individual and which results, in particular, from the testing of a biological sample from the individual in question;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Campione biologico</b> - ogni campione di materiale biologico da cui possano essere estratti dati genetici caratteristici di un individuo;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Biological sample</b> - any sample of biological material from which the characteristic genetic data of an individual can be extracted;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sponsor/Promotore</b> - la persona, società, istituzione oppure organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sponsor/Promoter</b> - the person, company, institution or body that is responsible for starting, managing and/or funding a clinical trial;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>CRO</b> – organizzazione di ricerca a Contratto alla quale lo sponsor può affidare una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione clinica;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>CRO</b> – the contractual research organisation to which the sponsor may entrust all or part of its competencies relating to clinical trials;</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Monitor</b> – il responsabile del monitoraggio della Sperimentazione individuato dallo sponsor/CRO;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Monitor</b> – the party responsible for monitoring the Trial, appointed by the sponsor/CRO;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Auditor</b> – il responsabile della esecuzione della verifica sulla conduzione della Sperimentazione, come parte integrante della assicurazione di qualità, individuato dallo sponsor/CRO.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Auditor</b> – the party responsible for auditing the conduct of the Trial as an integral part of quality assurance, appointed by the sponsor/CRO.</li> </ul>

Visit	Staff Fees	Procedure Fees	Lab Fees	Total
Screening	€ 868	€ 0	€ 158	€ 1,026
Visit 2	€ 262	€ 0	€ 0	€ 262
Visit 3	€ 339	€ 0	€ 22	€ 361
Visit 4	€ 1,037	€ 181	€ 139	€ 1,357
Visit 5	€ 561	€ 0	€ 52	€ 613
Visit 6	€ 583	€ 0	€ 52	€ 635
Visit 7	€ 726	€ 0	€ 52	€ 778
Visit 8	€ 561	€ 0	€ 52	€ 613
Visit 9	€ 583	€ 0	€ 52	€ 635
Visit 10	€ 762	€ 43	€ 57	€ 862
Visit 11	€ 539	€ 0	€ 52	€ 591
Visit 12	€ 539	€ 0	€ 52	€ 591
Visit 13	€ 539	€ 0	€ 52	€ 591
Visit 14	€ 539	€ 0	€ 52	€ 591
Visit 15	€ 539	€ 0	€ 52	€ 591
Visit 16	€ 539	€ 0	€ 52	€ 591
Visit 17	€ 605	€ 0	€ 52	€ 657
Visit 18	€ 826	€ 181	€ 139	€ 1,146

Visit 19	€ 539	€ 0	€ 52	€ 591
Visit 20	€ 562	€ 27	€ 52	€ 641
Visit 21	€ 539	€ 0	€ 52	€ 591
Visit 22	€ 766	€ 181	€ 124	€ 1,071
Visit 23	€ 550	€ 0	€ 83	€ 633
<b>Total</b>	<b>€ 13,903</b>	<b>€ 613</b>	<b>€ 1,502</b>	<b>€ 16,018</b>

<b>Additional Costs, Per Procedure/Test</b>	
NMR without sedation	€ 576
Echo	€ 202
Urine Pregnancy	€4
<b>Additional Costs, una tantum</b>	
Site Start-up and Close out Costs	500 euro
Pharmacy set-up fee	500 euro
Archiving/Document storage	500 euro