



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

---

**Deliberazione del Direttore Generale N. 816 del 18/11/2021**

---

**Proponente: Il Direttore COMITATO ETICO**

**Oggetto: :“A Phase 2b, Randomised Double-blind, Placebo-Controlled, Multi Center Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Oral AZD9977 and Dapagliflozin Treatment in Patients with Heart Failure With Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) Below 55% and Chronic Kidney Disease (MIRACLE)” Cod. Prot. D6402C00001 – Provvedimenti.**

**PUBBLICAZIONE**

In pubblicazione dal 18/11/2021 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 Anneschiarico - DIREZIONE SANITARIA*

*Amalia Carrara - DIREZIONE AMMINISTRATIVA*

*Tommaso Sgueglia - COMITATO ETICO*

*Eduardo Chianese - UOC AFFARI GENERALI*

**Oggetto:** :“A Phase 2b, Randomised Double-blind, Placebo-Controlled, Multi Center Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Oral AZD9977 and Dapagliflozin Treatment in Patients with Heart Failure With Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) Below 55% and Chronic Kidney Disease (MIRACLE)” Cod. Prot. D6402C00001 – Provvedimenti.

**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;

**Vista**

- la richiesta della Parexel International S.R.L., costituente parte integrante e sostanziale del presente atto e acquisita al protocollo di quest’Azienda con segnatura n. 17665/E del 04.06.2021, per l’effettuazione della Sperimentazione clinica su medicinali: “A Phase 2b, Randomised Double-blind, Placebo-Controlled, Multi Center Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Oral AZD9977 and Dapagliflozin Treatment in Patients with Heart Failure With Left Ventricular

*Deliberazione del Direttore Generale*

Ejection Fraction (LVEF) Below 55% and Chronic Kidney Disease (MIRACLE)” che individua il Prof. Paolo Calabrò – Direttore dell’Unità Operativa Complessa di Cardiologia clinica a direzione universitaria - quale Sperimentatore locale;

### **Acquisiti**

- il prescritto parere favorevole del Comitato Etico Campania Nord, costituente parte integrante e sostanziale del presente atto, espresso nella Seduta del 14.07.2021 - Registro pareri CECN/1649, rimesso a quest’Azienda a mezzo mail dall’USC di Avellino, relativo allo Studio in parola, previa verifica di tutta la documentazione prodotta;
- la dichiarazione di accettazione alla conduzione dello studio, resa dal Prof. Paolo Calabrò e acquisita con segnatura di Prot. 27360/I del 29.09.2021, costituente parte integrante e sostanziale del presente atto;
- la sottoscrizione del Contratto per la Conduzione dello per Studio osservazionale, inoltrato da Parexel International S.R.L S.R.L. e acquisito con Prot. n. 29700/I del 21.10.2021;

### **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 atto deliberativo n. 223 del 18.11.2019, esecutivo 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 autorizzare il Prof. Paolo Calabrò – Direttore dell’Unità Operativa Complessa di Cardiologia clinica a direzione universitaria – per la realizzazione della Sperimentazione clinica su medicinali: “A Phase 2b, Randomised Double-blind, Placebo-Controlled, Multi Center Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Oral AZD9977 and Dapagliflozin Treatment in Patients with Heart Failure With Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) Below 55% and Chronic Kidney Disease (MIRACLE)”;

*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 dell’Unità Operativa Complessa di Cardiologia clinica a direzione universitaria - per la realizzazione della Sperimentazione clinica su medicinali: “A Phase 2b, Randomised Double-blind, Placebo-Controlled, Multi Center Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Oral AZD9977 and Dapagliflozin Treatment in Patients with Heart Failure With Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) Below 55% and Chronic Kidney Disease (MIRACLE)”;
2. di approvare il Contratto per la Sperimentazione clinica su medicinali già detto;
3. di specificare che, per lo studio de quo e le attività connesse non sono previsti costi e/o oneri aggiuntivi per l’Azienda Ospedaliera Sant’Anna e San Sebastiano, 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 atto deliberativo n. 223 del 18.11.2019, esecutivo ai sensi di legge;
4. di trasmettere copia del presente atto al Collegio Sindacale, ai sensi di legge, al Comitato Etico, alla UOC Cardiologia clinica a direzione universitaria, alla UOC Gestione Economico-Finanziaria e alla UOC Farmacia;
5. di rendere lo stesso immediatamente eseguibile per la materia.

**Il Referente Qualificato (RQ) A.O.R.N. Caserta**

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.*





**parexel**

**Parexel International s.r.l.**

Via Filippo Turati 28  
20212 MILANO  
Tel +39 02 62 41 11 1  
Fax +39 02 62 41 11 250

www.parexel.com

COMITATO ETICO CAMPANIA NORD  
Azienda Ospedaliera "San Giuseppe Moscati" di  
Avellino  
Contrada Amoretta - Città Ospedaliera - Pal. Uffici  
83100 Avellino

Egr. Dr. Paolo Calabrò  
U.O.C. Cardiologia Clinica a Direzione Universitaria e  
U.T.I.C.

A.O.R.N. "Sant'Anna e San Sebastiano"  
(Edificio C piano -1)  
Via Ferdinando Palasciano, anc  
81100 Caserta

Direttore Generale  
A.O.R.N. "Sant'Anna e San Sebastiano"  
Via Ferdinando Palasciano, snc  
81100 Caserta

Milano, 12 novembre 2020

**Oggetto: Lettera di trasmissione per la domanda di accettazione del Parere Unico  
al Comitato Etico Collaboratore**

**Titolo dello studio originale:**

A Phase 2b, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi Centre Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Oral AZD9977 and Dapagliflozin Treatment in Patients with Heart Failure with Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) Below 55% and Chronic Kidney Disease

Studio di fase IIb randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo volto a valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità del trattamento orale a base di AZD9977 e dapagliflozin in pazienti affetti da insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) al di sotto del 55% e malattia renale cronica

**Acronimo:** MIRACLE

**Codice del Protocollo:** D6402C00001

**Numero EudraCT:** 2020-003126-23

**Promotore della Sperimentazione:** AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, Svezia

**Rappresentante Legale del Promotore nell'Unione Europea ai sensi dell'art 20 del DLgs 211/2003:** Non applicabile

**Sperimentatore Principale:** Dr. Paolo Calabrò

---

Spettabile Comitato Etico,



Con la presente lettera di trasmissione la scrivente Parexel International S.r.l (di seguito, Parexel), delegata alla gestione della sperimentazione clinica dal Promotore in oggetto, richiede per il Dott. Paolo Calabrò, U.O.C. Cardiologia Clinica a Direzione Universitaria e U.T.I.C., A.O.R.N. "Sant'Anna e San Sebastiano" designato come Sperimentatore principale (di seguito, Sperimentatore) di rilasciare l'accettazione di parere unico ed il parere etico sulla fattibilità locale della sperimentazione presso il summenzionato reparto, sotto la responsabilità dello Sperimentatore che ha già dato la propria disponibilità ad effettuare lo studio, secondo quanto stabilito dal protocollo ed in ottemperanza alla normativa vigente.

#### **Informazioni generali sulla sperimentazione clinica:**

Questo è uno studio di fase 2b, multicentrico, randomizzato, a doppio cieco, controllato da placebo, a gruppo parallelo, per valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di AZD9977 e dapagliflozin somministrati per 12 settimane in pazienti con insufficienza cardiaca-HF (LVEF al di sotto di 55%) e CKD (eGFR compreso tra 20 e 30 mL/min, con almeno il 30% di pazienti con eGFR  $\leq$ 30 mL/min e un massimo di 25% di pazienti con eGFR  $>$ 45 mL/min), incluso almeno 40% di pazienti con T2DM.

Lo studio è progettato per valutare l'effetto di AZD9977 e dapagliflozin in combinazione e da solo in confronto con il placebo su UACR. L'obiettivo secondario è quello di valutare la relazione dose-risposta del placebo, AZD9977 (150 mg) da solo, dapagliflozin (10 mg) da solo e 3 dosi di AZD9977 (15, 50, o 150 mg) in combinazione con dapagliflozin (10 mg) su UACR. I pazienti che rientrano nei criteri di eleggibilità verranno randomizzati su uno dei seguenti gruppi di trattamento, stratificati in accordo a T2DM (sì/no) e eGFR ( $\leq$ 30 mL/min /  $>$ 30 to  $\leq$ 45 mL/min /  $>$ 45 mL/min):

- AZD9977 15 mg + dapagliflozin 10 mg
- AZD9977 50 mg + dapagliflozin 10 mg
- AZD9977 150 mg + dapagliflozin 10 mg
- AZD9977 150 mg
- Dapagliflozin 10 mg
- Placebo

Lo studio verrà condotto in approssimativamente 140 centri in approssimativamente 12 paesi incluso Stati Uniti, Asia/Pacific e Unione Europea.

Verrà istituito un Safety Unblinded Data Review Committee per questo studio per il monitoraggio continuo sulla sicurezza. In aggiunta alla sicurezza/tollerabilità generale, il Comitato si focalizzerà sui potenziali rischi relativi alla ipotensione, funzione renale deteriorante e iperkaliemia.

Un Unblinded Data Review Committee ad interim verrà istituito per valutare i dati dall'analisi ad interim pre pianificata e prendere decisioni riguardo il futuro sviluppo clinico.

#### **Valutazione del rapporto complessivo rischio/beneficio per lo studio**

La valutazione del rapporto rischio/beneficio è inclusa nel protocollo (sezione 2.3) pagina 21.

#### **Scientific advice**

E' stato rilasciato uno scientific advice per questo studio clinico; la copia del documento rilasciato dell'FDA si allega alla presente domanda.

#### **Piano di Investigazione Pediatrica (PiP) /Legislazione EU**

Questo studio clinico non fa parte di un Piano di investigazione Pediatrica.

#### **Informazioni sui Prodotti Medicinali Sperimentali (IMP)**

#### **AZD9977**



AZD9977 è un modulatore MR che separa gli effetti protettivi sugli organi dagli effetti sugli elettroliti, come un potenziale trattamento per HF. Il prodotto finito si riferisce a AZD9977 capsule da 15 mg, 50 mg, e 100 mg. Sono anche disponibili capsule di placebo corrispondenti a ciascun dosaggio (PTM).

Investigator's Brochure (IB)

Si allega alla presente domanda l'Investigator's Brochure per AZD9977.

Informazioni di Riferimento sulla Sicurezza (RSI)

La sezione 5.6 (Informazioni di Riferimento sulla sicurezza), nell'Investigator's Brochure di AZD9977 viene utilizzata come Informazioni di Riferimento sulla Sicurezza e presenta quelle SARs che si devono considerare come previste per motivi di safety reporting, incluse le anomalie di laboratorio.

Per AZD9977 non sono state ancora identificate reazioni avverse. Qualsiasi AE che è considerato correlato al prodotto sperimentale dallo sperimentatore o dall'azienda, che è altresì grave, verrà considerato come SUSAR e riportato in maniera appropriata.

Stato di conformità con le Good Laboratory Practice (GLP)

La dichiarazione di conformità degli studi non-clinici di sicurezza con i Principi di GLP dell'Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) per AZD9977 e Dapagliflozin viene fornita come documento separato allegato alla presente domanda.

Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD)

Si allega alla presente domanda un IMPD completo per AZD9977.

Dapagliflozin

Dapagliflozin è un prodotto in commercio che migliora il controllo glicemico in pazienti con T2DM e apporta benefici cardio-renali. Lo studio prevede l'utilizzo di compresse rivestite con film di Dapagliflozin 10 mg e anche compresse corrispondenti di placebo (PTM).

AstraZeneca AB Svezia ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio per Forxiga® (dapagliflozin) nell'Unione Europea a Novembre 2012 (Numero di Procedura EMEA/H/C/002322).

Si fa riferimento all'approvazione all'autorizzazione in commercio approvata.

Il principio attivo dapagliflozin è di provenienza commerciale. AstraZeneca conferma che la sostanza attiva impiegata per uso clinico è della stessa qualità del prodotto approvato. Il prodotto clinico delle compresse rivestite con film di Dapagliflozin 10 mg, ha lo stesso aspetto eccetto che per le dimensioni, il colore e l'incisione (compressa rivestita con film verde, piatta, a forma di diamante).

Il prodotto clinico e commerciale sono della stessa qualità e sono prodotti utilizzando un processo produttivo equivalente in accordo alle GMPs. I prodotti clinici hanno una shelf-life di 5 anni se conservati ad una temperatura di 25°C e confezionati in bottiglie di polietilene ad alta densità (HDPE).

Investigator's Brochure (IB)

Si allega alla presente domanda l'Investigator's Brochure per Dapagliflozin.

Informazioni di Riferimento sulla Sicurezza (RSI)

La sezione 5.6 (Informazioni di Riferimento sulla sicurezza) nell'Investigator's Brochure di Dapagliflozin viene utilizzata come Informazioni di Riferimento sulla Sicurezza e presenta quelle SARs incluso anomalie di laboratorio che si devono considerare come previste per motivi di safety reporting.



Tutti gli eventi fatali e/o potenzialmente fatali non sono previsti ai fini di segnalazione.

#### Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD)

Si allega alla presente domanda un IMPD semplificato per Dapagliflozin.

Tutte le informazioni sulla qualità farmaceutica del prodotto finito sono contenute nell'IMPD semplificato. Per i dati clinici e non-clinici si prega di fare riferimento all'IB di Dapagliflozin Ed.16 allegata alla presente domanda.

#### Placebo.

##### **AZD9977 Capsule Placebo**

Il prodotto placebo, AZD9977 placebo capsule, è composto da capsule di ipromellosa di colore da bianco a bianco sporco aventi dimensioni 3 e 0 corrispondenti al prodotto attivo. Le capsule di placebo contengono nuclei di cellulosa pura microcristallina e sodio stearil fumarato.

##### **Dapagliflozin Placebo compresse**

Dapagliflozin Placebo compresse contengono lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, stearato di magnesio e materiale di rivestimento (Opadry® II)

#### Stato di conformità con le Good Manufacturing Practice (GMP)

Si allegano alla presente domanda le autorizzazioni alla produzione/ importazione e/o le dichiarazioni GMP della persona qualificata (QP) nell'Unione Europea per i siti produttivi e le relative operazioni produttive applicabili a questo studio clinico.

#### Esempi di etichette

Si allegano alla presente domanda esempi di etichette per il confezionamento primario (bottiglie) nel linguaggio nazionale, per AZD9977 15 mg o placebo capsule, AZD9977 50mg-100mg o placebo capsule and Dapagliflozin 10mg o placebo compresse rivestite con film.

In riferimento al contenuto delle etichette si prega di considerare la seguente giustificazione per i particolari omessi sulle etichette:

- Informazioni di contatto: il nome, indirizzo e numero di telefono dello Sponsor sono fornito nella pagina frontale dell'etichetta. I partecipanti allo studio riceveranno una ID card del soggetto, la quale sono richiesti sempre di mantenerla in loro possesso. Questa card ID contiene i dettagli di contatto incluso il numero di telefono dello sperimentatore e un ulteriore numero di assistenza h24 fornito dallo sponsor per i professionisti sanitari coinvolti in questo studio clinico.

#### Prodotti medicinali non-sperimentali (NIMP)

Lo studio non prevede l'utilizzo di prodotti medicinali non sperimentali (NIMPs).

#### **Aspetti Etici:**

Lo studio verrà condotto secondo le norme di Buona Pratica Clinica (ICH-GCP) (vedi CPMP/ICH/135/95 - D.M. del 15/07/97) ed in accordo con i principi etici dettati dalla dichiarazione di Helsinki e con le disposizioni normative applicabili, specificatamente al D.L. del 24 giugno 2003, al D.M. 12 Maggio 2006 e al D.M. 21 Dicembre 2007 ed eventuali ulteriori normative applicabili.

#### **Qualifica dello Sperimentatore:**

Lo Sperimentatore trasmette tramite la scrivente apposito curriculum vitae aggiornato e Dichiarazione pubblica di interessi dello sperimentatore secondo appendice 15 al DM 21



Dicembre 2007. E' stato comunicato allo Sperimentatore, che ai fini della valutazione da parte di codesto comitato etico, dovrà presentare, se esistenti, i verbali ispettivi e la relativa lettera riassuntiva dell'AIFA o altri ispettorati in ottemperanza al Decreto Ministeriale 21 dicembre 2007, allegato 2 punto 6.1.2.6.

#### **Qualifica del Richiedente:**

In ottemperanza al Decreto Ministeriale 21 dicembre 2007, allegato 2 punto 6.1.2.10, Parexel International S.r.l. dichiara di non essere in possesso di lettere riassuntive dell'AIFA di cui al sopraccitato punto.

#### **Metodologia di Arruolamento:**

Lo studio prevede l'utilizzo di materiale di reclutamento destinato direttamente ai soggetti come ad esempio un opuscolo esplicativo, una guida per il paziente e strumenti informativi ad uso dello sperimentatore.

#### **Fornitura del Farmaco per lo studio:**

Il Promotore della Sperimentazione fornirà allo Sperimentatore il farmaco in studio nelle quantità necessarie allo svolgimento della ricerca clinica, il farmaco sarà inviato alla farmacia della struttura sanitaria sede della sperimentazione.

Lo Sperimentatore è a conoscenza del fatto che si dovrà impegnare a conservarlo in un luogo sicuro, secondo le modalità descritte nei protocolli.

#### **Aspetti Economici:**

Parexel, su delega del Promotore, effettuerà il pagamento di 8.205,13 Euro per ogni paziente arruolato/completato/valutabile dietro presentazione di regolare fattura da parte della amministrazione della struttura presso cui viene condotta la sperimentazione in accordo con la convenzione economica. La presente lettera non costituisce contratto in quanto quest'ultimo verrà definito successivamente con la struttura competente del centro.

Inoltre il Promotore fornirà l'apparecchiatura sotto elencata:

- apparecchio ambulatoriale per la misurazione della pressione sanguigna ed accessori, Spacelabs Healthcare Modello 90217A - valore commerciale circa 810 Euro.
- Computer portatile Dell 3500 ed accessori da utilizzare con Spacelabs Healthcare Modello 90217° - valore commerciale circa 512 Euro.
- Elettrocardiografo GE Healthcare MAC 2000 ed accessori - valore commerciale circa 1088 Euro
- Rilevatore di attività da polso (Smart watch): Orologio Apple Serie S, Modello A2092/A2093 - valore commerciale circa 338,37 Euro
- Materassino per il monitoraggio del sonno Withings - valore commerciale circa 72 Euro
- iPhone X per l'utilizzo dell'applicazione di studio AZ Miracle - valore commerciale circa 445 Euro
- IPAD A1954 (ePRO) per la compilazione dei questionari KCCQ, KDQOL-36, PGIS-HF - valore commerciale circa 339 Euro
- Dispositivo per spettroscopia a bioirpendenza - SOZO System - valore commerciale circa 1.580 Euro



- Samsung Galaxy Tablet da utilizzare con il dispositivo per spettroscopia a bioimpedenza – valore commerciale circa 260 Euro

Tale comodato d'uso sarà regolato dall'Articolo 1803/1812 del Codice civile, salvo per quanto eventualmente meglio precisato, concordato ed integrato nel testo di contratto che verrà stipulato tra il centro e Parexel.

L'apparecchiatura verrà utilizzata esclusivamente per l'esecuzione dello studio e sarà restituita al termine della sperimentazione clinica.

Si informa inoltre che il Promotore fornirà al centro la seguente ulteriore apparecchiatura, in comodato d'uso, per il corretto svolgimento della sperimentazione:

- SIM Card per l'utilizzo dell'ePRO;
- Termometro mini/max per il monitoraggio della temperatura del frigorifero

Sarà cura della scrivente fornire successivamente i dettagli di quanto sopra elencato.

#### Informazioni relative alla documentazione allegata:

In ottemperanza alle disposizioni AIFA in vigore dal 18 luglio 2018, si trasmette al Comitato Etico la seguente documentazione a corredo della presente domanda:

1. "Domanda di autorizzazione ex Appendice 5 al DM n. 51 del 21dic2007", generata da OsSC, compilata, datata e firmata digitalmente;
2. Una copia in formato elettronico della documentazione scaricata da OsSC. Alle copie in formato digitale si aggiunge anche un file Word con l'elenco della documentazione inviata.

**Si segnala che è possibile che l'esemplare del modulo secondo Appendice 5 firmato dalla scrivente non riporti la dicitura completa/corretta dei documenti allegati a causa di un limite tecnico del sistema OsSC. In tal caso occorrerà fare riferimento alla versione elettronica presente in Osservatorio.**

Come da comunicato AIFA relativo alla gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza COVID-19, la presente richiesta e la documentazione allegata viene trasmessa per via telematica (OsSC e email) al Comitato Etico in indirizzo. Nel caso in cui fosse comunque necessario l'invio della documentazione in modalità cartacea e in CD-Rom, si invita il Comitato Etico a darne comunicazione nel più breve tempo possibile così da non ritardare la valutazione della stessa.

Allo Sperimentatore Principale si trasmetterà tutta la documentazione della presente domanda in 1 CD-Rom non appena sarà possibile. Al Direttore Generale si trasmetterà copia della presente lettera e dei documenti relativi alle questioni finanziarie.

Per quanto riguarda i Moduli di consenso informato allegati alla presente, si precisa che gli stessi presentano alcuni campi lasciati in bianco da compilare con i dati del centro successivamente all'approvazione da parte del Comitato Etico. I suddetti campi bianchi potranno essere compilati direttamente sul modulo in formato cartaceo dagli sperimentatori oppure nel modello in formato elettronico a cura di Parexel prima dell'invio agli sperimentatori. In ogni caso la compilazione non modificherà in alcun modo il contenuto del consenso approvato, né la versione e la data del consenso stesso. Si precisa inoltre che tale compilazione, qualora implementata su formato elettronico, potrebbe determinare una variazione nella numerazione delle pagine.



Si invita codesto Comitato Etico a caricare tempestivamente in OsSC il parere emesso e a darne notifica tramite e-mail alla scrivente.

**Recapito per ogni eventuale richiesta di informazioni e/o comunicazioni è il seguente:**

Alice Calabrese - Senior Initiator Clinical Research Associate - Parexel International S.r.l. -  
Via F. Turati 28 - 20121 Milano - T +39.02.624111.229 - F +39.02.624111.270  
alice.calabrese@parexel.com

Oppure

Tatiana Varani - Senior Initiation Clinical Research Associate - Parexel International S.r.l. - Via  
F. Turati 28 - 20121 Milano - T +39.02.624111.541 - F +39.02.624111.270  
tatiana.varani@parexel.com.

La presente lettera viene firmata digitalmente dal rappresentante autorizzato di Parexel e caricata in Osservatorio unitamente alla summenzionata documentazione.

Distinti saluti.

Firmato digitalmente

Dott. Vittorio Carrera

Sr. Manager Clinical Operations / GMC

Un Delegato alla firma

Parexel International S.r.l.

**NICOLA  
CANTORE**

**C = IT**

**DI COMUNICAZIONE AL RICHIEDENTE DELLA DECISIONE DEL  
COMITATO ETICO DEL CENTRO COLLABORATORE RELATIVA AL PARERE  
(ACCETTAZIONE O RIFIUTO O REVOCA DELL'ACCETTAZIONE)**

#### A. IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE

##### A.1 Versione CTA valutata

1.5

##### A.1.1 Note

##### A.1.2 Numero EudraCT

2020-003126-23

##### A.2 Titolo completo della sperimentazione

Studio di fase IIb randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo volto a valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità del trattamento orale a base di AZD9977 e dapagliflozin in pazienti affetti da insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) al di sotto del 55% e malattia renale cronica.

##### A.3 Codice del protocollo

D6402C00001

##### A.3.1 Versione del protocollo

2.0

##### A.3.2 Data del protocollo

06/10/2020

#### B. IDENTIFICAZIONE DEL COMITATO ETICO (CE)

##### B.1 Denominazione del CE

COMITATO ETICO CAMPANIA NORD CE150128

##### B.2 Nome del Presidente

NICOLA

##### B.2.1 Cognome del Presidente

CANTORE

##### B.3 Indirizzo del CE

AZIENDA OSPEDALIERA a.s. GIUSEPPE MOSCATI di AVELLINO- C/DA AMORETTA CITTÀ OSPEDALIERA - PAL.UFFICI

##### B.4 Numero di telefono

0825203025

##### B.5 Numero di fax

0825203083

##### B.6 E-mail

comitatoeticoav@gmail.com

<b>C. IDENTIFICAZIONE DELLO SPERIMENTATORE COORDINATORE (SE STUDIO MONOCENTRICO, DELLO SPERIMENTATORE PRINCIPALE)</b>			
<b>C.1 Nome</b>	Paolo		
<b>C.2 Cognome</b>	CalabrÃ²		
<b>C.3 Centro clinico</b>	A.O. SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO CASERTA 150907		
<b>C.4 Indirizzo del centro clinico</b>	Via Ferdinando Palasciano		
<b>C.5 Reparto</b>	U.O.C. Cardiologia Clinica a Direzione Universitaria e U.T.I.C.		
<b>D. DOCUMENTAZIONE ESAMINATA</b>			
<b>D.1 Data di ricezione della domanda nella forma prescritta</b>	12/11/2020		
<b>D.2 Modulo di domanda (Appendice 5)</b>			<input checked="" type="checkbox"/>
<b>D.3 Documentazione riportata nella lista di controllo del modulo di domanda</b>			<input checked="" type="checkbox"/>
<b>E. DECISIONE DEL COMITATO ETICO</b>			
<b>E.1 Riferimenti del parere</b>			
<b>E.1.1 Numero di registro</b>	ID3690		
<b>E.1.2 Data della seduta</b>	08/04/2021		
<b>E.2 Accettazione del parere unico</b>		Si <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<b>E.2.1 Data di invio osservazioni al CE coordinatore (ove applicabile)</b>			
<b>E.2.2 In caso di richiesta di parere su una sperimentazione non commerciale il CE ha accertato la sussistenza dei requisiti del DM 17 dicembre 2004</b>	NA <input checked="" type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<b>E.3 Rifiuto del parere unico</b>		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<b>E.3.1 Data di invio osservazioni al CE coordinatore (ove applicabile)</b>			
<b>E.4 Revoca dell'accettazione del parere unico precedentemente espresso</b>		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<b>E.5 Modifiche alla formulazione del consenso informato (ove applicabile)</b>			<input type="checkbox"/>
<b>E.5.1 specificare</b>			
<b>E.6 Sperimentazione da condurre presso</b>			
<b>E.6.1 Stessa struttura</b>		Si <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
<b>E.6.2 Altra struttura</b>		Si <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<b>E.7 Numero di pazienti previsto nel centro</b>	NA		
<b>F. ASPETTI PARTICOLARI DELLO STUDIO CONSIDERATI DAL CE COLLABORATORE NELL'ACCETTAZIONE DEL RILASCIO DEL PARERE UNICO</b>			
<b>F.1 Aspetti particolari dello studio considerati nel rilascio del parere unico favorevole (testo libero)</b>	NA		

**G. MOTIVAZIONI DEL CE COLLABORATORE CHE HANNO DETERMINATO IL RIFIUTO DEL PARERE UNICO O LA REVOCA DELL'ACCETTAZIONE DEL PARERE UNICO (SI PUO' SELEZIONARE PIU' DI UN'OPZIONE)**

- |   |                          |
|---|--------------------------|
| G.1 Protocollo  | <input type="checkbox"/> |
| G.2 Informazione dei soggetti e procedure per il consenso informato | <input type="checkbox"/> |
| G.3 Aspetti etici   | <input type="checkbox"/> |
| G.4 Dati clinici  | <input type="checkbox"/> |
| G.5 Dati di farmacologia non clinica e tossicologia                 | <input type="checkbox"/> |
| G.6 Polizza assicurativa  | <input type="checkbox"/> |
| G.7 Fattibilita' locale   | <input type="checkbox"/> |
| G.8 Altro   | <input type="checkbox"/> |
| G.8.1 Specificare   | <input type="checkbox"/> |

**H. DESCRIZIONE DELLE MOTIVAZIONI DEL CE COLLABORATORE CHE HANNO DETERMINATO IL RIFIUTO DEL PARERE UNICO O LA REVOCA DELL'ACCETTAZIONE DEL PARERE UNICO (TESTO LIBERO)**

H.1 Descrizione delle motivazioni del CE Collaboratore che hanno determinato il rifiuto del parere unico o la revoca dell'accettazione del parere unico (testo libero)



**I. SEDUTA DEL COMITATO ETICO****I.1 Data della seduta**

14/07/2021

**I.2 Numero del registro dei pareri del CE**

1649

**I.4 Componenti del CE presenti e qualifiche**

Vincenzo Rocco - Clinico

Americo Zotti - Rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alla sperimentazione

Franco Mascia - Clinico

Bruno D'Agostino - Farmacologo

Antonio Gasparo - Rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alla sperimentazione

Mario Domenico Rossi - Rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti

Nicola Cantore - Clinico

Fiore Carpenito - Medico di medicina generale territoriale

Vincenzo Luciani - Medico di medicina generale territoriale

Maria Caterina Turco - Biostatistico

Annamaria Tamburrino - Farmacista del servizio sanitario regionale

Anna Dello Stritto - Farmacista del servizio sanitario regionale

Domenico Tartaglia - Farmacista del servizio sanitario regionale

Luciana Giannelli - Farmacista del servizio sanitario regionale

Vincenzo Castaldo - Direttore sanitario o suo sostituto permanente

Giorgio Silvestri - Esperto in materia giuridica e assicurativa

Gianluca Marino - Rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alla sperimentazione

NICOLA ACONE - Clinico

Nicola Guarente - Clinico

Raffaele Marfella - Clinico

Elziario Varricchio - Pediatra

Domenico Del Forno - Esperto in bioetica

Federica Addabbo - Ingegnere clinico o altra figura professionale qualificata

**I.5 Sostituti permanenti che hanno partecipato alla seduta in vece dei membri ex officio**

DR.SSA CARMEN SEMENTA, DR.SSA ANNA MARIA CAIAZZA, DR. CLAUDIO NAPOLI

**I.6 Consulenti esterni presenti e qualifiche (ove applicabile)****I.7 Componenti del CE presenti che non hanno partecipato alla votazione (ove applicabile)****L. FIRMA DEL PRESIDENTE DEL COMITATO ETICO****L.1.1 Il Comitato Etico ha espresso il parere****L.1.2 Verificata la sussistenza del numero legale, essendo presenti membri n. \_\_\_\_**

25

**L.1.3 su n. \_\_\_\_**

26

**L.1.4 Nome**

NICOLA

**L.1.5 Cognome**

CANTORE

**L.1.6 Data**

16/07/2021

**L.2.1 Firma****L.2.2 Allega file**

Sì

No

**DOCUMENTAZIONE****Documentazione**

Nome File:	COMPONENTI SEDUTA 14-7-2021.pdf
------------	---------------------------------



# SPERIMENTAZIONE CLINICA DEI MEDICINALI DI TIPO COMMERCIALE

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

*Per ulteriori informazioni consultare la segreteria del Comitato  
Etico e il Portale della Ricerca Clinica dell'AIFA*

<http://ricerca-clinica.agenziafarmaco>

DEI MEDICINALI DI TIPO  
COMMERCIALE

UOC Affari Generali - Ufficio Protocollo Generale - Prot. 0027360/i del 29/09/2021 19.33 Registrato da: Comitato Etico



29/09/2021 19.33-20210027360

"MIRACLE"



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

Titolo dello studio e codice protocollo: *Studio di fase IIb randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo volto a valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità del trattamento orale a base di AZD9977 e dapagliflozin in pazienti affetti da insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) al di sotto del 55% e malattia renale cronica*

Numero EudraCT: 2020-003126-23

Promotore dello studio: AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Svezia

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

Corrispettivo a paziente proposto dal Promotore	€ 8.205,13
N° pazienti previsti nel centro	3

**Personale coinvolto presso la struttura/U.O. proponente**

Elencare, per ogni qualifica, il numero di persone coinvolte (si intende personale dipendente e non, medico e non)

- Co-Sperimentatore Dr Arturo Cesaro
- Co-Sperimentatore Dr Andrea Vergara
- Study Coordinato r Dr Fabio Fimiani

**Altre strutture/U.O coinvolte nell'esecuzione dello studio**

Elencare, le strutture/U.O. eventualmente coinvolte e le attività svolte nell'ambito del presente studio

Es. U.O. cardiologia per l'esecuzione di 2 ECG/paziente, U.O. radiologia per l'esecuzione di 1 TAC/paziente, laboratorio centralizzato per l'esecuzione di analisi ..., 1 biostatistico afferente a ... per l'analisi statistica, etc.

Struttura/U.O. coinvolta	Attività svolta
1 ...	
2 ...	
3 ...	
...	

**Studio in regime:**

- Ambulatoriale Sì  NO
- di Ricovero Sì  NO

**Prestazioni studio specifiche:**

Vengono svolte prestazioni che non fanno parte di una normale gestione del paziente con la patologia in studio (o del normale follow up) ma sono eseguite, come tipologia della prestazione o come frequenza, ai fini specifici dello studio (es. ricoveri, visite, esami strumentali o di laboratorio)? Sì  NO

Se sì, elencarle di seguito (in alternativa è possibile evidenziare le suddette prestazioni direttamente nella flow-chart dello studio da allegare a questo documento):

Tipologia di prestazione	Quantità/paziente	Tariffa come da Nomenclatore Regionale
1 ...		
2 ...		
3 ...		
...		

**N.B.:** Resta inteso che il costo di prestazioni studio-specifiche non può gravare né sul SSN né sul paziente e pertanto non può essere previsto il pagamento di alcun ticket da parte di quest'ultimo.

**Materiali/attrezzature/servizi necessari per lo svolgimento dello studio**

È previsto l'utilizzo di materiali e/o attrezzature necessari allo studio attualmente non disponibili presso il centro? Sì  NO

Se sì, elencarli di seguito:

Tipologia	Quantità
Elettrocardiografo	1
Dispositivo per spettroscopia a bioimpedenza. (ImpediMed) sistema SOZO con tablet Samsung Galaxy e accessori	1
Apparecchio ambulatoriale per la misurazione della pressione sanguigna e accessori. Spacelabs Healthcare Modello 90217A	2
Computer portatile e accessori da utilizzare con Spacelabs Healthcare Modello 90217A	1
iPAD A1954 (ePRO) con SIM card - il questionario sarà completato dal paziente ad ogni visita al centro	1
Rilevatore di attività da polso (Smart watch)	2
Materassino per il monitoraggio del sonno	2
Iphone per l'utilizzo dell'applicazione di studio AZ Miracle	2
Termometro di Min-Max	1

Resta inteso che gli oneri connessi alla fornitura di tali materiali/attrezzature/servizi sono da intendersi a totale carico del Promotore.

**Coinvolgimento della Farmacia**

Lo studio prevede il coinvolgimento diretto della Farmacia? Sì  NO

Se Sì, il coinvolgimento della Farmacia è richiesto per (*barrare tutte le voci pertinenti*):

- ricezione farmaci sperimentali
- la randomizzazione;
- la preparazione del/i farmaco/i sperimentale/i (compreso il placebo) per:
  - ricostituzione prima dell'uso
  - operazioni di confezionamento primario, secondario e di presentazione
  - operazioni di preparazione che non richiedano particolari procedimenti di fabbricazione/imballaggio, se realizzate con specialità medicinali provviste di AIC

Si precisa che la preparazione di cui sopra dovrà essere eseguita secondo Norme di Buona Preparazione e limitata al singolo centro per il quale la Farmacia opera.

La disponibilità ad effettuare le attività suindicate è stata preventivamente concordata direttamente con la Farmacia? Sì  NO

Se sì, fornire il parere del referente della Farmacia e dare riscontro nella bozza di convenzione economica del compenso concordato per l'esecuzione delle suddette attività.

**SEZIONE A CURA DEL FARMACISTA RESPONSABILE DELLA PRODUZIONE (se applicabile)**

Preso visione dell'impegno richiesto alla Farmacia da parte dello Sperimentatore, si dichiara la disponibilità nell'esecuzione delle attività di cui sopra.

Il Farmacista Responsabile .....



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)
	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

.....  
.....

## 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 Parexel International (IRL) che agisce in nome proprio e per AstraZeneca AB e A.O.R.N. S. Anna e S. Sebastiano di Caserta (se applicabile);
- lo studio verrà avviato soltanto dopo aver ricevuto formale comunicazione di parere favorevole del Comitato Etico.



CASERTA

Data, 02.09.2021

**Firma dello Sperimentatore Responsabile**

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

A.O.R.N. SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO  
UNIVERSITA' MANFREDI  
Dipartimento di  
Scienze Cardiologiche e Vascolari  
U.O.C. di Cardiologia Clinica e  
Direzione Universitaria  
Direttore: Prof. Paolo CALABRO'

A.O.R.N. Sant'Anna e San Sebastiano  
CASERTA  
Il Direttore del dipartimento  
Cardiovascolare  
Prof. Paolo Calabro  
NA 29362



<b>CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA SU MEDICINALI</b>	<b>AGREEMENT FOR THE CONDUCT OF A CLINICAL TRIAL ON MEDICINAL PRODUCTS</b>
<p>“Studio di fase IIb randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo volto a valutare l’efficacia, la sicurezza e la tollerabilità del trattamento orale a base di AZD9977 e dapagliflozin in pazienti affetti da insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) al di sotto del 55% e malattia renale cronica“</p>	<p>“A Phase 2b, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi Centre Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Oral AZD9977 and Dapagliflozin Treatment in Patients with Heart Failure with Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) Below 55% and Chronic Kidney Disease “</p>
<p>TRA</p>	<p>BETWEEN</p>
<p>Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale “Sant’Anna e San Sebastiano” (d’ora innanzi denominata “Ente”), con sede legale in Caserta – 81100 – alla Via Palasciano snc, C.F. e P. IVA n 2201130610, in persona del Legale Rappresentante, Dr Gaetano Gubitosa, in qualità di Direttore Generale</p>	<p>Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale “Sant’Anna e San Sebastiano” (hereinafter referred to as “Institution”), with registered office in Caserta – 81100 –Via Palasciano snc, Tax Code and VAT No. 2201130610, represented by its Legal Representative, Dr Gaetano Gubitosa, as General Manager</p>
<p>E</p>	<p>AND</p>
<p>Parexel International (IRL) Limited, con sede legale in 70 Sir John Rogerson's Quay Dublino 2 Irlanda, P.IVA n. IE3249971HH, in persona della Dr.ssa Mariapia Cirenei in qualità di Rappresentante Autorizzato delegato alla firma (d’ora innanzi denominata “CRO”), che agisce in nome proprio e per AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Svezia (d’ora innanzi denominato/a “Promotore”), in forza di idonea lettera di delega conferita in data 12 novembre 2020</p>	<p>Parexel International (IRL) Limited, with registered office in 70 Sir John Rogerson's Quay Dublin 2 Ireland, VAT No. IE3249971HH, represented by Dr. Mariapia Cirenei as Authorized Representative with signatory powers, (hereinafter referred to as “CRO”), acting in own name and for AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden (hereinafter referred to as “Sponsor”), pursuant to suitable delegation letter conferred on 12 November 2020</p>
<p>di seguito per brevità denominati/e singolarmente/collettivamente “la Parte/le Parti”</p>	<p>hereinafter referred to as “the Party/Parties” for the sake of brevity</p>



Premesso che:	Whereas:
<p>- è interesse del Promotore effettuare la sperimentazione clinica dal titolo: “Studio di fase IIb randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo volto a valutare l’efficacia, la sicurezza e la tollerabilità del trattamento orale a base di AZD9977 e dapagliflozin in pazienti affetti da insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) al di sotto del 55% e malattia renale cronica” (di seguito “Sperimentazione”), avente ad oggetto il Protocollo D6402C00001 versione n. 2.0 del 6 ottobre 2020 e suoi successivi emendamenti debitamente approvati (di seguito “Protocollo”), codice EudraCT n. 2020-003126-23 presso l’Ente, 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 e U.T.I.C. (di seguito “Centro di sperimentazione”);</p>	<p>- the Sponsor is interested in conducting the clinical trial entitled: “A Phase 2b, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi Centre Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Oral AZD9977 and Dapagliflozin Treatment in Patients with Heart Failure with Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) Below 55% and Chronic Kidney Disease “ (hereinafter the “Trial”), in relation to Protocol D6402C00001 version No. 2.0 of 6 October 2020 and its subsequent duly approved amendments (hereinafter “Protocol”), EudraCT code No. 2020-003126-23 at the Institution, under the responsibility of Prof. Paolo Calabrò, as Scientific Manager of the trial subject to this Agreement (hereinafter the “Principal Investigator”), at “U.O.C. Cardiologia Clinica a Direzione Universitaria e U.T.I.C.” (hereinafter the “Trial Site”);</p>
<p>- il Promotore/CRO individua quale proprio referente scientifico per la parte di propria competenza il Dott. John Hyland. Il Promotore può modificare il referente scientifico per la parte di propria competenza con notifica scritta all’Ente;</p>	<p>- the Sponsor/CRO identifies Dr. John Hyland as its own scientific contact person for the aspects under its responsibility. The Sponsor may change the technical-scientific contact person for the aspects under its responsibility with a written notification to the Institution;</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 Site has the technical and , scientific expertise for the trial and is suitable for conducting the trial in compliance with current legislation;</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</p>	<p>- the Investigator and co-investigators performing any part of the Trial under the supervision of the Investigator (hereinafter “Sub-Investigators”) are eligible to conduct the Trial in compliance with applicable legislation, know the Protocol and the good clinical practice regulations and possess the necessary and regulatory and legislative requirements, including compliance with current legislation</p>

A.O.R.N.  
SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO  
CASERTA

COMITATO ETICO CAMPANIA NORD

Referente Qualificato dr. Tommaso Sgueglia





necessari, compreso il rispetto della normativa vigente riguardante il conflitto di interessi, fatti salvi i rapporti di carattere tecnico scientifico, come specificato nel punto successivo punto 3.4;	regarding the conflicts of interest, without prejudice to any relations of a technical or scientific nature, as specified in point 3.4 below,
- salvo quanto eventualmente, successivamente, diversamente concordato per iscritto dalle Parti, l'Ente dovrà condurre la Sperimentazione esclusivamente presso le proprie strutture;	- unless agreed otherwise, subsequently, in writing between the Parties, the Institution shall conduct the Trial exclusively at its facilities;
- l'Ente, pur essendo dotato di apparecchiature idonee all'esecuzione della Sperimentazione, riceve in comodato d'uso gratuito dal Promotore, ai sensi e per gli effetti del Codice Civile, le attrezzature e/o i beni fondamentali per il buon esito della Sperimentazione, elencate all'art. 5 del presente Contratto;	- the Institution, although possessing the suitable instruments for conducting the Trial, receives under a free loan for use from the Sponsor, pursuant to and in accordance with the Civil Code, the essential instruments and/or goods for the successful outcome of the Trial, listed in Art. 5 of this Agreement;
- il Promotore/CRO ha presentato ad AIFA (di seguito "Autorità Competente"), in virtù del 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;	- the Sponsor/CRO has submitted to AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco [Italian Medicines Agency]) (hereinafter the "Competent Authority"), pursuant to D.L. (Decreto Legge [Decree Law]) No. 158 of 13 September 2012 ("Balduzzi Decree"), converted with L. (Legge [Law]) No. 189 of 08 November 2012, as required by legislation, the application for authorization to conduct the Trial;
- ai sensi dell'art. 7 del D. Lgs. n. 211 del 24 giugno 2003, in data 12.04.2021 (seduta 8 aprile 2021), il Promotore/CRO ha ottenuto il Parere Unico favorevole all'effettuazione della Sperimentazione da parte del Comitato Etico "Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli", Comitato Etico Coordinatore della Sperimentazione per l'Italia e il Comitato Etico competente ha espresso parere favorevole alla conduzione della Sperimentazione, accettando il Parere Unico favorevole di cui sopra in data 14.07.2021;	- pursuant to Art. 7 of D. Lgs. (Decreto Legislativo [Legislative Decree]) No. 211 of 24 June 2003, on 12.04.2021 (meeting of 8 April 2021, the Sponsor/CRO obtained the favorable Single Opinion to conduct the Trial from the Ethics Committee "Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli", Coordinating Ethics Committee of the Trial for Italy and the competent Ethics Committee expressed a favorable opinion for the conduct of the Trial, accepting the favorable Single Opinion mentioned above on 14.07.2021;
- ai sensi del D.M. del 14 luglio 2009, il Promotore ha stipulato la polizza	- pursuant to the D.M. (Decreto Ministeriale [Ministerial Decree]) of 14 July 2009, the



assicurativa come meglio precisato al successivo art.8 del presente Contratto.	Sponsor has taken out the insurance policy as better specified in Art. 8 of this Agreement.
Tutto ciò premesso, tra le Parti si conviene e si stipula quanto segue:	Now, therefore, the Parties hereby agree and stipulate 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 Exhibits, including the budget (Exhibit A) and the glossary relating to personal data protection (Exhibit B), form an integral and substantive part of this Agreement.
<b>Art. 2 - Oggetto</b>	<b>Art. 2 - Scope</b>
2.1 Il Promotore/CRO 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/CRO entrusts the Institution with the conduct of the Trial under the conditions set forth in this Agreement, in accordance with the Protocol, with any subsequent amendments, as well as with the changes to this Agreement/budget deriving from these and formalized by means of the necessary deeds of amendment signed in a timely manner.
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 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.	2.2 The Trial must be conducted in strict compliance with the current version of the Protocol, accepted by the Principal Investigator and approved by the Ethics Committee and the Competent Authority, in compliance with current legislation on clinical trials on medicinal products and with the ethical and deontological principles on which the medical activities of professionals in various capacities are based.
2.3 La Sperimentazione deve essere altresì condotta in conformità ai principi contenuti	2.3 The Trial must also be conducted in compliance with the principles set out in the



<p>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>Convention on Human Rights and Biomedicine, the updated version of the Declaration of Helsinki, in the current Good Clinical Practice regulations, and in compliance with applicable laws on transparency and prevention of corruption and the protection of personal data in compliance with current legislation.</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 In signing this Agreement, the Parties represent that they are familiar with and accept the provisions of the legislation referenced above.</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 Principal Investigator, in having an obligation to protect the health of patients, may adopt urgent and appropriate measures to protect the safety of patients when the circumstances arise, such as the temporary suspension of the study (discontinuation of treatment for patients already involved in the trial, or discontinuation of the inclusion of new subjects), also in the absence of the necessary approvals of the Ethics Committee and Competent Authority, notwithstanding the obligation of the Sponsor to immediately inform the Ethics Committee and Competent Authority, as well as the study participants, of any new events, the measures undertaken and the provisions schedule to be adopted, thus promptly completing the procedures set out by current legislation.</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 3_soggetti, con il limite del numero massimo di 540 pazienti candidabili alla Sperimentazione a livello globale e dei termini previsti dal Promotore.</p>	<p>Since the Trial foresees the competitive enrollment of patients, the Institution is expected to include approximately 3 subjects, with a limit of the maximum number of 540 patients eligible for the Trial worldwide and with the terms set forth by the Sponsor.</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</p>	<p>The envisaged inclusion period is subject to change based on its ongoing progress also on an international level. Upon reaching the total number of patients foreseen for the entire Trial, the enrollment of additional</p>



<p>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>patients will be automatically closed, regardless of the number of patients included at the Institution, except for patients who have already given their consent to participate in the Trial, unless they withdraw their consent. The Sponsor will give the Institution adequate and prompt notice.</p>
<p>2.7 L'Ente e il Promotore conserveranno la documentazione inerente la Sperimentazione (fascicolo permanente "trial master file") 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 sette 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 Institution and Sponsor will retain the documentation relating to the Trial (permanent "trial master file" dossier) for the time period set out in the specifications indicated by current legislation. The Institution undertakes, on the date of this document, to retain the documentation for a period of seven years (or for a longer period, if this is required by other applicable regulations or by a financial agreement between the Institution and the Sponsor). The Sponsor is obliged to inform the Trial Site of the expiry of the end of the retention obligation (<i>only if required</i>). At the request of the Sponsor, after the expiry of the aforementioned term, the Parties may agree on the conditions of an additional retention 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 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</p>	<p>2.8 The Institution and the Sponsor, each within its own sphere of competence, shall also retain the aforementioned documentation by adopting methods for scanning (or dematerializing) documents. Whether or not the archiving of the documentation pertaining to the Trial involves personal data (of particular nature or not), according to the definitions of Regulation (EU) No. 679/2016, the Institution and the Sponsor shall adopt all the physical and technical measures referred to in Art. 32 of the cited Regulation (EU) No. 679/2016 and carry out any safety checks provided for by ISO 27001 and its subsequent amendments, to protect data, information and documents (both printed and digital). The adopted storage system must not only ensure the integrity of the data as well as of the information and the printed and digital documents, but also their future legibility for the entire period required</p>

A.O.R.N.

SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO  
CASERTA

COMITATO ETICO CAMPANIA NORD

Il Referente Qualificato dr. Tommaso Sguedi



<p>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>by the storage obligation. To fulfill this obligation, both the Sponsor and the Institution may use external subjects who handle this storage 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, Institution and Principal Investigator must comply with the directives, indications, instructions and recommendations given by the Ethics Committee and 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/CRO 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 assisted in the conduct of the Trial by healthcare and non-healthcare staff, as well as any co-investigators appointed by the Institution, designated by him/her and operating under his/her responsibility for the aspects relating to this Trial, who are qualified to conduct the Trial, who have received the prior adequate training required by current legislation, by the Sponsor/CRO and who have indicated their willingness to participate in the Trial (hereinafter Co-Investigators). Notwithstanding the above, medical and non-medical staff whom - in the context of the Trial - perform their own institutional activities (e.g. hospital pharmacists who prepare investigational medicinal products) do not fall under the definition of 'Investigators'.</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 holds all responsibilities and obligations imposed on this role by current legislation on clinical trials on medicinal products.</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 dovesse avanzare in relazione alla Sperimentazione.</p>	<p>3.3 This Agreement is stipulated between the Sponsor/CRO and the Institution. The Sponsor/CRO is extraneous to the existing relationships between the Institution, the Principal Investigator and Co-Investigators, and is, therefore, held harmless against any claim that may be asserted by Institution staff involved in the study in relation to the Trial.</p>
<p>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.</p>	<p>3.4 In relation to the Trial referred to in this Agreement, the Principal Investigator and Co-Investigators are prohibited from receiving, directly or indirectly, any consideration from the Sponsor/CRO or from having contact or maintaining relationships with the Sponsor/CRO of any kind that are not of a technical and scientific nature.</p>
<p>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/CRO 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. 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.</p>	<p>3.5 Should the relationship between the Principal Investigator and Institution be terminated for any reason, the Institution shall inform the Sponsor/CRO promptly and in writing, and shall indicate the name of his or her replacement. The named replacement shall be subject to approval by the Sponsor/CRO and competent Ethics Committee. The Institution warrants that the new Principal Investigator possesses the appropriate requirements to continue said Trial, accepts the terms and conditions of this Agreement, and agrees to comply with the Protocol in the performance of the Trial. Pending approval of the substantial amendment regarding the change of Principal Investigator, the investigator indicated by the Sponsor warrants the necessary trial activity. If the Sponsor/CRO does not wish to accept the replacement proposed by the Institution or if the Institution does not propose a replacement, the Sponsor/CRO may withdraw from this Agreement in accordance with the provisions of Art. 7.</p>
<p>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</p>	<p>3.6 Before starting the Trial, the Principal Investigator must obtain the informed consent of the patient or his/her legal representative, in compliance with the provisions of current legislation on clinical trials, as well as pursuant to and in accordance with Regulation (EU)</p>



<p>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).</p>	<p>2016/679 and related Italian regulation of implementation (D.Lgs. No. 196 of 30 June 2003, as amended by D.Lgs. No. 101 of 10 August 2018).</p>
<p>Deve essere prestato anche il consenso al trattamento dei dati personali ai sensi e per gli 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>Consent to the processing of personal data must also be given pursuant to and in accordance with current national and EU legislation regarding the protection of personal data and its subsequent amendments, as subsequently set out in Art. 11.</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 must provide information to the Sponsor/CRO and the Ethics Committee regarding the progress of the Trial and promptly inform the Sponsor/CRO of the occurrence of any serious adverse events, subject to any Ethics Committee reporting obligations, provided for by current legislation, and in addition to any other relevant clinical information for the conduct of the study indicated in the Protocol (such as pregnancy) directly or indirectly related to the conduct of the Trial, in accordance with the provisions of the Trial Protocol, the Good Clinical Practice guidelines and the applicable legislation on pharmacovigilance and clinical trials of medicinal products.</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 Institution shall ensure that the Principal Investigator also undertakes to guarantee the conduct of the Trial according to 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 must deliver all Case Report Forms (CRFs), correctly completed in accordance with the terms and methods set forth in the Trial Protocol and applicable legislation, in hard copy or electronic format, and in any case pursuant to the timings established by the GCP, within the terms set forth 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 also undertakes to resolve queries generated by the Sponsor/CRO within the terms established by 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 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.</p>	<p>3.8.3 To ensure that the data recorded in the Case Report Forms corresponds to the data contained in the source documents (e.g. medical records), the Institution and Principal Investigator shall allow direct access to the source data during the monitoring visits and during any audits of the Sponsor/CRO and inspections by the Competent Authorities, including remote methods, provided this does not breach any confidentiality and privacy protection regulations.</p>
<p>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 dell'Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale "Sant'Anna e San Sebastiano" da parte del personale del Promotore/CRO e da parte dell'Autorità Competente, attività effettuate per garantire la regolare esecuzione della Sperimentazione.</p>	<p>3.8.4 The Institution and the Principal Investigator, informed with due notice, must allow the correct conduct of the monitoring and auditing activity at the Trial Site of the Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale "Sant'Anna e San Sebastiano" by the staff of the Sponsor/CRO and by the Competent Authority, activities performed to ensure the proper conduct of the Trial.</p>
<p>3.9 L'Ente avviserà tempestivamente il Promotore qualora un'Autorità Competente comunichi all'Ente un avviso di ispezione/<i>audit</i> 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/<i>audit</i>.</p>	<p>3.9 The Institution will promptly notify the Sponsor if a Competent Authority informs the Institution of an inspection/<i>audit</i> notice relating to the Trial and, if not expressly denied by the Competent Authority, the Institution will authorize the Sponsor to participate, while sending at the same time to the Sponsor any written communication received and/or transmitted for the purposes or as a result of the inspection/<i>audit</i>.</p>
<p>3.10 Tali attività non devono però pregiudicare in alcun modo lo svolgimento dell'ordinaria attività istituzionale dell'Ente.</p>	<p>3.10 These activities must not, however, in any way prejudice the carrying out of the ordinary institutional activities of the Institution.</p>



<p>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 2019 n. 52.</p>	<p>3.11 The Institution or Sponsor guarantees that the biological samples (blood, urine, saliva, etc.) of the patients involved in the Trial under this Agreement will be used exclusively for the Trial subject to this Agreement, according to the provisions of the Protocol and current legislation. Any storage and subsequent use thereof is bound by the acquisition of the specific informed consent of the patient (or of the parent/legal guardian), by the favorable opinion of the Ethics Committee, within the limits and with the guarantees provided for by current regulations and the guidelines referred to in Art. 1 of D. Lgs. No. 52 of 14 May 2019.</p>
<p><b>Art. 4 - Medicinali Sperimentali e Materiali</b></p>	<p><b>Art. 4 - Investigational Medicinal Products and Materials</b></p>
<p>4.1 Il Promotore si impegna a fornire gratuitamente all'Ente, per tutta la durata della Sperimentazione e nelle quantità necessarie e sufficienti all'esecuzione della Sperimentazione, i prodotti farmaceutici oggetto della Sperimentazione (AZD9977 e dapagliflozin) 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>4.1 The Sponsor undertakes to provide to the Institution free of charge, for the entire duration of the Trial and in the quantities necessary and sufficient to conduct the Trial, the pharmaceutical products that are the subject of the Trial (AZD9977 and dapagliflozin) and to provide free of charge the other medicinal products required by the Protocol in compliance with D.M. of 21 December 2007, Annex 1, point 3 Table I, including the medicinal products to be used in association or in combination, whenever the purpose of the study is precisely that association or combination (hereinafter "Investigational Medicinal Products") as well as to provide all other materials necessary to conduct the Trial (hereinafter "Materials"). The quantities of Investigational Medicinal Products must be adequate for the number of cases treated.</p>
<p>4.2 Il Promotore si impegna a rendere disponibile il farmaco oggetto della Sperimentazione clinica al termine della sperimentazione, oltre il periodo di osservazione, per i pazienti che abbiano ottenuto una risposta clinica favorevole per i quali si ritenga opportuno, in base al giudizio</p>	<p>4.2 The Sponsor undertakes to make the medicinal product under the Clinical Trial available at the end of the trial, beyond the observation period, for patients who have achieved a favorable clinical response and for whom it is deemed appropriate, based on clinical judgment, to continue until the drug is</p>



<p>clinico, proseguire fino a quando il farmaco non sarà reso disponibile tramite gli ordinari canali di dispensazione, in modo da garantire la continuità terapeutica.</p>	<p>made available through the ordinary dispensing channels, in order to guarantee therapeutic continuity.</p>
<p>4.3 I Medicinali Sperimentali devono essere inviati dal Promotore/CRO 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 Investigational Medicinal Products must be sent by the Sponsor/CRO to the Institution's Pharmacy, which will arrange for their registration, appropriate storage and delivery to the Principal Investigator, as required by the Protocol and current legislation.</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 Investigational Medicinal Products must be accompanied by an adequate shipping document addressed to the Pharmacy, with a description of the type of medicinal product, its quantity, preparation batch, storage requirements, expiry and references to the Trial (protocol code, Principal Investigator and relevant Trial Site).</p>
<p>4.5 L'Ente e lo Sperimentatore principale devono utilizzare i Medicinali Sperimentali e i Materiali forniti dal Promotore esclusivamente nell'ambito 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.</p>	<p>4.5 The Institution and Principal Investigator must use the Investigational Medicinal Products and Materials provided by the Sponsor solely in the context of and for the conduct of the Trial. The Institution may not transfer or assign the Investigational Medicinal Products provided by the Sponsor under this Agreement to third parties.</p>
<p>4.6</p>	<p>4.6</p>
<p>(a) <i>(In caso di ritiro dei medicinali dal Promotore)</i></p>	<p>(a) <i>(In case of collection of medicinal products by the Sponsor)</i></p>
<p>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.</p>	<p>Expired or otherwise unusable Investigational Medicinal Products, or any products unused at the end of the Trial, will be collected in full by the Sponsor (or its designee) and subsequently disposed of at its own expense.</p>



Art. 5 - Comodato d'uso	Art. 5 - Free Loan for Use
<p>5.1 Il Promotore concede in comodato d'uso gratuito all'Ente, che accetta ai sensi e per gli effetti degli artt. 1803 e ss c.c., lo/gli Strumento/i meglio descritti in appresso, unitamente al pertinente materiale d'uso (di seguito cumulativamente lo "Strumento")</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Per il centro sperimentale: Elettrocardiografo GE Healthcare MAC 2000 e accessori fornito da ERT - valore commerciale circa 1088 Euro</li> <li>• Per il centro sperimentale: Dispositivo per spettroscopia a bioimpedenza (ImpediMed) sistema SOZO – valore commerciale circa 1580 Euro con tablet Samsung Galaxy e accessori – valore commerciale circa 260 Euro</li> <li>• Per i pazienti: Apparecchio ambulatoriale per la misurazione della pressione sanguigna e accessori. Spacelabs Healthcare Modello 90217A - valore commerciale circa 810 Euro. Fornito da ERT.</li> <li>• Per il centro sperimentale: Computer portatile Dell 3500 e accessori da utilizzare con Spacelabs Healthcare Modello 90217A - valore commerciale circa 512 Euro. Fornito da ERT.</li> <li>• Verrà fornito solo allo staff del centro un iPad A1954 (ePRO) con SIM card – Patient-Reported Outcomes (KCCQ; KDQOL-36; PGIS-HF) - valore commerciale circa 339 Euro - il questionario sarà completato dal paziente ad ogni visita al centro</li> </ul> <p><u>Strumenti per il paziente per il monitoraggio a casa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rilevatore di attività da polso (Smart watch): Orologio Apple Serie 5 A2092/A2093, Consumer Grade – valore commerciale circa 338,37 Euro</li> <li>• Materassino per il monitoraggio del sonno Withings, Consumer Grade – valore commerciale circa Euro 72</li> <li>• Iphone per l'utilizzo dell'applicazione di studio AZ Miracle valore commerciale circa Euro 445</li> </ul>	<p>5.1 The Sponsor hereby grants under a free loan for use to the Institution, which accepts pursuant to and in accordance with Art. 1803 et seq. of the Italian Civil Code, the Instrument(s) described below in more detail, together with the relevant consumables (hereinafter the "Instrument"):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• For Trial Site: Electrocardiograph MAC 2000 GE Healthcare and accessories provided by ERT – commercial value around 1088 Euros.</li> <li>• For Trial Site: device for Bioimpedance Spectroscopy (ImpediMed) SOZO® System – commercial value around 1580 Euros with Samsung Galaxy Tablet and accessories – commercial value around 260 Euros</li> <li>• For the patients: Ambulatory Blood Pressure monitor device and accessories. Spacelabs Healthcare Model 90217A – commercial value around 810 Euros. Supplied by ERT.</li> <li>• For Trial Site: Laptop Dell 3500 and accessories to be used with Spacelabs Healthcare Model 90217A – commercial value around 512 Euros. Supplied by ERT.</li> <li>• Trial Site staff only will be supplied with an iPad A1954 (ePRO) with SIM card – Patient-Reported Outcomes (KCCQ; KDQOL-36; PGIS-HF) - commercial value around 339 Euros – the questionnaire to be completed by the subject at each site visit.</li> </ul> <p><u>Home-based monitoring devices for patients:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wrist-worn activity tracker (Smart watch): Apple Watch Series 5 A2092/A2093 – Consumer Grade commercial value around 338,37 Euros</li> <li>• Withings Sleep Analyser – Consumer Grade commercial value around 72 Euros</li> <li>• iPhone to use the study application AZ Miracle – commercial value around 445 Euros</li> </ul> <p style="text-align: right;">A.O.R.N. SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO CASERTA COMITATO ETICO CAMPANIA NORD Il Referente Qualificato Dr. Tommaso Sguero</p>



<ul style="list-style-type: none"> <li>• Per il centro sperimentale: Termometro di Min-Max, fornito da VWR, Modello Big digit memory thermometers, Traceable® del valore commerciale di circa 40 Euro</li> </ul> <p>La proprietà dello Strumento, come per legge, non viene trasferita all'Ente. Gli effetti del presente comodato decorreranno dalla data di consegna dello/gli Strumento/i e cesseranno al termine della Sperimentazione, quando lo/gli Strumento/i dovrà/anno essere restituito/i al Promotore senza costi a carico dell'Ente.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• For Trial Site: Min-Max Thermometer, supplied by VWR, Model Big digit memory thermometers, Traceable® commercial value of approximately 40 Euros</li> </ul> <p>The ownership of the Instrument, as per law, will not be transferred to the Institution. This free loan for use shall take effect on the date the Instrument(s) is/are delivered until the end of the Trial, when the Instrument(s) must be returned to the Sponsor without additional expense to the Institution.</p>
<p>Le Parti concordano altresì che gli eventuali ulteriori Strumenti ritenuti necessari alla conduzione dello studio nel corso della Sperimentazione, qualora ne ricorrano le caratteristiche e le condizioni, saranno concessi in comodato d'uso gratuito secondo la disciplina di cui al presente Contratto. L'Ente e il Promotore procederanno con una convenzione specifica ovvero con un addendum/emendamento al Contratto, sul comodato qualora gli Strumenti vengano forniti dopo la stipula del presente Contratto.</p>	<p>The Parties also agree that any additional Instruments deemed necessary for the conduct of the study during the Trial, if the characteristics and conditions of the same are met, shall be granted on a free loan for use basis according to the provisions of this Agreement. The Institution and Sponsor will proceed with a specific agreement or an addendum/amendment to the Agreement, in relation to the free loan for use if the Instruments are provided after the execution of this Agreement.</p>
<p>5.2 Lo/Gli Strumento/i in questione deve/sono essere munito/i di dichiarazione di conformità alle normative e direttive europee. Lo/Gli Strumento/i in questione verranno sottoposti a collaudo di accettazione da parte dei tecnici incaricati dell'Ente, alla presenza di un delegato del Promotore, previ accordi, per le verifiche di corretta installazione e funzionalità e rispetto della normativa vigente. Al momento della consegna dei materiali forniti in comodato d'uso dal Promotore all'Ente, viene redatta idonea documentazione attestante la consegna.</p>	<p>5.2 The Instrument(s) in question must be accompanied by a declaration of compliance with European regulations and directives. The Instrument(s) in question will be subjected to incoming testing by the appointed technicians of the Institution, with the presence of a Sponsor's delegate, pursuant to prior agreements, to verify the correct installation and function and compliance with current legislation. At the time of delivery of the materials provided under free loan for use from the Sponsor to the Institution, suitable documentation certifying its delivery will be drafted.</p>
<p>5.3 Il Promotore si fa carico del trasporto e dell'installazione dello Strumento/i e si impegna a fornire, a propria cura e spese, l'assistenza tecnica necessaria per il suo funzionamento nonché eventuale materiale di consumo per il suo utilizzo, senza costi per l'Ente.</p>	<p>5.3 The Sponsor shall be responsible for the transportation and installation of the Instrument(s) and undertakes to provide, at its own care and expense, the technical assistance necessary for its operation as well as any consumables for its use, at no additional cost to the Institution.</p>



<p>5.4 Secondo quanto previsto nel manuale tecnico dello Strumento, il Promotore svolgerà, a sua cura e spese, in collaborazione con lo Sperimentatore, tutti gli interventi tecnici necessari per il buon funzionamento dell'Apparecchiatura, quali controlli di qualità, tarature e verifiche di sicurezza periodica. In caso di disfunzione o guasto dello Strumento, tempestivamente comunicati dallo Sperimentatore, il Promotore procederà, direttamente o tramite personale specializzato, alla manutenzione correttiva o riparazione o sostituzione con analogo Strumento.</p>	<p>5.4 In accordance with the instructions given in the Instrument's technical manual, the Sponsor shall be responsible for, and shall bear the costs of, all technical interventions required to ensure that the Instrument is in good working order, such as quality controls, calibration and periodic safety checks, in accordance with the Investigator. In the event of a malfunction or breakdown of the Instrument, promptly communicated by the Investigator, the Sponsor shall proceed directly or via specialized staff, to perform corrective maintenance or repair procedures for the instrument or shall replace it with a similar piece of Instrument.</p>
<p>5.5 Il Promotore dichiara che il bene è coperto da polizza assicurativa per incendio e responsabilità civile.</p>	<p>5.5 Furthermore, the Sponsor declares that the instrument is covered by a fire and civil liability insurance policy.</p>
<p>5.6 Lo/gli Strumento/i sarà/anno utilizzato/i dal personale dell'Ente e/o dai pazienti e ai soli ed esclusivi fini della Sperimentazione oggetto del presente Contratto, conformemente a quanto previsto nel Protocollo. L'Ente si obbliga a custodire e conservare lo/gli Strumento/i in maniera appropriata e con la cura necessaria, a non destinarlo/li a un uso diverso da quello sopra previsto, a non cedere neppure temporaneamente l'uso dello/gli Strumento/i a terzi, né a titolo gratuito né a titolo oneroso, e a restituire lo/gli Strumento/i al Promotore nello stato in cui gli è/sono stato/i consegnato/i, salvo il normale deterioramento per l'effetto dell'uso.</p>	<p>5.6 The Instrument(s) shall be used by the staff of the Institution and/or by the patients and for the sole and exclusive purposes of the Trial subject of this Agreement, in compliance with the provisions of the Protocol. The Institution undertakes to safeguard and preserve the Instrument(s) with the necessary diligence and care, to not use it/them for any purpose other than as specified above, to not assign, even temporarily, the use of the Instrument(s) to third parties, either free of charge or against a fee, and to return the Instrument(s) to the Sponsor in the condition in which it/they was/were delivered, except for normal wear and tear.</p>
<p>5.7 Il Promotore si riserva il diritto di richiedere l'immediata restituzione dello/gli Strumento/i qualora lo/gli stesso/i venga/no utilizzato/i in maniera impropria o comunque in modo difforme dalle previsioni di cui al presente Contratto. Il Promotore è responsabile per ogni eventuale danno che dovesse derivare a persone o cose in relazione all'uso dell'apparecchiatura in oggetto se dovuto a vizio della stessa.</p>	<p>5.7 The Sponsor reserves the right to demand the immediate return of the Instrument(s) if it/they is/are used improperly or in a manner inconsistent with the provisions of this Agreement. The Sponsor is responsible for any damage that may be caused to persons or items in relation to the use of the instrument in question if due to a malfunction of the same.</p>
<p>5.8 In caso di furto o perdita o smarrimento dello/gli Strumento/i, l'Ente provvederà tempestivamente dalla conoscenza dell'evento,</p>	<p>5.8 In the event of theft or loss of the Instrument(s), the Institution shall promptly report the event, by filing a formal report to the</p>



<p>alla presentazione di formale denuncia alla competente pubblica autorità con comunicazione dell'accaduto al Promotore nello stesso termine. In tutti gli altri casi di danneggiamento o distruzione, l'Ente dovrà darne comunicazione al Promotore tempestivamente dalla conoscenza dell'evento. L'eventuale utilizzo fraudolento o comunque non autorizzato dovrà essere segnalato immediatamente dallo Sperimentatore principale al Promotore.</p>	<p>competent public authority, with notification of the event to the Sponsor in the same term. In all other cases of damage or destruction, the Institution shall promptly inform the Sponsor after learning of the event. Any fraudulent or otherwise unauthorized use must be communicated immediately by the Principal Investigator to the Sponsor.</p>
<p>In caso di danneggiamento irreparabile o furto dello/gli Strumento/i, il Promotore provvederà alla sostituzione dello stesso/degli stessi, senza costi per l'Ente, salvo che il fatto derivi da dolo dell'Ente.</p>	<p>In the event of irreparable damage or theft of the Instrument(s), the Sponsor shall replace the same, without cost to the Institution, unless this was caused by the Institution's willful misconduct.</p>
<p>5.9 Resta inteso che per quanto attiene agli Strumenti che saranno direttamente maneggiati o gestiti dai pazienti/genitori/tutori legali (es. diari elettronici), il Promotore riconosce che l'Ente è sollevato da responsabilità derivanti da manomissione, danneggiamento o furto degli stessi Strumenti imputabili ai pazienti/genitori/tutori legali. In caso di guasto e/o smarrimento da parte del soggetto che partecipa allo studio, il Promotore provvederà a proprie spese alla sostituzione dell'attrezzatura; l'Ente si farà carico della consegna dell'attrezzatura al destinatario, compresa la registrazione e la consegna delle istruzioni del Promotore, nonché del ritiro al momento dell'uscita, per qualsiasi ragione avvenuta, del soggetto dallo studio; l'Ente si farà inoltre carico di informare tempestivamente il Promotore per qualunque mancata restituzione dell'attrezzatura da parte del soggetto che partecipa allo studio.</p>	<p>5.9 It is understood that with regard to the Instruments that will be directly handled or managed by patients/parents/legal guardians (e.g. electronic diaries), the Sponsor acknowledges that the Institution is relieved from liability arising from the tampering, damage or theft of the same Instruments attributable to patients/parents/legal guardians. In the event of malfunction and/or loss by the subject participating in the study, the Sponsor shall arrange at its own expense for the replacement of the instrument; the Institution will be responsible for delivering the instrument to the recipient, including recording and dissemination of the Sponsor's instructions, as well as the collection at the time of the subject's departure, for any reason, from the study; the Institution will also be responsible for promptly informing the Sponsor of any failure to return the instrument by the subject participating in the study.</p>
<p>5.10 L'autorizzazione alla concessione in comodato d'uso gratuito dello/gli Strumento/i è stata rilasciata dall'Ente a seguito delle e secondo le proprie procedure interne.</p>	<p>5.10 The authorization of the free loan for use of the Instrument(s) will be/was issued by the Institution following, and in accordance with, its own internal procedures.</p>



Art. 6 - Corrispettivo	Art. 6 – Consideration
<p>6.1 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 € 8.205,13 + IVA per paziente e complessivi € 24.615,39 + IVA per n. 3 pazienti, come meglio dettagliato nel Budget qui allegato (Allegato "A" parte 1).</p>	<p>6.1 The fee agreed for an eligible, evaluable and completed patient according to the Protocol and for which the related CRF/eCRF has been validly completed, including all expenses incurred by the Institution for the performance of this Trial and the costs to compensate all activities connected thereto, is equal to € 8.205,13 + VAT per patient and (total € 24.615,39 + VAT for no. 3 patients), as better detailed in the Budget attached hereto (Exhibit "A" part 1).</p>
<p>6.2 Il Promotore/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.</p>	<p>6.2 The Sponsor/CRO undertakes to pay the amounts due pursuant to this Article based on the adequate fee schedule/supporting financial statement, agreed between the Parties.</p>
<p>Il pagamento del compenso di cui sopra verrà effettuato con la cadenza indicata nel Budget (Allegato</p>	<p>Payment of the above fee will be made at the rate indicated in the Budget (Exhibit</p>
<p>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.</p>	<p>A) based on the number of patients enrolled in the relative period, the treatments they have undertaken in accordance with the Protocol and in the presence of the relative CRF/eCRFs duly completed and considered valid by the Sponsor/CRO based on the activities undertaken.</p>
<p>6.3</p>	<p>6.3</p>
<p>(a) <i>(Nel caso in cui gli esami vengano eseguiti da un Centro esterno all'Ente)</i></p>	<p>(a) <i>(In the event the tests are performed by a Site external to the Institution)</i></p>
<p>Alcuni 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.</p>	<p>Some of the laboratory/diagnostic tests indicated in Exhibit A, required by the Protocol, as approved by the Ethics Committee, will not in any way be payable by the Institution as they are performed centrally.</p>
<p><i>Oppure</i></p>	<p><i>Or</i></p>
<p>(b) <i>(Nel caso in cui gli esami vengano eseguiti presso l'Ente)</i></p>	<p>(b) <i>(In case the tests are performed at the Institution)</i></p>



<p>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 /CRO in aggiunta al corrispettivo pattuito per paziente eleggibile.</p>	<p>All laboratory/diagnostic tests and any other additional services/activities not included in the agreed upon fee per eligible patient, requested by the Sponsor, as approved by the Ethics Committee and the Competent Authority and as detailed in Exhibit A (part 2), will be reimbursed and invoiced by the Sponsor/CRO in addition to the agreed upon fee per eligible patient.</p>
<p>6.4 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.</p>	<p>6.4 The Institution shall not receive any compensation for unevaluable patients due to non-compliance with the Protocol, breach of the Good Clinical Practice regulations or failure to comply with the current legislation on clinical trials on medicinal products. The Institution will not be entitled to any fees for patients enrolled after notification of the discontinuation and/or conclusion of the Trial by the Sponsor/CRO or in addition to the maximum number of subjects to be included pursuant to this Agreement, where not agreed with the Sponsor.</p>
<p>6.5 Il Promotore/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.</p>	<p>6.5 However, the Sponsor/CRO shall also reimburse the Institution for all additional costs resulting from medical/diagnostic activities, including hospital stays, not scheduled in the Protocol or subsequent amendments thereto and not already covered by the amounts listed above, if such activities become essential for the correct clinical management of the trial patient. This reimbursement will only be made on the condition that these activities and the relative costs were promptly communicated, justified and documented in writing to the Sponsor/CRO and approved in writing by the same, notwithstanding communication of personal data in encrypted form.</p>
<p>6.6 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 Contratto, prevedendo l'adeguato aumento del Budget qui allegato.</p>	<p>6.6 If, during the conduct of the Trial, it becomes necessary to increase the financial support for the Institution, the Sponsor/CRO may draw up an addendum/amendment to this Agreement providing for an appropriate increase of the attached Budget.</p>



<p>6.7 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).</p>	<p>6.7 In accordance with the 2018 Budget Law (paragraph 909), which foresees the obligation of electronic invoicing for the assignment of goods and the provision of services including amongst private parties, the Institution will issue invoices in XML (Extensible Markup Language) format and transmitted via the Sistema di Interscambio [Italian Invoice Interchange System] (SDI).</p>
<p>Lo Sponsor/CRO comunica i dati necessari per l'emissione della fattura elettronica:</p> <p><b>Preferibilmente</b> Le fatture potranno essere inviate via e-mail all'indirizzo: PIILPayablesInvoices@parexel.com</p> <p>PAREXEL International (IRL) Limited One Kilmainham Square Inchicore Road Kilmainham Dublino 8 Irlanda Attention: Investigator Payment Office</p>	<p>The Sponsor/CRO communicates the data necessary for the issuance of the electronic invoice:</p> <p><b>Preferred</b> Invoices may be e-mailed to: PIILPayablesInvoices@parexel.com</p> <p>PAREXEL International (IRL) Limited One Kilmainham Square Inchicore Road Kilmainham Dublin 8 Ireland Attention: Investigator Payment Office</p>
<p>P.IVA IE 3249971HH</p>	<p>VAT Registration No. IE 3249971HH</p>
<p>6.8 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/CRO sia tenuto, né l'Ente né lo Sperimentatore principale chiederanno altri rimborsi o corrispettivi ad altri soggetti.</p>	<p>6.8 The payments made for the services performed by the Institution (i) represent the fair market value of said services, adjusted to the applicable fee at the Institution, (ii) have been negotiated under normal market conditions and (iii) have not been defined based on the volume or value of prescriptions or in any case in reference to such prescriptions or other economic activities that are generated between the Parties. In view of the activities carried out or the costs incurred, which the Sponsor/CRO is required to pay, neither the Institution nor the Principal Investigator shall request other refunds or fees from other subjects.</p>
<p>Tutti i costi relativi a voci non specificate nell'Allegato A non verranno rimborsati.</p>	<p>All costs related to items not specified in Exhibit A will not be reimbursed.</p>



<b>Art. 7 - Durata, Recesso e Risoluzione</b>	<b>Art. 7 – Duration, Withdrawal and Termination</b>
<p>7.1 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. Fermo restando quanto sopra, il presente Contratto produrrà i suoi effetti a seguito del rilascio di formale autorizzazione da parte dell’Autorità Competente.</p>	<p>7.1 This Agreement shall take effect on the date of the last signature (“Effective Date”) and shall remain in force until the actual conclusion of the Trial at the Institution, as set forth in the Study Protocol, without prejudice to any changes agreed between the Parties. Notwithstanding the foregoing, this Agreement will come into effect following issuance of formal authorization by the Competent Authority.</p>
<p>7.2 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:</p>	<p>7.2 The Institution reserves the right to withdraw from this Agreement by giving 30 days’ advance written notice to the Sponsor/CRO by registered mail with return receipt or PEC (Posta Elettronica Certificata [Certified e-mail]) in the following cases:</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- insolvenza dei Promotore/CRO, proposizione di concordati anche stragiudiziali con i creditori del Promotore o avvio di procedure esecutive nei confronti del Promotore/CRO. Qualora la situazione sopra indicata riguardi la CRO, il Promotore sarà tenuto a subentrarle e proseguire l’attività, qualora non procuri l’intervento di un’altra CRO, approvata dall’Ente, in sostituzione di quella divenuta insolvente;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- insolvency of the Sponsor/CRO, proposal of arrangements, including out-of-court settlements, with the Sponsor’s creditors or the commencement of enforcement proceedings against the Sponsor/CRO. If the above-mentioned situation concerns the CRO, the Sponsor shall take over and continue the activity if it does not obtain the intervention of another CRO -approved by the Institution -to replace that which became insolvent;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- cessione di tutti o di parte dei beni del Promotore/CRO ai creditori o definizione con gli stessi di un accordo per la moratoria dei debiti.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- assignment of all or part of the Sponsor/CRO’s assets to creditors or execution with creditors of an agreement for a debt moratorium.</li> </ul>
<p>Il preavviso avrà effetto dal momento del ricevimento da parte del Promotore/CRO della comunicazione di cui sopra.</p>	<p>The notice shall take effect upon receipt by the Sponsor/CRO of the aforementioned communication.</p>
<p>7.3 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 giustificati motivi mediante comunicazione scritta inviata a mezzo raccomandata A.R. o PEC, con preavviso di 30</p>	<p>7.3 The Sponsor/CRO, pursuant to Article 1373, paragraph two, of the Italian Civil Code, reserves the right to withdraw from this Agreement at any time for justified cause, by means of written notification with 30 days’ notice submitted to the Institution by registered</p>



<p>giorni. Tale preavviso avrà effetto dal momento del ricevimento da parte dell'Ente di detta comunicazione.</p>	<p>mail with return receipt or PEC. That notice shall take effect upon its receipt by the Institution.</p>
<p>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/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.</p>	<p>If the Sponsor/CRO withdraws, this shall have no effect on the obligations assumed and expenses incurred by the Institution up to the date of the withdrawal notice. In particular, the Sponsor/CRO shall pay to the Institution all the documented and irrevocable expenses that the latter has incurred in order to guarantee the correct and effective conduct of the Trial (<i>where applicable</i>, including the expenses incurred by the Institution for participating-patients), as well as the fees accrued up to that time.</p>
<p>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 Sperimentazione e anche successivamente, se derivanti da o correlati a essa.</p>	<p>In the event of early withdrawal, the Sponsor has the right to receive, as the original owner, all data and any findings, even partial, obtained by the Institution following and during the Trial, if deriving or relating to the same.</p>
<p>7.4 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/CRO corrisponderà all'Ente i rimborsi delle spese e i compensi effettivamente maturati e documentati fino a quel momento.</p>	<p>7.4 Each of the Parties may discontinue the Trial effective immediately, respecting the provisions of Art. 2, paragraph 5, at any time it has valid and documentable reason to believe that continuing the Trial may represent an unacceptable risk for the safety and health of the patients involved. In the case of discontinuation of the Trial, the Sponsor/CRO shall reimburse the Institution for any expenses incurred and pay the fees actually accrued and documented up to that time.</p>
<p>7.5 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.</p>	<p>7.5 It is also hereby understood that early termination of the Agreement shall not entitle one Party to claim compensation from the other party or request further payments to those agreed.</p>
<p>7.6 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</p>	<p>7.6 The effects of this Agreement shall automatically cease pursuant to Art. 1454 of the Italian Civil Code in the event that one of the Parties has not fulfilled one of the main</p>



obblighi previsti dal presente Contratto entro 30 giorni dalla richiesta scritta di adempimento presentata dall'altra parte.	obligations set forth in this Agreement within 30 days from the written request of fulfillment submitted by the other party.
Resta in ogni caso salva l'applicabilità dell'art. 1218 e seguenti del Codice Civile.	In any case, the applicability of Art. 1218 et seq. of the Italian Civil Code shall remain valid.
7.7. 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/CRO eventuali importi già liquidati e relativi ad attività non svolte.	7.7. In the event of termination of this Agreement, not resulting from a breach by the Institution, it shall be entitled to the reimbursement of expenses actually incurred for the Trial prior to receipt of the notice of termination and to a fee for services proportional to the activity performed up to the time of termination. The Institution agrees to return to the Sponsor/CRO any amounts already paid for work that was not performed.
7.8 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.	7.8 In all cases of discontinuation or termination of this Agreement, every precaution shall be taken to ensure the maximum protection of patients already involved, in accordance with the provisions of the Protocol approved by the Ethics Committee, ensuring, where deemed clinically necessary, therapeutic continuity.
<b>Art. 8 - Copertura assicurativa</b>	<b>Art. 8 - Insurance Coverage</b>
8.1 Il Promotore/CRO dichiara di aver stipulato adeguata polizza assicurativa (n. 390-01588223-14013, con la Compagnia HDI Global SE Rappresentanza Generale per l'Italia) 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/CRO represents that it has stipulated a suitable insurance policy (no. 390-01588223-14013, with the Company HDI Global SE General Representation for Italy) for third party civil liability, to cover the risk of any damages caused to patients as a result of participation in the Trial, pursuant to the provisions of the D.M. of 14 July 2009. The insurance policy has been deemed by the Ethics Committee to be compliant with the terms of law and adequately protects the subjects involved in the Clinical 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	8.2 Without prejudice to the provisions of L. No. 24 of 08 March 2017, the insurance coverage provided by the Sponsor is guaranteed



responsabilità civile del Promotore, dell'istituzione sanitaria sede della Sperimentazione, dello Sperimentatore principale, e degli altri Sperimentatori coinvolti presso il Centro dell'Ente.	with respect to the civil liability of the Sponsor, the healthcare institution where the Trial is/will be performed, the Principal Investigator, and the other Investigators involved at the Institution's Site.
8.3 Il Promotore si fa carico delle conseguenze connesse a eventuali inadeguatezze, anche sopravvenute, della copertura assicurativa in argomento rispetto ai requisiti di cui al DM 14 luglio 2009.	8.3 The Sponsor shall bear the consequences related to any inadequacies, including oversights, of the insurance coverage in question with respect to the statutory requirement under DM 14 July 2009.
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 the event that the Sponsor intends to withdraw from the Agreement, it shall guarantee that the Insurance Company ensures in all cases the coverage of subjects already included in the clinical study for the continuation of the Trial pursuant to Art. 2 paragraph III of D.M. of 17 July 2009.
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 Institution must communicate the existence of MEDMAL insurance coverage (both to cover the Institution and the medical staff who administered the drug), pursuant to 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 agrees to disclose the study's results even if they are unfavorable.
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 Etico del riassunto dei risultati della Sperimentazione stessa.	9.2 The Sponsor also assumes the responsibility for preparing the final Clinical Report and promptly sending the summary of the Trial results to the Principal Investigator and the Ethics Committee within the terms set forth by applicable legislation.
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 data deriving from the performance of the Trial and in pursuit of the objectives of the Trial, processed pursuant to Art. 11, and the results of this, are the exclusive property of the Sponsor.



<p>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.</p>	<p>In view of a procedure activated by the Sponsor for the filing of a patent application concerning inventions obtained during the Trial, the Institution and the Principal Investigator undertake to provide all support, including documentary, to this end.</p>
<p>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 nel corso della Sperimentazione, ma a prescindere e indipendentemente dalla sua conduzione e dai suoi obiettivi (<i>sideground knowledge</i>).</p>	<p>9.4 The Parties mutually acknowledge that they shall remain the owners of the industrial and intellectual property rights relating to their own <i>background knowledge</i> as well as their own knowledge developed or obtained during the Trial, regardless of and independent from the conduct of the Trial and its objectives (<i>sideground knowledge</i>).</p>
<p>9.5 Le disposizioni del presente articolo resteranno valide ed efficaci anche dopo la risoluzione o la cessazione degli effetti del presente Contratto.</p>	<p>9.5 The provisions of this article shall remain valid and effective even following the termination of this Agreement or the cessation of its effect.</p>
<p><b>Art. 10 Segretezza e Diffusione dei dati</b></p>	<p><b>Art. 10 – Data Confidentiality and Disclosure</b></p>
<p>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 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.</p>	<p>10.1 By signing this Agreement, the Institution undertakes to keep private and confidential all information of a technical and commercial nature, contained in the documentation and investigational material made available by the Sponsor/CRO and/or developed during the Trial and in pursuit of the objectives of the Trial, which can be classified as "Trade Secrets" pursuant to Art. 98 and 99 of the Industrial Property Code (D. Lgs. No. 30/2005, as amended by D. Lgs. No. 63/2018, transposing the EU Directive 2016/943), adopting all measures (of contractual, technological or physical nature) suitable for their protection, also on behalf of its employees, collaborators, sub-contractors, predecessors or successors-in-title.</p>



<p>Il Promotore/CRO inoltre dichiara e garantisce quanto segue:</p>	<p>The Sponsor/CRO also represents and warrants the following:</p>
<p>(i) i Segreti Commerciali del Promotore/CRO sono stati acquisiti, utilizzati e rivelati lecitamente e non vi sono – per quanto al Promotore e/o alla CRO 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.</p>	<p>(i) the Trade Secrets of the Sponsor/CRO have been acquired, used and disclosed lawfully and there are no known – by the Sponsor and/or CRO – judicial actions, disputes, claims for compensation or indemnification, also filed out of court, of third parties claiming the ownership of such secrets.</p>
<p>(ii) Pertanto, 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.</p>	<p>(ii) Therefore, it shall indemnify and hold harmless the Institution from judicial actions, disputes, claims for compensation or indemnification, including those filed out of court, by third parties claiming the ownership of such secrets.</p>
<p>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.</p>	<p>In turn, by signing this Agreement, the Sponsor/CRO undertakes to keep private and confidential all information of a technical and commercial nature, contained in the documentation and investigational material made available by the Institution which can be classified as “Trade Secrets” pursuant to Art. 98 and 99 of the Industrial Property Code, adopting all measures (contractual, technological or physical) suitable for their protection, also on behalf of its employees, collaborators, contractors, further sub-contractors, predecessors or successors-in-title.</p>
<p>L’Ente inoltre dichiara e garantisce quanto segue:</p>	<p>The Institution also represents and warrants the following:</p>
<p>(i) 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.</p>	<p>(i) the Trade Secrets of the Institution have been acquired, used and disclosed lawfully and there are no known – by the Institution – judicial actions, disputes, claims for compensation or indemnification, also filed out of court, of third parties claiming the ownership of such secrets.</p>
<p>(ii) Pertanto, l’Ente terrà indenne e manleverà il Promotore da azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse</p>	<p>(ii) Therefore, the Institution shall indemnify and hold harmless the Sponsor from judicial actions, disputes, claims for compensation or indemnification, including those filed out of</p>



<p>anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.”</p>	<p>court, by third parties claiming the ownership of such secrets.</p>
<p>10.2 Le Parti sono obbligate all’adeguata e corretta diffusione e pubblicazione dei risultati della Sperimentazione e all’adeguata comunicazione dei risultati della Sperimentazione ai pazienti partecipanti e ai rappresentanti dei pazienti. Il Promotore/CRO, 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>10.2 The Parties are obliged to adequately and correctly disseminate and publish the results of the Trial and to adequately communicate the results of the Trial to participating patients and patient representatives. Pursuant to current legislation, the Sponsor/CRO shall promptly make public, as soon as it is available by all participating Sites, and in any event no later than 12 months from the conclusion of the Trial, the results, even if negative, obtained at the conclusion of the 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, paragraph two, letter c) of the D.M. of 08 February 2013, the Principal Investigator is entitled to disclose and publish, without limitation, the Trial results obtained at the Institution, provided it does so in compliance with current provisions regarding the confidentiality of sensitive data, personal data protection and intellectual property protection and 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/CRO 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/CRO 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</p>	<p>10.3 To ensure that the data was collected properly and the accuracy of data processing operations, the Principal Investigator shall send any document proposed to be presented or published to the Sponsor/CRO at least 60 days prior to such presentation or publication. The Sponsor shall have 60 days from receipt of the manuscript to suggest changes to the Principal Investigator. Should any issues arise regarding the scientific integrity of the document and/or issues pertaining to regulatory, patent or intellectual property protection aspects, the Sponsor/CRO shall review the document together with the Principal Investigator. The Principal Investigator will accept to make the changes suggested by the Sponsor or take into account the suggestions of the Sponsor in the publication or presentation, only if necessary to protect the confidentiality of the information and personal data and the protection of intellectual property, provided that it is not in</p>



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.	contrast with the reliability of the data, with the rights, safety and well-being of the patients.
10.4 Il Promotore/CRO 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.	10.4 The Sponsor/CRO acknowledges that it has no right to request that information contained in the document be deleted and shall not change its content unless such requests and changes are necessary for scientific validity, to preserve data confidentiality, personal data protection and intellectual property protection.
10.5 Il Promotore/CRO, 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.	10.5 In order to submit a patent application, the Sponsor/CRO may ask the Principal Investigator to postpone the publication or presentation of the document for an additional 90 days, if necessary.
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.	The Principal Investigator shall not publish the data from his/her own Site until all the Trial results have been published in full or for at least 12 months following the conclusion of the Trial or its discontinuation or early closure.
Laddove la pubblicazione recante i risultati di una sperimentazione multicentrica ad opera del Promotore, o del terzo da questi designato, non venga effettuata entro 12 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.	If a publication containing the results of a multicentre trial has not been commenced by the Sponsor or by a third party designated by the Sponsor within 12 months ( <i>according to current legislation, at least twelve</i> ) from the end of the multicentre Trial, the Investigator may publish the results obtained at the Institution in accordance with the provisions of this article.
<b>Art. 11 - Protezione dei dati personali</b>	<b>Art. 11 – Personal Data Protection</b>
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	11.1 The Parties in the performance of the activities under this Agreement undertake to process the personal data of which they become for any reason aware of, during the Clinical



<p>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>Trial, in compliance with the objectives referred to in the previous articles and in compliance with the provisions of Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and of the Council of 27 April 2016, as well as the related national legislative and administrative provisions, with their subsequent amendments and/or integrations (hereinafter, collectively, “Data Protection Legislation”).</p>
<p>11.2 I termini utilizzati nel presente articolo, nel Contratto, nella documentazione di informativa e 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>11.2 The terms used in this Article, in the Agreement, in the privacy notice and consent document and any other document used for the purposes of the Clinical Trial shall be understood and used according to the meaning given to them in Exhibit 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 Institution and Sponsor qualify as independent data controllers pursuant to Art. 4 paragraph 17) of the GDPR.</p>
<p>La CRO si qualifica come Responsabile del trattamento, ai sensi dell’art. 28 del RGPD, in riferimento alla titolarità del Promotore.</p>	<p>The CRO qualifies as Data Processor, pursuant to Art. 28 of the GDPR, with reference to the data for which Sponsor is the Data Controller.</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 subjects will be processed: subjects participating in the trial; persons working for the Parties. Such data subjects are informed about the processing related to them through a suitable privacy notice. For the purposes of the Trial, the following types of personal data will be processed: data referred to in Art. 4 No. 1 of the GDPR; data falling within the “special” categories of personal data - and in particular data relating to health and sex life, genetic data - pursuant to Art. 9 of the GDPR. This data will be processed in compliance with the principles of legality, correctness, transparency, adequacy, relevance and necessity referred to in Art. 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</p>	<p>11.5 The Sponsor may send the data to other Sponsor group affiliates or to third parties operating on its behalf, including abroad, to</p>



<p>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>countries outside of the European Union that do not provide the same level of privacy protection guaranteed in Europe. In this case, the Sponsor shall be responsible for the adoption of all measures necessary to guarantee the adequate protection of personal data.</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 coerenza con il presente articolo, dal titolare di riferimento.</p>	<p>11.6 The Parties guarantee that persons authorized by them to process personal data for the purposes of the Trial respect the principles established to protect the right to the protection of personal data and the right to confidentiality, and that persons who have access to personal data are obliged to process such data in compliance with the instructions given, in accordance with this article, by the relevant data controller.</p>
<p>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.</p>	<p>11.7 The Principal Investigator is identified by the Institution as the person authorized for processing pursuant to Art. 29 of the GDPR and as the person designated pursuant to art. 2 quaterdecies of the Code.</p>
<p>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.</p>	<p>11.8 The Principal Investigator, must inform each patient in a clear and complete manner before commencing the Trial (including the related prodromal and screening phases) on the nature, purpose, results, consequences, risks and methods of the processing of personal data; in particular, the patient must be informed that the national and foreign Authorities, as well as the Ethics Committee, will be able to access, as part of monitoring, auditing and control activities of the Trial the personal data, and that they may also oversee, within their respective competences, Monitors and Auditors.</p>
<p>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.</p>	<p>11.9 The Principal Investigator must obtain from the duly informed patient the consent document for participation in the Trial, as well as the data processing consent document. The Institution shall be responsible for filing said document.</p>



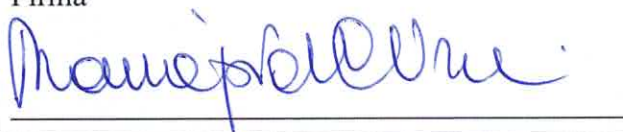


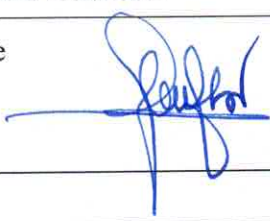
11.10 Qualora una parte accerti una violazione dei dati personali, si impegna a comunicarlo all'altra entro 48 ore dall'accertamento della violazione, ferma restando l'autonomia della stessa nella valutazione della sussistenza delle condizioni e nell'adempimento degli obblighi previsti dagli artt. 33 e 34 del RGPD.	11.10 If a party identifies a personal data breach, it undertakes to notify the other party within 48 hours from the revelation of the breach, notwithstanding the autonomy of the same to evaluate the existence of the conditions and the fulfillment of the obligations set forth in Articles 33 and 34 of the 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 exhibits/addenda, together with the Protocol as an integral part hereof, constitutes 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 Contratto e decorreranno dalla data della loro sottoscrizione, salvo diverso accordo tra le Parti.	12.2 The Agreement may be amended/supplemented solely with the written consent of both Parties. Any changes shall be subject to addendum to this Agreement and shall start from the date of their execution, unless otherwise agreed between the Parties.
<b>Art. 13 - Disciplina anti-corrruzione</b>	<b>Art. 13 Anti-Corruption Legislation</b>
13.1 L'Ente e il Promotore/CRO si impegnano a rispettare la normativa anticorrruzione applicabile in Italia.	13.1 The Institution and the Sponsor/CRO undertake to comply with the applicable anti-corruption legislation 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	13.2 The Sponsor declares that it has adopted measures of vigilance and control in order to respect and implement the provisions of D. Lgs. No. 231 of 08 June 2001, as well as, insofar as applicable and not in contrast with current legislation in Italy, the principles of the United States <i>Foreign Corrupt Practices Act</i> and their subsequent amendments and supplements. The Institution and its clinical and administrative facilities undertake to collaborate in good faith, within the limits established by the aforementioned Italian legislation, with the staff and management of



la piena e corretta attuazione degli obblighi che ne derivano e l'attuazione delle procedure operative a tal fine messe a punto dal Promotore.	the Sponsor, in order to facilitate the integral and correct implementation of the relative obligations and the implementation of operating procedures drafted for this purpose by the Sponsor.
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 Pursuant to and in accordance with Law no. 190 of 06 November 2012 (“Anti-Corruption Law”) as amended, the Institution declares to have adopted the Triennial Plan for the prevention of corruption.
Il Promotore dichiara di aver adottato il proprio Codice etico, di cui è possibile prendere visione alla pagina web <a href="http://www.astrazeneca.com">www.astrazeneca.com</a>	The Sponsor declares that it has adopted its Code of Ethics, which can be viewed on the website <a href="http://www.astrazeneca.com">www.astrazeneca.com</a>
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 Institution and Sponsor mutually undertake to immediately inform the other party of any breach of this article of which it becomes aware and to release all informational details and documentation for due verification.
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 Sponsor may disclose for any legitimate purpose, within the limits of the data processing legislation, the terms of this Agreement or any of its amendments.
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 Any breach of the provisions set out in this Article shall constitute a serious breach of this Agreement pursuant to and in accordance with Article 1456 of the Italian Civil Code, and would damage the relationship of trust between the Parties.
<b>Art. 14 - Trasferimento diritti, cessione del Contratto e sub-appalto</b>	<b>Art. 14 - Transfer of rights, assignment of the Agreement and sub-contract</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 of a fiduciary nature and, therefore, the Parties may not assign or transfer or sub-contract it to third parties without the prior written consent of the other Party.



<p>Ogni Parte acconsente a che l'altra Parte 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.</p>	<p>Each Party agrees that the other Party may assign and/or transfer in whole or in part the rights and obligations directly or indirectly received by signing this Agreement to a successor or to an affiliated company or to third parties, upon acceptance of the assignee of all the terms and conditions of this Agreement. Any transfer of rights in the absence of the aforementioned conditions shall be considered null and void.</p>
<p>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.</p>	<p>14.2 In the event of a change in the Institution's name, an amendment to this Agreement will not be necessary. The Institution shall, however, be required to promptly notify the Sponsor/CRO of such change of name.</p>
<p><b>Art. 15 - Oneri fiscali</b></p>	<p><b>Art. 15 - Fiscal Obligations</b></p>
<p>15.1 Il presente Contratto viene sottoscritto con firma autografa in n. 3 esemplari di cui n. 2 in bollo.</p> <p>Le imposte e tasse inerenti e conseguenti alla stipula del presente Contratto, ivi comprese l'imposta di bollo sull'originale di cui all'art. 2 della Tabella Allegato A – tariffa parte I del DPR n. 642/1972 e l'imposta di registro devono essere versate, nel rispetto della normativa applicabile.</p> <p>Le spese di bollo saranno assolte virtualmente dalla CRO (Imposta di bollo assolta in modo virtuale ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 – autorizzazione n. 71957/2020 – Parexel International srl).</p>	<p>15.1 The Agreement is signed with handwritten signature in 3 copies of which 2 copies with stamp duty.</p> <p>The taxes and fees inherent to and consequent to the execution of this Agreement, including stamp duty on the original version pursuant to Art. 2 of Table Exhibit A – Tariff part I of DPR (Decreto del Presidente della Repubblica [Presidential Decree]) No. 642/1972, and registration tax must be paid in compliance with applicable legislation.</p> <p>Stamp duty shall be paid electronically by CRO (Stamp duty paid electronically ex art. 15 of D.P.R. No. 642 of 1972 – Italian Tax Office authorization no. 71957/2020- Parexel International srl).</p>
<p>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.</p>	<p>15.2 Pursuant to Art. 7 ter of DPR No. 633/1972 and subsequent amendments, the contractual services will be invoiced as VAT exempt, due to lack of territoriality.</p>

<b>Art. 16 Legge regolatrice e Foro competente</b>	<b>Art. 16 Applicable legislation and Court with Jurisdiction</b>
16.1 La normativa applicabile al presente Contratto è quella dello Stato italiano.	16.1 This Agreement is governed by Italian legislation.
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 For any disputes arising in relation to the interpretation, application and execution of this Agreement, the Court of the place of execution of the Agreement shall have exclusive jurisdiction, unless the Parties undertake to make a preliminary attempt to settle it out of court.
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 mutually acknowledge that all parts of this Agreement were agreed and therefore the provisions of Articles 1341 et seq. of the Italian Civil Code shall not apply.
Dublino, li <u>19 Ott 2021</u>	Dublin, on <u>Oct 19<sup>th</sup>, 2021</u>
<b>Per la CRO:</b> <b>Parexel International (IRL) Limited</b>	<b>For CRO:</b> <b>Parexel International (IRL) Limited</b>
Il Rappresentante Autorizzato	The Authorized Representative
Dott.ssa Mariapia Cirenei	Dr. Mariapia Cirenei
Firma 	Signature 
Caserta, li <u>03.11.21</u>	Caserta, on <u>03.11.21</u>
<b>Per l'Ente</b>	<b>For the Institution</b>
Il Direttore Generale	The General Manager
Dott. Gaetano Gubitosa	Dr. Gaetano Gubitosa
Firma 	Signature 



## Allegato A - Programma di arruolamento e dei pagamenti

Pagamento delle sovvenzioni dell'Istituto

**Numero di Protocollo: D6402C00001**

**Titolo del Protocollo: Studio di fase IIb randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo volto a valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità del trattamento orale a base di AZD9977 e dapagliflozin in pazienti affetti da insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) al di sotto del 55% e malattia renale cronica**

### 1. Dati del beneficiario

Beneficiario	Dati del beneficiario
Numero di Protocollo	<b>D6402C00001</b>
Numero del centro	4104
Nome del beneficiario	Azienda Ospedaliera "Sant'Anna e San Sebastiano"
Indirizzo del beneficiario	Via Ferdinando Palasciano snc
Provincia	CE
Comune	CASERTA
CAP	81100
Paese	ITALIA
Recapiti del beneficiario	Via Ferdinando Palasciano snc – 81100 - CASERTA
Numero di telefono del beneficiario	+39 0823 231111 centralino +39 0823 232737 diretto
Indirizzo e-mail per le ricevute	<a href="mailto:ragioneria@ospedale.caserta.it">ragioneria@ospedale.caserta.it</a>
Indirizzo e-mail del referente della Direzione Generale Finanza se diverso da quello sopra indicato	<a href="mailto:gestioneeconomicafinanziaria@ospedalecasertapec.it">gestioneeconomicafinanziaria@ospedalecasertapec.it</a>
Identificativo del fornitore nazionale (NPI)	N/A
Codice fiscale/partita IVA	2201130610
Nome dell'intestatario del conto corrente bancario	Azienda Ospedaliera "Sant'Anna e San Sebastiano"
Numero del conto corrente bancario	00040006504

## Exhibit A – Enrolment and Payment Schedule

Payment of Institution Grants

**Protocol Number: D6402C00001**

**Protocol Title: A Phase 2b, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi Centre Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Oral AZD9977 and Dapagliflozin Treatment in Patients with Heart Failure with Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) Below 55% and Chronic Kidney Disease**

### 1. Payee Details

Payee	Payee Details
Protocol Number	<b>D6402C00001</b>
Site Number	4104
Payee Name	Azienda Ospedaliera "Sant'Anna e San Sebastiano"
Payee Address	Via Ferdinando Palasciano snc
Province	CE
City	CASERTA
Postal Code	81100
Country	ITALY
Payee Contact	Via Ferdinando Palasciano snc – 81100 - CASERTA
Payee Contact Phone Number	+39 0823 231111 switchboard +39 0823 232737 direct line
Remittance E-mail Address	<a href="mailto:ragioneria@ospedale.caserta.it">ragioneria@ospedale.caserta.it</a>
General Finance contact person e-mail address if different from above	<a href="mailto:gestioneeconomicafinanziaria@ospedalecasertapec.it">gestioneeconomicafinanziaria@ospedalecasertapec.it</a>
NPI	N/A
Tax Code/Vat number	2201130610
Bank Account Holder Name	Azienda Ospedaliera "Sant'Anna e San Sebastiano"
Bank Account Number	00040006504



Codice IBAN	IT17B020081490300040006504
Nome dell'istituto di credito	UNICREDIT SPA
Codice dell'istituto di credito	ABI 2008
Codice filiale	CAB 14903
Codice di identificazione bancaria	UNICRITM1N9
Tipo di istituto di credito	BANCARIO

**Al fine di consentire il corretto pagamento, assicurarsi di aver compilato tutti i campi sopra riportati.**

In caso di variazione dei dettagli del beneficiario nel corso dello studio, le Parti convengono che non sarà necessario modificare il presente Contratto, purché l'Ente/lo Sperimentatore comunichi per iscritto alla CRO i dettagli aggiornati del beneficiario al seguente indirizzo e-mail

**InvestigatorPaymentHelpDesk@PAREXEL.com**

. La CRO declina ogni responsabilità per eventuali informazioni inesatte del beneficiario che siano state fornite dall'Ente/dallo Sperimentatore o da un suo rappresentante.

## **2. Arruolamento**

Il presente studio è volto a valutare i pazienti in conformità al Protocollo. Lo Sperimentatore farà quanto in suo potere per arruolare i pazienti nel rispetto dei requisiti previsti dal presente Contratto. Una volta completato l'arruolamento per lo Studio, lo Sperimentatore sarà informato per iscritto e provvederà a interrompere l'arruolamento dei pazienti.

## **3. Costo per paziente:**

Nel Budget allegato è specificato l'importo da corrispondere all'Ente per ogni soggetto che ha completato la procedura. La CRO tratterrà il dieci per cento (10%) del Costo per paziente. Tutti i pagamenti saranno liquidati su base trimestrale mediante bonifico sulla base delle visite completate debitamente verificate e registrate nel sistema di acquisizione elettronica

IBAN (International Bank Account Number)	IT17B020081490300040006504
Bank Name	UNICREDIT SPA
Bank Number	ABI 2008
Bank Branch Number	CAB 14903
Bank Identification Code	UNICRITM1N9
Bank Type	BANKING

**To ensure proper payment please ensure that all fields above are completed.**

In the event that payee details are modified during the course of the study, the Parties agree that no amendments to this Agreement shall be required, provided that Institution/Investigator provides written notification to CRO with revised payee details to the following e-mail address

**InvestigatorPaymentHelpDesk@PAREXEL.com**

CRO accepts no liability for any incorrect payee details provided by the Institution/Investigator or its representative.

## **2. Enrolment**

This study is designed to evaluate patients in accordance with the Protocol. The Investigator will use best efforts to enrol patients in compliance with the requirements set forth in this Agreement. When enrolment is complete for the study, the Investigator will be notified in writing and will dis-continue enrolling patients.

## **3. Cost Per Patient:**

The amount to be paid to the Institution per completed subject is outlined in the attached Budget. CRO will withhold ten (10%) of the Cost Per Patient. All payments will be made on a quarterly basis via electronic wire and will be based on completed visits duly verified and entered in the relevant subject EDC (electronic data capture system).

A.O.R.N.

SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO  
CASERTA

COMITATO ETICO CAMPANIA NORD

Il Referente Qualificato dr. Tommaso Sgueglia



dei dati (Electronic Data Capture, ECD) per il Soggetto interessato.

#### **4. Costi del Centro:**

Il pagamento di altri compensi o spese non comprese nelle Tariffe per soggetto completato (secondo la definizione di cui all'Articolo 3) sarà effettuato in base alle seguenti tariffe:

**MANCATO SUPERAMENTO DELLO SCREENING:** i mancati superamenti dello screening saranno pagati fino a un massimo del 20% del numero complessivo dei Soggetti sottoposti a screening. Il singolo mancato superamento dello screening sarà remunerato su una base per procedura fino a un massimo di € 1.069,08 (importo della visita di Screening). I pagamenti per oltre il 20 % dei mancati superamenti dello screening saranno a discrezione dello SPONSOR. È considerato un mancato superamento dello screening qualsiasi caso in cui il Soggetto firmi il modulo di consenso informato e completi lo screening, ma non soddisfi i criteri di inclusione/criteri di esclusione e non sia randomizzato alla fase di mantenimento. Il pagamento all'Istituto sarà erogato alla ricezione della fattura corrispondente.

**VISITA NON PROGRAMMATA:** si intende una visita del soggetto che non è espressamente stabilita nel Programma delle procedure della sperimentazione del Protocollo, ma che (i) può essere richiesta per la Sperimentazione, come indicato dallo Sperimentatore principale, o (ii) può essere correlata a un evento avverso manifestato durante la Sperimentazione o altrimenti richiesto per la Sperimentazione, come indicato dallo Sperimentatore principale, per la salute e il benessere di un soggetto partecipante alla Sperimentazione. Le visite o le procedure a cui viene sottoposto il paziente che rientrano nello standard di cura e che non sono richieste dal Protocollo non costituiscono visite non programmate ai fini del presente Contratto. Le visite non programmate saranno rimborsate su una base per procedura in conformità alle tariffe stabilite nell'Allegato A di seguito previa revisione e approvazione di qualsiasi

#### **4. Site Fees:**

Payment of other fees or expenses that are not included in the Fees per Completed Subject (as defined in Section 3) will be made according to the following rates:

**SCREENING FAILURE:** Screening failures will be paid up to the amount of 20% of the overall number of screened Subjects. The single screening failure will be remunerated on per procedure basis up to an amount of € 1.069,08 (Screening visit amount). Payments for screening failures over 20% will be at SPONSOR's discretion. A screening failure is considered a Subject who signs the informed consent form and completes screening but fails under inclusion/exclusion criteria and will not be randomized to the maintenance phase. Payment to Institution will be made upon receipt of the corresponding invoice.

**UNSCHEDULED VISIT:** means a Subject visit which is not expressly set forth in the schedule of Trial procedures of the Protocol, but that (i) may be required for the Trial as directed by the Principal Investigator, or (ii) may be related to an adverse event experienced during the Trial or otherwise required for the Trial as directed by the Principal Investigator, for the health and welfare of a Trial subject. Standard of care patient visits or procedures that are not required by the Protocol do not constitute Unscheduled Visits for the purposes of this Agreement. Unscheduled Visits will be reimbursed on a per procedure basis in accordance with the rates set forth in Exhibit A below following review and approval of any information and/or documentation required by Sponsor. Institution/Investigator will endeavor to provide reasonable advance notice to Sponsor or its designee and whenever possible, seek Sponsor's



informazione e/o documentazione richiesta dallo Sponsor. L'Istituto/Lo Sperimentatore si adopererà per fornire un preavviso ragionevole allo Sponsor o al suo designato e, ove possibile, ottenere la previa approvazione da parte dello Sponsor prima che la procedura venga eseguita. Nel caso in cui le tariffe di rimborso per le procedure necessarie dal punto di vista medico non siano incluse nell'Allegato A, l'importo del rimborso per tali procedure sarà esaminato in buona fede dallo Sponsor prima dell'approvazione o della disapprovazione delle spese da parte dello stesso che non dovrà essere irragionevolmente negata o ritardata.

L'Ente invierà le fatture per i Servizi resi e le spese sostenute ai sensi dell'Articolo 4 e tutti i pagamenti saranno liquidati entro quarantacinque (45) giorni dalla data di ricevimento di regolare fattura ai sensi del presente Contratto. I pagamenti saranno effettuati tramite bonifico bancario sul conto corrente sopra indicato.

#### **5. Pagamenti su base proporzionale:**

- 5.1 Il pagamento per i Soggetti che non completano lo Studio potrà essere effettuato all'Ente su base proporzionale. Il pagamento comprenderà soltanto i Soggetti arruolati prima dell'interruzione anticipata dello Studio o della data di ricevimento della notifica avente per oggetto tale interruzione anticipata, a seconda di quale situazione si verifichi per ultima.
- 5.2 Laddove la CRO o lo SPONSOR interrompa lo Studio prima del suo completamento, le spese e i corrispettivi su base proporzionale saranno liquidati nei termini previsti dall'Articolo 3 per ogni visita del Soggetto eseguita prima dell'interruzione anticipata dello Studio o della data di ricezione dell'avviso di tale interruzione

prior approval before the procedure is performed. In the event that reimbursement rates for medically necessary procedures are not included in Exhibit A, the amount of reimbursement for those procedures will be reviewed in good faith by Sponsor prior to Sponsor's approval or disapproval of the expenditures, which shall not unreasonably be withheld or delayed.

Institution shall submit invoices for Services performed and expenses incurred under Section 4, and all payments will be made within forty-five (45) days from the date of receipt of valid invoice in accordance with this Agreement. All payments will be made by electronic wire to the bank account stated above.

#### **5. Pro-Rata Payments:**

- 5.1 Payment for Subjects who do not complete the Study may be made to Institution on a pro rata basis. Payment will include only those Subjects who were enrolled before the early termination of the Study or the date that notice is received of such early termination, whichever is later.
- 5.2 Should CRO or SPONSOR terminate the Study prior to completion, pro-rated expenses and fees shall be paid by the terms set forth in Section 3 for each Subject visit performed before the early termination of the Study or the date notice is received of such early termination, whichever is later.



anticipata, a seconda di quale situazione si verifichi per ultima.

5.3 Laddove vengano sostenuti altri costi non revocabili dall'Ente in conformità all'Articolo 16.4 del Contratto, occorre fornire alla CRO una giustificazione scritta per la sua verifica e approvazione, e il pagamento di tali costi sarà soggetto all'approvazione della CRO o dello SPONSOR.

5.4 In tutti i casi in cui l'Ente abbia ricevuto finanziamenti non maturati, tali fondi dovranno essere restituiti alla CRO entro quarantacinque giorni dal relativo avviso.

#### 6. Soggetti che violano il Protocollo

I pagamenti per i Soggetti partecipanti allo studio che si ritiene abbiano violato il Protocollo potranno essere effettuati per gli importi maturati fino al momento in cui si è verificata la violazione, a discrezione dello SPONSOR e/o della CRO.

#### 7. Fatture

Inviare le fatture originali, correttamente redatte e dettagliate al seguente indirizzo:

##### **Preferibilmente**

Le fatture potranno essere inviate via e-mail all'indirizzo:

[PIILPayablesInvoices@parexel.com](mailto:PIILPayablesInvoices@parexel.com)

PAREXEL International (IRL) Limited  
One Kilmainham Square  
Inchicore Road  
Kilmainham  
Dublino 8  
Irlanda  
Attention: Investigator Payment Office

5.3 If other non-cancelable costs are incurred by Institution in accordance with Section 16.4 of the Agreement, written justification must be provided to CRO for review and approval, and payment of such costs is subject to CRO or SPONSOR's approval.

5.4 In any instance where the Institution has received unearned funds, such funds shall be returned to CRO within forty-five days of notification.

#### 6. Protocol Violators

Payments for Study Subjects who are deemed to have been in violation of the Protocol may be paid up to the point that the violation occurred at the discretion of SPONSOR and/or CRO.

#### 7. Invoices

Please send original, correct and itemized invoices to the following address:

##### **Preferred**

Invoices may be e-mailed to:

[PIILPayablesInvoices@parexel.com](mailto:PIILPayablesInvoices@parexel.com)

PAREXEL International (IRL) Limited  
One Kilmainham Square  
Inchicore Road  
Kilmainham  
Dublin 8  
Ireland  
Attention: Investigator Payment Office

Tutte le fatture dovranno contenere le seguenti informazioni:

- (a) Numero di protocollo
- (b) Numero di fattura
- (c) Data fattura
- (d) Luogo, data e descrizione dei servizi forniti
- (e) Numero di progetto della CRO
- (f) Importo totale dovuto
- (g) Tasso di cambio utilizzato (ove pertinente)
- (h) Nome dello Sperimentatore
- (i) Numero del centro
- (j) Codice identificativo del fornitore nazionale (NPI) dello Sperimentatore
- (k) Nome e indirizzo del beneficiario (indicati nel presente Contratto)
- (l) Indirizzo della CRO riportato sopra
- (m) Data della fornitura

Le fatture e la documentazione associata devono essere private delle informazioni personali dei pazienti (per es. nome, data di nascita, iniziali, ecc.) prima di essere inviate alla CRO.

### **8. Pagamento finale**

Fermo restando quanto precede, il pagamento finale, comprensivo della ritenuta d'acconto menzionata in precedenza, sarà liquidato una volta che:

All invoices must contain the following information:

- (a) Protocol Number
- (b) Invoice Number
- (c) Invoice Date
- (d) Place, Date & Description of Services Provided
- (e) CRO Project Number
- (f) Total amount payable
- (g) Exchange rate used (where applicable)
- (h) Investigator Name
- (i) Site Number
- (j) Investigator National Provider Identification (NPI) Number
- (k) Payee Name and Address (as per this Agreement)
- (l) CRO Address listed above
- (m) Date of Supply

Invoices and associated documentation should be de-identified of patient personal information (e.g. name, date of birth, initials, etc.) prior to being submitted to CRO.

### **8. Final Payment**

Notwithstanding the foregoing, the final payment including the withholding outlined above shall be paid upon the completion of the following activities:



<p>(a) tutte le visite del soggetto previste siano state completate</p> <p>(b) lo SPONSOR abbia ricevuto tutti i dati del Soggetto in formato idoneo per l'analisi</p> <p>(c) tutte le richieste di chiarimento sui dati siano state risolte con soddisfazione dello SPONSOR</p> <p>(d) lo SPONSOR abbia verificato che tutta la documentazione normativa richiesta sia completa</p> <p>(e) l'Istituto abbia restituito tutte le apparecchiature, i farmaci e gli altri materiali richiesti</p> <p>(f) la visita di fine studio sia stata completata</p>	<p>(a) all required Subject visits have been completed</p> <p>(b) SPONSOR has received all Subject data in a format suitable for analysis</p> <p>(c) all data clarification queries have been resolved to SPONSOR's satisfaction</p> <p>(d) SPONSOR has verified that all required regulatory documentation is complete</p> <p>(e) Institution has returned all required equipment, drugs and other material</p> <p>(f) the Study close-out visit has been completed</p>
<p>L'Ente avrà sessanta (60) giorni di tempo dalla ricezione del pagamento finale ai sensi del presente Contratto per identificare eventuali discrepanze e risolvere qualsiasi disputa di pagamento con la CRO.</p>	<p>Institution shall have sixty (60) days from the receipt of the final payment under this Agreement to identify discrepancies and resolve any payment disputes with CRO.</p>
<p>Tutte le fatture relative ai pagamenti correlati allo Studio, come indicato nel presente allegato, devono essere trasmesse alla CRO entro sessanta (60) giorni dalla visita di fine studio presso l'Istituto. Le fatture ricevute dopo questo termine non saranno rimborsate.</p>	<p>All invoices for Study payments, as outlined herein, must be submitted to the CRO within sixty (60) days of the Institution's Study close-out visit. Invoices received after this time will not be reimbursed.</p>
<p><b>9. IMPOSTE</b></p> <p>Tutte le commissioni e spese nel presente Programma sono da intendersi al netto di IVA o di qualsiasi imposta applicabile. Tutti i pagamenti sono soggetti a eventuali ritenute d'acconto, ove richiesto.</p>	<p><b>9. TAX</b></p> <p>All fees and expenses in this Schedule are exclusive of VAT or any applicable tax. All payments are subject to withholding tax as applicable.</p>

## Allegato 1/ Attachment 1

### Tabella con i dettagli del Bilancio dello Studio/ Detailed Study Budget Matrix Table

#### Study Details

<b>Study Code:</b>	250951 _138691_P_High_Rv8	
<b>Short Name:</b>		
<b>Drug / Compound:</b>	AZD9977 and dapagliflozin	
<b>Title:</b>	A Phase 2b, randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, study to evaluate efficacy, safety and tolerability of oral AZD9977 and dapagliflozin treatment in patients with heart failure with left ventricular ejection fraction (LVEF) < 55% and chronic kidney disease	
<b>Budget Type:</b>	Complete	
<b>Phase:</b>	II	
<b>Patient Type:</b>	Outpatient	
<b>Study Type:</b>	Double-Blind	
<b>Study Population Type:</b>		
<b>Single Patient Duration:</b>	22Weeks	
<b>Visits:</b>	11	
<b>Payment Terms:</b>		
<b>Negotiation Currency:</b>	Local	
<b>Indications (1)</b>		
<b>ICD Code</b>	<b>Indication</b>	<b>Primary</b>
428.0 (ICD9)	Congestive Heart Failure (CHF), Congestive Heart Disease, Right Heart Failure	✓

#### Visit Description (11) Italy Sub-Study: All Budgets

Description	Short Name
Screening	SV
Run-in	Run-in
visit 3 Baseline/ Randomisation	V3-BL
visit 4 Day 3	V4-D3
visit 5 Day 8	V5-D8
visit 6 Day 15	V6-D15
visit 7 Day 22	V7-D22
visit 8 Day 43	V8-D43
visit 9 Day 64	V9-D64
visit 10 Day 85	V10-D85
Safety Follow-up	SFU

A.O.R.N.  
 SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO  
 CASERTA  
 COMITATO ETICO CAMPANIA NORD  
 Il Referente Qualificato dr. Tommaso Sgueglia



Procedure	Qty	OH	Budget	SV	Run-in	V3-BL	V4-D3	V5-D8	V6-D15	V7-D22	V8-D43	V9-D64	V10-D85	SFU
Informed consent	1	✓	39,00	39,00										
Inclusion/exclusion criteria	2	✓	36,00	36,00										
Demography & baseline characteristics (smoking history and alcohol consumption included)	1	✓	25,00	25,00										
Physical examination - Brief	4	✓	76,00	76,00									76,00	76,00
Body weight, Height	2,5	✓	25,00	25,00									12,50	12,50
Medical/surgical history	2	✓	40,00	40,00										
Local laboratory blood samples for clinical chemistry including creatinine, potassium, HbA1c and lipids	2	✓	51,00	51,00										
Local laboratory blood samples for haematology	2	✓	26,00	26,00										
Local laboratory urine sample for albumin and creatinine	1	✓	9,00	9,00										
Local laboratory plasma sample for NT proBNP	1	✓	63,00	63,00										
Local RT-PCR test for SARS CoV-2	1	✓	47,00	47,00										
Concomitant Medication	11	✓	20,00	20,00										
Adverse Event review	9	✓	23,00	23,00										
Vital signs (Blood pressure and pulse)	10	✓	33,00	33,00										
Digital 12-lead safety ECG	6	✓	60,00	60,00										
Central laboratory blood samples for clinical chemistry, haematology ,cystatin C	9	✓	13,00	13,00										13,00
Central laboratory blood samples HbA1c, cholesterol and lipids	3	✓	13,00	13,00										13,00
Central laboratory urinalysis	4	✓	10,00	10,00										10,00
Local laboratory serum samples for K+	7	✓	5,00	5,00										5,00
Local laboratory serum samples for creatinine	7	✓	7,00	7,00										7,00
Central laboratory urine samples for albumin, creatinine, Na+, K+, uric acid, urea, osmolality, glucose, and cortisol	7	✓	10,00	10,00										10,00
Central echocardiography	2	✓	612,00	612,00										612,00
Interpretation and Report:Central echocardiography	2	✓	123,00	123,00										123,00
Biimpedance spectroscopy	4	✓	87,00	87,00										87,00
KCCQ	3	✓	16,00	16,00										16,00
KDQOL-36	2	✓	23,00	23,00										23,00
PGIS - HF	3	✓	33,00	33,00										33,00
Predose sample for AZD9977 and dapagliflozin plasma concentrations	4	✓	24,00	24,00										24,00
Blood samples for NT proBNP, aldosterone, renin, ACTH, cortisol, copeptin, and FPG	9	✓	13,00	13,00										13,00
Serum/plasma samples for cardiovascular biomarkers	5	✓	13,00	13,00										13,00
Serum/plasma samples for future exploratory assessment of biomarkers	5	✓	13,00	13,00										13,00
urine samples for future exploratory assessment of biomarkers	5	✓	10,00	10,00										10,00
sample preparation for shipping to central lab	9	✓	14,00	14,00										14,00
urinalysis : local lab	1	✓	13,00	13,00										13,00

Procedures Sub Total (€)

€ 530,00 € 144,00 € 1.303,50 € 188,00 € 285,00 € 344,00 € 198,00 € 162,00 € 1.269,50 € 259,50

Non Procedure	Qty	OH	Budget	SV	Run-in	V3-BL	V4-D3	V5-D8	V6-D15	V7-D22	V8-D43	V9-D64	V10-D85	SFU
Study Coordinator, Simple - Study data entry, Enrollment in RTSM, Randomisation in RTSM, Diary card hand-out, Diary card review,Diary card hand-in	10	✓	53,00	106,00		53,00	53,00	53,00	53,00	53,00	53,00	53,00	53,00	
Pharmacy, Simple - Study treatment dispensation,Study treatment accountability	8	✓	26,00			26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	
PI TIME	10	✓	80,00	160,00		80,00	80,00	80,00	80,00	80,00	80,00	80,00	80,00	
Study Nurse	10	✓	55,00	110,00		55,00	55,00	55,00	55,00	55,00	55,00	55,00	55,00	

**Non Procedures Sub Total (€)** € 376,00 € 0,00 € 214,00 € 214,00 € 214,00 € 214,00 € 214,00 € 214,00 € 214,00 € 214,00 € 214,00 € 214,00 € 214,00 € 214,00 € 0,00

**Overhead (all costs) 18%** € 163,08 € 25,92 € 273,15 € 72,36 € 89,82 € 72,36 € 74,16 € 100,44 € 67,68 € 265,95 € 46,71

**Total Cost Per Visit with Overhead(€)** € 1.069,08 € 169,92 € 1.790,65 € 474,36 € 588,82 € 474,36 € 486,16 € 658,44 € 443,68 € 1.743,45 € 306,21

**Total Cost Per Patient (€)** € 8.205,13

A.O.R.N.  
SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO  
CASERTA  
COMITATO ETICO CAMPANIA NORD  
Referente Qualificato dr. Tommaso Sgueglia



Conditional Procedure	Qty	OH	Budget	SV	Run-in	V3-BL	V4-D3	V5-D8	V6-D15	V7-D22	V8-D43	V9-D64	V10-D85	SFU
Optional postdose samples for AZD9977 and dapagliflozin	4	✓	24,00					96,00						
Optional RNA expression (blood) sample	4	✓	13,00			13,00		13,00					13,00	
Genomics Initiative optional, exploratory genetic sample	1	✓	13,00			13,00								
Genetic consent	1	✓	21,00			21,00								
Physician: Cardiology-Wearable device for assessment of activity, sleep and heart rate variables hand-out (optional)	1	✓	82,00			82,00								
Echocardiography	1	✓	537,00	537,00										
Interpretation and Report: Echocardiography	1	✓	130,00	130,00										
Local LH	1	✓	39,00	39,00										
Local FSH	1	✓	44,00	44,00										

Site Costs	Qty	Budget	SV	Run-in	V3-BL	V4-D3	V5-D8	V6-D15	V7-D22	V8-D43	V9-D64	V10-D85	SFU
Study Start-Up Fee/Site Set-Up Fee	1	1.606,00	1.606,00										
Pharmacy: Set-Up Fee	1	636,00	636,00										
Radiology Set Up Fee	1	495,00	495,00										
Document Storage, Archiving Total Cost	1	996,00	996,00										
<b>Site Costs Sub Total (CPV) (€)</b>			<b>€ 3.733,00</b>	<b>€ 0,00</b>	<b>€ 0,00</b>	<b>€ 0,00</b>	<b>€ 0,00</b>	<b>€ 0,00</b>	<b>€ 0,00</b>	<b>€ 0,00</b>	<b>€ 0,00</b>	<b>€ 0,00</b>	<b>€ 0,00</b>
<b>Total Site Costs (€)</b>			<b>€ 3.733,00</b>										

Allegato B	Exhibit 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 concerning an identified or identifiable natural person (“data subject”); a natural person is one who can be identified, directly or indirectly, with particular reference to an identifier such as a name, identification number, location details, an online identifier or one or more characteristic elements of his/her physical, physiological, genetic, psychological, economic, cultural or social identity;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Trattamento</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, performed with or without the aid of automated processes, applied to personal data or sets of personal data, such as the collection, recording, organization, structuring, storage, adaptation or modification, extraction, consultation, use, communication by transmission, dissemination or any other form of making available, comparing or interconnecting, 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 so that the data can no longer be attributed to a specific data subject without the use of additional information, provided that such additional information is stored separately and subject to technical and organizational measures intended to ensure that such personal data is not attributed to an identified or identifiable natural person;</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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Data Controller</b> - a natural or legal person, public authority, service or other body that, alone or jointly with others, determines the purposes and means of the processing of</li> </ul>



<p>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 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>personal data; when the purposes and means of such processing are determined by legislation of the European Union or Member States, the data controller or specific criteria applicable to the designation thereof may be established by the legislation of the European Union or Member States;</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, service or other body that 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 manifestations of free, specific, informed and unequivocal willingness of the data subject, by which the data subject expresses his/her assent, through an unequivocal affirmation or positive action, that the personal data concerning him/her are processed;</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> - the security breach that accidentally or illegally involves the destruction, loss, alteration, unauthorized disclosure or access to the 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>Health data</b> - personal data relating to the physical or mental health of a natural person, including the provision of health care services, revealing information about his/her 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 inherited or acquired genetic characteristics of a natural person providing unique information on the physiology or health of said natural person, and that results in particular from the analysis of a biological sample of the natural person 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 genetic data characteristic of a natural person can be extracted;</li> </ul>

A.O.P.M.


SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO  
CASERTA

COMITATO ETICO CAMPANIA NORD

Il Referente Qualificato dr. Tommaso Sgueglia



<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>Trial sponsor:</b> a person, company, institution or body that is responsible for initiating, managing and/or financing 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> – Contract research organization to which the Sponsor may entrust a part or all of its duties in relation 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 Trial Monitor identified 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 conducting the verification of the conduct of the Trial, as an integral part of quality assurance, identified by the Sponsor/CRO.</li> </ul>

  
 A.O.R.N.  
 SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO  
 CASERTA  
 COMITATO ETICO CAMPANIA NORD  
 Il Referente Qualificato dr. Tommaso Sgueglia

